



GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

DÜŞÜK AKIMLI SEVOFLURAN VE DESFLURAN ANESTEZİSİNİN HASTANIN İMMÜN SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan KARADAŞLI

HAZİRAN - 2004

**DÜŞÜK AKIMLI SEVOFLURAN VE DESFLURAN ANESTEZİSİNİN
HASTANIN İMMÜN SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Gaziantep Üniversitesi

Dr. Hakan KARADAŞLI

HAZİRAN - 2004

ÖZ

DÜŞÜK AKIMLI SEVOFLURAN VE DESFLURAN ANESTEZİSİNİN HASTANIN İMMÜN SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

KARADAŞLI, Hakan

Uzmanlık Tezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Lütfiye PİRBUDAK

Haziran 2004, 69 sayfa

Çalışmamızın amacı düşük akımlı anestezide sevofluran ve desfluranın immün sistem üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

ASA I-II risk grubunda 20-60 yaşları arasında 50 hasta üzerinde çalışıldı. Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Preoksijenasyon sonrası, propofol (2-2.5 mg/kg), fentanil (1-3 µg/kg) ve vekuronyum (0.1 mg/kg) ile indüksiyon yapıldı. Entübasyondan sonra sevofluran vaporizatörü % 2-2.5, desfluran vaporizatörü %4-6 konsantrasyonuna ayarlanıp 10-15 dakika yüksek akım (1.5 L/dk O₂ + 3 L/dk N₂O) ile denitrojenizasyon yapıldı ve yeterli anestezi derinliği sağlandı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı ve düşük taze gaz akımına geçildi. Hastaların giriş, indüksiyon, insizyon ve insizyon sonrası 5., 10., 15., 30. ve 60. dakika kalp atım hızları, ortalama arter basınçları ve end tidal sevofluran ve desfluran konsantrasyonları kaydedildi. Çalışmaya alınan olgularda anestezi indüksiyonundan 30 dk önce ve indüksiyondan 2 ve 24 saat sonra total lökosit sayımı (WBC), lenfosit sayımı (LY), nötrofil sayımı (NE), total T lenfosit (CD3), total B lenfosit (CD19), yardımcı T lenfosit (CD4), sitotoksik T lenfosit (CD8), NK lenfosit (CD16,56), aktive-T (CD25) lenfosit yüzdeleri CD4/CD8 oranı ve plazma kortizol düzeylerine bakıldı.

Hastaların hemodinamik verileri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik bulunamadı (P>0.05). Gruplar karşılaştırıldığında desfluran grubunda sevofluran grubuna göre indüksiyondan 2 saat sonra lenfosit sayısında anlamlı düşme, 24 saat sonra nötrofil sayısında anlamlı artış olduğu saptandı. CD19, CD3, CD16, CD56 ve CD25 yüzdesi gruplar arasında anlamlı bir değişiklik göstermedi. Desfluran grubunda indüksiyondan 2 saat sonra CD4 yüzdesi ve CD4/CD8 oranında anlamlı düşüş ve CD8 yüzdesinde anlamlı artış saptandı. İndüksiyondan 24 saat sonra CD4 yüzdesi ve CD4/CD8 oranı desfluran grubunda anlamlı artış gösterdi. Sevofluran grubunda CD4, CD8 yüzdesi ve CD4/CD8 oranında bu zamanlarda anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Çalışmamızın sonucunda düşük akımlı anestezi tekniğinde sevofluranın desflurana göre hücrel immün sistem üzerinde olan etkilerinin minimal olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: düşük akımlı anestezi, sevofluran, desfluran, hücrel immün sistem

ABSTRACT

A COMPARISON BETWEEN EFFECTS OF LOW FLOW SEVOFLURANE AND DESFLURANE ANESTHESIA ON THE IMMUNE SYSTEM OF THE PATIENTS

KARADAŞLI, Hakan

Residency thesis, Department of Anesthesiology and Reanimation

Supervisor: Assist. Prof. Lutfiye PIRBUDAK, MD

June 2004, 69 Pages

The aim of our study was to assess the effect of low flow sevoflurane and desflurane anesthesia on the immune system.

50 patients, between 20-60 years of age in the ASA I-II risk group have been taken into the study. No premedication has been applied to the patients. After preoxygenation, induction has been achieved with propofol (2-2.5 mg/kg), fentanyl (1-3 µg/kg) and vecuronium (0.1 mg/kg). After intubation sevoflurane vaporisator has been set to a concentration of 2-2.5 % and desflurane vaporisator a concentration of 4-6% and denitrogenisation was achieved 10-15 min by high-flow (1.5 L/min O₂ + 3 L/min N₂O) and sufficient anesthesia depth has been reached. Patients were randomly separated into two groups and maintenance was supplied with fresh gas flow. Heart rate, mean arterial blood pressures, end-tidal sevoflurane and desflurane concentrations have been recorded at the beginning, induction, incision and 5th, 10th, 15th, 30th and 60th minutes after the incision. Total leucocyte count (WBC), lymphocyte count (LY), neutrophil count (NE), percentages of total T lymphocyte (CD3), total B lymphocyte (CD19), T helper lymphocyte (CD4), cytotoxic T lymphocyte (CD8), NK lymphocyte (CD16,56) active T- lymphocyte (CD25), ratio of CD4/CD8 and plasma cortisol value have been assessed thirty minutes before induction of anesthesia and 2 and 24 hours after induction of anesthesia.

There was no statistically significant difference between the hemodynamic data of the patients. There was a significant decrease in the lymphocyte count 2 hours after the induction of anesthesia in the desflurane group compared with the sevoflurane group. Also there was a significant increase in the neutrophil count 24 hours after the induction of anesthesia in the desflurane group compared with the sevoflurane group. There was no change in the percentages of CD19, CD3, CD16, CD56 and CD25 between the groups. There was a significant decrease in the percentage of CD4 and CD4/CD8 ratio in the desflurane group 2 hours after the induction of anesthesia. Also there was a significant increase in the percentage of CD8 in the desflurane group 2 hours after the induction of anesthesia. There was a significant increase in the percentage of CD4 and CD4/CD8 ratio in the desflurane group 24 hours after the induction of anesthesia. There were no changes in the percentages of CD4, CD8 and ratio of CD4/CD8 at these times in the sevoflurane group.

As a result of our study we conclude that sevoflurane exerts minimal effects on the cellular immune system when compared with desflurane in the technique of low flow anesthesia.

Key words: low flow anesthesia, sevoflurane, desflurane, cellular immune system

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve her zaman destek olan değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Ünsal ÖNER'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarımda bana destek ve yardımcı olan tez danışmanı hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Lütfiye PİRBUDAK'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana emekleri geçen ve yardımları olan hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum bütün asistan arkadaşlarıma ve diğer mesai arkadaşlarıma da sevgilerimi sunarım. Pediatri kliniği sorumlusu hocama ve pediatrik hematoloji laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu süre zarfında bana her yönüyle destek olan aileme, eşime ve biricik oğlum Kutay'a sevgilerimi sunarım.

Dr. Hakan KARADAŞLI

İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	I
ABSTRACT	II
ÖNSÖZ.....	IV
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DÜŞÜK AKIMLI ANESTEZİ	3
2.2. SEVOFLURAN	15
2.3. DESFLURAN	17
2.4. İMMÜN SİSTEM	20
2.5. İMMÜN SİSTEMİN NÖROENDOKRİN SİSTEM İLE İLİŞKİSİ	32
2.6. ANESTEZİNİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ.....	34
2.7. İMMÜN YANIT	35
3. MATERYAL VE METOD	37
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR.....	62

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
AIDS	: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
APC	: Antijen sunan hücre
ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Derneği
CABG	: Koroner arter bypass cerrahisi
CD	: Clusters of differentiation
CPB	: Kardiyopulmoner bypass
CRH	: Kortikotropin salıverici hormon
CSF	: Koloni stimüle edici faktör
DAB	: Diastolik arter basıncı
EKG	: Elektrokardiyografi
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
KAH	: Kalp atım hızı
MAC	: Minimum alveolar konsantrasyon
MHC	: Majör doku uyum kompleksi
NK	: Doğal öldürücü
OAB	: Ortalama arter basıncı
PaCO ₂	: Arteryel parsiyel karbondioksit basıncı
PETCO ₂	: End tidal karbondioksit basıncı
PMN	: Polimorfonükleer
RES	: Retiküloendotelial sistemi
SAB	: Sistolik arter basıncı
SpO ₂	: Periferik oksijen satürasyonu
TCR	: T hücre yüzey reseptörü
TNF	: Tümör nekroz faktör
TC	: Sitotoksik T lenfosit
TH	: Yardımcı T lenfosit

TABLO LİSTESİ

TABLO 1. Düşük akımlı anestezi	4
TABLO 2. Grupların demografik verileri	41
TABLO 3. Grupların operasyon ve anestezi süreleri ve operasyondaki kan kaybı miktarları	42
TABLO 4. Grupların hemodinamik verileri ve end-tidal sevofluran ve desfluran konsantrasyonları	43
TABLO 5. Total lökosit, nötrofil, lenfosit ve kortizol değerleri	45
TABLO 6. Grupların total T ve B lenfosit, T lenfosit subpopulasyonları, NK lenfosit ve CD4/CD8 oranları	48

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. Beyaz seri kan hücrelerinin gelişim evreleri	21
ŞEKİL 2. T hücrelerinin timusta gelişim evreleri	24
ŞEKİL 3. İnsan T lenfositlerinde bulunan majör reseptörler	27
ŞEKİL 4. CD4 subgruplarının etki mekanizması	28
ŞEKİL 5. Total lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri	44
ŞEKİL 6. Grupların kortizol değerleri	46
ŞEKİL 7. Grupların CD19 değerleri	47
ŞEKİL 8. Grupların CD3 değerleri	47
ŞEKİL 9. Grupların CD4 değerleri	49
ŞEKİL 10. Grupların CD8 değerleri	49
ŞEKİL 11. Grupların CD4/CD8 değerleri	50
ŞEKİL 12. Grupların CD16 ve CD56 (Doğal öldürücü lenfosit) değerleri	51
ŞEKİL 13. Grupların CD25 değerleri	52

GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif dönemde görülen yüksek enfeksiyon sıklığı araştırmacıları birçok konuların yanında anestezi ve cerrahinin immün sistem fonksiyonları üzerine olan etkilerini de araştırmaya yöneltmiştir. Günümüzde immünoloji alanındaki gelişmeler, immün sistemin kansere karşı koruyucu etkisinin anlaşılması ve kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi immün sistemi etkileyen hastalıklarda görülen artış ilgiyi daha da artırmıştır. Yapılan çalışmalarda postoperatif dönemde görülen immünsüpresyondan cerrahi kaynaklı stresin sorumlu olabileceği öne sürülmesine karşın bazı *in vitro* çalışmalarda anestezi ajanlarının da etkisi olduğu bildirilmiştir (1, 2).

İmmün sistemin cerrahi girişimler ve anesteziden etkilendiği bilinmektedir. İntraoperatif hormonal ve metabolik cevapların önlenmesi ile postoperatif morbidite ve mortalitenin azalacağı birçok araştırıcı tarafından bildirilmiştir (3, 4). Cerrahi ve anestezide endokrin ve metabolik stres yanıtları; kortizol, ADH (antidiüretik hormon), β -endorfin, laktat, katekolaminler, glukoz, diğer hormon ve metabolitlerin plazma konsantrasyonlarında artış olarak ortaya çıkar. Ancak postoperatif dönemde görülen enfeksiyonların insidansında artış, enfeksiyon tedavisinin uzaması ve yara iyileşmesinde gecikmenin altında immün sistemin baskılanmasının rolünün olduğu bilinmektedir. Hormonal yanıtlar hem enflamatuvar hem de immün mekanizmaları deprese edebilirken, aşırı protein katabolizması doku iyileşmesini bozabilir. Bu durum travmanın şiddeti ile beraber stres hormonlarındaki artış, vücut düzeyini ilgilendiren prosedürlere göre major abdominal cerrahiler sırasında çok daha fazladır (5).

Hücrel immünitinin efektör hücreleri, CD8+ yüzey belirtecini taşıyan sitotoksik T lenfositler ve CD4+ yüzey belirtecini taşıyan yardımcı T lenfositlerdir. B lenfositler antikor yapmak üzere özelleşen immün sistem hücreleridir ve CD19+ belirteci ile tanınır. Doğal öldürücü (NK) hücreler, direkt hücre sitotoksitesinde rol oynayan ve granülleri olan lenfositlerdir.

Hücre fenotipi CD2+CD3- olan NK hücrelerini tanımlamakta CD16 ve CD56 molekülleri ve aktive T lenfositlerini tanımlamakta CD25 yüzey belirtecinin günümüzde kullanıldığı bilinmektedir (6).

Günümüzde kullanılan volatil anestezi ajanlarının hemodinamik, endokrin ve hematolojik parametreler üzerinde etkileri bilinmektedir (3, 4). Aynı zamanda immün sistem üzerine de muhtelif ajanların ve dozlarının da değişik derecelerde etkileri olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7). Ayrıca bu ajanların humoral immün sistem üzerinde etkileri minimal olmakla birlikte hücrel immüniteyi baskıladığı gösterilen çalışmalar bulunmaktadır (1, 2, 4, 8, 9).

Sevofluran ve desfluran gibi yeni geliştirilen volatil anestezi ajanlarla artan ilaç maliyetleri, ekolojik dengenin korunması üzerine yapılan çalışmalar, yüksek teknolojik yapıya sahip anestezi cihazlarının geliştirilmesi ve bu ajanların olumlu farmakolojik özellikleri ve kolay uygulanabilir vaporezör özellikleri nedeniyle azaltılmış taze gaz akımlı anestezi yönteminin güncelleşmesine yol açmıştır.

Sevofluranın hücrel immüniteyi diğer volatil anestezi ajanlara göre en az baskıladığı belirtilmektedir (10). Yeni olan desfluranın immün sistem üzerine olan etkisi tam olarak araştırılmamıştır.

Çalışmamızda, volatil anestezi ajanı olan sevofluran ve desfluranın hücrel immünite üzerine olan etkilerinin araştırılması planlandı.

Amacımız yeni kullanıma giren volatil anestezi ajanlardan desfluran ve sevofluranın düşük akımlı anestezi tekniğinde kullanımında immün sistem üzerine olan etkilerini araştırmak ve karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1.DÜŞÜK AKIMLI ANESTEZİ

Azaltılmış taze gaz akımlı anestezi; taze gaz akımının dakika solunum volümünden daha düşük olduğu anestezi yöntemidir. Buna uygun olarak geri solutma volümü yüksek ve atık gaz akımı düşüktür. Akım, dakika solunum volümü ile hastanın gerçekte kullandığı volüm arasındaki değere göre ayarlanabilir. Düşük akımlı anestezi 1.0 L/dk, minimal akımlı anestezi 0.5 L/dk taze gaz akımıyla çalışılmaktadır.

Ayrıca düşük akımlı anestezi yarı kapalı bir sistem ile uygulanan ve geri solutulan ekspirasyon havasının en az % 50'sinin kullanıldığı anestezi yöntemi olarak tanımlanabilir. Düşük akımlı anestezi 1.0 L/dk taze gaz akımıyla çalışılmaktadır. Düşük akımlı anestezi 0.5 L/dk taze gaz akımıyla çalışılmaktadır. Ayrıca düşük akımlı anestezi yarı kapalı bir sistem ile uygulanan ve geri solutulan ekspirasyon havasının en az % 50'sinin kullanıldığı anestezi yöntemi olarak tanımlanabilir. Düşük akımlı anestezi 1.0 L/dk taze gaz akımıyla çalışılmaktadır. Düşük akımlı anestezi 0.5 L/dk taze gaz akımıyla çalışılmaktadır. 1850'lerde John Snow yeniden solutmalı bir devrede kloroform ve eter kullanmış potasyum hidroksit (KOH) ile karbondioksit (CO₂) absorpsiyonunu gerçekleştirmiştir. 1909'da Benedict kapalı devrede soda-lime ve spirometre kullanmıştır. 1924'de Waters granüle soda-lime'li kapalı "to-and-fro" sistem konusunda klasik açıklamalarını yayınlamış ve kapalı anestezi sistemlerinin popülaritesinde büyük bir artış sağlamıştır.

Anestezi cihazından halka sistemine giren taze gaz akımının 1 L/dk ile sınırlanmış olduğu bu anestezi tekniği 1952'de Foldes ve ark. tarafından 10.000 anestezi uygulamasından sonra tanımlanmıştır, ancak hipoksi olasılığı neden gösterilerek bu çalışma o tarihlerde anestezi dergilerinde yayına kabul edilmediği için ilk kez Annals of Surgery dergisinde yayınlanmıştır (11). Aslında taze gaz girişi standart olarak 0.5 L/dk oksijen (O₂) + 0.5 L/dk azotprotoksit (N₂O) verildiğinde bu gaz karışımında ortalama

O₂ konsantrasyonu % 30±5'e ulaşmakta ve hiçbir zaman bu oran % 20'nin altına düşmemektedir.

1985'de Foldes ve Duncalf (12) biraz daha farklı bir yaklaşım önermiştir. Buna göre yeterli denitrojenizasyonun sağlanabilmesi için akımı azaltmadan önce başlangıçta 10 dk süre ile yüksek taze gaz akımı (2L/dk O₂ + 3L/dk N₂O) uygulanmasını ve daha sonra düşük akıma geçilmesini bildirmişlerdir. Konsantrasyonda hızlı değişiklik yapmak gerektiğinde, taze gaz akımı artırılmalıdır. Geri solutmalı olmayan sistemlere göre daha karmaşık teknik yapısı olan bu sistemlerin geliştirilmesine yol açan nedenlerin başında pahalı ve zor bulunan volatil anestezi ajanlarının azaltılmış taze gaz akımlı anestezide kullanılarak maliyeti azaltmak gelmektedir.

Günümüzde kullanılan modern anestezi cihazları göz önünde bulundurulduğunda, taze gaz girişi 2 L/dk altında olacak şekilde hastaya verildiğinde, hasta tarafından geri solutulan ekspirasyon havasının genelde % 50'si yeniden kullanılmaktadır. Azaltılmış taze gaz akımlı anestezi yöntemleri, seçilen taze gaz akımına veya geri solutulan gaz oranına göre sınıflandırıldığında düşük akımlı anesteziyi Tablo 1'de olduğu gibi özetleyebiliriz.

Tablo 1: Düşük akımlı anestezi

Taze gaz akımı	Sabit, 1.0 L/dk
Taze gaz bileşimi	% 50 O ₂ , % 50 N ₂ O
Geri soluma	Kısmen
Gaz fazlalığı	Var
Anestezi gaz bileşimi	Anestezi süresince değişken
Karakteristik	Yarı kapalı sistem ile uygulanır

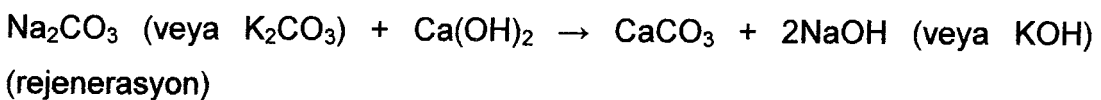
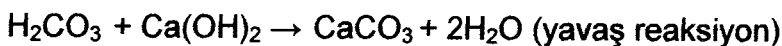
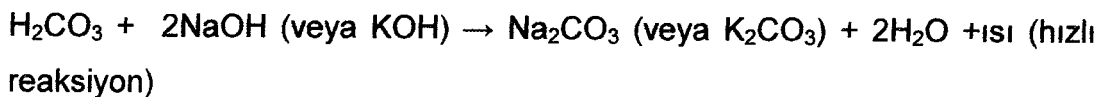
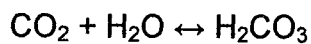
Geri solutmalı sistemlere has ve onların tanınmasını sağlayan teknik yapıları CO₂ absorbe eden bölümlerinin olmasıdır.

Karbodioksit absorpsiyonu:

Ekspire edilen gazların içindeki CO₂, alkali metal ve alkali toprak metal hidroksitleri karışımından oluşan granüller ile kimyasal olarak bağlanır. Bu

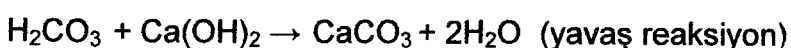
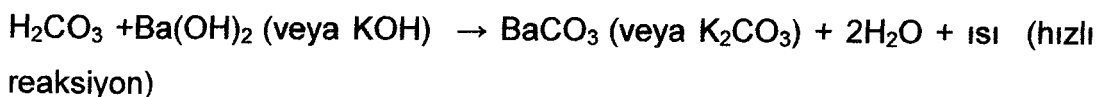
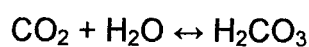
absorban, yeniden-solutmalı sisteme eklenen bir kanister içindedir. Dört çeşit absorban bulunmaktadır. Bunlar içinde en çok kullanılan iki absorban, soda lime ve baralaym'dır. CO₂ ortamdan kimyasal tepkimeler sonucu su (H₂O) ve karbonik aside (H₂CO₃) indirgenir ve ortamdan ayrılır. Absorban, H₂CO₃'ü nötralize eden hidroksit tuzları içerir. Kimyasal tepkime sonucu ısı, H₂O ve kalsiyum karbonat (CaCO₃) açığa çıkar (13). Kimyasal tepkimeyi başlatmak için ortamda H₂O bulunması gereklidir. Absorbanlar 2-5 mm boyutlu düzensiz şekilli granüller veya sıkıştırılmış küçük granüller halindedir. Absorbanların çoğu, renk değiştirerek tükenmeyi gösteren bir indikatör içerir. En sık kullanılan indikatör etil viole olup tepkime sonrasında mor renge dönüşür.

Soda lime; % 1-4 sodyumhidroksit (NaOH), % 1-4 potasyumhidroksit (KOH), %75-85 kalsiyumhidroksit [Ca(OH)₂] ve % 14-18 H₂O ve sertlik vermek ve toz oluşmasını önlemek için % 0.02 silikat içerir. Porlu granüller halinde bulunan soda lime yapısı itibariyle geniş absorpsiyon kapasitesine sahiptir. Soda lime'nin 100 gramı kimyasal tepkimeler sonucu 27 litre CO₂ absorbe edebilir. Soda lime ile görülen kimyasal tepkime aşağıdaki gibi gerçekleşmektedir:



Bu tepkime sırasında 1 mol CO₂ absorpsiyonu ile 13,7 kcal ısı ve 1 mol H₂O açığa çıkar (14).

Baralaym; % 20 Ba(OH)₂, % 65 Ca(OH)₂, % 1-4 KOH ve % 15 H₂O içerir. 100 gram baralaym 27 litre CO₂ absorbe edebilir. Pembe renkli olup tepkimeler sonrasında mor renge döner. Kimyasal tepkime basamaklarını şöyle özetleyebiliriz:



$BaCO_3$ (veya K_2CO_3) + $Ca(OH)_2 \rightarrow CaCO_3 + Ba(OH)_2$ (veya KOH)
(rejenerasyon)

Geri Solutmalı sistemlerin avantajları:

Anestezi gazları daha nemli ve sıcak kalır (15). Hastaya solutulan gazların daha iyi klimatize edilmesiyle solunum yollarındaki fonksiyonel ve anatomik bütünlüğün bozulmamasının yanı sıra, sıvı ve ısı kaybı önlenmektedir. En uygun koşullarda bile yeterli nemliliğin sağlanabilmesi, ancak 1L/dk ya da daha az taze gaz akımları ile olasıdır. Ancak, optimal değerler 30-60 dakikalık bir dönemden sonra elde edilmektedir. Gazların ısıtılması, vücut ısısının korunmasında ve postoperatif hipotermiyi önlemede de yararlı olmaktadır (16, 17).

Anestezik ajanların tüketiminin azalması nedeniyle, anestezi gazları için yapılan harcamalar belirgin olarak azaltılabilmektedir. Taze gaz akımı sürekli olarak düşük tutulduğunda, anestezinin süresine, sıklığına ve çeşitine bağlı olarak % 60-75 tasarruf sağlanabilmektedir (16, 18).

Kullanılmamış olan, artan gaz miktarı azalmış olduğu için uzun süren anestezilerde anestezi gaz atığı % 70-90 düşmektedir. Dolayısıyla atmosferik kirlenme daha az olmakta, bunun sonucunda ameliyathane personelinin sağlık ile ilgili riskleri azalmaktadır (19).

Hastanın daha yakından izlenme zorunluluğu olması nedeniyle anestezi uygulamaları sırasında oluşabilecek komplikasyonların erken tanınması ve dolayısıyla hasta yönünden anestezi güvenliğinin artmasıdır.

Geri solutmasız sistemlerin avantaj ve dezavantajları:

Geri solutmasız sistemler yeniden solutma olmaksızın tasarlanmıştır. Bu sistemlerin temel özelliği, ekspire edilen CO_2 absorpsiyonu yönünden hiçbir amaç güdülmemiş olmasıdır. Anestezi altındaki bir hastanın ekspire ettiği gaz karışımındaki anestezik ajanların ve gazların tümünün ya da CO_2 içeren alveol gazının sistemden uzaklaştırılarak atmosfere atılması ve sistemin yeniden taze gaz karışımı ile doldurulması amaçlanmıştır. Bu sistemlerin üstünlüğü, teknik yapının çok basit olmasıdır. En elverişsiz koşullarda bile kullanım kolaylığı ve güvenilirliği vardır. Anestezik gaz bileşimi anesteziist tarafından bilinen taze gazın bileşimi ile aynıdır ve taze gaz

bileşiminde yapılan her değişiklik anında solutma sistemindeki gazın bileşimine yansdığı için denetlenebilirlik en üst düzeydedir (13).

Dezavantajları; tüketimin aşırı derecede fazla ve gerçekte kullanılan miktarın az olması nedeniyle anestezi gaz ve buharının maliyetinin yüksek olması, çalışma ortamı ve atmosferde yoğun hava kirliliğine yol açması ve anestezi gazın ısıtılma ve nemlendirme işlevinin bulunmamasıdır. Yeniden solutmasız sistemlerin bu olumsuzlukları teknik yapılarından kaynaklanmaktadır.

Günümüz standartlarına göre, güvenli şekilde kapalı sistemle anestezi uygulanabilmesi için teknik gereksinimleri şöyle özetleyebiliriz (20):

- Solutma sistemi ve anestezi ventilatörünün gaz sızdırmazlık yönünden yüksek nitelikte olması,
- N_2O , hava ve O_2 için düşük akımlarda kesin bir doğrulukla çalışan akım denetim sistemleri,
- Volatil anestezi için en düşük taze gaz akımlarında bile kesin bir doğrulukla çalışan doz ayar sistemleri,
- Akım kompanzasyon özelliği sayesinde taze gaz akımından bağımsız çalışan bir anestezi ventilatörü,
- Anestezi gaz bileşimini sürekli ölçme ve izlemeye yönelik cihazlar gerekir.

Bu gereksinimler, yalnızca yeni kuşak anestezi makineleri tarafından doyurucu düzeyde karşılanmaktadır.

Düşük akımlı anestezi uygulamaları için anestezi cihazının hazırlanması:

Günlük kullanımından sonra anestezi sisteminin tüm demonte edilebilen parçaları, özellikle inspirasyon ve ekspirasyon ventilleri, solutma sistemi ve ventilatör arasındaki bağlantı hortumları ve solutma balonu çıkarılmalı ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda ayrılmalı, temizlenmeli, dezenfekte veya sterilize edilmelidir. Çift kanisterli CO_2 absorberi kullanılıyorsa, devreye yakın olan kanister tüketilmiş olduğunda ve rutin olarak rengi değişmemiş olsa da her hafta değiştirilmelidir. Kontrol için kanisterin üzerine değiştirildiği tarihin yazılmasında yarar vardır (11).

Hasta güvenliği yönünden gerekli monitörizasyon (11, 21):

Hastalarda rutin monitörizasyona (elektrokardiyografi, periferik oksijen saturasyonu, sistolik ve diastolik arteriyel basınç) ilaveten yapılması zorunlu olan monitörizasyon takibi şöyle olmalıdır:

a) İnciriyumdaki O₂ konsantrasyon takibi:

Bütün azaltılmış taze gaz akımlı anestezi uygulamalarında sürekli izlenmesi gerekir. Alt alarm sınırının % 28-30'a ayarlanmasıyla oksijen konsantrasyonu düşüklüğü erken fark edilir.

b) Solutma basıncı ve volümünün takibi:

Solutma devresinin yeterli miktarda gazla dolu olmasının izlenmesi zorunludur. Pik basınç ve dakika volümünün takibi ile bu sağlanmaktadır. Alarm sınırları istenilen değerlerin biraz altında tutulmalıdır. Taze gaz akımı çok az ve sistemin tam dolu olmaması alarmı devreye sokacaktır.

c) Anestezik ajan konsantrasyonu takibi:

Taze gaz akımı 1 L/dk altındaki değerlerde ise, solutma sistemindeki anestezik madde konsantrasyonunun takibi zorunludur. Bu akımda devrede yüksek anestezik konsantrasyonla çalışılmaktadır ve yüksek taze gaz akımına geçildiğinde vaporizatör ayarı düşürülmediğinde, aşırı doz uygulaması olmaması için alarm devreye girecektir. Ayrıca ajan miktarının takibi doz ayarlamasında da kolaylık sağlayacaktır.

d) CO₂ konsantrasyonu takibi:

Düşük akımlı anestezi uygulamalarında CO₂'i ortamdan uzaklaştırmak için absorbanının yükü daha fazladır. Taze gaz akımı 0.5 L/dk'ya düşüldüğünde absorbanın kullanımı 4 kat artmaktadır. Hergün değiştirilen absorber kullanılmıyorsa inspiratuvar ve ekspiratuvar CO₂ konsantrasyonu takibi zorunludur.

Elektrokardiyografi (EKG), vücut ısısı, kan basıncı ve pulsoksimetri monitörizasyonu hasta güvenliği açısından çok anlamlı olsa da düşük akımlı anestezi uygulamalarında güvenliği artırıcı özel bir yeri olduğu söylenemez.

Düşük akımlı anestezi tekniklerinin kontrendikasyonları (11, 22):

Mutlak kontrendikasyonlar:

Her volatil anestezik ajan ile düşük akımlı anestezi uygulanması mümkün değildir. Tehlikeli ya da zehirli gazların sistemden sürekli uzaklaştırılması gereken ya da hastaya özgü gaz alımının aşırı derecede

yüksek olması beklenen aşağıdaki özel durumlarda düşük akımlı anestezi teknikleri uygulanmamalıdır:

- Duman ya da gaz zehirlenmesi
- Malign hipertermi
- Septisemi.

Yeniden-solutmalı tekniklerin genel anlamdaki mutlak kontrendikasyonları ise araç-gerecin hasta güvenliğine yönelik temel gereksinimleri karşılamadığı aşağıdaki durumlar:

- Sodalime tükenmesi
- Oksijen monitörü yetersizliği
- Anestezik ajan monitörü yetersizliği gibi durumlar mutlak kontrendikasyonlardır.

Göreceli kontrendikasyonlar:

10-15 dakikadan kısa süren inhalasyon anesteziinde taze gaz akımının düşürülmesi uygun değildir. Çünkü, özellikle N₂O kullanımı ile aşağıdaki risklerde artış olur:

- Yetersiz denitrojenizasyon
- Yetersiz anestezi derinliği
- Gaz hacmi eksikliği

Kullanılan araç-gereç teknik önkoşulları karşılamıyorsa; taze gaz akımını düşürmek zor, hatta olanaksız hale gelebilir. Teknik önkoşulların sağlanamamasına bağlı göreceli kontrendikasyonlar:

- Solutma sistemi ya da ventilatörün gaz sızdırmazlığının yeterli olmaması
- Gaz akım ayarlarının düşük akım aralıklarında duyarlı yapılamaması
- Yüz maskesi ile anestezi uygulaması
- Rijid bronkoskopi işlemi
- Yeniden-solutmasız sistemlerin kullanımı
- Akut bronkospazmlı hastalarda, gaz rezervuarı bulunmayan ve körüğün ekspiratuvar dolumlu ek bir güçle desteklemediği anestezi makineleri kullanımı.

Olası tehlikeli eser gaz birikimi riskinde bir artış varsa, sürekli yıkama etkisini güvence altına almak için taze gaz akımı en az 1 L/dk olmalıdır. Aşırı derecede düşük taze gaz akımı kullanımına yönelik kontrendikasyonlar:

- Dekompanze diabetes mellitus
- Uzun süreli açlık durumu
- Kronik alkoliklerde anestezi uygulaması
- Akut alkol zehirlenmesi olan hastalarda anestezi uygulaması
- Bölgesel kanlanması ileri derecede azalmış ve yoğun transfüzyon yapılan aşırı sigara içicisi hastalar
- Kalsiyumhidroksit-laym ya da PhysioFlex gibi pervane ile çalışan bir anestezi makinesi kullanılmadıkça, 3 saatten daha uzun süren olgularda halotan yada sevofluran kullanımı.

Desfluran ve sevofluran ile düşük akımlı anestezi uygulaması:

Desfluran ve sevofluranın diğer volatil anestezi ajanlarından en önemli farkı kandaki çözünürlüklerinin düşük olmasıdır. Bu nedenle bu iki ajanın alınımı ve atılımı hızlı, indüksiyon ve derlenme süreleri kısadır. Desfluranın anestezi gücü diğerlerine göre belirgin olarak azdır ve MAC değeri yaşa bağımlı olarak % 4-8 arasında değişmektedir. Sevofluranın anestezi gücü enflurana benzer olarak biraz daha az olup MAC değeri yaklaşık % 2-2.5 volümdür.

Desfluranın karaciğerde metabolize olma oranı % 0.02 iken, sevofluranın metabolize olma oranı % 3-7 arası olup aradaki fark önemlidir. Sevofluranın karaciğerden metabolize olması sonucu oluşan serum florid konsantrasyonları böbrek fonksiyon bozukluklarına yol açmamaktadır (23, 24). Sevofluran anesteziinde hemodinamik stabilite sağlanabilirken yüksek desfluran konsantrasyonlarında (> 1.5 MAC) kan basıncı ve kalp hızında belirgin artışlar meydana gelebilir. Desfluranın irrite edici bir kokusunun olması, indüksiyonda tek başına kullanılmasını imkansız hale getirirken, sevofluran tek başına inhalasyon anesteziinde indüksiyonunda uygulanabilir (11, 25).

Düşük taze gaz akımlı anestezide sevofluran kullanımı:

- Çözünürlüğün düşük olması nedeniyle yüksek akımlı başlangıç dönemi 10 dakika tutulmalıdır. Bu dönemde vaporizatör % 2.5 ayarlanırsa hastaların çoğunda ekspiratuvar konsantrasyonlar 0.8 MAC'a ulaşır.
- Akım 1 L/dk'ya düşürüldüğünde vaporizatördeki ayar % 3,0'e ayarlanırsa, ekspiryumdaki sevofluran konsantrasyonunda çok hafif azalma olur.

Düşük taze gaz akımlı anestezide desfluran kullanımı:

- Çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle anestezinin başlangıç döneminde 10 dakikalık yüksek taze gaz akımı gereklidir (11). Başlangıç süresinin kısaltılması volüm dengesizlikleri ve yetersiz denitrojenizasyon riski nedeniyle önerilmemektedir. Denitrojenizasyon; anestezinin başlangıç döneminde 6-8 dakika 4-5 L/dk taze gaz girişi ile (% 33 O₂+% 66 N₂O) nitrojenin ortamdaki uzaklaştırılması işlemidir. Bu işlemden 10 dakika sonra istenen O₂ ve N₂O konsantrasyonu sağlanabilmektedir.
- İnspiryumda hedeflenen desfluran konsantrasyonu için akım 1 L/dk'ya düşürüldüğünde, vaporizatör ayarında değişikliğe gerek yoktur.
- Çözünürlüğünün düşük olması ve geniş bir doz aralığında ayarlanabilen vaporizatöründen yüksek verim alınabilmesi nedeniyle desfluran düşük taze gaz akımlı anestezide uygulamaları için çok uygun olduğu bildirilmiştir (26, 27).

Sevofluran ve desfluranın CO₂ absorbanı ile etkileşimi:

Her iki ajanda CO₂ absorbanı ile reaksiyona girmektedir ve anestezide devresinde desfluran ile karbonmonoksit (CO), sevofluran ile compound A (olefin) oluşmaktadır. Desfluran, enfluran ya da izoflurana göre tam kuru soda lime ile çok daha fazla etkileşir ve CO oluşturur. CO oluşumunu önlemek için absorbanın kurumaması için gerekli tedbirleri almak gerekir. Böylece desfluranın CO'ye parçalanması önlenecektir. Desfluran baralaym ile etkileştiğinde soda lime'e göre daha fazla CO açığa çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca ısının artması ve yüksek konsantrasyonda kullanılmasıyla bu durum daha fazla görülmektedir (28). Compound A oluşma riskini en aza indirmek için potasyum içermeyen soda lime kullanmak gerekir ve baryumhidroksitlaym kullanımından bütünüyle vazgeçilmelidir (11, 22). Kapalı devre tekniği ile beş saati aşan sürelerde sevofluran verilen hastalarda Compound A ve

Compound B biriktiği saptanmıştır. Ancak hiçbir hastada klinik veya laboratuvar olarak organ toksisitesi gösterilememiş, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk oluşmadığı bildirilmiştir (29). Çeşitli absorbanlar ile sevofluran anestezisi uygulanan bir çalışmada düşük akım ile sabit konsantrasyonlarla sevofluran uygulandığında en fazla Compound A birikiminin Wakolime-A (bir çeşit soda lime) ile meydana geldiği ancak bununda sıçanlarda saptanmış olan akut toksisite oluşturan compound A konsantrasyonlarının çok altında olduğu bulunmuştur (30). Compound A'nın insanlardaki toksisitesi ile ilgili tartışmalar sonuçlanana kadar sevofluranın taze gaz akımı 1 L/dk'nın altına düşürülmemelidir ve miktar olarak da saatte 2 MAC'tan fazla verilmemelidir (31). Sevofluran düşük akım anestezisi tekniğinde uygulanabilir ancak minimal akım ile uygulanmamalıdır (15). Hem kuru ortamda, hem de normal miktarda su içeriği varken sevofluranı parçalamayan yeni CO₂ absorbanı kalsiyumhidroksit-laym kullanılırsa, bu kısıtlamaya gerek kalmayabilir (32, 33).

Düşük taze gaz akımlı anestezide standart uygulama:

- **Premedikasyon ve indüksiyon:** Diğer anestezisi uygulamalarına göre herhangi bir değişiklik ve özellik göstermez. Preoksijenasyon, iv hipnotik ajan ve entübasyon için kas gevşetici ve solutma devresinin hastaya bağlanması gibi standart algoritma uygulanır.

- **Başlangıç dönemi:** 4-6 L/dk taze gaz girişi ile (% 33 O₂ + %66 N₂O) denitrojenizasyon yaklaşık 6-8 dk içinde tamamlandıktan yaklaşık 10 dk sonra solutma devresindeki O₂ ve N₂O değerleri % 30 O₂ ve % 70 N₂O değerlerine ulaşmaktadır. Vaporizatör istenen konsantrasyonlara ayarlandığında, ekspire edilen anestezik ajan konsantrasyonu 10-15 dakika içinde 0,8 MAC değerine ulaşarak % 95 hastada cerrahi kesiye yanıt oluşturmayacak anestezisi derinliği sağlanır. Bu dönemde hastaya verilen anestezik ajan konsantrasyonları aşağıdaki gibi olmalıdır (11):

Desfluran	% 4.0-6.0
Sevofluran	% 2.0-2.5
İzofluran	% 1.0-1.5
Enfluran	% 2.0-2.5
Halotan	% 1.0-1.3

• **Düşük taze gaz akımına geçiş dönemi:** Yüksek taze gaz akımı uygulamasından 10 dk sonra, bir erişkinin total gaz alınımı artık sadece 600 ml/dk'dır. Bu dönemde akım 1 L/dk'ya düşürüldüğünde taze gaz volümü oldukça yeterli olup, fazlalığı olası kaçakları bile karşılayacak miktarlardadır. İnspiryumda % 30'luk oksijen konsantrasyonunun korunabilmesi için taze gaz akımı düşürüldüğünde O₂ konsantrasyonu % 50 veya en az % 40'a kadar arttırılmalıdır. Taze gaz akımı düşürüldüğünde inspire edilen volatil anestezi konsantrasyonu da azalmaktadır. Bu nedenle başlangıç dönemindeki 0.8 MAC değerini koruyabilmek için vaporizatördeki anestezi ajan konsantrasyonunun aşağıda olduğu gibi olması gerekir.

Desfluran	% 4.0-6.0
Sevofluran	% 3.0
İzofluran	% 2.0
Enfluran	% 2.5-3
Halotan	% 1.5-2

Taze gaz akımının düşürülmesi ile desfluran konsantrasyonları istenen düzeyde idame ettiği için diğer volatil anestezi ajanlardan farklı olarak vaporizatör ayarlarının arttırılmasına gerek olmadığı bilinmektedir.

• **Anestezinin sonlandırılması:** Anestezi süresine göre ayarlamak koşulu ile genelde cerrahi girişimin bitmesinden 10-15 dakika önce anestezi ajanının verilmesi sonlandırılır. Anestezi ajan konsantrasyonu yavaş yavaş azalır ve bu dönemde hastaya mekanik solutma veya manuel asiste solutma uygulanabilir. Ekstübasyondan 5-10 dk önce taze gaz akımı 4.5-6 L/dk'ya arttırılarak % 100 O₂ ile sistemden diğer anestezi gazlar uzaklaştırılır (11, 16, 20, 25).

Düşük akımlı anestezi için teknik özellikler ve standartlar:

Farklı ulusal standartları uyumlu hale getirmek amacı ile 13 Haziran 1998 tarihinden itibaren Avrupa Birliği ülkelerinde tüm üretici firma ve anestezi uzmanları bağlayan "Anestezi Makineleri ve Modülleri-Temel gereksinimler" başlıklı ortak Avrupa standardı EN 740 yürürlüğe girmiştir (20). Buna göre anestezi cihazlarında bulunması gereken özellikler ve güvenlik özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Volatil anestezi konsantrasyonu izlemi
2. İnspire edilen CO₂ konsantrasyonu izlemi

3. Ekspire edilen gaz hacmi izlemi
4. Hava yolu basıncı izlemi
5. İnspire edilen O₂ konsantrasyonu izlemi
6. Tek bir vaporizatörün çalışmasını güvenceye alma
7. O₂ oranı denetleyicisi
8. O₂ bypass valfi
9. N₂O akım durdurucusu
10. O₂ desteği yetersizlik alarmı
11. Enerji yetersizlik alarmı (22)

Düşük akımlı anestezi uygulamasında dikkat edilmesi gereken konular:

Kullanılacak anestezi cihazında inspiyumdaki O₂ konsantrasyonu için alt sınır olarak % 28-30, diskonneksiyon alarmı olarak pik basıncın 5 mbar altı, stenoz alarmı için 30 mbar ve solutma volümü için hedeflenen dk solunum volümünün 0.5 L/dk altı belirlenmelidir.

Düşük akımlı anestezi uygulamalarında taze gaz akım azaltıldıktan sonra ilk 30-45 dk içinde O₂ konsantrasyonunda artış gözlenmektedir. Bu dönemde N₂O alınımı yüksektir, ancak daha sonra N₂O alınımı sürekli olarak azalma gösterdiğinden sistemde N₂O birikimi oluşur ve inspiyumdaki O₂ konsantrasyonu yavaş fakat sürekli olarak azalmaya başlar. Hastaya verilen O₂ konsantrasyonu % 30'a düştüğünde O₂ akımı toplam gaz akımının % 10'u kadar arttırılmalı ve N₂O akımı aynı oranda azaltılmalıdır (22, 25, 34).

Bu yöntem ile, tekrar solunan gaz oranı arttığı için soda lime tüketimi de artmaktadır. Tüm gün düşük akım kullanıldığında, soda lime'in da günlük olarak değiştirilmesi gerektiği bildirilmektedir (34). Özellikle kapalı devrelerde gazların devreden atılma oranları düşük olduğu için uzun süreli uygulamalarda hasta devresinde metan, hidrojen, aseton, etanol ve CO gibi eser gazlar birikebilmekte, ancak klinik olarak anlamlı olmasa da kısa süre ile devrenin yüksek taze gaz akımı verilmesi ile bu birikimi önleyecektir.

Anestezi başlangıcında yeterli denitrojenizasyon yapılmaması ve kaçak noktalarından sisteme hava girmesi, devrede O₂ ve inhalasyon anesteziği yoğunluğunu etkileyebilecek kadar nitrozoksit artışına neden olabilir. Gaz yoğunlukları değiştirilmediği halde O₂ yoğunluğunda bir düşme meydana geldiğinde bu durum uyarıcı olmalı ve taze gaz akımı arttırılmalıdır.

Anestezinin derinleştirilmesi gerektiğinde vaporizatördeki konsantrasyon % 1-2 arttırılır, anestezinin yüzeyleştirilmesi için aynı oranda azaltılır. Düşük akım korunarak anestezi derinliği değiştirilmesinde alternatif olarak intravenöz hipnotik ajan enjeksiyonu veya analjezik uygulaması önerilmektedir (11).

Gaz volümü eksikliği; hastanın gaz alımı ve kaçaktan olan kaybına göre, sistemde daha az gaz volümü varsa o zaman söz konusu olabilir. Bu sorun özellikle akımın düşürüldüğü dönemde sık görülür. Anestezi süresi uzadıkça gaz volüm eksikliği görülme sıklığı da belirgin olarak azalır. Gaz volüm eksikliği meydana gelmiş ise, taze gaz akımı 1-2 dk yükseltilir ve dolaşan gaz volümü arttırılır ve akım daha sonra yine azaltılabilir (25). Solutma hortumlarında, düşük akımlı anestezi uygulamalarında yüksek akıma göre daha fazla ısı ve nem oluştuğundan özellikle soğuk havalandırması olan ameliyathanelerde daha fazla su birikimi olur. Hortumların her zaman solutma devresi ve Y parçası arasında bir kavis yaparak sifon oluşturmalarına dikkat edilir ve böylece en alt düzeyde biriken suyun solutma devresine kaçması önlenmiş olur. Ayrıca su tutucu (water trap) özelliği olan tek kullanımlık devreler de kullanılabilir.

2.2. SEVOFLURAN

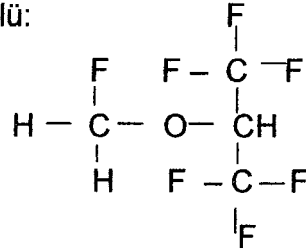
Sevofluran ve desfluran ideal bir volatil anestezi bulma konusundaki çalışmalar sonucu bulunmuş halojenli eterlerdir. Sevofluran, 1970'te izole edilmiş, 1975'te ilk klinik uygulaması bildirilmiştir. Pahalılığı nedeniyle ABD'de kullanımından vazgeçilmiş, ancak 1987'de Japonya'da tekrar kullanılmaya başlanmış ve birçok merkezde halotanın yerini almıştır.

FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Sevofluran bir metil propil eter'dir ($\text{CH}_2\text{F}-\text{O}-\text{CH}-(\text{CF}_3)_2$). Kaynama noktası 58.5°C , buhar basıncı (20°C 'de) 160 mmHg, partiyon katsayıları, kan:gaz için 0.69, yağ:gaz için 47.2'dir. MAC değeri O_2 içinde 2, % 60 N_2O içinde 0.66 olarak bulunmuştur. Kandaki çözünürlüğü desfluranınkinden biraz fazladır. Anestezi gücü enflurana oranla biraz düşüktür. İritan olmaması ve alveoler konsantrasyonunun çabuk artışı nedeniyle pediatrik ve erişkin hastalarda indüksiyon için uygun olduğu bildirilmektedir (35, 36). Yağda çözünürlüğünün diğer volatil anesteziyelere göre düşük olması nedeniyle alveolar konsantrasyonu hızla artar ve anestezinin sonlandırıldığı dönemde

konsantrasyonu hızla düşer ve hastanın uyanması hızlıdır. Desfluran gibi beyindeki konsantrasyonu diğer volatillere göre hızla düşer. Klasik tip vaporizatörlerle de verilebilir (37, 38).

Açık kimyasal formülü:



METABOLİZMA VE TOKSİSİTESİ

Karaciğerdeki mikrozomal enzim P₄₅₀, sevofluranı metabolize eder. Soda lime ile degradasyona uğrayarak compound A denilen toksik metabolit açığa çıkar. Deney hayvanlarında uygulanan yüksek konsantrasyonlarda soda lime ve baralaym ile etkileşmesi sonucu renal, pulmoner ve serebral toksisiteye neden olan yıkım ürünleri (olefin) ortaya çıkar. Ancak insanda kullanıldığı yoğunluklarda henüz bu tür toksik etkiler bildirilmemiştir. Low-flow anestezide, soda lime ile sevofluranın etkileşimi ile açığa çıkan compound A'ya bağlı herhangi bir klinik problem görülmemiştir (35). Sevofluran % 2.4 oranında ve metoksiflurana benzer şekilde metabolize olur, ancak metoksifluranın metabolizmasında açığa çıkan florürden daha az florür açığa çıkar. Desflurana göre soda lime ile etkileşimi ve CO açığa çıkması minimaldir (28).

SİSTEMLER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Sistemler üzerine olan etkilerin çoğu doza bağlıdır.

Kardiyovasküler sistem: Sistemik vasküler rezistansı azaltarak, arter basıncını biraz düşürür. Normal klinik konsantrasyonda kardiyak debi korunur, doz arttıkça miyokard depresyonu gelişir (36). Hafif negatif inotrop etkilidir. Bu etkileri izofluran ve desfluranın etkisinden azdır. Hemodinamik stabilite sağlaması açısından diğer volatil anestezi ajanlara göre avantajlıdır (35). Koroner steal sendromu yapmaz. Myokardın katekolaminlere karşı duyarlılığını arttırmaz.

Solunum sistemi: Solunum depresyonu ve bronş dilatasyonu yapar. Sevofluran 1.5-2 MAC'ta ventilasyonu deprese eder ve apne gelişir. Arteriel karbondioksit basıncı (PaCO₂) artar ve CO₂'e solunumsal yanıt azalır (39).

Santral sinir sistemi: Normokapnide serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı biraz artırır. Intrakranial basınç artışı doza bağlıdır. Serebral O₂ tüketimini azaltır ve anormal nöronal deşarja neden olmaz. CO₂ basınç artışına bağlı beyin kan akımında artışın sevofluran kullanılan anestezilerde minimal olduğu bildirilmiştir (40).

Nöromüsküler etkiler: İnhalasyon ile indüksiyonda çocuklarda endotrakeal entübasyon için yeterli kas gevşemesi sağlayabilir. Kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize eder ve etki süresini uzatır (41). Deneysel çalışmalarda malign hipertermiyi tetiklediği bildirilmiştir (42).

Renal: Böbrekten geçen kan akımını azaltır. Sevofluran anestezisinde metaboliti olan florüre bağlı nefrotoksisite bildirilmemiştir. Ancak postoperatif dönemde geçici olarak albuminüri, glukozüri ve alfa-glutasyon-S-transferaz (α -GST) ve δ -GST'nin idrardaki miktarı arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (23, 24).

Karaciğer: Portal kan akımını azaltır ve hepatic arter akımını artırır. Total hepatic kan akımı ve oksijen sunumunda azalma olmaz. Sevoflurana ve metabolitlerine bağlı hepatotoksisite bildirilmemiştir.

2.3. DESFLURAN

Desfluranın ilk klinik uygulaması 1990'da yapılmış, 1992'de ABD'de daha sonra da diğer Avrupa ülkelerinde piyasaya çıkmıştır (37).

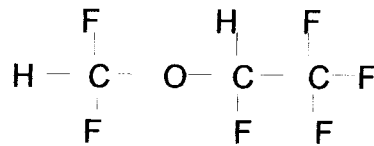
Desfluran üzerinde çalışmalar yoğunlaşarak, yüksek basınca dayanıklı ve elektronik ısı denetimli özel vaporizatörün imal edilmesi ve üretim maliyetinin azaltılması ajanın 1990'lı yılların başında kullanılmasına olanak tanımıştır. Desfluran kanda ve dokulardaki düşük çözünürlük katsayısı nedeniyle anesteziden uyanma süresini oldukça kısaltmaktadır (43). Yağda erirliğinin az olması yüksek (MAC) değerini ve düşük potensini açıklamaktadır. Bilindiği gibi, anestezik ajanların metabolize olma oranları ne kadar yüksek ise toksik metabolitleri o kadar fazla ortaya çıkmaktadır. Desfluran, özellikle düşük metabolize olma oranı ile oldukça güvenilir bir volatil anestezik ajan olarak kabul edilmektedir.

Düşük akımlı anestezi tekniğinde, hızlı indüksiyon, kolay titre edilebilmesi, düşük solubitesi ve hızlı eliminasyonu sağlayabilmesi nedeniyle diğer volatil ajanlara göre avantajlı görülmektedir (44).

FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Desfluran bir metil, etil eter olup, kimyasal olarak izoflurandan farkı, alfa-etil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu bulunmasıdır. Bu değişiklik molekülün kanda erirliğini azaltmaktadır. Moleküler ağırlığı 168'dir. Kimyasal formülü diflorometil-1-floro-2,2,2-trifloroetileter yapısındadır ($\text{CHF}_2\text{-O-CHF-CF}_3$) (38).

Açık kimyasal formülü:



Kaynama noktası 22.8°C, vaporizatör buhar basıncı (20°C de) 669 mmHg, partiyon katsayıları, kan:gaz için 0.45, beyin:kan için 1.3'dür.

Deniz düzeyinden yüksek yerlerde oda sıcaklığında buharlaşır. Kan:gaz ayrışma katsayısının düşüklüğü indüksiyon ve ayılmanın hızlı olmasını, yağda erirliğin az olması da etkinliğinin azlığı ve MAC değerinin yüksekliğini açıklar. Alveolar konsantrasyonu ile inspire edilen konsantrasyonu çok kısa sürede eşit olur. Anestezi düzeyinin kontrolü kolaydır. Derlenme süresi izoflurandakinin yarısı kadardır. Bunun nedeni kan:gaz dağılım katsayısının N_2O 'ten (0.47) dahi düşük olmasıdır.

Desfluranın potansi diğer volatil anesteziklerin ortalama $\frac{1}{4}$ 'i ve N_2O 'nun 17 katı kadardır (38). MAC değeri erişkin insanda O_2 içinde 6-7.25, %60 N_2O içinde 4.0 olarak bulunmuştur. Ayrıca MAC değeri hastanın yaşına göre değişkenlik göstermektedir. Yaş arttıkça MAC değeri azalmaktadır (45).

Desfluranın oda sıcaklığındaki buhar basıncının yüksek olması (20°C'de 669 mmHg), yeni bir vaporizatör teknolojisi gerektirmiştir. Elektronik denetim sistemi ile diğer yüksek basınç vaporizatörlerinden ayrılır. Sıvı desfluran 39°C'ye ısıtılarak 1460 mmHg'lık buhar basıncı elde edilir.

METABOLİZMA VE TOKSİSİTESİ

Desfluran diğer volatil ajanlara göre daha düşük oranda metabolize olmaktadır (37). Kuru soda lime ve baralaym ile reaksiyona girerek CO açığa çıkar. Desfluran karaciğerde sitokrom p-450 sistemi ile serbest flor iyonu,

trifloroasetik asit, CO₂ ve suya indirgenmektedir. Serum ve idrar flor konsantrasyonlarında herhangi bir artışa neden olmamaktadır. Desfluran diğer volatil ajanlarda olduğu gibi malign hipertermi riski taşımaktadır (38).

SİSTEMLER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Kardiyovasküler sistem: Sistemik vasküler rezistansı doza bağlı olarak azaltarak kan basıncını düşürür, kardiyak debi 1-2 MAC ile hafif düşer (46). Desfluran konsantrasyonunun hızla artırılması kalp atım sayısında, arter basıncında ve katekolamin düzeylerindeki geçici artış, izofluran ile izlenenden daha fazladır (26, 38, 47).

Solunum sistemi: Desfluran doza bağlı olarak arteryel PaCO₂ arttırmakta ve solunumsal yanıtı baskılayarak, solunum depresyonuna neden olmaktadır. Keskin kokusu nedeniyle solunum yollarını irrite ettiğinden, anestezi derinliği yeterli olmayan hastalarda maske ile verildiğinde; sekresyon artışı, soluk tutma, öksürük ve larenks spazmına neden olabilir. Bunların sonucu olarak; aspirasyon, hava yolu obstrüksiyonu, hiperkapni ve hipoksi görülebilir (37, 38).

Nöromusküler etkiler: Doza bağlı doğru orantılı olarak kas gevşemesi sağlar ve nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini artırır (37, 38).

Santral sinir sistemi: Serebral vasküler rezistansı azaltıp serebral kan akımını artırarak serebral O₂ tüketimini azaltır. Doza bağlı olarak elektroensefalografi (EEG)'nin aktivitesini deprese eder. Konvulzif aktivitesi yoktur. Kafa içi basıncında, 1 MAC'ın üzerindeki değerlerde artış görülebilir (38).

Karaciğer: Postanestezik dönemde hepatik enzimlerde bir artış ve hücrelerde hasar tespit edilememiştir. Karaciğer yetmezliğinin bulunduğu hastalarda güvenle kullanılmıştır (38, 48).

Renal: Desfluran kullanımına bağlı böbrek yetersizliği görülmemiş (49). Tekrarlanan ve uzamış anesteziye bağlı risk olmadığı bildirilmiştir. Postanestezik dönemde renal fonksiyon testlerinde ve histolojik olarak yapılan incelemelerde bir bozukluk veya değişiklik saptanmamıştır. Renal kan akımına etkisi minimaldir. Günümüze kadar renal toksisite bildirilmemiştir (23, 38, 50).

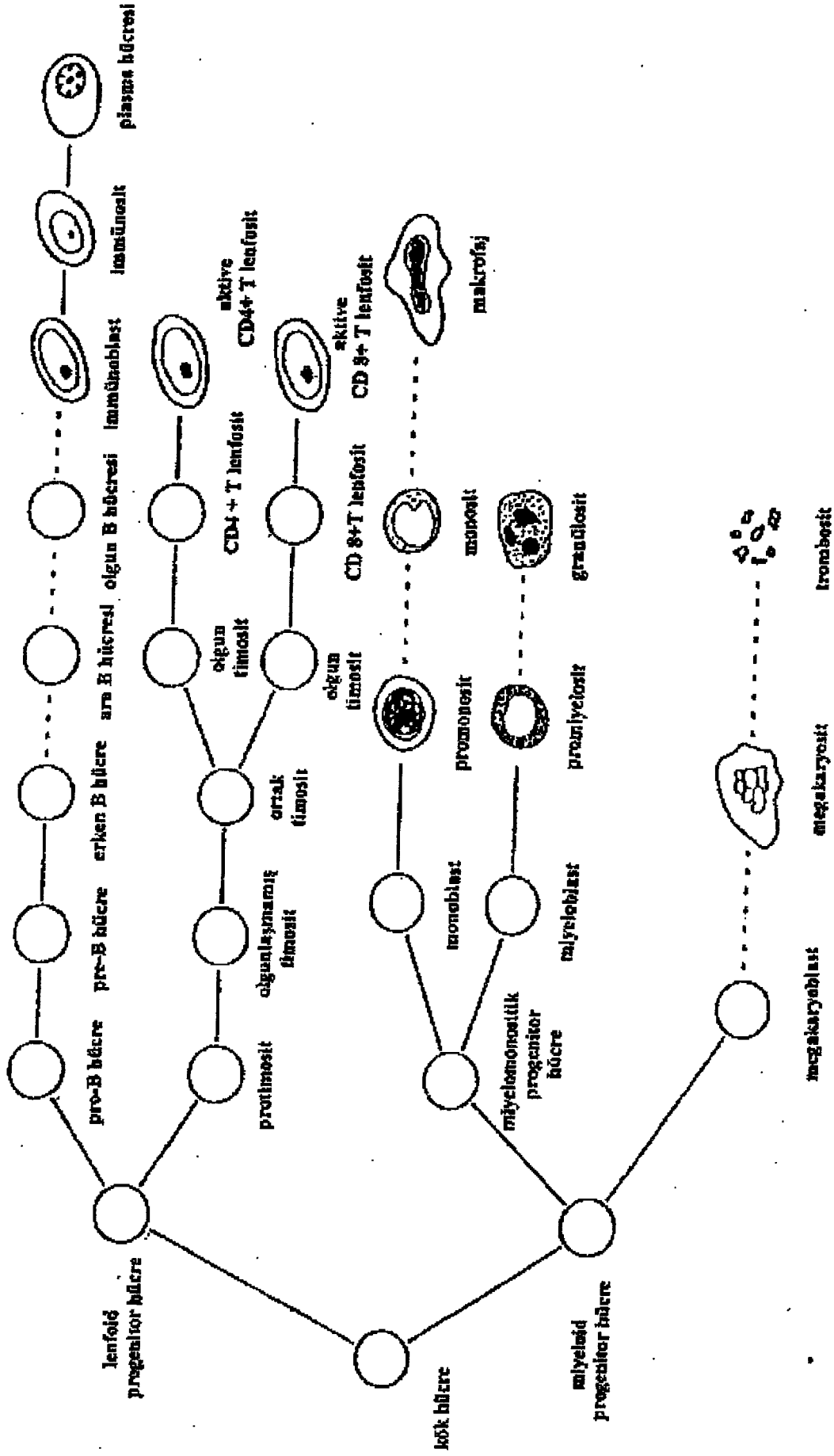
2.4. İMMÜN SİSTEM

İmmün sistem, kendine özgü hücre ve molekülleri ile çok sayıda karmaşık işlemi gerçekleştiren bir sistemdir. Sıkı bir feed-back kontrolü altındadır ve endokrin sistem gibi, salındığı yerden uzakta işlev gören komponentleri vardır. İmmün yanıt bir biyolojik olay olarak, konağın kendine yabancı maddeyi tanıması ve buna karşı yanıt vermesidir. İnfeksiyon etkenlerine veya ürünlerine karşı organizmayı koruyan sistemdir. İmmün yanıtı oluşturan hücreler ve organlara "immün sistem" adı verilir. Kemik iliği, dalak, karaciğer, kapsüllü ve kapsülsüz lenf düğümleri ile bu organlarda bulunan lenfositler, tek çekirdekli veya polimorfnükleer (PMN) fagositer hücreler, bağ dokusu histiositleri, seröz sıvı ve alveol makrofajları, sinir sistemi mikrogliaları, Langerhans ve Kupffer hücreleri retiküloendotelyal sistemi (RES) oluşturmaktadır. İnfeksiyöz ajanlara karşı vücudun savunması deri, müköz membranlar, mukoza tabakaları, silialı epitel hücrelerini içeren fiziksel bariyerler ve değişik immün sistem komponentlerinin uyumlu koordinasyonu ile sağlanır. İmmün mekanizmayı dört ana sistem oluşturur.

Bu sistemin komponentleri:

- Hücresel immünite (T hücre bağımlı)
- Hümorale immünite (B hücre bağımlı)
- Fagositer sistem
- Kompleman sistemidir.

İmmün sistemi oluşturan hücreler kemik iliğinin kök (stem) hücre adı verilen ve farklı yönde gelişme yeteneği gösteren hücrelerinden oluşur. Kök hücrelerden farklılaşarak oluşan hücreler lenfoid ve myeloid hücre yönünde gelişme gösterirler (Şekil 1) (51). Lenfoid yönde farklılaşan hücreler, T ve B lenfositler olup ayrıca bu hücrelerin reseptörlerini taşımayan, sitotoksik özellik gösteren NK hücreleridir.



Şekil 1: Beyaz seri kan hücrelerinin gelişim evreleri

Monosit, PMN lökositler ve trombositler myeloid hücre yönünde gelişme gösteren hücrelerden köken alırlar. Kanda bulunan monositler, dokulara geçerek makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar içinde antijenleri T ve B lenfositlere antijen sunan hücreler (Antigen presenting cells, APC) vardır. PMN lökositler sitoplazmalarındaki granüllerin boyanma özelliklerine göre nötrofil, bazofil ve eozinofil olarak ayrılırlar.

Hümmoral immünitede etkili olan, immunoglobulinleri sentezleyen lenfositlere, kuşlarda "Bursa of fabricus" kesesinde olgunlaşmaları nedeniyle B lenfositleri, timusta olgunlaşan ve hücrenel bağışıklıkta etkili olan lenfositlere de T lenfositleri denir. B ve T lenfositleri özelliklerine uymayan lenfositlere "null" hücreleri denir. NK hücreleri buna bir örnektir (52).

Hücrenel immünite; primer olarak T lenfositler ve makrofajlar aracılığı ile, **hümmoral immünite;** B lenfositler aracılığı ile, **fagositer sistem;** polimorfnükleer hücreler, monositler ve makrofajlar aracılığı ile ve **kompleman sistemi;** kompleman komponentleri ile sağlanmaktadır. Antijene spesifik yanıt veren hücreler lenfositlerdir. Antijene spesifik yanıt vermeyen hücreler de makrofajlar, monositler ve PMN lökositlerdir.

T ve B lenfositleri morfolojik olarak ayırlanamamaktadır. Bu hücreler yüzey zarlarındaki proteinlerine göre ayrılırlar. T ve B lenfositlerinin alt grupları yüzey zarlarındaki reseptör ve işaret (marker) moleküllerinin farklılığıyla tanınırlar. Lenfositlerin yüzeyindeki antijenik determinantlarına karşı hibridoma teknolojisiyle monoklonal antikolar hazırlanmıştır. Bu antikolar floresan boyalarla işaretlenip, flow sitometre tekniğiyle çeşitli lenfositlerin ayrılması ve sayılması mümkün olmaktadır.

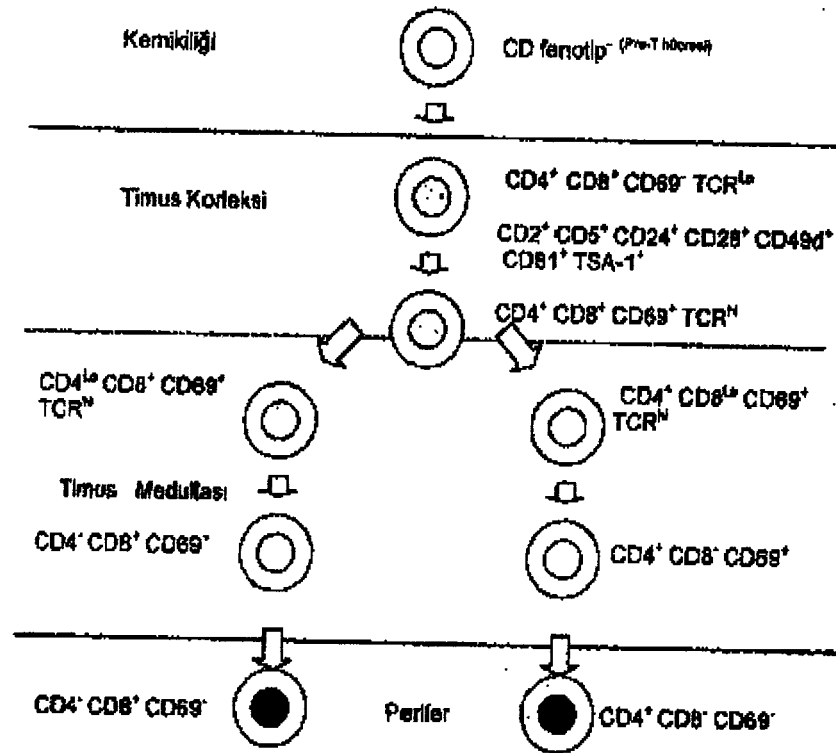
İnsan vücudunda total 1×10^{12} kadar lenfosit bulunduğu ve hergün yaklaşık 2 milyon yeni T hücrenin ve 20 milyon yeni B hücrenin yapıldığı hesaplanmıştır (51). Vücuttaki total lenfosit sayısının % 2 kadarını periferik kan lenfositleri oluşturur. Lenfositlerin çok büyük kısmı lenfoid organlarda bulunur. Periferik kanda, lökositlerin % 20-30 kadarını lenfositler oluşturur. Genel olarak, viral hastalıklarda (özellikle enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirus enfeksiyonu), bazı bakteriyel hastalıklarda (özellikle boğmaca, tüberküloz), enfeksiyon hastalıklarının nekahat döneminde ve nötropeni ile gidış gösteren durumlarda mutlak sayıları veya lökositler içindeki dağılım oranları artar.

Lenfositler ve diğer lökositlerin hücre membranında bir takım farklı antijenik moleküller bulunmaktadır. Bunların bazıları doğal olarak, bazıları hücre farklılaşması veya aktivasyonundan kısa bir süre sonra görülmektedir. Bu moleküller antijen tanıyan özgül reseptörler veya antijenik göstergelerdir. Özgül monoklonal antikorlarla belirlenen bu moleküller, hücrelerin gruplandırılmalarında kullanılmaktadır. Hücre yüzey reseptörleri, 1989 yılında kararlaştırılmış olan, CD (cluster designation, clusters of differentiation; monoklonal antikor grupları) sistemiyle ifade edilmektedir (52, 53).

HÜCRESEL İMMÜNİTE

T Lenfositleri

Kemik iliğinden timusa gelen immatür T hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşması timusta olmakta ve hücre yüzeyinde pek çok reseptör kazanmaktadır. Timusa gelen immatür T hücrelerinin olgunlaşma süreci 3 gün içinde tamamlanır. Olgunlaşma sırasında timositlerin % 90'ından fazlası apoptoz ile ölürlür. T lenfositlerinin timusta gelişim evreleri Şekil 2'de görüldüğü gibidir. Böylece, ancak pozitif seleksiyondan geçmiş belli sayıda olgun T hücresinin periferik lenfoid organlardaki T hücrelerine bağımlı alanlara giderek yerleşmelerine izin verilir. Olgun T hücreleri kan dolaşımına geçerek dalak, lenf nodülleri, peyer plakları gibi sekonder lenfoid dokulara giderler. T hücrelerinin gelişmesi üzerine etkili başlıca sitokinler IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 ve IL-9'dur. Dolaşımdaki lenfositlerin % 60-80 kadarını T lenfositleri oluştururlar. Periferik kandaki T hücrelerinin üçte ikisi CD4, üçte biri CD8 yüzey markerleri taşıyan lenfositlerdir. Perifere geçen T hücreleri çoğalırlar. Bu hücrelerin periferde stabil tutulması, timik prokürsör havuzuna bağlı olmaksızın, hücre bölünmesi ile sağlanır. T hücre özelliklerinin bundan sonraki seleksiyonu periferde olgun T hücrelerinin ekspansiyonu ile sağlanır (51).



Şekil 2: T lenfositlerinin timusta gelişim evreleri

Olgun T hücresi olup antijenle henüz karşılaşmamış hücreler virjin (naif) hücrelerdir. En az bir defa antijenle karşılaşmış T hücreleri primed (belli bir antijen için seçilmiş) hücrelerdir. Aktive olmuş deneyimli hücreler efektör hücrelerdir (sitotoksik ve yardımcı hücreler, antikor sentezleyen B hücreleri gibi). Efektör hücrelerin bir bölümü istirahat haline geçerler ve spesifik antijenle yeniden karşılaştıklarında hızla bölünerek etkin immün cevaplar oluşturan, uzun ömürlü bellek hücreleri olurlar.

Timusun kontrolünde olgunlaşarak ikincil lenfoid organlarda yerini alan T lenfositler, hücrel immün cevaptan sorumlu hücrelerdir. T hücrelerinin başlıca iki ana fonksiyonu vardır. Birincisi, B hücre yüzey moleküllerine bağlanabilen membran molekülleri ve sitokinler aracılığı ile B hücrelerinin antikor yapımını uyarmak, ikincisi ise, tümör hücreleri ve virüslerle enfekte hücreleri öldürmektir (53).

İmmün sistem, T hücre popülasyonlarının büyüklüğünü, bunlardan bazılarının artması veya azalması karşısında, popülasyonlar arasında denge kurarak sabit tutmaya çalışır. HIV enfeksiyonunda olduğu gibi, CD4⁺ T hücre

popülasyonu azalırken, CD8+ T hücre popülasyonu artar. Böylece CD3+ total T hücre popülasyonu değişmeden kalır. Spesifik T hücre subpopülasyonları arasında ayırım yapmadığı için, bu regülasyona **kör homeostaz** (blind homeostasis) denir.

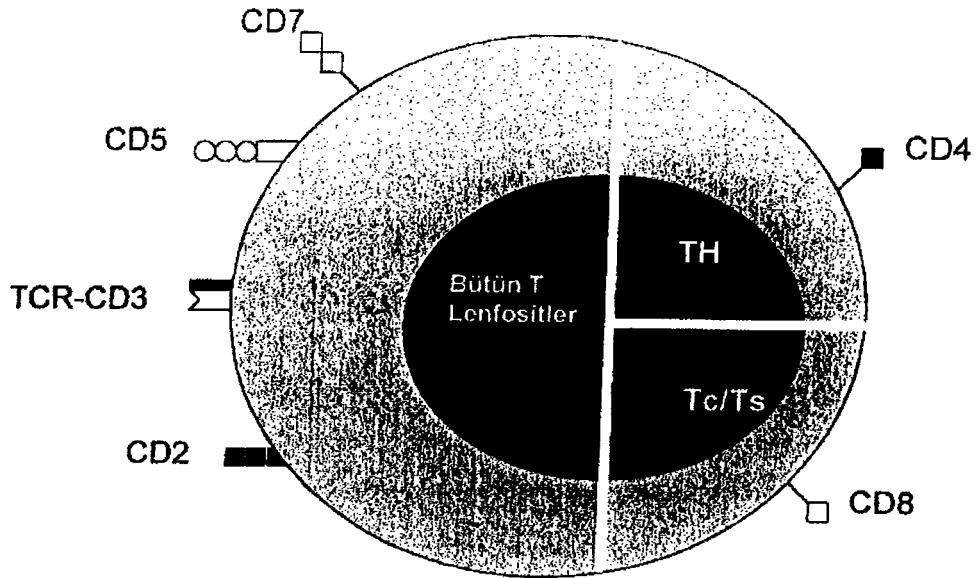
T lenfositlerin temel göstergesi, hücre membranında bulunan T hücre reseptörü [T cell receptor (TCR)]'dür. T lenfositlerde TCR1 ve TCR2 olmak üzere iki tip TCR reseptörü bulunmaktadır. T lenfositleri, TCR olarak adlandırılan bu hücre yüzey proteinleri aracılığı ile yabancı hücrelerin varlığını saptarlar. TCR'ün görevi spesifik küçük moleküller bağlamak, yani antijeni tanımadır. T hücre reseptör proteinleri hiçbir zaman salgılanmazlar, bu özellikleri nedeniyle T hücreleri uzaktaki hedefi bulamazlar. Bunun yerine koruyucu etkilerini, hedefe direkt kontakt veya diğer immün hücrelerin aktivitesini etkileyerek yaparlar. TCR1 ve TCR2 reseptörleri, CD3 kompleks reseptör molekülünün tamamlayıcısı olan polipeptitlerdir. T lenfositlerde bulunan CD3 polipeptitleri, antijen tanıyan reseptörlerdir. CD3 kompleksi, bütün T lenfositlerde bulunmaktadır. CD3 kompleksinin görevi, antijen uyarısını lenfositlere aktarmaktır (53).

T lenfosit subpopülasyonları

T hücrelerinin olgunlaşma süreci timusta gerçekleşir. Kemik iliğinden gelen kök hücreleri, timus korteksine girerler ve gelişen hücreler medullaya doğru hareket ederken, timus hormonları (timolin, timozin ve timopoietin) ile birlikte, timus stroması tarafından yönlendirilen bir seri farklılaşmaya uğrarlar. Bu farklılaşma sırasında hücreler, onları karakterize eden ve glikoprotein tabiatında bir takım yüzey antijenleri (yüzey markerleri) kazanırlar. Bunlar CD ile işaretlenirler (54). Bütün T hücrelerinde CD2,CD3 ve CD7 pozitifdir. CD2, CD3 ve CD7 T lenfositlerinin belirgin subgrupları vardır. Bu subgrupların her birinin çok değişik immünolojik fonksiyonları olup kendilerine özgü belirleyici yüzey markerleri vardır. Subgruplar sıklıkla T hücre subsetleri diye adlandırılır. T lenfositlerinin iki önemli subsetleri CD4 ve CD8 diye bilinen ek yüzey proteinleriyle karakterizedir. Timus medullasından itibaren perifere geçmiş T hücrelerinde CD4 ve CD8 markerleri birlikte yer almazlar. Bununla beraber, total T hücrelerinin % 4 kadarının CD4 ve CD8 işaretlerini taşımadıkları, % 1 kadarının da CD4 ve CD8 işaretlerini birlikte taşıdıkları gösterilmiştir. Olgun fonksiyonel T lenfositleri her zaman bu iki proteinin

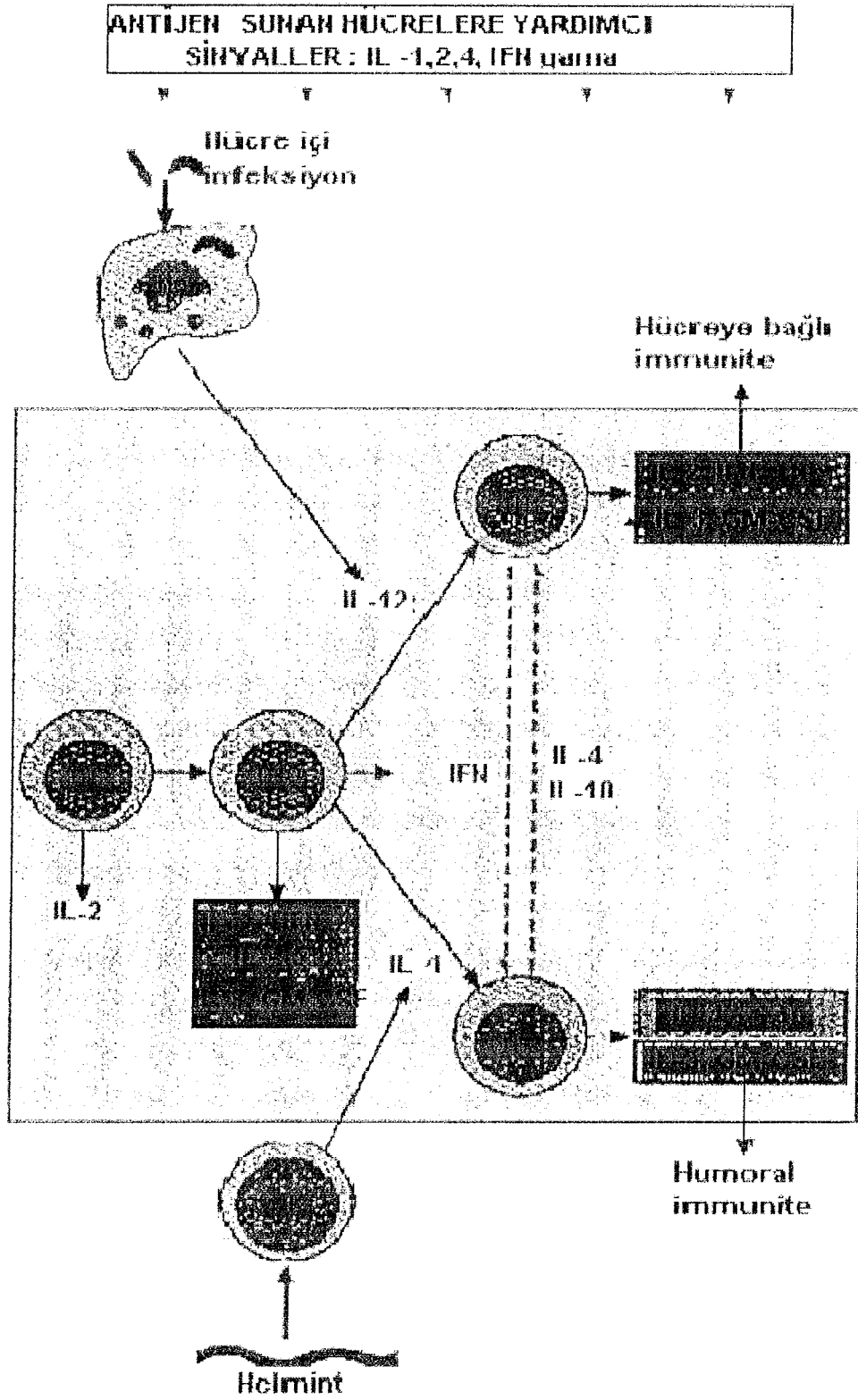
sadece bir tanesine sahiptir. Bu, hücre fonksiyonları arasındaki fark açısından çok önemlidir. T lenfositleri CD8 yüzey antijenine sahipse sitotoksik ya da süpresör aktivitededir. Bu hücreler yabancı makro molekülleri öldürme yeteneğine sahiptirler. T lenfositleri, doğrudan antikora bağımlı olmayan ve hücrelerin yönettiği ve katıldığı spesifik immünitenden sorumlu hücrelerdir. CD4 proteini taşıyan diğer T lenfositler ise yardımcı T lenfositler olarak bilinirler. Bunun yanı sıra bir kısım CD8 hücreleri yardımcı aktivitesi gösterirken, bazı CD4 hücrelerinin de sitotoksik aktivite gösterebildikleri bilinmektedir. İnsan T lenfositlerinde bulunan major reseptörler Şekil 3'de görülmektedir.

Yardımcı T lenfositleri: Kandaki lenfositlerin %35-60 kadarını oluşturur. Görevi ise timusa bağımlı antijenlerin uyarımı karşısında B lenfositlerine yardım ederek, onların plazma hücresine dönüşmesini ve immün cevap ürünü olan antikor sentezlemelerini sağlamak, sitotoksik T lenfositleri ile baskılayıcı T lenfositlerini uyarmaktır (54). Yardımcı T lenfositlerin hücre membranında CD4 reseptörü bulunur. Antijen sunucu hücrelerin MHC Sınıf II kontrolündeki moleküller ile yardımcı T lenfositlerin CD4 reseptörleri arasında bağlantı kurulmaktadır. Makrofajlar ve diğer antijen sunucu hücreler, bu reseptörler aracılığı ile antijen moleküllerini yardımcı T lenfositlerine sunmaktadırlar (53). Yardımcı T lenfositleri TH0, TH1 ve TH2 olarak üç gruba ayrılırlar. Bu hücreler, muhtemelen ortak prokürsör hücreden farklılaşarak gelişirler. Antijen, istirahat halindeki TH hücresini stimüle ettiğinde hücre, IL-12, IFN- γ veya IL-4 etkisi altında TH1 ve TH2 fenotipi oluşturacak biçimde proliferer ve diferansiye olur ve TH1 ve TH2 oranı değişir.



Şekil 3: İnsan T lenfositlerinde bulunan major reseptörler

TH1 lenfositler tarafından salgılanan lenfokinler, hücresel immünitinin devam etmesini, B lenfositlerden IgG2 ve IgM sentezini ve makrofajların aktivasyonunu ve böylece makrofajların fagositoz ve mikrop öldürme yeteneklerini güçlendirerek enfeksiyona karşı savunmayı sağlar. TH2 kaynaklı lenfokinler ise IgG1 ve IgE sentezini uyarırlar ve lokal ve/veya dolaşımdaki eozinofillerin miktarını artırırlar. Akut ve kronik enflamasyonu ve geç tip hipersensitiviteyi inhibe ederler (54). CD4 subgruplarının etki mekanizması Şekil 4'de görüldüğü gibidir.



Şekil 4: CD4 subgruplarının etki mekanizması

İmmün balans için CD4/CD8 (inducer-yardımcı/sitotoksik-süpresör) oranı büyük önem taşır. Çünkü bu hücreler birbirlerinin fonksiyonlarını negatif feed back ile kontrol ederek immün cevabın optimal düzeyde sürdürülmesini sağlarlar. Normalde bu oran 1.7-2 civarında bulunur. Buradan, CD4/CD8 oranının belirgin küçülmesinin immün yetersizliğe yol açabileceği kolayca anlaşılır. Yardımcı T lenfositleri, antikor yapıcı B, sitotoksik T ve süpresör T hücrelerinin aktivitelerini şiddetlendirirler. Bu hücrelerin azlığında efektör T ve hücrelerinin antijene cevabı zayıf olur. Ayrıca çeşitli lenfokinler salgılayarak, T hücrelerinin, monosit ve makrofajların ve diğer bazı hücrelerin sayıca ve etkinlikçe güçlenmelerini sağlarlar. Bu nitelikleri ile yardımcı T lenfositleri, immün orkestranın şef hücreleridir.

Normalde yardımcı T lenfositleri çoğunlukla sitotoksisite göstermezler. Ancak bazı patolojik hallerde (otoimmün hastalıklar) bu hücrelerin de belirgin sitotoksisite gösterebilecekleri bildirilmiştir (51). Sitotoksik TH1 hücrelerinin, antijen-spesifik B hücrelerini öldürebilecekleri gösterilmiştir. Bu durumda, koruyucu spesifik antikorların ortaya çıkması, antijenin ortadan kalkmasından sonra (geç döneme) kayar. HBV enfeksiyonunda, anti-HBs antikorlarının, HBsAg'nin kaybolmasından sonra ortaya çıkması bu durumu gösterir. Ayrıca CD4 molekülünün, kazanılmış immün yetmezlik virüsü (HIV) için major reseptör olduğu bilinmektedir (53).

Regülatör (Süpresör) T lenfositleri: Kandaki T lenfositlerin % 20-30 kadarını oluşturur. Sitotoksik ve yardımcı T hücre etkinliğini baskılayarak, immün reaksiyonların aşırıya kaçmasına izin vermezler. Membranında CD8 reseptörleri bulunmaktadır.

Sitotoksik T lenfositler (TC): Sitotoksik lenfositler, direkt olarak kendileri veya salgıladıkları lenfokinler aracılığı ile hücrel immün yanıtta etkili lenfositlerdir. Virüs, parazit ve bakteri ile enfekte hücreler, tümör hücreleri, doku ve organ transplant hücreleri gibi organizmaya zararlı veya yabancı hücrelere doğrudan saldırırlar. Hücre membranında CD8 reseptörleri taşırlar. Bu hücreler hedef hücrelere, yüzeylerindeki spesifik reseptör moleküller aracılığı ile bağlanırlar ve onların membranlarının bütünlüğünü bozup hücreyi lizise uğratarak öldürürler. Fonksiyonları nedeniyle sitotoksik hücrelere, öldürücü hücre de denmektedir. Sitotoksik T lenfositlerinde

immünglobülin için Fc reseptörü bulunmaz. Bu nedenle antikor-bağımlı hücrel sitotoksitate göstermezler.

DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ (NK) HÜCRELER

Dolaşımdaki lenfositlerin %10-15 kadarını NK hücreleri oluştururlar. Kemik iliğindeki miktarı %5-10 ve dalakta %1-5 kadar olup, timus ve lenf nodlarında seyrek olarak yer alırlar. NK hücre gelişimi timus dışında gerçekleşir. NK hücrelerinin fonksiyonel farklılaşması ve aktivasyonu için IFN- α ve β , IL-12, IL-15 ve TNF- α gibi sitokinler gereklidir. NK hücreleri fetal hayatta gebeliğin 6. haftasında ortaya çıkarlar (51).

NK hücrelerinin yüzey antijenleri farklıdır ve T hücre yüzey reseptörü ve yüzey immünglobulini taşımazlar. Bu nedenle değişik bir lenfoid hücre serisi oluşturdukları kabul edilmektedir. Karakteristik olarak, T hücreleri CD3+, CD56- ve CD16- oldukları halde, NK hücreleri CD3-, CD16+ ve CD56+ olarak tanımlanırlar. NK hücreleri, IL-2 veya CD16 ligandları ile stimüle edildiklerinde IF- γ , TNF- α ve GM-CSF sentezleyerek ve makrofajları aktive ederek bakteri enfeksiyonlarını kontrol ederler ve hatta bakterileri perforin yoluyla doğrudan lize edebilirler. NK hücrelerinin asıl görevi, virus ile enfekte konak hücrelerini ve tümör hücrelerini öldürmektir. NK hücre defektinde, viral (Varisella zoster virüsü, Sitomegalovirüs ve Epstein Barr virüsü) enfeksiyonlar sık görülür.

Bu hücreler, diğer lenfositlerden daha büyük (12-15 μ m) oldukları ve sitoplazmalarında lökositlerinkine benzeyen bolca granül taşıdıkları için "büyük granüllü lenfosit" olarak ta isimlendirilmişlerdir. Bunlar, hedef hücrelere doğrudan saldırarak sitolitik etki yaparlar. Fagolitik aktiviteleri yoktur ve lizozom gibi mikrobisidal sistemlere sahip değildirler. Ancak IgG için Fc reseptörü taşıdıklarından antikora bağımlı hücrel sitotoksik bir etki de gösterebilirler. NK hücrelerinin self-toleran oldukları ve normal otolog hücrelere saldırmadıkları, fakat allogeneik, semiallogeneik hücrelere ve MHC sınıf-I moleküllerini eksprese etmeyen (lenfoblast veya hematopoietik kök hücre gibi) hücrelere ise saldırdıkları bilinmektedir.

NK hücrelerinin sitolitik etki göstermesi için, TC'lerin aksine, antijen spesifikliği gerekmez. sınıf-I moleküllerini tanıma, TC'lerin sitolitik etkisini tetiklediği halde, NK hücrelerinde bu etkiyi kapatmaktadır. Bu nedenle her iki tip hücre sitolitik immün cevaplarda birbirini tamamlayan fonksiyon yaparlar.

NK hücreleri, erken evrede TC prekürsörlerini aktive ederek efektör TC'lerin oluşmasını hızlandırırlar. Efektör TC popülasyonu genişleyince NK aktivitesi aşağı çekilir. NK ve TC'ler arasındaki bu duyarlı ilişkiler doğal ve adaptif immün cevaplar arasındaki sıralı bütünlüğün önemini vurgular. NK hücreleri doğal (innate) immünitinin major hücreleridir. NK hücre aktivitesi hayatın erken döneminde zayıftır. Yaş ile giderek etkinlik kazanır, yaşlılıkta yine zayıflar (51).

FAGOSİTER SİSTEM

Nötrofiller

Kandaki lökositlerin %50-65 kadarını nötrofiller oluştururlar. Hergün kemik iliğinde 1×10^{11} kadar nötrofil yapılır. Ancak, günlük yapılan nötrofillerin çoğu kemikliliğini terk etmeden önce apoptoza uğrayıp makrofajlar tarafından ortadan kaldırılırlar. Nötrofiller IgG Fc parçası ile C3b için spesifik yüzey reseptörleri ve kemotaktik reseptörler taşırlar. Nötrofillerin dolaşımdaki yarılanma süreleri 7 saat kadardır. Normal şartlarda nötrofillerin %90 kadarı kemikliliğinde, %2-3 kadarı dolaşımda ve %7 kadarı da dokularda bulunur. Enflamasyonda dolaşımdaki nötrofiller marginasyon ile endotel hücrelerine tutunarak enflamasyon bölgesine diyapedes yolu ile geçişleri artar. Nötrofiller güçlü fagolitik aktiviteleri ile, enflamasyonun major hücreleridir (53).

Nötrofillerin görevlerini; mikroorganizmaların, yabancı maddelerin, doku yıkım artıklarının fagositozu, sekresyon ve akut faz cevabının oluşmasına katkı olarak sıralayabiliriz. Bir uyarı sonucu (enfeksiyon veya enflamasyon), miyeloblastik proliferasyon, kemik iliğindeki yedek yığından veya marginasyon yığınağından dolaşıma geçişin artması, kandan dokulara geçişin azalması gibi nedenlerle kanda nötrofiller artar (nötrofil, nötrofilik lökositoz). Glukokortikoid ilaçlar ve hormonlar, kemik iliğinden dolaşıma geçen nötrofil sayısını arttırarak, dolaşan kanda sayıca artmalarına neden olurlar. Böylece enflamasyonlu bölgeye nötrofillerin gitmeleri engellenmiş olur. Kemik iliğinde yapımın azalması, periferde yıkımın artması veya nötrofillerin dolaşımdan çekilmeleri gibi nedenlerle de kanda sayıları azalabilir (nötropeni). Nötrofillerin yapımı, başlıca IL-1, IL-3, GM-CSF ve G-CSF gibi sitokinlerle indüklenir.

Monosit ve Makrofajlar

Kandaki lökositlerin %5-8 kadarını monositler oluştururlar. Kemik iliğindeki monosit rezervi çok azdır. Kandaki yarılanma süreleri 1-3 gün kadardır. Enflamasyon, kemik iliğinde monosit yapımını hızlandırır. Kandan diyapedes ile süratle ekstravasküler kompartmana geçerler. Buradan dokulara geçmiş monositler yeniden kan dolaşımına dönmezler ve doku makrofajlarını oluştururlar. Olgun makrofajların yaşam süreleri 1-2 ay kadardır.

2.5. İMMÜN SİSTEMİN NÖROENDOKRİN SİSTEM İLE İLİŞKİSİ

Nöroendokrin sistem ile immün sistem arasındaki karşılıklı etkileşimlerin çarpıcı modeli, immün stimulus ile hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın aktive olmasında görülebilir. Enflamasyonun tetiklediği IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinler hipotalamusta kortikotropik salıverici hormon (CRH) ve vazopressin yapımını, CRH'da hipofizden kortikotropin (ACTH) salınımını tetiklerler. Adrenal korteksin bu suretle aktivasyonu, kortizol aracılığı ile, immün cevabın tüm komponentlerinin (başlıca IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , IF- γ , prostanoidler, serotonin, bradikinin, kollajenaz, elastaz gibi doku hasarlayıcı enzimler) inhibe olmasına yol açar. İmmün sistem ile nöroendokrin sistem arasındaki etkileşimin iki yönlü olduğu anlaşılmaktadır (55). Yani immün sistemin aktivasyonu nöral ve endokrin fonksiyonları değiştirirken, nöroendokrin aktivasyon da negatif feedback ile, immünolojik fonksiyonları değiştirir. Bu önemli eksenin, sistemik enflamasyon sırasında konağın zararlı etkene karşı, konak için de hasarlı olabilecek immün tepkisinin kontrolünü sağlamaya yönelik bir fonksiyon yaptığı söylenebilir.

Glukokortikoid hormonlar, antienflamatuvar ve immünsüpresif etki gösterirler. Adrenal korteksten salgılanan üç ana hormondan biridir. Plazma kortizol düzeyi de cerrahi uyarı ile hızla ve uyarının şiddeti ile paralel olarak artar. Kortizol artışı büyük ölçüde ACTH artışına bağlıdır. Glukokortikoidler negatif geri bildirim ile ACTH salınımını azaltırlar ve adrenal medulladan katekolamin salınımını uyarırlar (56). Kortizol düzeyinin saptanmasındaki kolaylık, yaygın olarak stres yanıtı göstermede kriterdir. Ancak tek başına ölçüt değildir.

Glukokortikoidlerin belirgin immünsüpresif ve antienflamatuvar etkilerinin fizyolojik dozlardan çok farmakolojik dozlarda ortaya çıktığına

bilmektedir. İmmün reaksiyonların etkinliğini, sitokin reseptörlerini yukarı çekerek modifiye edebilirler. Endotel hücrelerinin adezyon yeteneğini bozarlar. Vasküler permeabiliteyi azaltırlar. Enflamasyon bölgesinde, nötrofil, makrofaj, eozinofil, mast hücrelerinin birikimini ve fonksiyonlarını inhibe ederek fagositozu baskırlar. Makrofajların lenfositlere antijen sunumunu bozarlar, CD4 ve CD8 T lenfositleri ve NK hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivasyonlarını baskırlar. Akut faz proteinlerinin sentezi işlemine katılırlar.

Glukokortikoidler hücrel immüniteyi baskırlar. Kemik iliğinden nötrofil salınmasını uyarırken, dolaşımdaki lenfosit, monosit ve eozinofil sayısını azaltırlar. Lenfopeni, T lenfositlerinin selektif redistribüsyonundan (sekestrasyon) ileri gelir. Bundan en fazla, dolaşıma giriş-çıkış hızları çok yüksek olan CD4 lenfositleri etkilenirler. Glukokortikoidler, olgunlaşmamış timositlerde apoptozun indüklenmesini tetiklerler. Öte yandan, normal olgun T hücre profiline gelişimi için, onları antijenle indüklenen apoptozdan kurtararak T hücre seleksiyonunda rol alırlar. B hücrelerini de stimüle ederler.

Cerrahi sonrası hastalarda belirgin hücrel immünite bozuklukları tespit edilmiştir. Bu, cerrahiye alınan hastalardaki artmış sepsis ve mortalite riski ile ilişkilidir. CD8 hücreleri artar. Bu immün süpresyonun major nedeni IL-2 üretimindeki yetersizliktir. IL-2 T hücrelerinden salgılanır ve antijen spesifik CD8 ve CD4 hücrelerinin oluşmasını ve proliferasyonunu indükler. IL-2 üretimi, travmanın şiddeti ile ters orantılı olarak azalır. Bu etkileşimler ile, lenfokinlerin strese yanıtta metabolik, immünolojik ve hematopoietik birçok mekanizmada rol aldığını göstermektedir (56).

İmmün fonksiyonun nöral regülasyonunda bir diğer yol, sempatik sinir sistemi yoludur. Sempatik sistemin aktivasyonu (veya adrenalin enjeksiyonu) lökositoz, lenfopeni (sekestrasyon ile) ve NK hücre aktivitesinde inhibisyona yol açar. Timus dahil, başlıca lenfoid organların hepsinde bol otonom sinir lifleri bulunmaktadır.

Nöroendokrin sistem, immün sistemi çeşitli moleküller aracılığı ile modüle edebilir. Mesela kortikotropin, β -endorfin, VIP, somatostatin, gonodotropin, östrojen, progesteron immün süpresif; büyüme hormonu, prolaktin, tirotropin, P maddesi, IGF-1 gibi bazıları da immün stimulan olarak etki gösterirler.

İmmün sistemle ruhsal durum arasında da anlamlı ilişkilerin var olduğuna inanılmaktadır. Klinik depresyon, dolaşımdaki nötrofil sayısını artırır; T ve B lenfositleri ile NK hücrelerinin sayısını ve aktivitesini azaltır. Perioperatif emosyonel stres, stres bağımlı hormonların artışına neden olmaktadır. Fizik ve fizyolojik strese bağlı olarak NK hücre, sitotoksik veya süpresör T hücre artışı ve yardımcı veya inducer T hücre ile CD4/CD8 oranı azaldığı bilinmektedir.

2.6. ANESTEZİNİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

İmmün süpresyon, immün sistemin aktivitesinin azalması veya ortadan kalkması durumudur. İmmün süpresyon primer ve sekonder olmak üzere iki şekilde ortaya çıkar. Primer immün süpresyon konjenital olup, sekonder olanlar normal bir insanda hastalık sonucu veya altta yatan bazı durumlara göre ortaya çıkar. Genelde primere göre daha sık olup ve çoğunlukla hospitalize hastalarda görülür, neden ortadan kalktığına sıklıkla düzelir. Anestezi sekonder immün süpresyona yol açmaktadır. İmmün sistemin primer hedefi enfeksiyon yapan organizmalardır. Ancak immün sistemde ortaya çıkan bazı bozukluklar sonucu, allerjik reaksiyonlar veya vücudun kendi dokusuna karşı reaksiyon oluşturduğu otoimmün hastalıklar görülebilir. İmmün yetmezliğe yol açan durumlar sonucunda vücutta persistan, rekürren enfeksiyonlar ve kansere yatkınlık ortaya çıkar (57).

Anestezi uygulanan hastalarda oluşan geçici immünolojik değişiklikler; T ve B lenfositlerin sayısında baskılanma, mitojenlere proliferatif yanıt ile mikrobiyal antijenlere blastojenik yanıtındaki süpresyon, NK hücre aktivitesinde azalma, geç tip hipersensitivite yanıtında depresyon, nötrofil ve monositlerin kemotaktik, fagositik ve mikrobisidal aktivitesi ile nötrofillerin oksidatif yanıtı ve süperoksit aktivitesinde depresyon olarak sayabiliriz (1, 7, 58). Son yıllarda immünolojik *in vitro* teknolojiye gelişmeler anestezi ajanlarının immün sistem komponentleri üzerine etkilerinin daha detaylı olarak araştırılmasına olanak sağlamıştır. Anestezi ajanlarının immün mekanizmalar üzerine direkt ve hormonlar tarafından yönlendirilmiş etkileri olabileceği belirtilmektedir (59).

Anestezinin immünsüpresan etkisi, cerrahi sonrası dönemde enfeksiyon gelişiminde ve kanser cerrahisi sonrası malign hücre yayılımında rol oynayabilir (60). Anestezi uygulanacak hastalarda immün yetmezlik veya

immün süpresyon durumu söz konusu ise preoperatif olarak değerlendirmek ve ona göre anestezi tekniğini ve ajanını seçmek gerekir.

2.7. İMMÜN YANIT

Organizma ilk defa yabancı bir antijenle karşılaştığında fagositik hücreler aktive olur. Bu antijenin vücuda girmesi ile hücreler, antijeni sindirerek hücre içi değişime uğratırlar. Bu değişikliğe uğramış olan antijen, mononükleer fagositin plazma membranında tekrar ortaya çıkar. İmmün sistemin aktivasyonunun başlaması ile mononükleer fagositler aynı zamanda bir dizi koloni uyarıcı faktör de salgılamaya başlar. Bunlar kemik iliği ve kök hücrelerini uyararak, ek lökosit yapımını sağlayarak immün yanıtı hızlandırır. Özgün antijene karşı yüzey reseptörleri olan T hücreleri, hücre yüzeyindeki antijen ile direkt temas kurar. T hücresi tam olarak antijen parçası ve bir majör histokompatibilite kompleks antijeninden meydana gelen bileşiği tanıma özelliğine sahiptir. T hücrelerinin bu özelliği sonucu, hücreden IL-1 salgınır. IL-1, T hücresi ile etkileşerek onların aktivasyonuna neden olur. B hücre çoğalmasını arttıran IL-6, alfa interferon, TNF ve hücre membranını eriten C elemanlarının salgılanmasından mononükleer fagositler sorumludur.

Aktive olan T hücreleri IL-2 salgırlar. Bu molekül bir uyarıcı olup, aktive olmuş T lenfositlerin sayılarını arttırlar. Aktivasyona yanıt olarak; CD4, CD8 lenfositler, antijene özgün NK lenfositler ve bellek T lenfositleri açığa çıkar.

CD4 lenfositlerden IL-4 ve 5 salgınır. Bu maddeler B lenfosit çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar. Ayrıca CD4 lenfositlerden NK lenfosit ve mononükleer fagositlerin sitotoksik fonksiyonunu arttıran gamma interferon salgınır. CD8 lenfositler, immünglobülin salgınımı sonucu eriyebilen süpresörlerin açığa çıkmasını, plazma hücrelerinden immünglobülin sentezlenmesinin ve salgılanmasının azalmasına neden olabilmektedir.

Organizma savunmasında, tümör hücrelerine ve viral veya bakteriyel enfeksiyonlara karşı ilk olarak yanıt veren hücreler NK hücreleridir. NK hücreler doğal immün sistemin bir parçasıdır. Fiziksel ve fizyolojik strese hızlı bir şekilde NK hücrelerin seviyesi artar. Bu yanıtın nedeni adrenerjik sistemin aktive olmasıdır. Antijene özgü NK lenfositler tümör hücrelerini tanımlamaya ve öldürmeye olanak verecek reseptörlere sahip olup,

lenfotoksin ile tümör hücrelerini direkt olarak eritir. Bellek T lenfositler primer immün yanıtta direkt katkıda bulunmazlarken, gerektiğinde ikincil T lenfosit yanıtının hızla başlaması için kolaylıkla aktive olur.

B lenfosit yüzey immünglobülininin mononükleer fagosit membran yüzeyindeki antijen ile bağlanması ve CD4 lenfositlerden IL-4 salgılanması, B lenfosit çoğalmasını uyarır. Bunu takiben, bellek hücresi ve plazma hücresi farklılaşması için CD4 lenfositlerden IL-5 ve mononükleer fagositlerden IL-6 salgılanması sağlanır. Plazma hücreleri immünglobülinlerin salgılanmasından sorumludur.

Nötrofiller erken hücrel immün cevabın oluşmasında önemli bir yapı taşıdır ve cerrahiye cevapta ilk aktive olan temel hücrelerdendir. Temel fonksiyonları kemotaksis, fagositoz, granül salınımı ve solunumsal yanıtıdır. Enflamatuvar yanıtın tamamlanması nötrofil apoptozisi ile sağlanırken, genetik olarak bu hücre ölümü ile düzenlenir. Apoptoz geçiren nötrofiller enflamatuvar bölgeden ayrılır ve filojistik fonksiyonların çoğunu yavaşlatır (56, 57, 59).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra alt ve üst abdominal cerrahi geçiren, 20-60 yaşlarında, ASA I-II grubundan 50 hastada gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan hastalar çalışma sonucunu etkileyebilecek diabet, renal ve hepatik yetmezlik, malignite açısından sorgulandı, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri yapıldı. İmmün sistemi etkileyecek ilaç kullananlar, kalp hastalığı, solunum sistemi problemi, yakın zamanda enfeksiyon geçirmiş veya geçirmekte olan, herhangi bir endokrin ve metabolik bozukluğu olan ve rutin tetkikleri normal olmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalara premedikasyon uygulanmadı, operasyon odasında antekübital fossa venleri seçilerek 18G branül ile damar yolu açıldı ve 5-7 ml/kg/saat hızında ringer laktat başlandı. Elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) değerleri monitorize ve takip edildi.

Anestezi indüksiyonundan önce bütün hastalara 5 dakika süreyle preoksijenasyon uygulandı. İndüksiyonda intravenöz (i.v.) propofol (Propofol Fresenius amp, Fresenius Kabi İlaç San.) (1-2 mg/kg) ve fentanil (Fentanyl-Janssen amp, Janssen İlaç San.) (1-3 µg/kg) verilmesini takiben kirpik refleksinin kaybolmasından sonra vekuronyum (Norcuron Flakon, Organon İlaç San.) (0,1 mg/kg) ile kas gevşemesi sağlandı ve orotrakeal entübasyon uygulandı. İdamede volatil anestezi ajan olarak desfluran (Suprane; Baxter, Puerto Rico, ABD) veya sevofluran (Sevorane; Abbott, ABD) kullanıldı.

Hastaların ventilasyon parametreleri; end-tidal karbondioksit (PETCO₂) değerleri 30-40 arasında (tidal volum 7-10 ml/kg, solunum frekansı 12/dk) olacak şekilde ayarlandı. İnspire edilen ve end-tidal O₂, N₂O

ve desfluran-sevofluran değerleri operasyon boyunca izlendi. Anestezinin idamesinde bütün hastalara 10-15 dakika süre ile 4-6 L/dk taze gaz girişi ile denitrojenizasyon uygulandı (% 35 O₂ + %65 N₂O), vital parametrelere göre sevofluran vaporizatör konsantrasyonu % 2-2.5, desfluran vaporizatör konsantrasyonu % 4-6 değerleri arasında yeterli anestezi derinliği sağlandı (27, 46, 61). Hastalar rasgele iki gruba ayrıldı. Sevofluran grubuna (Grup I); taze gaz akımı 1L/dk (%50 O₂ + %50 N₂O) ve % 2.5-3 end tidal konsantrasyonunda sevofluran ayarlandı. Desfluran grubuna (Grup II); taze gaz akımı 1 L/dk (%50 O₂ + %50 N₂O) ve % 3-5 end tidal konsantrasyonunda desfluran ayarlandı.

Hastaların OAB, KAH ve indüksiyondan sonra end-tidal desfluran ve sevofluran değerleri monitörden devamlı izlendi ve giriş, indüksiyon, insizyon ve insizyondan sonra 5.,10.,15.,30. ve 60. dakikalardaki değerleri kaydedildi. Volatil anestezik ajan konsantrasyonu, sidestream metoduyla, infrared teknikle analiz edilmesi sonucu lld (27).

Solunum sistemi ve parametrelerinin monitörizasyonunda inspiratuar oksijen konsantrasyonu için alarm alt sınırı % 28-30, diskonneksiyon alarmı pik basıncın 5 mbar altı, stenoza alarmı için 30 mbar, dakika solunum volümü hedeflenen volümün 0.5 L/dk altı olacak şekilde cihaz ayarlandı. Solunum devresinde anestezik ajan konsantrasyonu takibi için üst sınırlar sevofluran için % 3-3.5, desfluran için % 8.0-10.0 ayarlandı. Inspirasyondaki O₂ konsantrasyonu % 28-30'a düştüğünde O₂ akımı 0.5 L/dk arttırılıp N₂O akımı 0.5L/dk azaltıldı. Gaz volüm eksikliğinde taze gaz akımı 1-2 dk süreyle arttırılıp dolaşan gaz volümü korunmaya çalışıldı. Anestezinin derinleştirilmesi gerektiğinde vaporizasyondaki konsantrasyon % 1-2 arttırıldı, anestezinin yzeyelleştirilmesi için aynı oranda azaltılması planlandı. Hastalara gerektiğinde de ek doz vekuronyum ve 1 µg/kg fentanil intravenöz verilmesi planlandı.

Anestezinin sonlandırılması aşamasında cerrahi girişimin bitiminden 10-15 dk önce vaporizatör kapatıldı ve 1 L/dk düşük akım korundu. Spontan solunum geri geldiğinde ekstübasyondan 5-10 dk önce hasta 5.0 L/dk % 100 O₂ ile solutuldu (46). Operasyon sonunda rezidüel nöromüsküler blok 0.06 mg/kg neostigmin (Neostigmine amp, Adeka İlaç San., Samsun, TÜRKİYE) ve 0.02 mg/kg atropin (Atropine Sülfat amp, Galen İlaç San. ve Tic. A.ř) ile

döndürüldü. Spontan solunum yeterli olduğunda hastalar ekstübe edildi. Postoperatif izlem diğer anestezi yöntemlerinde olduğu gibi yapıldı. Çalışmanın sonucunu etkileyebilecek kan kaybı ve kan transfüzyonları intraoperatif dönemde rapor edildi. Kan kaybı miktarı aspiratör ve kullanılan tamponların tartılmasıyla hesaplandı. Kan kaybı 500 ml üzerinde olan ve kan transfüzyonu uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Postoperatif dönemde hastalarda genel anesteziye bağlı olabilecek yan etkiler ve komplikasyonlar takip edildi.

Hastaların monitorizasyonu için PM 8040 monitör (Dräger; PM 8040, Lübeck, Almanya), mekanik ventilasyon için Cato M 33010 (Dräger, Cato, Lübeck, Almanya) anestezi cihazı kullanıldı.

Hastaların periferik venlerinin bir tanesinden anestezi indüksiyonundan 30 dk önce, indüksiyondan 2 ve 24 saat sonra 3 ml kan alınarak EDTA'lı kan tüpüne (Vacutainera) konuldu. Eşzamanlı olarak kortizol miktar tayini için de düz kan tüpüne 3 ml kan alınarak 20 dk içinde laboratuara teslim edildi. Çalışmaya alınan olgularda total lökosit sayımı (WBC), lenfosit sayımı (LY), nötrofil sayımı (NE), total T lenfosit (CD3), total B lenfosit (CD19), yardımcı T lenfosit (CD4), sitotoksik T lenfosit (CD8), NK lenfosit (CD16,56), aktive-T (CD25) lenfosit yüzdeleri CD4/CD8 oranı ve plazma kortizol düzeylerine bakıldı.

Lökosit sayımı, lenfosit sayımı ve nötrofil sayımı Beckam Coulter HMX (Inc, ABD) cihazı ile çalışıldı. Lenfosit subgrupları tayini için alınan bu kandan 100 µl alındı ve bu kan 15 µl monoklonal antikor ile karıştırıldı. 30 dk inkübasyonda bekletildikten sonra lysing solüsyonu ile karıştırılarak 10 dk karanlıkta tekrar inkübasyona bırakıldı. Ardından 1200 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üzerindeki süpernatant dökülen materyal, PBS (Fosfat tampon solüsyonu) ile karıştırılıp tekrar 1200 devirde 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üzerindeki süpernatant dökülen materyal, çalışmaya hazır hale getirildi. T lenfosit subgrupları tayini için FACSort Flow sitometri (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, ABD) cihazı kullanıldı. FITC ve PE olmak üzere iki ayrı antikor boya kullanıldı. Lenfosit subgrupları için; CD3 FITC (Total T lenfosit), CD4 PE (Yardımcı T lenfosit), CD8 PE (Sitotoksik T lenfosit), CD 19 PE (B lenfosit), CD25 FITC (Aktive T lenfosit), CD 16/ 56 PE (NK hücreleri) antikorları, kontrol olarak ise IgG1 –

IgG2a monoklonal antikor kullanıldı. Plazma kortizol miktarı immunotech (Beckman Coulter Company) RIA (radyoimmunoassay) kiti kullanılarak belirlendi.

Çalışılan parametrelerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik programı kullanıldı. Grup içi parametrelerde preoperatif ölçümler ile perloperatif bulunan ölçümler istatistiksel olarak tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, anlamlılıklarının nereden kaynaklandığı ise Bonferroni düzeltmesi ile t analizi (Paired Samples T test) ile değerlendirildi. Gruplar arası parametrelerin ölçümleri Student's t test ile analiz edildi. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterildi. Demografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0.05$).

Tablo 2 : Grupların demografik verileri (Ort. \pm Standart Sapma)

	GRUP I	GRUP II
Hasta Sayısı (n)	25	25
Yaş (yıl)	37.22 \pm 11.2	38.90 \pm 10.3
Cinsiyet (E/K)	13 / 12	12 / 13
Boy (cm)	167.73 \pm 6.81	166.23 \pm 6.55
Kilo (kg)	73.53 \pm 11.43	72.12 \pm 11.21
ASA (I / II)	16 / 9	17 / 8
Operasyon		
• Kolesistektomi	8	7
• Üreterolitotomi	5	6
• Piyelolitotomi	7	8
• Histerektomi	5	4

($P>0.05$)

Hastaların operasyon ve anestezi süreleri ve operasyondaki kan kaybı miktarları Tablo 3'te gösterildi. Grupların operasyon, anestezi süreleri ve operasyondaki kan kaybı miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($P>0.05$).

Tablo 3 : Grupların operasyon ve anestezi süreleri ve operasyondaki kan kaybı miktarları (Ort. \pm Standart Sapma)

	GRUP I	GRUP II
Operasyon Süresi (dk)	76.74 \pm 30.12	79.63 \pm 31.12
Anestezi Süresi (dk)	88.91 \pm 33.53	90.44 \pm 33.63
Kan kaybı (ml)	300.55 \pm 85.65	285.45 \pm 95.53

($P>0.05$)

Hastaların operasyon esnasındaki ölçülen bütün zamanlardaki KAH ve OAB değerlerinde bazal seviye \pm % 20 sınırlarını geçmedi. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında KAH ve OAB değerlerindeki değişme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P> 0.05$).

Hastaların end tidal desfluran ve sevofluran konsantrasyonları, KAH ve OAB değerleri Tablo 4'te gösterildi. Grupların end tidal sevofluran ve desfluran konsantrasyonları grup içinde karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi ($P>0.05$). Hastalarda inspire edilen gazların toplamı % 92'nin ve inspire edilen oksijen konsantrasyonu % 30'un altına inmedi ve solunum devresindeki dolaşan gaz hacminde eksilme görülmedi.

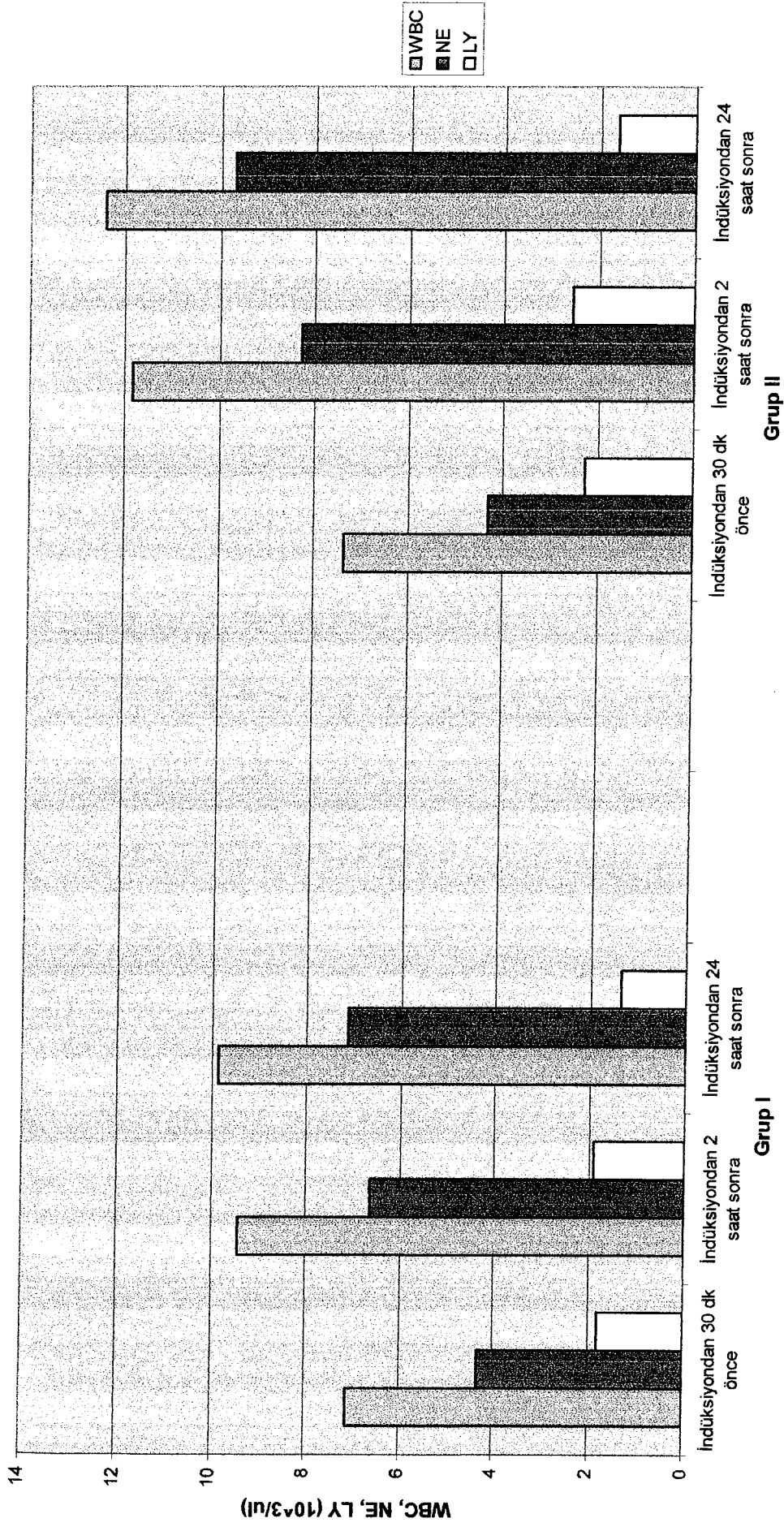
Heriki grupta grup içi değerlendirmede indüksiyondan 2 ve 24 saat sonra total lökosit ve nötrofil sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($P<0.01$). Postoperatif 24. saatteki nötrofil sayısı, grup II'de grup I'e göre anlamlı artış gösterdi ($P<0.05$).

İndüksiyondan 2 saat sonra grup II'de grup I'e göre, lenfosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış ($P<0.05$), 24.saat sonra ise heriki grupta lenfosit sayısında anlamlı bir düşüş görüldü ($P<0.01$). Grupların total lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri Tablo 5 ve Şekil 5'te görülmektedir.

Tablo 4 : Grupların hemodinamik verileri ve end tidal sevofluran ve desfluran konsantrasyonları (Ort. ± standart sapma)

	GRUP I			GRUP II		
	KAH (atım/dk)	OAB (mmHg)	End Tidal Sevofluran (%)	KAH (atım/dk)	OAB (mmHg)	End Tidal Desfluran (%)
Giriş	81.45±7.65	99.15±7.87	-	82.65±8.65	98.35±7.37	-
İndüksiyon						
İnsizyon						
5. dk	71.56±5.34	87.17±5.67	2.10±0.31	72.76±5.64	89.57±4.57	3.67±0.50
10. dk	75.34±4.78	88.45±4.67	2.59±0.23	77.64±5.78	90.45±4.67	4.36±0.45
15. dk	68.53±4.24	89.34±3.36	2.53±0.20	69.53±4.54	88.24±3.46	4.32±0.29
30. dk	69.28±5.19	87.23±4.04	2.52±0.18	70.18±4.19	87.63±4.14	4.29±0.25
60. dk	70.58±5.28	89.34±3.45	2.52±0.19	70.48±4.28	89.44±4.45	4.26±0.24
	70.78±4.56	88.34±3.13	2.53±0.18	70.67±4.36	90.54±3.63	4.23±0.21
	71.73±4.37	90.56±2.45	2.54±0.20	72.43±4.17	90.26±3.55	4.30±0.21

KAH: Kalp atım hızı, OAB: Ortalama arter basıncı (P>0.05)



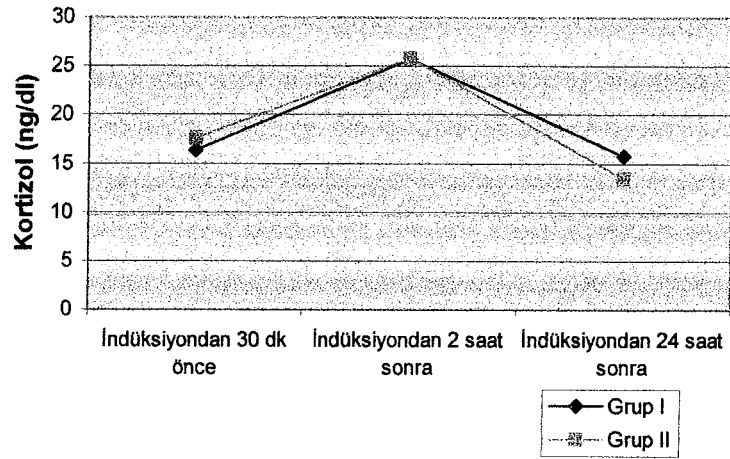
Şekil 5 : Grupların total lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri (WBC: Total lökosit , NE: Nötrofil, LY: Lenfosit)

Tablo 5 : Grupların total lökosit, nötrofil, lenfosit ve kortizol değerleri (Ort. ± Standart Sapma)

	GRUP I				GRUP II			
	İndüksiyondan 30 dk önce	İndüksiyondan 2 saat sonra	İndüksiyondan 24 saat sonra	İndüksiyondan 30 dk önce	İndüksiyondan 2 saat sonra	İndüksiyondan 24 saat sonra	İndüksiyondan 24 saat sonra	
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	7.12±2.33	9.43±3.42**	9.87±2.42**	7.36±2.12	11.83±3.91**	12.42±5.76**		
NE ($10^3/\mu\text{L}$)	4.33±2.45	6.65±3.32**	7.14±2.13**	4.31±1.96	8.27±3.9**	9.7±5.5**†		
LY ($10^3/\mu\text{L}$)	1.81±0.62	1.91±0.73	1.37±0.42**	2.28±0.61	2.56±0.71*†	1.63±0.51**		
KORTİZOL ($\mu\text{g/dl}$)	16.33±5.96	25.74±11.23**	15.78±7.12	17.62±3.63	25.81±4.83**	13.45±7.87*		

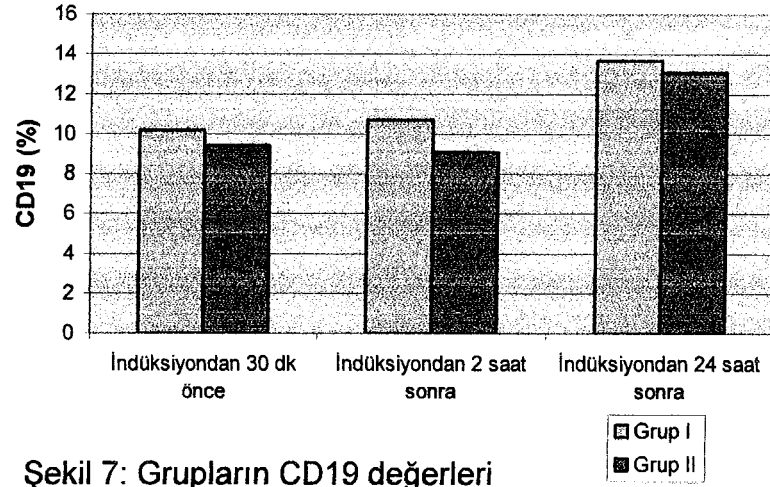
(* P < 0.05) († P < 0.01) (‡ P < 0.05) (*, ** Grup içi P değerleri) († Gruplar arası P değerleri)

Heriki grupta ölçülen kortizol düzeyinde indüksiyondan 2 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($P<0.01$). İndüksiyondan 24 saat sonra ölçülen kortizol düzeyleri grup I'de yaklaşık olarak anestezi öncesi bazal seviyeye döndü, grup II'de ise kontrol değerinin altında anlamlı düşüş gösterdi ($P<0.05$). Grupların kortizol değerleri Tablo 5 ve Şekil 6'da görülmektedir.



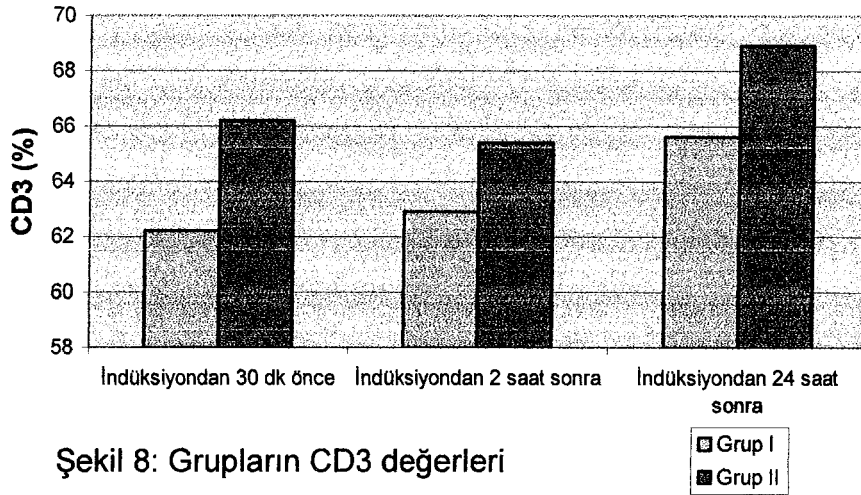
Şekil 6 : Grupların kortizol değerleri

Total B lenfosit (CD19) yüzdesinde indüksiyondan 2 saat sonra anlamlı bir değişiklik görülmedi ve gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunamadı ($P>0.05$). Postoperatif 24. saatte total B lenfosit yüzdesinde heriki grupta anlamlı artış görüldü ($P<0.01$), bu artış gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı değildi ($P>0.05$) (Şekil 7).



Şekil 7: Grupların CD19 değerleri

Total T lenfosit (CD3) yüzdesinde heriki grupta indüksiyondan 2 saat sonra anlamlı bir değişiklik görülmedi ve gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunamadı ($P>0.05$). İndüksiyondan sonra 24. saatte heriki grupta grup içi ve gruplar arasında karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı olmayan CD3 yüzdesinde artış görüldü ($P>0.05$) (Şekil 8).



Şekil 8: Grupların CD3 değerleri

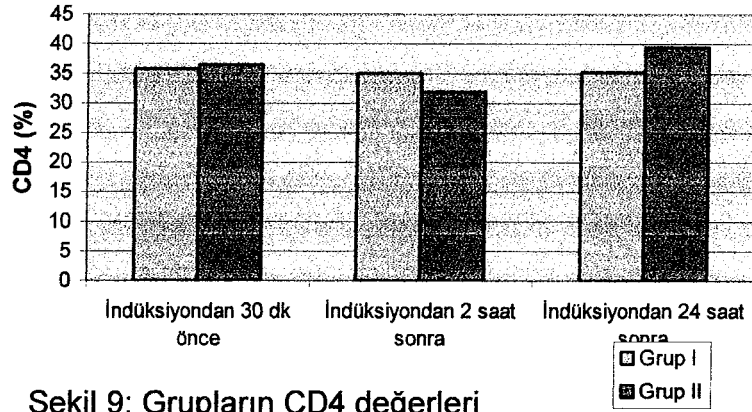
Total B lenfosit, T lenfosit ve T lenfosit subpopulasyonları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6 : Grupların total T ve B lenfosit, T lenfosit subpopulasyonları, NK lenfosit ve CD4/CD8 oranları (Ort. ± Standart Sapma)

	GRUP I				GRUP II		
	İndüksiyondan 30 dk önce	İndüksiyondan 2 saat sonra	İndüksiyondan 24 saat sonra	İndüksiyondan 30 dk önce	İndüksiyondan 2 saat sonra	İndüksiyondan 24 saat sonra	
CD19 (%)	10.21±2.82	10.72±4.31	13.73±4.61**	9.42±3.61	9.12±4.92	13.12±4.92**	
CD3 (%)	62.21±9.41	62.81±5.56	65.63±7.74	66.21±7.72	65.42±8.33	68.94±6.62	
CD4 (%)	35.77±8.63	35.01±9.42	35.22±9.55	36.41±6.92	31.93±6.65**	39.52±8.01*	
CD8 (%)	24.38±6.13	26.14±9.43	24.35±7.23	26.31±8.35	28.52±8.13*	24.42±7.53	
CD4/8(Oranı)	1.61±0.72	1.52±0.81	1.64±0.82	1.51±0.52	1.22±0.43**	1.82±0.72**	
CD16(%)	17.76±9.42	18.22±8.43	12.86±6.54**	17.12±7.42	18.92±8.11	11.42±6.03**	
CD56 (%)	24.63±8.65	27.62±8.35	19.13±7.42**	24.31±6.73	28.12±7.31	16.23±6.24**	
CD25 (%)	11.96±4.82	10.23±3.74	12.21±4.52	10.41±4.82	9.94±4.04	12.12±4.73	

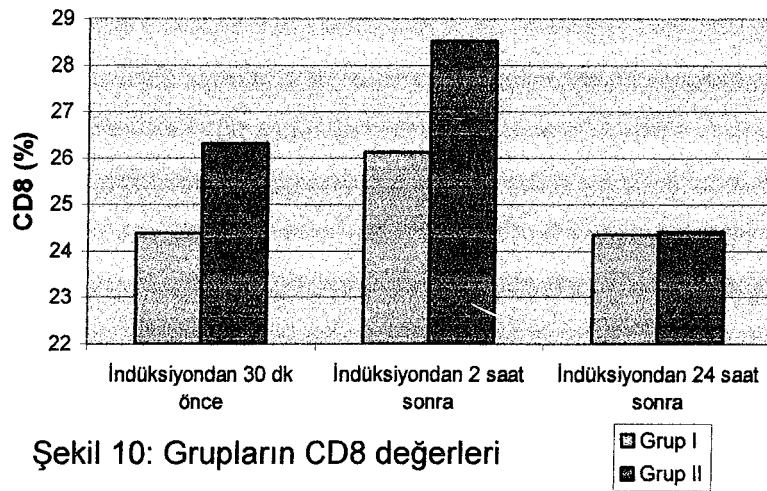
(* P< 0.05) (** P< 0.01) (*, ** Grup içi P değerleri)

Yardımcı T lenfosit (CD4) yüzdesinde grup I'de önemli bir değişiklik görülmedi. Ancak grup II'de indüksiyondan 2 saat sonra anlamlı bir düşme ($P<0.05$), indüksiyondan 24 saat sonra ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ($P<0.01$) (Şekil 9).



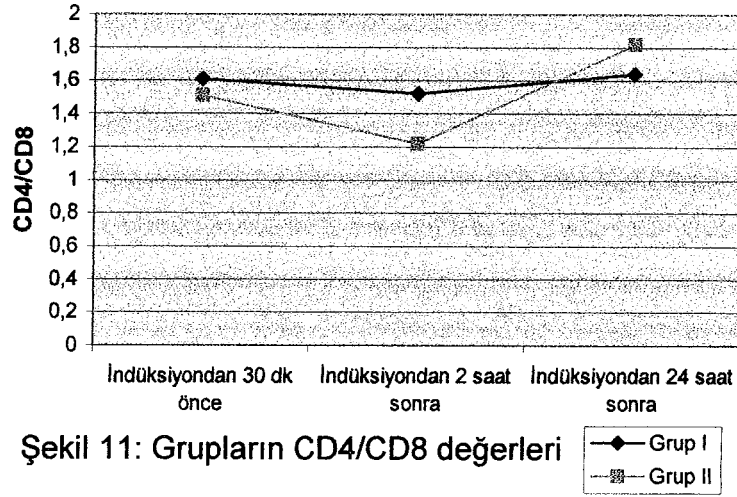
Şekil 9: Grupların CD4 değerleri

Sitotoksik T lenfosit (CD8) yüzdesinde grup I'de önemli bir değişiklik görülmedi ancak grup II'de ise indüksiyondan 2 saat sonra anlamlı bir artış görüldü ($P<0.05$), postoperatif dönemde de anestezi öncesi değerine indiği saptandı (Şekil 10).



Şekil 10: Grupların CD8 değerleri

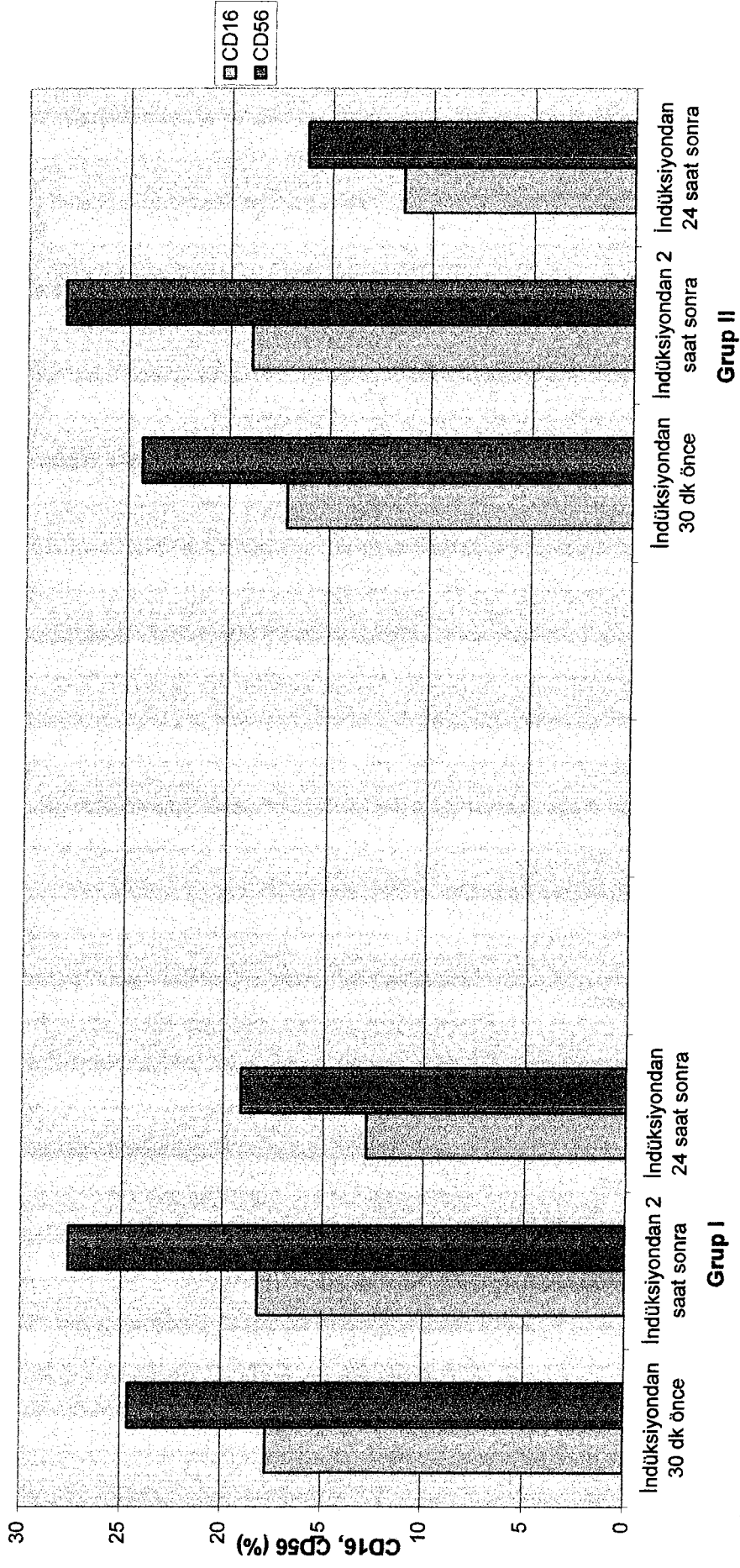
CD4/CD8 oranında grup I'de bütün zamanlarda önemli bir değişiklik görülmedi. Grup II'de CD4/CD8 oranında indüksiyondan 2 saat sonra anlamlı bir düşüş görüldü ($P<0.01$). Bu oran, indüksiyondan sonra 24. saatte anlamlı bir şekilde bazal değerine yükseldi ($P<0.05$) (Şekil 11).



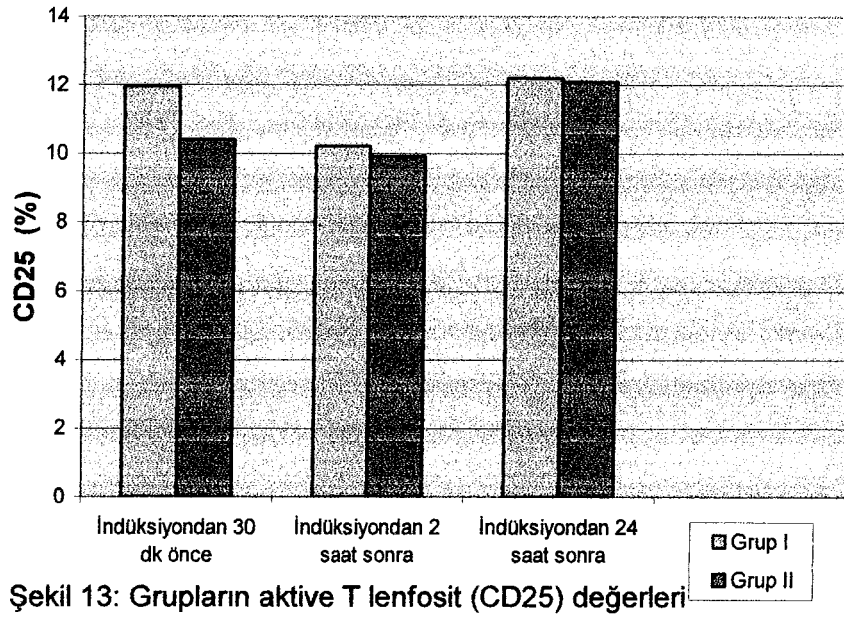
Şekil 11: Grupların CD4/CD8 değerleri

Heriki grupta CD16 ve CD56 yüzdesinde indüksiyondan 2 saat istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış görüldü ($P>0.05$) ve bu artış gruplar arasında benzerdi. 24 saat sonra ise CD16 ve CD56 yüzdesinde anlamlı düşme görüldü ($P<0.01$), bu düşme gruplar arasında benzerdi (Şekil 12).

Aktive T lenfosit (CD25) yüzdesinde indüksiyondan 2 saat sonra grup I ve II'de istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme saptandı ($P>0.05$). İndüksiyondan 24 saat sonra ise heriki grupta aktive T lenfosit yüzdesi anestezi öncesi seviyenin üstünde anlamlı olmayan artış gösterdi ($P>0.05$) (Şekil 13).



Şekil 12: Grupların CD16 ve CD56 (Natural Killer lenfosit) yüzdeleri



Kortizol ile CD4, lenfosit ve nötrofil değerleri arasında korelasyon olmadığı saptandı.

TARTIŞMA

Birçok hastalığın etiopatogenezinde ya primer ya da sekonder immün olayların yer aldığı bilinmektedir. Ameliyat olan hastalarda yara iyileşmesinin gecikmesi, enfeksiyon ve tümör metastaz riskinin artması 1970'li yıllarda anestezi ve cerrahinin immün sistem üzerine olan etkilerini araştıran çalışmaların önem kazanmasına neden olmuştur. Anestezik ajanların immün sisteme etkileri incelenirken preoperatif stres, doku ve organ manipülasyonları gibi cerrahi travma yanında, cerrahiye nöroendokrin yanıt gibi diğer intraoperatif faktörlerin etkilerinin de önemli olduğu bildirilmiştir (62).

Yapılan çalışmalarda postoperatif dönemde görülen immünsüpresyondan, cerrahi kaynaklı stresin sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. Buna karşın bazı *in vitro* çalışmalarda anestezik ajanların da immünsüpresyondan sorumlu olabileceği bildirilmektedir (1). Bu immünsüpresyon, minör cerrahi altındaki genç ve sağlıklı hastalarda geçici ve minör etkiye neden olurken, kanserli, bakteriyel enfeksiyonu olan ve geniş cerrahi travmaya maruz kalan hastalarda klinik önem oluşturmaktadır.

Birçok araştırmacı tarafından, anestezik ajanların yüksek dozlarının, anestezi süresinin, uygulanan anestezi tekniklerinin, cerrahinin tipinin, travmanın derecesinin, süresinin ve neden olduğu nöroendokrin yanıtın immün sistem üzerinde değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir (2, 4, 63-66). Bunun yanında hastanın yaşı ve sağlık durumu da postoperatif immün sorunları arttırabilmektedir. Perioperatif dönemde kullanılan yardımcı ilaçlar ve kan transfüzyonu T lenfosit subpopulasyonlarında değişikliklere neden olabilmektedir (4, 66-68).

Anestezinin immün fonksiyon üzerinde postoperatif dönemde geçici birçok değişikliklere neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7, 58, 67, 69). Bu değişiklikler; lenfopeni, nötrofili, NK ve T lenfosit subpopulasyonlarında baskılanma, NK, T lenfosit, B lenfosit ve monositlerde fonksiyon bozukluğu, mitojenlere blastojenik yanıtızsızlık, antikor bağımlı lenfosit sitotoksitesisi ve gecikmiş hipersensivite deri reaksiyonlarını içerir.

Sevofluran ve desfluran gibi yeni volatil anestezi ajanlarının kullanımı günümüzde gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu ajanların düşük taze gaz akımlı anestezi tekniğinde kullanıldıklarında ekoloji, ekonomi, düşük çözünürlükleri nedeniyle anestezi indüksiyonunda, anestezi ajanlarının hastaların derlenme döneminde ve hasta üzerinde bazı olumlu özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Ancak diğer taraftan da anestezi ajanlarının immün mekanizmalar üzerine direkt ve hormonlar tarafından yönlendirilmiş etkileri olabileceği belirtilmektedir (69).

Son zamanlarda anestezi ajanlarının immün sistem üzerine etkilerinin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Desfluranın immün sistem üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışma yok denecek kadar azdır. Sevofluranın, yüksek taze gaz akımlı anestezi tekniklerinde kullanıldığında immün sistem üzerine en az etkili olduğu bildirilmiştir (70). Ancak literatür taramamızda sevofluran ve desfluran ile düşük taze gaz akımlı anestezi tekniği kullanılarak yapılan çalışmaya rastlamadık.

Major cerrahi ve anestezinin neden olduğu nöroendokrin yanıtı bağılı olarak immün yanıtta önemli değişiklikler olabilmektedir. Immünolojik yanıt travmanın şiddetiyle paralellik göstermektedir. Anestezinin immünsüpresyon etkisi, cerrahi sonrası dönemde enfeksiyon gelişiminde ve kanser cerrahisi sonrası malign hücre yayılımında rol oynayabileceği bildirilmiştir (60).

Anestezi hücrel immün sistem üzerinde inhibisyona yol açmaktadır. Anesteziye bağılı immün sistem depresyonu geçici ve reversibldir ama postoperatif komplikasyonlarda, morbidite ve mortalitede etkili olmaktadır (71). Yapılan bir çalışmada postoperatif 24 saat sonra görülen enfeksiyonların riskindeki artışın, cerrahi strese bağılı olarak yüksek oranda CD8 lenfositlerinin apoptozis sonucu azalması ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (72).

Çalışmamızda, major abdominal cerrahi uygulanan hastalarda sevofluran ve desfluranın düşük taze gaz akımlı anestezi tekniği kullanarak hücrel immünite üzerine olan etkilerini araştırdık. Çalışmaya aldığımız hastalarda immün sistemi değerlendirmek için lökosit sayımı, lenfosit sayımı, nötrofil sayımı, CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD19, CD25 yüzdeleri CD4/CD8 oranı ve plazma kortizol düzeylerini ölçtük.

Ordemann ve ark. (63) laparoskopik ve konvansiyonel kolorektal rezeksiyon yapılacak iki ayrı grupta postoperatif dönemde hücrel immüniteyi değerlendirmişler. Çalışmada total lökosit, CD4, CD8, TNF- α ve IL-6 değerleri araştırılmış. Çalışmanın sonucunda laparaskopi uygulanan grupta immün baskılanmanın, diğer gruba göre minimal olduğunu bildirmişlerdir.

Hori ve ark. (64) nörocerrahi uygulanan hastalarda yaptıkları bir çalışmada anestezide, % 66 N₂O+ % 33 O₂ ve % 0.5-1.0 konsantrasyonunda enfluran kullanmışlar. Çalışmanın sonucunda CD3, CD4 ve CD4/CD8 oranında, anestezi öncesi kontrol değerlere göre cerrahi insizyondan 1 ve 2 saat sonraki değerlerde önemli düşme görüldüğü, CD8 ve NK hücre subgruplarında artış olduğu gösterilmiş. Minör cerrahi uygulanan ve aynı anestezi tekniği kullanılan kontrol grubunda ise önemli değişiklikler görülmemiş. Çalışmamızda immün sistem parametreleri incelendiğinde cerrahi insizyonundan 2 saat sonraki CD4, CD4/CD8 oranı, CD8 ve NK hücrelerindeki değişimler Hori ve ark. nın (64) sonuçları ile paralellik gösterdi. CD4 yüzdesi ve CD4/CD8 oranındaki azalma ve CD8 yüzdesinde artış desfluran grubunda 2. saate istatistiksel olarak anlamlı iken sevofluran grubunda anlamlı değildi.

Akbaş ve ark. (73) kardiyopulmoner bypass (CPB) uygulanan ve uygulanmadan (off pump) koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi yapılan 10 hasta üzerinde immün yanıtı değerlendirmişler. Çalışmanın sonucunda cerrahiden hemen sonra ve postoperatif 1. günde, periferik arteryel kanda CD4, CD19, CD16 ve CD56 lenfosit miktarında anlamlı düşme, NK lenfosit aktivitesinde artma bulmuşlar. CD8 miktarındaki düşme minimal bulunmuş. Off pump yapılan CABG cerrahisinde immün sistem üzerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiş ve immün sistem üzerine olan etkileri diğer major cerrahilerdeki ile benzer bulmuşlar. Çalışmalarda CPB

uygulanan kardiyak cerrahilerde postoperatif lenfosit miktarında özellikle T lenfositlerde düşme olduğu rapor edilmiştir (74).

Yapılan çalışmalarda major cerrahi uygulanan hastalarda anestezi ve cerrahinin immün sistem üzerine etkileri birbirine benzer bulunmuştur (63, 75). Işıtmagil ve ark. (65) torakotomi uygulanan hastalarda postoperatif 3. saat ile 1., 2., ve 3. günlerde lökosit, lenfosit sayısında anlamlı düşme ve nötrofil sayısında anlamlı artış saptamışlar. Sonuç olarak torakotominin hücrel immün sistemi baskıladığını savunmuşlar. Major cerrahi uygulanan hastalarda yaptığımız çalışmamızda 2. saatteki immün baskılanma Ordemann (63), Akbaş (73) ve Hori'nin (64) çalışmalarıyla benzerlik gösterdi. Ancak bu baskılanma sevofluran grubunda grup içi karşılaştırmada minimaldi. Postoperatif 24. saatteki lökosit, lenfosit ve nötrofil değerlerimiz Işıtmagil ve ark. nın (65) sonuçlarıyla benzerdi.

Cerrahi olmadan uzun süreli anestezi uygulamasının etkilerini araştıran yeterli sayıda insan çalışması bulunmamaktadır. Bu durum intraoperatif bazı faktörlerin immün sistemi etkilemesinden dolayı daha kontrollü ortamların oluşturulduğu *in vitro* çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. *In vitro* volatil anestezik ajanlarla yapılan çalışmalarda periferik lenfositlerde apoptozis sonucu lenfopeni olduğu rapor edilmiştir (76). Bu etkinin ajanın doz ve süresine bağlı olduğu düşünülmüştür (77). Ancak bu çalışmalarda kullanılan anestezik ajanın konsantrasyonu yüksek ve anestezinin süresi uzun olduğu için klinik kullanımlarda sonuçlar farklı olabilmektedir.

Volatil anestezik ajanların lenfosit ve nötrofil üzerine olan etkileri karmaşık ve çeşitlilik göstermektedir. Hiroshi ve ark.'nın (2) yaptığı bir *in vitro* çalışmada, 1 ve 1.5 MAC, 12 ve 24 saat izofluran ve sevofluran uyguladıklarında apoptotik lenfosit yüzdesini, izofluran uygulanan grupta daha fazla bulmuşlar. Çalışmanın sonucunda bu iki ajanın lenfosit üzerine toksik etkilerinin farklı olduğunu ve eşit konsantrasyonda izofluranın toksik etkisinin sevoflurandan daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar izofluranın genotoksisite etkisini gösteren bazı *in vitro* ve klinik çalışmaların olduğunu ve apoptozisin sebebinin bu olabileceğini savunmuşlardır. Delogu ve ark. (72) izofluran ve fentanil anestezisinden 24 saat sonra hastalarda CD4 ve CD8 lenfositlerinde apoptozisin insidansının arttığını bildirmişlerdir.

Bir klinik çalışmada kısa süreli yüksek konsantrasyonlu (% 5 volüm) sevofluran anestezisinde lenfositlerin miktarında artış olmasına rağmen nötrofillerde azalma olduğu bildirilmiştir (10).

In vivo verilerin incelenmesi, anestezi ve cerrahinin dolaşan nötrofil sayısını arttırdığını göstermektedir. Bu artış kemik iliğinden nötrofil salınımı artışına bağlı olabileceği gibi, kan damarları demarjinasyonuna da bağlı olabilir (78). Genel anestezi uygulanan cerrahilerden sonra, immünkompetan hücrelerin dolaşımdaki miktarları değişmektedir ve bu durum lenfopeni ve nötrofili şeklinde görülmektedir (76). Periferik dolaşımdaki lenfositler üzerine yapılan çalışmalarda lenfositlerdeki baskılanmanın, anestezik ajanın dozu ve anestezi süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (79). Dagan ve Segal (80) yaptıkları bir çalışmada % 2-6 sevofluranın doza ve zamana bağlı olarak periferik lenfositlerde apoptoza neden olduğunu ve N₂O'in nötrofillerin aktivitesini ve yüzdesini azalttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda sevofluran ve desfluran grubunda anestezi indüksiyonundan 2 ve 24 saat sonra periferik dolaşımda nötrofillerde anlamlı artış görülmüştür. İndüksiyondan 2 saat sonra her iki grupta lenfosit sayısında artış tespit ettik. Bu artış desfluran grubunda anlamlıydı (P<0.05). 24 saat sonra her iki grupta lenfosit sayısında kontrol değere göre anlamlı azalma görüldü. Sonuçlarımız Dagan ve Segal (80), Rem ve ark. (76) ve Perttila ve Salo'nun (78) çalışmaları ile uyumluluk gösterdi.

Kısa süreli (ort 49 dk) 3 litre taze gaz (%65 O₂ + % 35 N₂O) içinde % 2.5-3 konsantrasyonunda sevofluran anestezisi verilerek minör cerrahi uygulanan 40 pediatrik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sevofluranın CO₂ absorbanı ile etkileşimi sonucu açığa çıkan compound A'ya bağlı T lenfositler üzerinde genotoksik etkisi olmadığı ve immün sistem üzerindeki etkisinin minimal olduğu bildirilmiştir (81). Çalışmamızda sevofluranı daha uzun süre (ort 89 dk) kullanmamıza rağmen T lenfositlerin yüzdesinde anlamlı değişiklik görülmedi. Düşük akımlı anestezi tekniğinde sevofluranın immün sistem üzerine etkisinin minimal olduğunu saptadık.

Peric ve ark. (82) ile De Medici ve ark. (83) volatil anesteziyelerden uzun süre etkilenen anesteziyelerde bazı immünolojik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir. Ameliyathanede çalışan anesteziyelerde yapılan bir çalışmada CD4 ve CD3 lenfositlerinin kontrol grubuna göre önemli derecede düştüğü, B

lenfosit sayısında artış olduğu ve NK hücrelerinin miktarının arttığı, T lenfositlerin B lenfositlere göre daha çok etkilendiği bildirilmiştir (84).

Tosun ve ark. (85) ameliyathanede farklı sürelerde çalışmış anestezi uzmanları üzerinde yaptıkları çalışmada CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 yanında IgA, IgG, IgE, IgM konsantrasyonları, PPD testi ve kortizol düzeylerine bakmışlar. Çalışmanın sonucunda kontrol grubuna göre immün sistemin baskılanmadığını rapor etmişlerdir. Bunun nedeni olarak atık gaz atılım sisteminin ve anestezi makinalarının yeni olması sebebiyle çalışma atmosferinin kabul edilebilir standartların üzerinde kirlenmediğini savunmuşlardır.

Sevofluran ile yapılan bir deneysel çalışmada, ajanın 6 L/dk taze gaz içinde %3 konsantrasyonda 3 hafta boyunca haftada bir defa 40 dakika uygulanmasından sonra periferik lenfosit ve lökosit miktarında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada dalak lökosit kompozisyonunda lenfosit subpopulasyonlarının yüzdesine (CD3, CD4, CD8 CD19 ve CD4/CD8 oranı) tekrarlanan sevofluranın etkisinin olmadığı bildirilmiştir (8).

Puig ve ark. (9) deneysel bir çalışmada sevofluranın %3 konsantrasyonda (1.2 MAC) 6 L/dk taze gaz içinde kullanıldığında lenfosit miktarında anlamlı artış, dalak lökosit kompozisyonunda CD19 yüzdesinde düşme ve CD4 yüzdesinde artış olduğunu bildirmişler. Yapılan bu deneysel çalışmalarla sevofluranın T lenfositlere olan etkisinin çalışmamızla benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz.

Volatil anestezi ajanlarının yanında i.v. anestezi ajanları da uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımına bağlı olarak postoperatif immünsüpresyonu arttırabilmektedir. Bu süpresyon, kortizol artışı, NK hücre aktivitesinin baskılanması, CD4 hücre sayısının azalması ve lenfosit proliferasyonunun azalması gibi durumları içerir (66, 86-90).

Anestezi ajanı olarak fentanil, tiopental ve izofluran (%0.8-1.5 vol) kullanılan elektif ortopedik cerrahi yapılan hastalarda anestezi indüksiyonundan 20 dk sonra total lenfosit sayısında, NK yüzdesinde ve CD4/CD8 oranında azalma, CD8 ve CD19 yüzdesinde artış saptanmıştır. CD8 artışı ve CD4/CD8 oranındaki azalma fentanil dışında enfluran ve tiopental ile kombine yapılan klinik çalışmalarda da rapor edilmiştir.

Araştırmacılar hücrel immün sistemdeki baskılanmanın genel anesteziye bağlı olduğunu bildirmişlerdir (66).

Minör cerrahide total i.v. anesteziye propofol kullanılan bir çalışmada kanda CD4 lenfositlerin, konvansiyonel balans anestezi uygulanan gruba göre daha fazla arttığı bildirilmiştir (86).

Propofolün (ort 860 mg) ve izofluranın (ort end tidal izofluran %0.6) elektif abdominal histerektomi yapılacak olan hastalarda immün sistem üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada total lökosit, lenfosit, nötrofil, kortizol, CD19, CD3, CD4, CD8, CD16/56 ve CD25 değerlerine bakılmış ve benzer etkiler görülmüş (87). Çalışmamızda kullandığımız düşük akımlı anestezi tekniğinde de benzer sonuçlar saptadık. Ayrıca indüksiyonda kullandığımız propofol 1-2 mg/kg olup bu çalışmaya göre minimaldi.

Deneysel bir çalışmada yüksek doz fentanil ve sufentanilin NK hücrelerinin aktivitesini baskıladığı bildirilmiştir (91). İV fentanil başlangıçta 3 µg/kg idamede 1.2 µg/kg/h 2 saat infüzyon şeklinde kullanılmış. Fentanil infüzyonundan hemen sonra CD16, CD8 hücrelerin yüzdesinde ve NK hücrelerinin sitotoksitesinde önemli artış, CD4 ve CD3 seviyesinde düşüş olduğu gösterilmiştir. CD16 seviyesi infüzyondan 24 saat sonra bazal seviyeye dönmüş, CD8 seviyesini korumuş, CD4 ve CD3 biraz artış göstermiş. Fentanil diğer immün sistem parametrelerinde anlamlı değişikliğe neden olmamıştır. (92). Çalışmamızda analjezi sağlamak için fentanil kullandık. Ancak kullandığımız fentanil dozu bu çalışmalara göre minimaldi. Bundan dolayı CD3, CD4, CD8 ve CD16 parametrelerinde bulduğumuz sonuçlar üzerine direkt etkisinin olmadığını düşünüyoruz.

Yapılan çalışmalar cerrahinin ve anestezinin nöroendokrin sistemi etkilediği bilinmektedir. Bazı çalışmalar ACTH ve kortizolün hücrel immünitede depresyona neden olduğunu göstermiştir. Kortizol, yardımcı T lenfositlerin sayısını azaltmaktadır. Periferik dolaşımda lenfosit subpopulasyonundaki baskılanma katekolaminlerin ve glukokortikoidlerin artışı sonucu diğer organlar tarafından lenfositlerin redistribüsyonuna bağlanabileceği bildirilmiştir (66, 87, 93, 94).

Costa ve ark. (4) genel anestezi altında operasyona alınan hastalarda perioperatif dönemde kortizol artışı ile birlikte CD4 hücrelerinin miktarında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu postoperatif dönemde

immünsüpresyonun nedenini açıklayabilmektedir. Aynı çalışmada CD8 ve CD16 hücrelerinde önemli bir değişiklik görmemişlerdir.

Çalışmamızda nöroendokrin yanıtın immün sistem üzerindeki etkisini değerlendirmek için kortizol seviyelerini ölçtük. Kortizolün immün sistem üzerinde etkisini araştıran çalışmalar ile çalışmamızın sonuçları benzerlik gösterdi.

CD4/CD8 oranı immünsüpresyonda yaygın olarak kullanılan bir göstergedir. Çalışmamızda bulduğumuz CD4/CD8 oran sonuçları Hori ve ark. (64), Ordemann ve ark (63), Akbaş ve ark. (73), Işıtmangil ve ark. (65), Brand ve ark. (66), Prittikangas ve ark. (87) ve Costa ve ark. nın (4) çalışmalarının sonuçları ile benzerlik gösterdi. Ancak sevofluran grubunda CD4, CD8 yüzdesi ve CD4/CD8 oranı desfluran grubuna göre minimal değişme gösterdiğini saptadık.

Çalışmamızın sonucunda sevofluran ve desfluranın düşük akımlı anestezi tekniğinde hücrel immün sistem üzerine olan etkilerini istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda sevofluranın desflurana göre hücrel immün sistemi minimal etkilediğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Sevofluran ve desfluranın düşük akımlı anestezi uygulamasında, iyi bir hemodinamik stabilite sağladığını saptadık.
2. Desfluran grubunda sevofluran grubuna göre indüksiyondan 2 saat sonra lenfosit sayısında anlamlı düşme, 24 saat sonra nötrofil sayısında anlamlı artış olduğu saptandı.
3. CD19, CD3, CD16, CD56 ve CD25 yüzdesinde gruplar arasında anlamlı bir değişiklik bulunamadı.
4. Desfluran grubunda indüksiyondan 2 saat sonra CD4 yüzdesi ve CD4/CD8 oranında anlamlı düşüş ve CD8 yüzdesinde anlamlı artış saptandı.
5. İndüksiyondan 24 saat sonra CD4 yüzdesi ve CD4/CD8 oranında desfluran grubunda anlamlı artış bulundu.
6. Sevofluran grubunda CD4, CD8 yüzdesi ve CD4/CD8 oranında bu zamanlarda anlamlı bir değişiklik saptanmadı.
7. Düşük akımlı anestezi tekniğinde sevofluranın desflurana göre hücreyel immün sistem üzerinde olan etkilerinin minimal olduğu sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Stevenson GW, Hall SC, Rudniek S. The effect of anesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiology* 1990; 72: 542-52.
2. Matsuoka H, Kurosawa S, Horinouchi T, Kato M, Hashimoto Y. Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro. *Anesthesiology* 2001; 95: 1467-1472.
3. Kehlet H. The modifying effect of general and regional anesthesia on endocrine-metabolic response to surgery. *Regional Anaesthesia* 1982; 7: 538-544.
4. Costa A, Benedetto V, Ricci C, Merlin P, Borelli P, Fadda E et al. Endocrine, hematological and immunological changes in surgical patients undergoing general anesthesia. *Ital J Surg Sci* 1989; 19(1): 41-49.
5. Bovill JG, Boer F. Opioids in cardiac anesthesia. In: Kaplan JA (ed). *Cardiac Anesthesia* (3rd ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 1993: 467-486.
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. General properties of immune responses. *Cellular and Molecular Immunology* (5th ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 1991: 4-16.
7. Hunter JD. Effects of anaesthesia on the human immune system. *Hosp Med* 1999; 60: 658-663.
8. Elena G, Amerio N, Ferrero P, Bay ML, Valenti J, Collucci D et al. Effects of repetitive sevoflurane anaesthesia on immune response, select biochemical parameters and organ histology in mice. *Lab Animal* 2003; 37: 193-203.
9. Puig NR, Ferrero P, Bay ML, Hidalgo G, Valenti J, Amerio N et al. Effects of sevoflurane general anaesthesia: immunological studies in mice. *Int Immunopharmacol* 2001; 2: 95-104.
10. Morisaki H, Aoyama Y, Shimada M, Ochiai R, Takeda J. Leucocyte distribution during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 80: 502-503.

11. Arkan A, Kuvaki B. Azaltılmış taze gaz akımlı anestezi yöntemleri. *Anestezi Dergisi* 2001; 9: 1-18.
12. Foldes FF, Duncalf D. Low flow anesthesia: a plea for simplicity. In: Lawin P, Van Aken H, Schneider U (eds). *Alternative Methoden in der Anästhesie. INA-Schriftenreihe* (5th ed). Thime, Stuttgart, 1985: 1-7.
13. Larson PC Jr. Breathing Systems. In: Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ (eds). *Clinical Anesthesiology* (3rd ed). New York, Graw Hill, 2002: 27-29.
14. Andrews JJ. Inhaled Anesthetics Delivery Systems. In: Miller RD (ed). *Anesthesia* (5th ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000:174-206.
15. Kleemann PP. Humidity of anesthetic gases with respect to low flow anaesthesia. *Anaesth Intens Care* 1994; 22: 396-408.
16. Baxter AD. Low and minimal flow inhalational anaesthesia. *Can J Anaesth* 1997; 44(6): 643-653.
17. Johansson A, Lundberg D, Luttrupp HH. Low-flow anaesthesia with desflurane: kinetics during clinical procedures. *Eur J Anaesth* 2001; 18:499-504.
18. Baum JA. Anaesthetic methods with reduced fresh gas flows. In: Baum JA (ed). *Low Flow Anaesthesia. The theory and practise of low flow, minimal flow and closed system anaesthesia* (2nd ed). Oxford, Butterworth Heinemann, 2001: 54-72.
19. Baum JA, Aitkenhead AR. Low-flow anaesthesia. *Anaesthesia* 1995; 50S: 37-44.
20. Baum JA. Technical requirements for anaesthesia management with reduced fresh gas flow. In: Baum JA (ed). *Low Flow Anaesthesia. The theory and practise of low flow, minimal flow and closed system anaesthesia* (2nd ed). Oxford, Butterworth Heinemann, 2001: 111-173.
21. Reinstrup P, Slots P, Jorgensen BC. Low – flow anesthesia systems. *Ugeskr Laeger* 1992; 154(50): 3577-3579.
22. Baum JA. Patient safety aspects of low flow anaesthesia. In: Baum JA (ed). *Low Flow Anaesthesia. The theory and practise of low flow, minimal flow and closed system anaesthesia* (2nd ed). Oxford, Butterworth Heinemann, 2001: 191-219.
23. Eger II E I, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997; 84: 160-168.

24. Eger II E I, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ et al. Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997; 85: 1154-1163.
25. Baum JA. Low flow anaesthesia in clinical practise. In: Baum JA (ed). *Low Flow Anaesthesia. The theory and practise of low flow, minimal flow and closed system anaesthesia* (2nd ed). Oxford, Butterworth Heinemann, 2001: 220 -269.
26. Roige J, Canet J. Desflurane: a new inhalation anesthetics. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1996; 43(7): 249 – 254.
27. Baum J, Berghoff M, Stanke HG, Petermayer M, Kalff G. Niedrigflußnarkosen mit desflurane. *Anaesthesist* 1997; 46:287-293.
28. Fang ZX, Eger II E I, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L, Ionescu P. Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halotane, and sevoflurane by soda lime and baralyme. *Anesth Analg* 1995; 80: 1187-1193.
29. Bito H, Ikeda K. Closed – Circuit anesthesia with sevoflurane in humans: effects on renal and hepatic function and concentrations of breakdown products with soda lime in the circuit. *Anesthesiology* 1994; 80: 71-76.
30. Osawa M, Shinomura T, Murakawa M, Mori K. Compound A concentration and the temperature of CO₂ absorbents during low-flow sevoflurane anesthesia in surgical patients. *J Clin Anesth* 1995; 9: 1-5.
31. Kharasch ED. Putting the brakes on anesthetic breakdown. *Anesthesiology* 1999; 91: 1192-1194.
32. Baum J, van Aken H. Calcium hydroxide lime – new carbon dioxide absorbent. A rationale for judicious of different absorbents. *Eur J Anaesth* 2000; 17: 597-600.
33. Murray JM, Renfrew CW, Bedi A, McCrystal CB, Jones DS, Fee JPH. Amsorb: a new carbon dioxide absorbent for use in anaesthetic breathing systems. *Anesthesiology* 1999; 91: 1342-1348.
34. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Anesteziye kullanılan sistem aygıtlar. İstanbul, Logos Yayıncılık, 1997: 110-130.
35. O' Keeffe NJ, Healy TE. The role of new anesthetic agents. *Pharmacol Ther* 1999; 84(3): 233-248.
36. Eger II E I. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80:906-922.
37. Kayhan Z. İnhalasyon Anestezikleri. Klinik Anestezi. 2. Baskı. İstanbul, Logos Yayıncılık 1997; 71-83.

38. Reves JG. Inhalational Anesthetics. In: Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ (eds). *Clinical Anesthesiology* (3rd ed). New York, Mc Graw Hill, 2002;127-150.
39. Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1987; 66: 241-244.
40. Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Hayashi Y. Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology* 1993; 79: 704-709.
41. Kobayashi O, Ohta Y, Kosaka F. Interaction of sevoflurane, isoflurane, enflurane and halothane with non-depolarizing muscle relaxants and their prejunctional effects at the neuromuscular junction. *Acta Med Okayama* 1990; 44: 209-215.
42. Shulman M, Braverman B, Ivankovich A, Gronert G. Sevoflurane triggers malignant hyperthermia in swine (letter). *Anesthesiology* 1981; 54: 259-260.
43. Eger II E I. Desflurane an overview of its properties. *Anesthesiol Rev* 1993; 20(3): 87-92.
44. Hargasser S, Hipp R, Breinbauer B, Mielke L, Entholzner E, Rust M. A lower solubility recommends the use of desflurane more than isoflurane, halotane, and enflurane under low-flow conditions. *J Clin Anesth* 1995; 7:49-53.
45. Gold MI, Abello D, Herrington RN. Minimum alveolar concentration of desflurane in patients older than 65 yr. *Anesthesiology* 1993; 79: 710-714.
46. Xie G, Jiang H. Clinical study of desflurane on low flow anesthesia compared with sevoflurane and enflurane. *Chin Med J* 1997; 110(9): 707-710.
47. Muzi M, Ebert TJ, Hope WG, Robinson BJ, Bell LB. Site(s) mediating sympathetic activation with desflurane. *Anesthesiology* 1996; 85: 737-747.
48. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Hüttner I, Kumle B, Piper SN. Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 2000;91:206-212.
49. Zaleski L, Abello D, Gold M. Desflurane vs. isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease. *Anesth Analg* 1993; 76: 353-356.
50. Ebert TJ, Shahbaz RA. Renal responses to low-flow desflurane, sevoflurane, and propofol in patients. *Anesthesiology* 2000; 93:1401-1406.
51. Kılıçturgay K. *İmmünoloji*. Bursa, Nobel Kitapevleri, 2000; 15-50.
52. Gülmezoğlu E, Ergüven S. *İmmünoloji*. Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık, 1994; 99-108.

53. Özbal Y. İmmün Sistem. Temel İmmünoloji, Nobel Tıp Kitapevi, 2000; 11-56.
54. Kılıçturgay K. İmmünolojiye Giriş. Bursa, Nobel Tıp Kitapevleri, 1994; 13-26.
55. Kılıçturgay K. İmmünoloji 2000. Bursa, Adilna-Sanovel İlaç San., 2000; 139-144.
56. Toker K, Özdamar D. Cerrahi ve stres yanıt. Sendrom Dergisi, 2003; 95-103.
57. Aypar Ü. İmmün süpresyon ve anestezi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi 2003; 31(ek sayı): 18-24.
58. Moudgil GC. Update on anesthesia and the immune response. Can J Anaesth 1986; 33: 44-60.
59. Çelebioğlu B, Özer E. Anestezik ajanlar ve immün sistem. Anestezi Dergisi 2003; 11(4): 235-241.
60. Nagata T, Kansha M, Irita K, Takahashi S. Propofol inhibits FMLP-stimulated phosphorylation of p42 mitogen-activated protein kinase and chemotaxis in human neutrophils. Br J Anaesth 2001; 86: 853-858.
61. Baum J, Stanke HG. Low-flow and minimal-flow anesteheasia with sevoflurane. Anaesthesist 1998; 47(suppl 1): 70-76.
62. Özcan B. İmmun sistem. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi 2003; 31(ek sayı): 7-17.
63. Ordemann J, Jacobi CA, Schwenk W, Stösslein R, Müler JM. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. Surg Endosc 2001; 15: 600-608.
64. Hori Y, Ibuki T, Hosokawa T, Tanaka Y. The effects neurosurgical stres on peripheral lymphocyte subpopulations. J Clin Anesth 2003; 15: 1-8.
65. Işıtmangil T, Işıtmangil G, Balkanlı K, Süngün M, Gürel N, Şaşmaz H ve ark. Torakotominin humoral ve hücreyel immünite üzerine etkileri. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 1998; 61:1-8.
66. Brand JM, Kirchner H, Poppe C, Schmucker P. The effects of general anaesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. Clin Immunol Immunopathol 1997; 83(2): 190-194.
67. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. Acta Anaesthesiol Scand 1992; 36: 201-220.
68. Devlin EG, Clarke RSJ, Mirakhur RK, McNeill TA. Effect of four i.v. induction agents on T- lymphocyte proliferations to PHA in vitro. Br J Anaesth 1994; 73: 315-317.

69. Walton B. Effects of anesthesia and surgery on immune status. *Br J Anaesth* 1979; 51: 37-43.
70. Tyther R, Halligan M, Wang J. Effects of chronic occupational exposure to anaesthetic gases on the rate of neutrophil apoptosis among anesthetists. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 604-608.
71. Chen JE, Zheng ZX, Wang SH, Chen QH. Influence of operation under epidural anesthesia on peripheral T lymphocyte subsets. *Chin Med J* 1991; 104(3): 194-197.
72. Delogu G, Moretti S, Antonucci A, Marcellini S, Masciangelo R, Famularo G et al. Apoptosis and surgical trauma: Dysregulated expression of death and survival factors on peripheral lymphocytes. *Arch Surg* 2000; 135: 1141-1147.
73. Akbaş H, Erdal AC, Demiralp E, Alp M. Effects of coronary artery bypass grafting on cellular immunity with or without cardiopulmonary bypass: changes in lymphocytes subsets. *Cardiovasc Surg* 2002; 10(6): 586-589.
74. Tajima K, Yamamoto F, Kawazoe K. Cardiopulmonary bypass and cellular immunity. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 625-630.
75. Hosokawa T, Hori Y, Otsuka T, Nakagawa H, Miyazaka M. Effect of anesthesia and surgery on immunity in patients with benign and malignant diseases. *Masui* 1989; 38: 343-349.
76. Rem J, Brandt MR, Kehlet H. Prevention of postoperative lymphopenia and granulocytosis by epidural analgesia. *Lancet* 1980; 1: 283-284.
77. Nakagawara M, Takeshige K, Takamatsu J, Takahashi S, Yoshiteke J, Minakami S. Inhibition of superoxide production and Ca⁺⁺ mobilization in human neutrophils by halothane, enflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 1986; 64: 4-12.
78. Perttola J, Salo M. Granulocyte microbicidal function in patients undergoing major abdominal surgery under balanced anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 100-103.
79. Moore TC. Anaesthesia associated depression in lymphocyte traffic: Less with regional anesthesia than with general anesthesia in sheep. *Am J Surg* 1984; 148: 71-76.
80. Dagan D, Segal S. Effect of anesthesia on the immune system suppression of the immunogenic capacity of macrophages and lymphocyte transformation. *Immunol Invest* 1989; 18: 975.
81. Krause T, Scholz J, Jansen L, Boettcher H, Koch C, Wappler F et al. Sevoflurane anaesthesia does not induce the formation of sister chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of children. *Br J Anaesth* 2003; 90(2): 233-235.

82. Peric M, Vranes Z. Immunological disturbances in anaesthetic personnel chronically exposed to high occupational concentrations of nitrous oxide and halothane. *Anaesthesia* 1991; 46: 531-537.
83. De Medici M, Damiani C, Consoli P. Chronic exposure to inhalation anesthetics and immunity. *Minevra Anaesthesiol* 1992; 58: 1279-1284.
84. Bargellini A, Rovesti S, Barbieri A, Vivoli R, Roncaglia R, Righi E et al. Effects of chronic exposure to anaesthetic gases on some immune parameters. *Sci Total Environ* 2001; 270: 149-156.
85. Tosun Z, Patiroğlu T, Madenoğlu H, Boyacı A. Anesteziyologlarda immün yanıtlar. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi* 2003; 31(6): 279-283.
86. Pirttikangas C-O, Pertillä J, Salo M, Vainio O, Liukko-Sipi S. Propofol infusion anaesthesia and immune response in minor surgery. *Anaesthesia* 1994; 49: 13-16.
87. Pirttikangas C-O, Salo M, Mansikka M, Grönroos J, Pulkki K, Peltola O. The influence of anaesthetic technique upon the immune response to hysterectomy. A comparison of propofol infusion and isoflurane. *Anaesthesia* 1995; 50: 1056-1061.
88. Welters ID. Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and mu(3) opiate receptor-dependent mechanism. *J Immunol* 2000; 111: 139-145.
89. Tubaro E, Borelli G, Croce C. Effects of morphine on resistance to infection. *J Infect Dis* 1983; 148: 656-666.
90. Jacobs R, Karst M, Scheinchen D, Bevilacqua C, Schneider U, Hine J et al. Effects of fentanyl on cellular immune functions in man. *Int J Immunopharmacology* 1999; 21: 445-454.
91. Beilin B, Shavit Y, Hart J. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996; 82: 492-497.
92. Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, Arruda JL, Hilderbrandt L, Howell AL. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16+ lymphocytes in humans. *Anesth Analg* 2002; 94: 94-99.
93. Toft P, Svendsen P, Tønnesen E, Rasmussen JW, Christensen NJ. Redistribution of lymphocytes after major surgical stress. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 245-249.
94. Nomoto Y, Karaswa S, Uehara K. Effects of hydrocortisone and adrenaline on natural killer cell activity. *Br J Anaesth* 1994; 73: 318-321.