

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**KRONİK ANESTEZİK GAZ MARUZİYETİ
OLANLARDA
HİPOTİROİDİ GELİŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HACER ÇİNGİL TEMİZ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. REMZİYE GÜL SIVACI**

AFYONKARAHİSAR 2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I-GİRİŞ VE AMAÇ	2
II-GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ:	3
2.1.1 SEVOFLURANE:	3
2.1.2.DESFLURAN	7
2.1.3.İZOFLURAN	10
2.1.4 NİTRÖZ OKSİT(N ₂ O).....	14
2.2.1 İnhalasyon anesteziğini ortam havasından uzaklaştırma	17
yöntemleri (43,12).....	17
2.2.2. İnhalasyon anesteziğinin ortam havasındaki konsantrasyonlarını ...	18
düşürmek için alınabilecek önlemler (43,11, 49).....	18
2.2.3. İnhalasyon Anestetiklerinin Toksik Etkileri.....	20
2.2.4 Üreme ve Gelişim Üzerine Etkileri	21
2.2.5 Genotoksisite	22
2.2.6 Karsinojenite	22
2.3. HİPOTİROİDİ.....	22
2.3.1. Tanım	22
2.3.2 Etyoloji.....	24
2.3.3. Klinik Belirti ve Bulgular.....	25
2.3.4. Laboratuvar Bulguları ve Tanı:.....	26
2.3.5. Otoimmün tiroditler	27
2.3.6. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tirodit).....	27
2.3.7. Postpartum tirodit	28
2.3.8. Sessiz tirodit (deQuervain tiroiditi, Subakut Granulomatoz	
Tirodit).....	28
III. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1.İstatistiksel Analiz	29
3.2. Kan örnekleri alınması.....	29
3.2.1. TSH, sT ₃ , sT ₄	30
3.2.2. Anti-TG Ab, Anti-TPO Ab	30
IV. BULGULAR	311

4.1. Demografik veriler	311
V- TARTIŞMA	40
VI. SONUÇ.....	443
VII. ÖZET.....	44
VIII.YABANCI DİL ÖZETİ.....	47
IX. KAYNAKLAR	48

TABLÖLAR

Tablo I: Desfluranın fizikokimyasal özellikleri	8
Tablo II: İzofluranın fizikokimyasal özellikleri	11
Tablo III: N ₂ O'un fizikokimyasal özellikleri	14
Tablo IV. Hipotiroidizm Nedenleri	223
Tablo V. Hipotiroidizm semptom ve belirtileri	24
Tablo VI. Tiroid otoimmünesinin temel tipleri	26
Tablo VII: Gaz maruziyeti grubu ve kontrol grubundaki demografik özellikler	31
Tablo VIII: Gaz maruziyeti grubu ve kontrol grubu arasındaki ortalama değerler	32
Tablo IX: Gaz maruziyeti grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyetler açısından ortalama değerler	36
Tablo X: Kontrol grubu ve maruz kalanlar grubu arasında hipotroidi olanların dağılımı	37
Tablo XI: Hipotroidi ile anestezi gaz maruziyet süreleri arasındaki ilişki	37
Tablo XII: Hipotroidi ve beslenme ilişkisi	38
Tablo XIII: Sigara kullanımı ve hipotroidi ilişkisi	39

ŞEKİLLER

Şekil I: Sevofluranın kimyasal yapısı.....	4
Şekil II:Desfluranın kimyasal formülü.....	7
Şekil III: İzofluranın kimyasal yapısı.....	10
Şekil IV: Gaz maruziyeti grubu ve kontrol grubundaki ortalama sT3 düzeyleri	33
Şekil V: Gaz maruziyeti grubu ve kontrol grubundaki ortalama sT4 düzeyleri	34
Şekil VI: Gaz maruziyeti grubu ve kontrol grubundaki ortalama TSH düzeyleri	35

KISALTMALAR

N ₂ O	- Nitroz oksit
AGTS	- Atık gaz temizleyici sistemleri
ANSI	- Amerikan Ulusal Standartları Enstitüsü
MAK	- Minimum alveoler konsantrasyon
CMRO ₂	- Serebral metabolik oranı
PCO ₂	- Parsiyel karbondioksit
CABG	- Koroner arter bypass grefti
EEG	- Elektroensefalogram
TSH	- Tiroid stimüle edici hormon
sT ₃	- Serbest T ₃
sT ₄	- Serbest tiroksin
TRH	- Thyroid releasing hormon
LDH	- Laktatdehidrogenaz
TpoAb	- Tiroidperoksidaz antikor
TgAb	- Troglobulin antikor
ACTH	- Adrenokortikotropik hormon

I-GİRİŞ VE AMAÇ

Hastalıkların tanı ve tedavisi amacıyla kullanılan metabolizmayı etkileyen ve organ harabiyeti yapan birçok ilaç ve kimyasal madde bulunmaktadır. Bu ajanların kullanımı hastalar için fayda sağlamasına rağmen, bunlara sürekli maruz kalan sağlık çalışanları açısından büyük riskler oluşturabilmektedir. Bu ajanların sağlık personelinde oluşturduğu riskleri belirlemek ve bu konuda önlem almak oldukça önemlidir. Sağlık personeli için büyük risk oluşturan ajanlardan bazıları; radyoaktif iyot tedavisi, bilgisayarlı tomografi, skopi, tekrarlayan ve yüksek doz iyonize radyasyon ve anestezi gazlarıdır. Günlük uygulamada kullanılan anestezi gazları nitroz oksit, halotan, enfluran, izofluran, sevofluran ve desflurandır. Tam kapalı anestezi sisteminin kullanılmadığı durumlarda, atık gaz sistemlerinin olmadığı veya yetersiz olduğu ameliyathanelerde, anestezi sistemindeki gaz sızıntıları nedeniyle, anestezi indüksiyonu ve uyandırılması esnasında ameliyat odalarına atık gazlar yayılarak ortam kirliliği yaratmaktadır. Bu konuda yapılan deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarda, anestezi gazlarına kronik maruziyet sonrası nörotoksik, hepatotoksik ve genotoksik yan etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (1-4). Ayrıca, yapılan birçok araştırma sonucunda, ameliyathane çalışanlarında malignensi, nöropati, kemik iliği toksisitesi, infertilite, abortus, düşük doğum ağırlıklı bebekler ve konjenital anomali görülme insidansının arttığı rapor edilmiştir (5-10).

Anestezi atık gazlarının hipotroidi ile direkt olarak ilişkili olduğunu bildiren bir klinik çalışma olmamasına rağmen, gazların çalışanlar üzerinde olumsuz etkilerinin olduğunu bildiren pek çok çalışma vardır. Biz de çalışmamızda, anestezi gazlarına kronik olarak maruz kalan ameliyathane çalışanlarında hipotroidi gelişimini araştırmayı amaçladık.

II-GENEL BİLGİLER

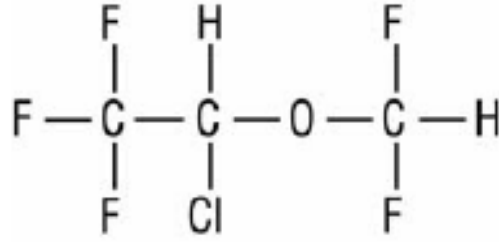
2.1. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ:

Günümüzde sık kullanılan inhalasyon anesteziği; Nitroz oksit (N₂O), halotan, enfluran, izofluran, sevofluran ve desflurandır. Operasyon odasında biriken atık gazların ortamdaki uzaklaştırılması gerekmektedir. 1970 yıllarında ameliyathanede çalışan hamilelerde, spontan düşükler ve bebeklerde konjenital anomali riskinin arttığı yönündeki epidemiyolojik çalışmalar, ameliyathanelerin havalandırılması ve atık gaz sistemlerinin oluşturulması yönündeki çalışmaları hızlandırmıştır (11). Havalandırma ve açık sistemler hariç diğer sistemler için geliştirilen, atık gaz temizleyici sistemleri (AGTS) ameliyathane ortamında anesteziği gazlarla oluşan kirliliği azaltmada önemli yöntemlerdir. AGTS, solunum sistemi tarafından ekspire edilen veya fazla olan inhalasyon anesteziğini bina dışına, güvenli bir şekilde uzaklaştırabilen sistemlerdir. Açık anestezi sistemi hariç diğer sistemler için AGTS geliştirilmiştir. Amerikan Ulusal Standartları Enstitüsü (ANSI) 1981'de 'Fazla anesteziği gazlar için uzaklaştırma sistemleri' isimli bir rehber hazırlamış ve bu rehber anesteziği verilen alanlarda kontaminasyonu azaltmak için üreticilere güvenilir ve etkin araçlar üretebilmeleri için yol göstermiştir (12).

2.1.1 SEVOFLURANE:

İnhalasyon anesteziğinden sevoflurane kimyasal yapısı CH₂F-O-CHF-(CF₃)₂ olan bir metil propil eterdir. Kaynama noktası 58,5 °C, buhar basıncı 20 °C'de 160 mmHg'dır (13,14). Partisyon katsayıları, kan/gaz için 0,69, yağ/gaz için 47,2 dir (15). Renksiz, berrak, yanıcı olmayan, hoş kokulu ve iritan olmaması nedeni ile özellikle pediatrik hastalarda inhalasyon indüksiyonu için uygun bir ajandır. Ayrıca düşük kan-gaz solübilitesi nedeniyle hızlı inhalasyon indüksiyonu

ve derlenme sağlar. Işıktan ve oksijenden etkilenmez ve metallerle reaksiyona girmez. Minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değeri oksijen içinde 2, % 60 azot protoksit içinde 0,66 olarak bulunmuştur (15,16).



Şekil I: Sevofluranın kimyasal yapısı.

Fluoromethyl-2,2,2-trifluoro-1(trifluoromethyl) ethyl ether (14)

Plastik/gaz ve kauçuk/gaz çözünürlük katsayıları tüm volatil anesteziklerin sırası ile halotan > isofluran > sevofluran > desfluran şeklindedir (16). Sevofluran p450 enzim sistemi ile %2-3 oranında metabolize olmaktadır (13).

2.1.1.1 Sevofluranın sistemler üzerindeki etkisi

Santral sinir sistemi:

Yüksek konsantrasyonları serebral kan akımının otoregülasyonunu bozabilir. Nöbet aktivitesi bildirilmemiştir (17). Halojenli inhalasyon anestezikler beyin kan akımını ve serebral metabolik oranı (CMRO₂) azaltır. Sevofluran normokarbide serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı önemsiz derecede artırır (18). Sevofluranın 1,5 MAK değere kadar intrakraniyal basıncı artırmadığı, uygulanan hiperventilasyonun serebral metabolik hız ve intrakraniyal basıncı azalttığı görülmüştür (19).

Solunum Sistemi:

Dozla ilişkili olarak solunumu deprese eder, solunum sayısını artırır ve primer olarak tidal volumü azaltır (24). PCO2 de orta derecede artış ve dakika ventilasyonunda azalma meydana getirir. Sevofluran hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu inhibe eder, trakeal düz kas kontraksiyonunu engeller. Diğer inhalasyon anestetiklerine göre daha az hava yolu irritasyonu yapar (20).

Bronkospazmın geri çevrilmesinde oldukça etkilidir. Bu etki vagal refleksin ortadan kaldırılması sonucu ortaya çıkmaktadır (20). Çalışmalar sevofluranın maskeyle indüksiyonda kullanılabilir en uygun ajanlardan biri olduğunu göstermiştir (21,22).

Kardiyovasküler Sistem:

Sevofluran, miyokardiyal kontraktileti hafifçe deprese eder. Sistemik vasküler rezistans ve arteriyel kan basıncı izofluran ve desfluranla olandan biraz daha az düşer. Sevofluran kalp hızında çok az artışa yol açtığından, eğer yaparsa, kalp debisi izofluran ve desfluran anestezisinde olduğu kadar iyi korunmaz ve kalp hızındaki bu artış miyokard iskemisi olanlarda iskemiye tetikleyebilir. Sevofluran ile koroner steal sendromu olduğuna ait delil yoktur. Sevofluran QT intervalini uzatabilir, bunun klinik önemi bilinmemektedir (23).

Epinefrinin neden olduğu kardiyak aritmileri potansiyalize etmez (24,25).

Sevofluranda doza bağlı olarak kardiyak output, strok volüm, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, aort, pulmoner arter ve sol atrium basıncı değişmez. Sevofluran, MAK değerleri artarken kardiyak sempatik aktivasyonu azaltır, fakat kardiyak parasempatik aktivitede değişiklik yapmaz. Bu da kısmen artan sevofluranın MAK değerlerinde taşikardi yokluğunu açıklayabilir (26). İnhalasyon anestetiklerin kan basıncı yanıtları, kardiyak debi ve vasküler direnç üzerindeki etkilerinin sonucudur. Tüm potent inhalasyon anestetikleri bu faktörleri doza bağlı olarak etkilerler. Sevofluran doz bağımlı miyokardiyal depresyon yapar. Yapılan çalışmalarda 1 MAK sevofluran ile kontraktıl indekslerin yaklaşık %25 azaldığı gösterilmiştir (27). Koroner kan akımı sevofluran uygulaması ile azalmaz, bu

yüzden miyokard oksijen tüketimi de değışmeden kalır (27,28). Sevofluran artan MAK değerleri ile miyokardı katekolaminlere duyarlı hale getirir (29).

Çocuk hastalarda, 1 MAK sevofluran ile sistolik kan basıncı, yaş ile ters orantılı olarak azalır (30). 1.2 MAK üzerindeki konsantrasyonlarda ise sevofluran, desfluran ve isofluran arasında fark yoktur (31, 32).

Renal sistem:

Akciğerler ve böbrekler yolu ile vücut dışına hızla atılır. Bu da sevofluranın daha fazla biyotrans-formasyonunu önlemektedir (33,34,35).

Sevofluran anestezisinde gözlenen artmış florür konsantrasyonu ile böbrek fonksiyon bozukluğu arasında ilişki yoktur. 2 L/dk'nın altındaki taze gaz akımı ile kapalı devre anestezisi ve CO₂ absorbanı kullanılan hastalarda, böbrek fonksiyonlarındaki postoperatif bozuklukların derecesi sevofluran ve diğer anestezik galar arasında benzer bulunmuştur. Sonuç olarak bu sevofluranın Bileşik A konsantrasyonlarının böbrek fonksiyonlarını etkilemediğini düşündürmekte ve daha önceden mevcut olan böbrek disfonksiyonunu alevlendirmemektedir (33,36,37).

Hepatik sistem.

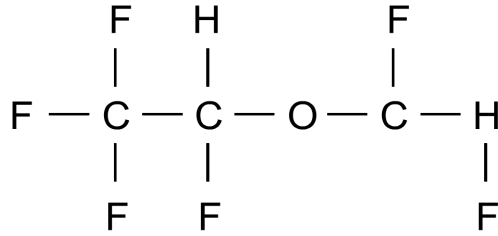
Sevofluran, trifluoroasetik asitle ilgili bileşiklerle metabolize olmayan ilk bileşiktir. Bundan dolayı immünolojik hepatit oluşma riski düşüktür. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karaciğer kan dolaşımının etkilenmediği ve klinik uygulamalar karaciğer üzerine olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir (33,38,39). İsoflurana eşdeğer 1.5 MAK sevofluran portal kan akımında daha az depresyon oluşturmuştur (33,39). Sevofluran karaciğer kan akımını koruma özelliği nedeniyle, sirozlu hastalarda kabul edilebilir bir inhalasyon anestetigi olabilir (33,40).

2.1.1.2.Kontrendikasyonları:

Sevofluranın kontrendikasyonları ciddi hipovolemi, malign hipertermi ve intrakraniyal hipertansiyondur (23).

2.1.2.DESFLURAN

Desfluranla izofluran arasındaki tek fark izoflurandaki klor atomu yerine flor atomu bulunmasıdır. Fiziksel özelliğinden dolayı yüksek rakımlı bölgelerde kaynar. Bunun için özel bir desfluran vaporizatörü geliştirilmiştir. Desfluranın kan ve dokudaki düşük erirliği çok hızlı yılanmasına ve temizlenmesine yol açar. Bundan dolayı desfluranın alveolar konsantrasyonu diğer inhalasyon ajanlarında olandan daha hızlı olarak inspire edilen konsantrasyona yaklaşma eğilimindedir. Bu özellik anesteziğin anestezi düzeyi daha hassas kontrolünü sağlar. Uyanma süreleri izofluranınkinin yaklaşık % 50 si kadardır. Sonuç olarak desfluranın en karakteristik özellikleri yüksek buharlaşma basıncı, çok kısa etki süresi ve orta derecedeki etkinliğidir (23).



Desfluran

Şekil II:Desfluranın kimyasal formülü

Tablo I: Desfluranın fizikokimyasal özellikleri(41)

Kaynama noktası (°C)	24
Buhar basıncı (mmHg)(20 °C)	669
Molekül ağırlığı (g)	168
Yağ:Gaz partiyon katsayısı	19
Kan:Gaz partiyon katsayısı	0.42
Beyin:Kan partiyon katsayısı	1.3
Yağ:Kan partiyon katsayısı	27.2
Kas:Kan partiyon katsayısı	2.0
MAK (%60-70 N2O'da)(%)	2.38
MAK (O2 ile) (%)	6.6
MAK >65 yaş (%)	5.17
Nemli CO2 absorber'ında stabilite	Stabil
Yanma sınırları (%70 N2o/%30 O2)(%)	17

2.1.2.1 Desfluranın sistemler üzerindeki etkisi(23)

Santral sinir sistemi:

Diğer inhalasyon anesteziikleri gibi desfluran serebral damarları direkt olarak genişleterek normotansiyon ve normokarbide serebral kan akımını artırır. Hiperventilasyonla intrakraniyal basıncı düşürülebilir. Serebral metabolizma hızını ve oksijen tüketimini artırır, Sinir kas kavşağını deprese eder, kas gevşetici ajanları potansiyelize eder.

Solunum Sistemi:

Solunum sayısında artma, tidal volumde azalma yapar ve alveoller ventilasyonu düşürür. Arteriyel karbondioksit basıncı artışına ventilatuar yanıtı deprese eder. Keskin kokusu nedeniyle hava yolu iritasyonu yapar. Bu da desfluran indüksiyonu sırasında tükürük salgılamında artma, nefesin tutulması, öksürük ve laringospazmla kendini gösterir. Pediatrik hastalarda maske ile indüksiyon için uygun değildir.

Kardiyovasküler Sistem:

Kardiyovasküler etkileri izoflurana benzer. Doz artışı ile sistemik vasküler dirençte ve arteriyel kan basıncında düşmeye neden olur. Konsantrasyonunun hızlı artırılması, taşikardi, hipertansiyon ve katekolamin seviyelerinde ani yükselmelere neden olur. İzoflurandan farklı olarak koroner arter kan akımını artırmaz.

Desfluran ventriküler aritmi ve epinefrinin disritmojenik etkisine karşı kalbi duyarlı yapmaz. Koroner arter bypass grefti (CABG) yapılan kalp hastalarında isofluran ve desfluranın, miyokard iskemisi ve kardiyak yan etki insidansı birbirine benzerdir. Fakat, desfluran opioid olmadan koroner arter hastalarında kullanıldığında belirgin kardiyak iskemiye neden olmaktadır. Bu etkisinin betabloker kullanımıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Koroner arter hastalarının nonkardiyak cerrahilerde desfluranın bu etkisi üzerine henüz yeterli çalışma yoktur (41).

Renal sistem:

Böbrek üzerine etkileri kardiyovasküler sistemde yaptığı değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar. Desfluranın böbrek toksisitesi oluşturduğuna dair kanıt yoktur.

Hepatik sistem:

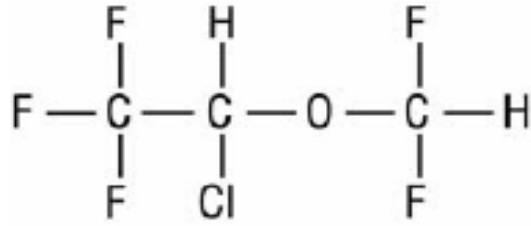
Karaciğer toksisitesi yaptığına dair kanıt yoktur. Karaciğer fonksiyon testlerini etkilemez.

2.1.2.2.Kontrendikasyonları:

Desfluranın kontrendikasyonları ciddi hipovolemi, malign hipertermi ve intrakraniyal hipertansiyondur (23).

2.1.3.İZOFLURAN

İzofluran (Forane) inhalasyon metil etil eter (1-chloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether)'dir ve enfluran izomeridir. İzofluran keskin kokulu, berrak, renksiz bir sıvıdır. Yüksek konsantrasyonlarda özellikle maske anestezisinde kullanıldığı zaman, hava yollarında iritasyona yol açabilir. İzofluran (%70 N₂O, %30 oksijen içinde) %7 konsantrasyondan daha düşük konsantrasyonlarda patlayıcı değildir. Sodalime içinde stabildir, metallere reaksiyona girmez, saklanması için koruyucu gerekmez ve ışıktan etkilenmez (42,43).



Şekil IV: İzofluranın kimyasal yapısı(44)

İzofluran orta etkinlikte bir inhalasyon anesteziğidir. Yaşa ve N₂O ile birlikte verilip verilmemesine göre MAK'ı değişmektedir. İzofluranın genç ve yaşlı hastalarda etkinliği daha yüksektir. Diğer inhalasyon anesteziği gibi, %70 N₂O tüm yaş gruplarında izofluranın MAK değerini % 60 düşürür. İzofluranın MAK değerleri cinsiyetten çok fazla etkilenmez ancak hamilelikte %40 azalır (42,43).

Tablo II: İzofluranın fizikokimyasal özellikleri(42)

Kimyasal adı	1-chloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether
Kimyasal yapısı	CF ₃ CHCl-O-CHF ₂
Moleküler ağırlığı	184,5
Özgül ağırlığı (25oC'de)	1,496
Kaynama noktası	48,5 oC
Buhar basıncı (mmHg)(20oC'de)	238
Buhar/sıvı (mL) (25oC'de)	198
Erime katsayıları; (37oC'de)	
yağ / gaz	90,8
kan / gaz	1,4
su / gaz	0,61
Patlama özelliği	yok
Kimyasal stabilizer	yok

2.1.3.1 Farmakokinetik Özellikleri

Kan/gaz çözünürlük katsayısı 1,4 olması nedeniyle alınımı ve atılımı hızlı olur ve hızlı bir induksiyon sağlarlar (45,13). Karaciğerdeki oksidatif metabolizmanın son ürünü olarak florür ve trifloroasetik asit ortaya çıkar (45, 13, 46). Kan ve doku çözünürlüğünün düşük olması ve metabolik dengesi nedeniyle metabolik son ürün minimaldir. Ancak %0,2'si metabolize olur, tamamına yakını değişmeden akciğerden atılır (45,47).

2.1.3.2 İzofluranın Sistemler Üzerindeki Etkisi:

Kardiyovasküler sistem:

Diğer inhalasyon anesteziplerinde olduğu gibi doza bağlı olarak miyokarda kontraktiletiyi deprese eder. Baroreseptör reflekslerin kısmen korunması nedeniyle oluşan taşikardi ile kardiyak debi korunur. İzofluran konsantrasyonunda hızlı

yükselme kalp hızı, arteriyel kan basıncı ve noradrenalinin plazma düzeylerinde geçici yükselmeye yol açar. Koroner arterleri dilate eder (23).

İsofluran koroner arter darlık varlığında koroner perfüzyon basıncı düşerse subendokardiyal kan akımını ve miyokardiyal laktat üretimini azaltır. Bu nedenle kasılma kusuru oluşturur ve elektrokardiyografik değişikliklere neden olur. Kritik koroner darlığının distalindeki bölgede oluşan kasılma kusurunun halotanla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu ve normal zonda akımın daha fazla iken iskemik zonda daha az olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular eğer hipotansiyon oluşumuna izin verilirse isofluranın koroner vazodilatatör etkisinin koroner kan akımının iskemik miyokardiyumdan normal miyokarda yeniden dağılıma neden olarak zararlı olabileceğini göstermektedir. (koroner çalma sendromu). Ancak, isofluran anestezisi sırasında koroner perfüzyon basıncının bazal seviyelere getirilmesi ile koroner kollateral kan akımı artmakta ve iskemik bölgede oksijen basıncı normale dönmektedir (48).

Solunum Sistemi:

İsofluran anestezisi sırasındaki solunum depresyonu diğer inhalasyon anesteziklerle olana benzerdir ama takipne daha az görülmektedir. Net etki dakika ventilasyonunda daha belirgin düşüştür. İsofluranın düşük düzeyleri (0,1 MAK) bile hipoksi ve hiperkarbiye ventilatuar yanıtı köreltir. Üst solunum yolu refleksini uyarma eğilimi vardır. Buna rağmen isofluranın iyi bir bronkodilatatör olduğu düşünülür fakat haloten kadar potent bir bronkodilatatör değildir (23).

Yüzeyel anestezi seviyelerinde solunum hızını arttırır ve tidal volümü azaltır. İsofluran akciğer ve solunum yollarının statik kompliansında ve fonksiyonel rezidüel kapasitede hafif azalmaya yol açar. Pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistansı çok az değiştirir. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu engeller (13).

Hepatik sistem:

Total hepatik kan akımı (hepatik arter ve portal ven) isofluran anestezisi sırasında azalır fakat hepatik oksijen sunumu halotan ve enflurana göre daha iyi korunur. Çünkü hepatik arter perfüzyonu ve hepatik venöz oksijen saturasyonu korunur. Karaciger fonksiyon testleri minimal derecede etkilenir (23).

Renal Sistem:

İsofluran trifloroasetik aside metabolize olur. Serum florür düzeyleri yükselse bile florid nefrotoksisitesi gelişme olasılığı çok azdır. İsofluran renal kan akımını, glomerül filtrasyon miktarını ve idrar atılımını azaltır (23).

Santral Sinir Sistem:

1 MAK'dan büyük konsantrasyonlarda serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı artırır. Bu etki hiperventilasyonla geri çevrilebilir. Isofluran serebral metabolik oksijen gereksinimini azaltır ve 2 MAK'da elektriksel olarak sessiz elektroensefalogram (EEG) oluşturur. Bu da serebral iskemi atakları sırasında beyin koruması sağlar (23).

Diğer Sistemler:

Göz içi basıncını yükseltmez. Kan glukoz, plazma kortizol ve katekolamin düzeylerini artırır. Direkt olarak iskelet kas kontraksiyonunu deprese eder. Kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize eder. Bulantı ve kusma sık görülebilir. Doza bağlı olarak uterus kontraktilesini deprese eder (13).

2.1.4 NİTRÖZ OKSİT(N₂O)

Düşük kan ve doku çözünürlüğünün olması, subanestezik konsantrasyonlarda analjezik etkisinin olması, kardiyovasküler sistemi minimal etkilemesi gibi özelliklerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan inhalasyon anesteziklerinin en az potent olanıdır ve minimal alveoler konsantrasyonu (MAK) 104'tür. İnhalasyon anesteziklerine göre MAK değerinin yüksek olması, N₂O'un tam bir genel anestezik olmasını önler, genellikle daha potent inhalasyon anestezikleri ile birlikte kullanılır ve inhalasyon anesteziklerine gereksinimi azaltır (%65 N₂O, İnhalasyon anesteziklerinin MAK'ını yaklaşık olarak %50 azaltır). Bu nedenle inhalasyon anesteziklerinin sirkülatuar ve respiratuar etkilerini azaltır (42,23).

Kanda erirliği az olup, kan:gaz partiyon katsayısı düşüktür (0,47). Bu özellik sayesinde etkisi hızlı başlar ve hızlı sonlanır dolayısı ile anestezi kontrolü daha kolay olur (13).

Nitröz oksit (güldürücü gaz) klinikte kullanılan tek inorganik gazdır. Renksizdir ve kokusuzdur. Yanıcı ve patlayıcı değildir ancak oksijen kadar yanmayı destekleyici gücü vardır. Oda ısısında ve atmosfer basıncı altında gaz halindedir. Basınçla sıvılaşır (23).

Tablo III:N₂O'un fizikokimyasal özellikleri(42)

Formülü	N ₂ O; N=N=O»N= N--O
Molekül ağırlığı	44,01
Gazın dansitesi (0°C ve 1 atm) (37°C ve 1 atm)	1,96 g/L 1,73 g/L
Kaynama noktası	-88,44 °C
Kritik basıncı	71,7 atm
Kritik ısısı	36,4 °C (97,7 °F)
Erime katsayıları; yağ / gaz kan / gaz su / gaz	1,4 0,47 0,44
Özgül ağırlığı (hava =1)	1,5

Nitröz oksitin ikinci gaz ve konsantrasyon etkisi vardır. Birlikte verildiği İnhalasyon anestetiğinin alveolar yoğunluğu, bu ajanın tek başına uygulanmasına göre daha hızlı olarak yükselir ve hızlanır (13).

Kapalı boşluklara diffüzyon etkisi gösterir. Bu etkinin sonucu boşluğun genişleyebilir (kompliyant) veya genişleyemez (kapalı, non-kompliyant) olmasına göre değişir. Birinci grupta mide ve barsaklar, pnömotoraks, periton boşluğundaki gaz, cerrahi amfizem ve gaz embolisi sayılabilir. Kapalı boşluklar içinde de orta kulak, nazal sinüsler subdural ve sisternal boşluklar, vitreus boşlukları sayılabilir. Bu bölgelerde normalde azot bulunur ve erirliğinin az olması (kan/gaz partiyon katsayısı =,015) nedeniyle kan tarafından uzaklaştırılmaz. Ancak erirliği daha yüksek olan nitröz oksit bu bölgelere taşınır ve boşluk içine diffüze olur. Kapalı boşluklar genişleyemeyeceği için bu bölgelerde basıncı artırabilir. Endotrakeal tüp balonu ve balon-uçlu kateterler içine diffüze olarak kısa sürede volumlerini 2-3 katına çıkarabilir (14).

Diffüzyon hipoksisine (Fink fenomeni) en sık neden olan ajandır. Aslında konsantrasyon etkisinin tersi olup, yüksek konsantrasyonda kullanıldığı için anlamlı boyuta ulaşmaktadır. Azot protoksitin kanda erirliği nitrojenin 34 katıdır. Yani kan nitrojenden çok daha fazla nitröz oksit taşıyabilir. Girişim sonunda nitröz oksit kesildiğinde, büyük miktarda nitröz oksit kanı terk etmeye başlar ve ekspirasyon volumü inspirasyon volumünü aşar. Bu arada fazla miktarda karbondioksitte uzaklaştırılmış olacağından, PCO₂ düşer ve solunum depresyonu gelişir. Sonuçta büyük miktarda nitröz oksit alveoler oksijeni dilüe ederek hipoksiye neden olur. Nitröz oksit kesilmesini izleyen 10 dk içinde giderek azalan bir etki söz konusudur. Bu nedenle nitröz oksit kesildikten sonra hastaya 5 dk süre ile %100 oksijen verilmelidir (14).

2.1.4.1. Nitröz oksitin Sistemler Üzerindeki Etkisi:

Santral Sinir Sistemi:

Serebral kan akımı ve serebral kan volumünü artırarak intrakraniyal basınçta hafif artışa neden olur. Serebral oksijen tüketimini de artırır. Minimum alveolar konsantrasyondan düşük nitröz oksit düzeyleri dental cerrahi ve diğer minör girişimlerde analjezi oluşturur (23).

Solunum Sistemi:

SSS stimülasyonu ve pulmoner gerilim reseptörlerinin aktivasyonu sonucu, solunum sayısını artırır ve tidal volümü düşürür. Net etkisi dakika ventilasyonunda ve istirahat halindeki arteriyel karbondioksit düzeyinde minimal bir değişiklik oluşturmasıdır. Karotid cisimciklerdeki periferik kemoreseptörler tarafından aracılık edilen arteriyel hipoksiye ventilatuar yanıt, hipoksik güdü küçük miktardaki nitröz oksit ile bile belirgin derecede deprese edilir (23).

Kardiyovasküler Sistem:

Sempatik sinir sistemini stimüle etme eğilimi vardır. İnvitro olarak miyokardiyal kontraktileti deprese eder. İnvivo olarak kan basıncını, kardiyak outputu ve kalp atım sayısını değiştirmez veya katekolaminleri stimüle etmesi nedeniyle önemsiz derecede artırır. Koroner arter hastalığı ve ciddi hipovolemisi olan hastalarda miyokardiyal depresyon gelişebilir bu da miyokard iskemisine neden olabilir. Pulmoner vasküler düz kasları kasar ve sağ atrium basıncında ve pulmoner vasküler rezistansta artış yapar (23).

Renal sistem:

Renal vasküler rezistansı artırarak, renal kan akımını azaltır. Bu da glomerüler filtrasyonu ve idrar debisini azaltır (23).

Hepatik sistem:

Karaciğer kan akımını azaltır fakat bu inhalasyon anesteziiklerle olandan daha azdır (23).

2.1.4.2.Biyotransformasyon ve toksisite

Tamamina yakını akciğerlerden atılır. B12 deki kobalt atomunu irreversibl olarak okside ederek vitamin B12 bağımlı enzimleri deprese eder. Metionin sentetaz ve timidilat sentetaz inhibisyonu ile miyelin formasyonu ve DNA sentezini etkiler. Uzun süre maruziyette megaloblastik anemi, periferik nöropatiler ve pernisyöz anemi gelişebilir. Teratojenik etkisiyle hamile hastalarda nitroz oksitten kaçınılır. İnfeksiyonlara immünolojik yanıtı değiştirir (23).

2.1.4.3.Kontrendikasyonları

Hava embolisi, pnömotoraks, akut intestinal tıkanıklık, intrakraniyal hava (duranın kapatılmasını izleyen tansiyon pnömoşefalus veya pnömoşefalografi), pulmoner hava kistleri, intraoküler hava baloncukları ve timpanik membran greftleme gibi durumlarda kontrendikedir. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır (23).

2.2.1 İnhalasyon anesteziiklerini ortam havasından uzaklaştırma yöntemleri (43,12)

Atık gazlar toplandıktan sonra üç şekilde uzaklaştırılır;

1- Aktif kömür filtrelerle absorpsiyon; bunlar N₂O'yu uzaklaştıramadığından kullanılmamaktadır.

2- Pasif atık gaz sistemi: Mekanik olarak akım oluşturan bir araç kullanılmaz. Bunun yerine atık gazın kendi basıncı, sistemde akım oluşturur. Fazla atık gaz pek çok yoldan elimine edilebilir. Duvar, tavan veya yerdeki oda egzoz ızgarasına atık gazları taşıyan hortum atık gazları taşır ve buraya atık gazlar atılır ya da sirküle etmeyen bir havalandırma sistemi ile atılma sağlanabilir. Havalandırma çok önemlidir. 210 m³'lük standart ameliyat odasında 5 L/dk'dan verilen N₂O'un bu tip uzaklaştırma kullanılıyorsa, oda havasındaki seviyesi 100 ppm'dir. Saatte hacminin 1,5 katı havalandırılan bu odada atılan havanın 1;10'undan fazlası resirküle ediliyorsa, 25 ppm'lik N₂O seviyesi aşılmış olur.

3- Aktif atık gaz sistemi: Modern ameliyathanelerde havayı resirküle etmeyen havalandırma sistemi ile birlikte, gazları yok etmek için en çok kullanılan yöntemdir. Atık gazların anestezi makinesinden çıkış yerleri, sadece atık anestezi gazları için yapılmış merkezi bir vakum sistemi ile devamlı olarak aspire edilir. Vakum atık gazları hareket ettiren mekanik olarak akım oluşturan bir araçtır. Atık gaz her nefeste atılan havadan daha geniş hacme sahip rezervuar benzeri bir yarı açık hacme akar. Bu da, ortalama akış hızından daha fazla olan 8-10 L/dk'lık sabit emme hızı ile boşaltılır. Sonuçta hastane çatısından atmosfere karışır.

2.2.2. İnhalasyon anesteziğin ortam havasındaki konsantrasyonlarını düşürmek için alınabilecek önlemler (43,11, 49)

Etkin bir havalandırma sistemi ve aktif atık gaz sistemi kullanmak, inhalasyon anesteziğin ortam havasındaki konsantrasyonlarını düşürmek için gerekli en önemli unsurlardır. Hiç havalandırma olmayan veya saatte 5'den az hava değişim hızı olan ameliyathanelere göre, saatte 10 hava değişim hızı olan ameliyathanelerdeki anestezi gaz konsantrasyonunu %75 düşürür. Ancak, hava değişim hızı saatte 20'in üzerine çıktığında, maruziyeti daha fazla düşürmemektedir. Atık gazları etkin bir şekilde uzaklaştırabilmesi için, anestezi makinesine bağlı aktif atık sisteminin kapasitesi 40-60 L/dk olmalıdır.

Anestezi personeli, anestezi cihazını kullanmadan önce rutin olarak anestezi makinesi ve solunum devresindeki kaçakları kontrol etmelidir. Hava kaçağı 150 mL/dk'dan az olmalı ve aktif atık gaz sisteminin düzgün çalışıp çalışmadığı kontrol edilmelidir. Buharlaştırıcılara anestezi gaz dolumu mutlaka ajana özgü kilitli dolma sistemleri ile yapılmalıdır. Bazı anestezi tekniklerin, etkin havalandırma ve/veya aktif atık gaz sistemi olsa da ortam havasını kirletmesi kaçınılmazdır. Bu nedenle bu teknikler ancak çok gerekli ise kullanılmalıdır. Maske ile inhalasyon anestezi induksiyonu açık veya yarı açık anestezi sistemleri ortam havasının anestezi gazları ile kontaminasyonuna neden olan anestezi yöntemleridir. Maske ile induksiyon sırasında maruziyet düzeyi, anestezi uzmanının deneyimi ile de ilişkilidir. Yüze tam olarak oturan anestezi maskeleri kaçak oluşturmadan kullanılmalıdır. Bu teknikler sadece etkin havalandırma sistemi ve lokal veya sistemik iyi atık sistemleri olduğunda kullanılmalıdır. Bu tip teknikler sırasında maruziyeti düşürmek için çift yüz maskesi (bir ucu atık sistemine bağlanmış) veya hastanın başının yakınına yerleştirilmiş lokal atık sistemlerinin kullanılması önemlidir. Ortam havasındaki anestezi gaz konsantrasyonunu azaltmak için bir diğer yöntem de, inhalasyon anestezisinin kullanımının azaltılmasıdır. Yüksek akımlı anestezi yerine düşük akımlı anestezi uygulamak, hem hastanın hem de personelin maruziyetini sınırlandırır. Özellikle etkin havalandırma ve atık gaz sistemi yoksa, inhalasyon anestezisi yerine, total intravenöz anestezi veya uygun durumlarda rejyonel anestezi tekniklerini uygulamak önemlidir. Anestezi personeli anestezi gazlarının potansiyel zararlı etkileri konusunda eğitilmelidir. Maruziyet düzeylerinin periyodik monitorizasyonu, çalışma koşullarının düzeltilmesini ve maruziyetin düşürülmesini sağlayacaktır. Uyandırma odalarında maruziyeti azaltabilmek için, resirkülasyon yapmayan ve her hasta için 500 m³/sa hava değişim hızına sahip havalandırma sistemleri gereklidir. Hem uyandırma odasında hem de yoğun bakım ünitelerinde hastanın ağız kenarının yakınına lokal atık gaz sistemleri yerleştirilebilir, ancak bu cihazlar gürültü kirliliğine yol açabilir.

2.2.3. İnhalasyon Anestetiklerinin Toksik Etkileri

Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak anestetik gazların toksik etkileri şu şekilde özetlenebilir (50).

- 1) Karaciğer hastalıkları
- 2) Böbrek hastalıkları
- 3) Hematopoetik hastalıklar
- 4) Nörolojik hastalıklar
- 5) Spontan düşük
- 6) Konjenital malformasyonlar
- 7) Genotoksisite
- 8) Karsinojenite

İnhalasyon anestetiklerinin toksisitesinin şu yollarla olduğu düşünülmektedir;

- 1) Biyotransformasyon sonucu oluşan metabolitlerin hücre içinde birikimi.
- 2) Reaktif metabolitlerin immün cevabı ve sistemik hipersensitiviteyi uyaran haptenler oluşmasına neden olması.
- 3) Reaktif metabolitlerin doku makromoleküllerine bağlanarak, hücreye zarar verici reaksiyonları başlatması.
- 4) Azot protositin vitamin B12 'yi inaktive etmesi.

Son madde dışında bütün mekanizmalar anestetik ajanın metabolizmasına bağlıdır. Metabolit düzeyi hücre içi toksisite eşliğini geçtiği zaman, metabolit direkt veya indirekt yolla doku hasarı oluşturur (51).

2.2.4 Üreme ve Gelişim Üzerine Etkileri

Overyan kist, apandisit, meme tümörleri gibi nedenlerle hamileler anestezi alabilirler. Ölü doğumlar, erken potnatal ölümler, düşük doğum ağırlığı ve konjenital anomaliler gibi yan etkiler tespit edilmiştir. 2. ve 3. trimestride operasyon geçiren kadınların bebeklerinde ilk 7 gün içinde ölüm oranı arttığı tespit edilmiştir. Düşük doğum ağırlığı ve prematüre doğum, operasyon geçiren hamilelerde trimestriden bağımsız olarak artmıştır.

1985'de yapılan bir çalışmaya göre anestetiklere maruz kalan hamile kadınlarda istatistiksel olarak düşük yapma oranı 1,3, konjenital anomalili doğum 1,2 kat fazla olarak saptanmıştır. Her gün 3-5 saat azot protoksit maruziyeti fertilitiyi azaltmakta ve spontan düşük oranını arttırmaktadır (14).

2.2.5 Genotoksisite

İnhalasyon anestetiklerinin mutajenik potansiyelleri araştırılmıştır. Drosophila melanogaster üzerinde yapılan çalışmalarda halotanın hafif mutajenik etkisinin olduğunu buna karşılık enfluran, isofluran ve azot protoksitin mutajenik etkisi olmadığını bildirmişlerdir (18,17).

Lucy Waskel ve ark. 1977 yılında yapmış oldukları çalışmada salmonella ratliver mikrozomal tarama sistemi ile çalışmışlar, kloral hidratın hafif mutajenik etkisi olduğunu, halotan, isofluran, metoksifluranın mutajenik etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir (48). Ancak atık anestetik gazlara kronik olarak maruz kalan ameliyathane personeline sitojenik hasar tespit edilmiştir (21).

2.2.6 Karsinojenite

Metoksifluran, enfluran ve isofluran alfa haloeterdirler ve karsinojeniktirler. Halotanda karsinojeniktir fakat mutajenik değildir. Ameliyathane personeli üzerinde 1968-1990 yılları arasında yapılan değişik çalışmalarda erkeklerde kanser insidansında artış saptanmazken bazı çalışmalarda 1,3-3,3 kat artış tespit edilmiştir (14).

İnhalasyon anestetiklere kronik maruziyetin, apoptozisin primer etken olduğu, kanser ve teratojenite insidansını artırdığı bildirilmektedir (22). Edmond I. Eger ve ark, fareler üzerinde enfluran, isofluran halotan, metoksifluran ve azot protoksitin karsinojenik etkisini araştırmışlar, sonuç olarak modern İnhalasyon anestetiklerinin karsinojenik etkilerinin olmadığına karar vermişlerdir (51).

Peric ve arkadaşlarının, anestetik gazların kanserojen ve teratojen etkilerini destekleyen çalışmalarında, atık anestetik gazların anestezi çalışanlarında immünolojik bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (3).

Sonuç olarak karsinojenite konusunda yapılan çalışmaların sonuçları çelişmektedir.

2.3. HİPOTİROİDİ

2.3.1. Tanım

Hipotiroidizm, tiroid hormon eksikliği veya tiroid hormonlarının yeterince etki edememesi sonucu meydana gelen ve metabolik olaylarda genel bir yavaşlama ile karakterize klinik bir durumdur (53).

2.3.2 Etyoloji

Primer hipotiroidizm tüm vakaların %90-95'ini oluştururken, geriye kalanları; hipofizer, hipotalamik ve tiroid hormonuna periferik direnç sonucu gelişen hipotiroidizm vakaları oluşturmaktadır.

Eriskinlerde hipotiroidizmin en sık nedeni hashimoto tiroiditidir. Hashimoto tiroiditi T hücre aracılı tiroid doku hasarı yapan otoimmün bir hastalıktır (54,55).

Tablo IV. Hipotiroidizm Nedenleri (54,55,56)

Primer Hipotiroidi

- Hashimoto tiroiditi (Guatrli tiroidit veya otoimmün tiroid hastalığının son dönemi olan idiyopatik tiroid atrofi)
- Fazla miktarda iyot tüketimi (yüksek miktarda iyot içeren gıdaların tüketimi, radyokontrast maddelere maruziyet)
- İyot eksikliği
- Radyoaktif iyot tedavisine bağlı (örn: Graves hastalığı tedavisi sonrası)
- Subakut tiroidit (genellikle geçici)
- Subtotal tiroidektomi sonrası (graves hastalığı, nodüler guatr veya tiroid kanseri sonrası)
- Tiroidin infiltratif hastalıkları (amiloidoz, hemakromatozis, sarkoidoz)
- Neonatal hipotiroidizm (Plasental TSH reseptör blokan antikör geçişine bağlı)

- Tiroid bezinin doğuştan gelişim bozukluğu ve enzim defektleri
- İlaçlar (tionamidler, lityum, aminoglutetimid, interferon alfa, amiodaron)

Sekonder Hipotiroidi

- Hipofiz adenomu, hipofize yönelik ablatif tedavi veya hipofizer destrüksiyona bağlı gelişen hipofizer yetersizlik

Tersiyer Hipotiroidi

- Hipotalamik yetersizlik

Tiroid Hormon Etkisine Periferik Direnç

2.3.3. Klinik Belirti ve Bulgular

Hipotiroidi bulgu ve belirtileri tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Genellikle tiroid hormon eksikliği yavaş geliştüğinden hipotiroidi yavaş bir başlangıç gösterir. İlk değişiklikler belirgin olmayıp yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık gibi nonspesifiktir ve iyi tolere edilirler. Buna karşılık tiroidektomi sonrası tiroid hormon replasmanı alan hastalarda ilacın kesilmesinin gerektiği durumlarda akut hipotiroidi gelişir. Bu durumda şikayetler belirgindir ve daha az tolere edilir. Hipotiroidizmin etyolojisine göre hipotiroidizm bulgularına ek olarak farklı bulgular da olabilir ve bu bulgular hipotiroidizmi gölgeleyebilir (53).

Tablo V. Hipotiroidizm semptom ve belirtileri (54,57)

Yenidođan (kretenizm)

- Zeka geriliđi
- Kısa boy
- Nörolojik bulgular (piramidal ve ekstrapiramidal bozukluklar)

Eriskinler

- Kardiyovasküler sistem: ventriküler kontraksiyonda bozulma, bradikardi, artmış periferik vasküler direnç, perikardiyal efüzyon, EKG’de düşük voltaj, diyastolik hipertansiyon, ödem.
- Sinir sistemi: unutkanlık, mental yavaşlama, parestezi, karpal tünel sendromu.
- Gastrointestinal sistem: kabızlık, iştah azalması, asit.
- Solunum sistemi: hipoksi ve hiperkapniye ventilasyon cevabında azalma, plevral efüzyon.
- Kas- iskelet sistemi: artralji, eklemlerde efüzyon, kas krampı.
- Hematopoez: anemi.
- Cilt: kuru ve soğuk deri, kaba yüz ve ödem, saç, vücut kılları ve kaslarda dökülme.
- Üreme sistemi: menoraji, amenore.

- Renal: dilüsyonel hiponatremi, renal kan akımında azalma.
- Diğer: halsizlik, yorgunluk, hipotermi, soğuk intoleransı, serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış, ses kalınlaşması.

2.3.4. Laboratuvar Bulguları ve Tanı:

Birçok klinik durumda ve tarama amacıyla ilk yapılması önerilen test serum TSH ölçümüdür. Primer tiroid hastalıklarında TSH'nın feedback inhibisyonunun azalması sonucu bazal serum TSH konsantrasyonunda artış en erken laboratuvar bulgusudur. Serum TSH düzeyinin normalden yüksek olduğu durumda FT₄ düzeylerinin düşük olması primer klinik hipotiroidi tanısı için yeterlidir. Ayrıca yüksek TSH değerleri hipotiroidinin şiddeti hakkında bilgi verir. T₄'deki azalma T₃'e göre daha hızlıdır, çünkü artmış TSH uyarılması ile kalan sağlıklı tiroid dokusunda göreceli olarak T₃ yapımı artmaktadır. Aynı zamanda tiroid dokusunda ve periferde T₄'un T₃'e dönüşümü artar. Bu nedenle hipotiroidili hastaların %20-30'unda T₃ normal bulunabilir (58,59,60).

Hipofizer ya da hipotalamik hipotiroidizmde, TSH düzeyleri normal ya da düşmüş, sT₄ düzeyleri ise normalin altında tespit edilir. TRH stimülasyon testi yapıldığında TSH yanıtının olmaması sekonder hipotiroidizmin işaretidir. Hipotiroidizmin diğer laboratuvar bulguları ise yükselmiş kolesterol, kreatinin kinaz, LDH ve AST düzeyleridir (61,62).

Serum TPOAb ve TgAb konsantrasyonu yaş ile artmaktadır. Kadınlarda tiroid otoantikörlerinin pozitif olma ihtimali erkeklere göre daha yüksektir. Tiroid otoantikörlerinin özellikle serum TPOAb pozitif olması hastalığın progresyon içerisinde olduğunu göstermektedir (63).

Primer hipotiroidi de TRH testine başvurulduğunda, aşırı TSH artışı şeklinde cevap alınabilir. Hipofizer yetmezliğe bağlı hipotiroidide TRH'dan sonra TSH artışı görülmez. Hipotalamik hipertiroidide ya kısmi cevap mevcuttur veya TSH

artışı normal sınırlardadır. Fakat zamanlama farkı vardır; normale kıyasla artış daha geç oluşmaktadır. Tiroid hormonlarına direnç durumunda ise tiroid hormonları yüksek bulunur; TSH’da yüksek veya azalmamıştır (64,65,66).

2.3.5. Otoimmün tiroiditler

Otoimmün tiroiditler, başta kronik guatrli tiroidit (Hashimoto tiroiditi) ve kronik atrofik tiroidit olmak üzere, postpartum tiroidit, sessiz tiroidit, fokal tiroidit gibi farklı kısımlardan oluşur. Bu hastalıkların patolojisinde değişen derecelerde lenfosit infiltrasyonu, fibrosis ve foliküler epitelde kayıp yer alır. Atrofik ve guatrli varyantlar hem patolojik hem klinik hem de biyokimyasal olarak benzer özelliklere sahip olduklarından patogenezlerinin aynı olduğu düşünülmektedir. Otoimmün hastalıklar genelde genetik ve genetik olmayan faktörlerin etkisiyle T-hücre toleransında bozulma sonucu ortaya çıkar. Kronik otoimmün tiroiditte de genetik faktörlerin yanında seks steroidleri (kadınlarda daha sık), stres, enfeksiyöz ajanlar, diyetle iyot alımı, ilaçlar (IFN- α , IL-2, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, lityum), radyasyon sorumlu tutulmaktadır (67-71)

Tablo VI. Tiroid otoimmünitesinin temel tipleri

Tanı	Guatr	Tiroid fonksiyonu	Bulgular
Fokal tiroidit	Yok	Normal veya subklinik hipotiroidizm	Aşikar hipotiroidizme ilerleyebilir
Hashimoto Tiroiditi	Genellikle büyük	Normal veya hipotiroid	Kuvvetli tiroid oto-antikor pozitifliği
Atrofik tiroidit	Yok	Hipotiroid	Genellikle hastalığın son evresi
Sessiz tiroidit, Post partum tiroidit	Küçük	Hipotiroid	Geçici tirotoksikoz ve/veya hipotiroidizm
Graves hastalığı	Değişken boyutta	Hipertiroid	Oftalmopati ve tiroid uyarıcı antikor pozitifliği

2.3.6. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit)

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin lenfositik infiltrasyon sonucu destruksiyona uğraması ile oluşan kronik otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda daha sıktır. Hastalığın başlangıcında geçici hipertiroidizm görülebilir daha sonra kalıcı hipotiroidi olur. Hastalığın erken evresinde tiroglobulin antikoru yükselir, ancak daha sonra negatifleşebilir. Anti TPO pozitifliği başlangıçtan itibaren yıllarca devam eder. Tiroid ince iğne aspirasyon biopsisinde lenfositler ve hurtle hücreleri görülür (72).

Tedavisinde; hashitoksikoz varsa beta adrenerjik blokör ajanlar, hipotiroidizm varsa levotiroksin, guatrlı hashimoto tiroiditli hastalarda ötiroid olsalar bile levotiroksin kullanılır. Önemli bası semptomları varsa veya malignensi yönünden kuvvetli şüphe varsa cerrahi düşünülebilir (73).

2.3.7. Postpartum tiroidit(74)

Postpartum tiroidit, sessiz tiroiditin postpartum 12 aylık dönemde görülen şekli olarak tanımlanabilir. Postpartum kadınlarda %5-9 arasında görülür (75,76).

Hashimoto tiroiditine benzer şekilde tiroide lenfositik infiltrasyon vardır. Geçici bir tirotoksikoz episodundan sonra geçici hipotiroidizm görülür. Tirotoksikoz yaklaşık 14. haftada ortaya çıkarken hipotiroidi ortalama 19. haftada gelişir. Çoğunlukla anti TPO antikoru, bazı hastalarda da Antitg antikoru bulunabilir. Tirotoksik dönemde antitiroid ilaçlar kontrendikedir, tirotoksikoz semptomları varsa beta antagonist ilaçlarla tedavi verilebilir.

2.3.8. Sessiz tirodit (deQuervain tiroiditi, Subakut Granulomatoz Tiroidit)

Subakut tiroidit genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında görülür. Etyolojisinin viral nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastalığın akut fazında folikül hücrelerin hasara uğraması sonucunda tiroid hormonları dolaşıma katılır. RAI uptake'i yoktur, sT3, sT4 yüksek ve TSH baskılıdır. Antitiroid antikorlar genellikle negatiftir. Tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar verilir. Ağır vakalarda prednizolon kullanılabilir (77).

Hipotiroidizm geliştiğinde genellikle hafiftir ve 4-10 haftada geçici olduğundan çoğunlukla tedaviye gerek görülmez. Hipotiroidizm, 6 aydan uzun sürüyorsa kalıcı olduğunu gösterir ve tiroid hormon tedavisi devam ettirilmelidir (74).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya hastane yerel etik kurulu onayı ve yazılı/ sözlü gönüllü onam formu alınan yaşları 20-70 yaş arası 120 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen denekler kronik anestezi gaz maruziyeti olanlar (n=60) ve kontrol grubu olanlar (n=60) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kronik anestezi gaz maruziyeti öncesinde tanı konulmuş hipotroidisi olanlar ve ileri derecede sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Her iki gruba hipotriodi ile ilgili hazırlanmış form uygulandı. Çalışmaya alınan bireylerin plazma sT3, sT4, TSH, antitiroglobulin, antitiroidperoksidaz düzeylerine bakılarak sonuçlar veri tabanına kaydedildi. Yüksek TSH, düşük sT4, sT3 değerleri, antitiroglobulin ve antitiroidperoksidaz pozitifliği hipotroidi lehine değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler, SPSS versiyon 18 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) ile değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum olarak değerlendirildi. İki grupta normal dağılan sayısal değişkenler için Independent Samples T test, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca, normal dağılan sayısal değişkenler için Pearson korelasyon testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlı sınır kabul edildi.

3.2. Kan örnekleri alınması

Kan örnekleri 8-12 saatlik açlığı takiben 20 Gauge iğne kullanılarak antekubital venden 8-10 ml alındı. Tiroid fonksiyon testleri biyokimya

laboratuvarında çalışılırken, antitroglöbulin ve antitiroidperoksidaz testleri mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

3.2.1. TSH, sT3, sT4

Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri için elektrokemiluminesans immunoassay yöntemi ile Cobas 6000 cihazında Cobas® kitleri kullanılarak çalışıldı.

3.2.2. Anti-TG Ab, Anti-TPO Ab

Alınan kan örneklerinden Anti-TG Ab ve anti-TPO Ab ölçümü için troglöbulin ve tiroid peroksidaz antijenleri emdirilmiş Euroassay kitleri kullanıldı. Titre limiti 1/101 olarak değerlendirildi. Anti-tg için referans değeri %2, anti-tpo için referans değeri %12 olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

4.1. Demografik veriler

Çalışmaya alınan bireyler arasında demografik özellikleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo VII**).

Tablo VII: Gaz maruziyeti grubu ve kontrol grubundaki demografik özellikler($X\pm SD$)

		Gaz maruziyeti grubu (n=60)	Kontrol grubu (n=60)	P değeri
		Ort+-SD	Ort+-SD	
Yaş (yıl)		36,73 ± 5,98	30.43 ± 11,4	0,052
Kilo (kg)		71,22 ± 13,31	73,03 ± 14,35	0,534
Boy (cm)		166,53 ± 7,53	170,50 ± 7,28	0,561
BM (kg/m ²)		25,52 ± 3,85	24,99 ± 4,32	0,229
Cinsiyet	Kadın	37 (% 30,8)	35 (% 29,2)	0,709
	Erkek	23 (% 19,2)	25 (% 20,8)	

X=ortalama, SD=Standart deviasyon
p<0,05 anlamlı
* Independent Samples T test
Mann-Whitney U test
¥ ki-kare test

İki grup arasında yapılan karşılaştırmada gaz maruziyeti grubunda sT3 ve sT4 değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (şekil IV,V). TSH değerleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (şekil VI). Ayrıca, TSH 4,20'nin üzerinde ve altında olan değerler iki grup arasında benzer bulundu ve fark yoktu ($p>0,05$) (**Tablo VIII**).

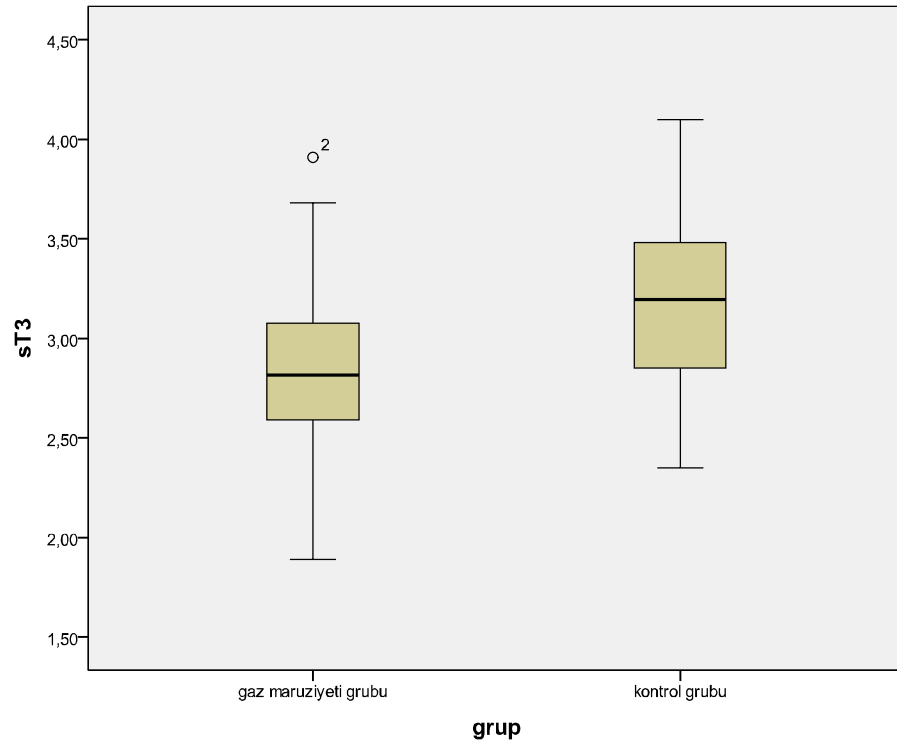
Anti tg otoantikoru açısından gruplar karşılaştırıldığında gaz maruziyeti olanlarda 6, kontrol grubunda 3 hastada pozitif sonuç elde edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**Tablo VIII**).

Her iki grupta anti tpo otoantikoru değerlendirilmesinde hem gaz maruziyeti hem de kontrol grubunda 8 hastada pozitiflik vardı ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (**Tablo VIII**).

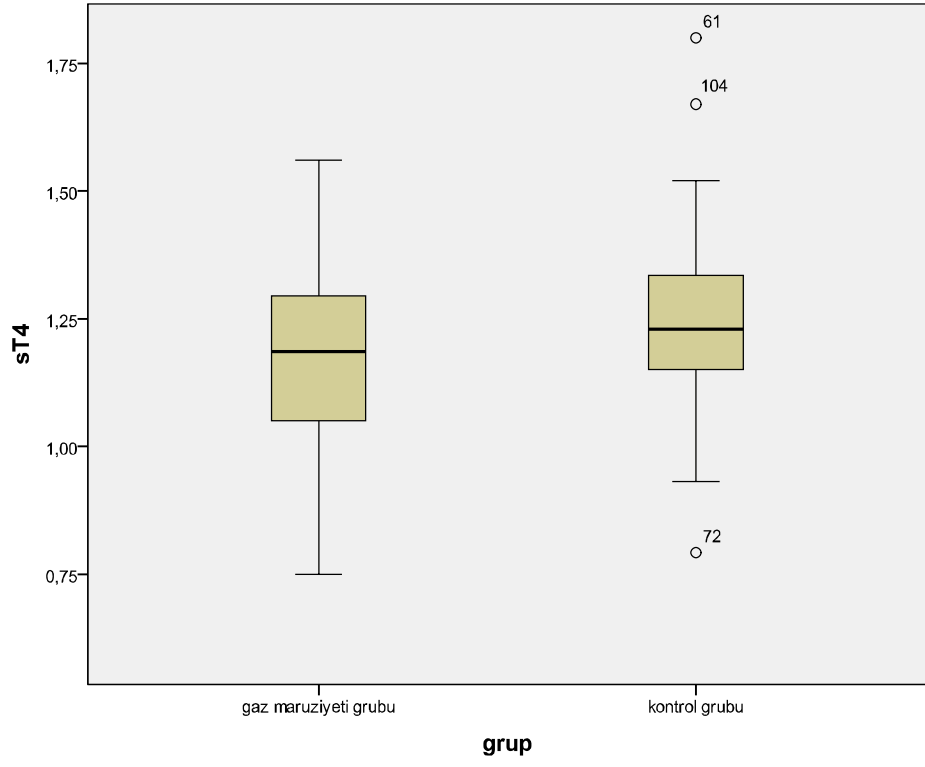
Tablo VIII: Gaz maruziyet grubu ve kontrol grubu arasındaki ortalama değerler($X \pm SD$)

		Gaz maruziyet grubu (n=60)	Kontrol grubu (n=60)	P değeri
sT3 (μ IU/mL)		2,867 \pm 0,42	3.20 \pm 0,44	0,000*
sT4 (pmol/L)		1,16 \pm 0,18	1,24 \pm 0,16	0,018*
TSH (pmol/L)		2,15 \pm 2,29	1,81 \pm 0,97	0,983
TSH>4.20		4 (%3,3)	1 (% 0,8)	0,171
TSH \leq 4.20		56 (%46,7)	59 (%49,2)	
Anti tg otoantikoru	negatif	54 (%45)	57 (% 47,5)	0,298
	pozitif	6 (%5)	3 (%2,5)	
Anti tpo otoantikoru	negatif	52 (%43,3)	52 (%43,3)	1,000
	pozitif	8 (%6,7)	8 (%6,7)	

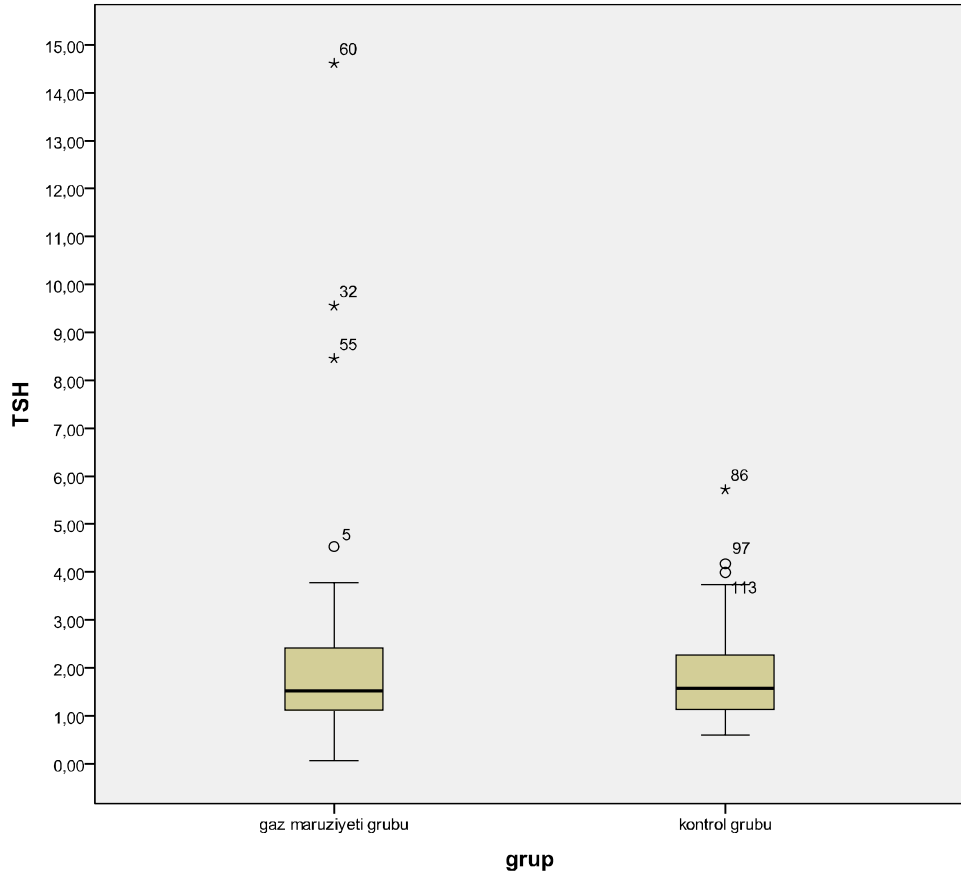
X=ortalama, SD=Standart deviasyon
p<0,05 anlamlı
* Independent Samples T test
Mann-Whitney U test
¥ ki-kare test



Şekil IV: Gaz maruziyet grubu ve kontrol grubundaki ortalama sT3 düzeyleri



Şekil V: Gaz maruziyet grubu ve kontrol grubundaki ortalama sT4 düzeyleri



Şekil VI: Gaz maruziyet grubu ve kontrol grubundaki ortalama TSH düzeyleri

Cinsiyete göre gaz maruziyeti olan kadınlarda sT3 ve sT4 değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olup istatistiksel anlamlı farklılık vardı (**p<0,05**). Erkeklerde ise gaz maruziyeti olan grupta sadece sT3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (**p<0,05**). Kadınlarda TSH, anti-tg ve anti-tpo değerleri, erkeklerde ise sT4, TSH, anti-tg ve anti-tpo değerleri açısından gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo IX**).

Tablo IX: Gaz maruziyeti grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyetler açısından ortalama değerler (X±SD)

		Gaz maruziyeti grubu (n=60)	Kontrol grubu (n=60)	P değeri	
Kadın	sT3 (µIU/mL)	2,71±0,40	3±0,41	0,006	
	sT4 (pmol/L)	1,11±0,19	1,2±0,14	0,05	
	TSH (pmol/L)	2,46±2,78	1,94±1,11	0,718	
	Anti tg otoantikoru	negatif	32 (%44,4)	33 (%45,3)	0,264
		pozitif	5 (%6,9)	2 (%2,8)	
	Anti tpo otoantikoru	negatif	31 (%43,1)	29 (%40,3)	0,916
pozitif		6 (%8,3)	6 (%8,3)		
Erkek	sT3 (µIU/mL)	3,08±0,35	3,47±0,33	0,001	
	sT4 (pmol/L)	1,24±0,14	1,30±0,19	0,260	
	TSH (pmol/L)	1,64±1,01	1,64±0,73	0,516	
	Anti tg otoantikoru	negatif	22 (%45,3)	24 (%50)	0,952
		pozitif	1 (%2,1)	1 (%2,1)	
	Anti tpo otoantikoru	negatif	21 (%43,8)	23 (%47,9)	0,931
pozitif		2 (%4,2)	2 (%4,2)		

X=ortalama, SD=Standart deviasyon
p<0,05 anlamlı
Mann-Whitney U test
¥ ki-kare test

Çalışmamızda, 120 olgu içinde 24 (%20) oluguda hipotroidi lehine bulgular gözlenmiştir. Gaz maruziyeti olanlarda 14 olgu (% 11,7) ve kontrol grubunda ise 10 olgu (% 8,3) olarak dağılmaktadır. İki grup arasında fark olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (p>0,05) (**Tablo X**).

Tablo X: Kontrol grubu ve maruz kalanlar grubu arasında hipotroidi olanların dağılımı

		grup		Total	P değeri*
		Maruzkalanlar (n=60)	Kontrol (n=60)		
HİPOTİROİDİ	HİPOTİROİDİ OLANLAR	14 (11,7%)	10 (8,3%)	24 (20,0%)	0,361
	HİPOTİROİDİ OLMAYANLAR	46 (38,3%)	50 (41,7%)	96 (80,0%)	

P değeri <0,05 anlamlı
¥ ki-kare test

Hipotroidi ile gaz maruziyet süreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde verilen değerler açısından farklılık gözlenmedi. sT3 düşüklüğü olan kişi sayısı 0 (sıfır) olduğu için p değeri hesaplanmadı (**Tablo XI**). sT4 düşüklüğü, antitg ve antitpo pozitifliği 5-10 yıllık maruziyette daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo XI: Hipotroidi ile anestezi gaz maruziyet süreleri arasındaki ilişki

Anestezi maruziyeti	TSH>4,20	sT3<1,8	sT4<0,89	Antitg pozitif	Antitpo pozitif
Yok	1 (%0,8)	0	1 (%0,8)	3 (%2,5)	8 (%6,7)
5-10 yıl	1 (%0,8)	0	3 (%2,5)	3 (%2,5)	4 (%3,3)
10-15 yıl	1 (%0,8)	0	1 (%0,8)	2 (%1,7)	2 (%1,7)
15 yıl ve üzeri	2 (%1,7)	0	2 (%1,7)	1 (%0,8)	2 (%1,7)
Total	5 (%4,2)	0	7 (%5,8)	9 (%7,5)	16 (%13,3)
P değeri*	0,414	yok	0,257	0,316	0,939

P değeri <0,05 anlamlı
¥ ki-kare test

Hipotroidinin beslenme ile ilişkisine baktığımızda hipotroidi olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo XII**).

Tablo XII: Hipotroidi ve beslenme ilişkisi

			HİPOTİROİDİ	HİPOTİROİDİ DEĞİL	Total
Beslenme şekli	et-karbonhidrat	Gaz maruziyeti grubu	10	37	47
		Kontrol grubu	8	42	50
		Grup içi (%)	75,0%	82,3%	80,8%
	sebze meyve	Gaz maruziyeti grubu	4	8	12
		Kontrol grubu	1	6	7
		Grup içi (%)	20,8%	14,6%	15,8%
	yağlı beslenme	Gaz maruziyeti grubu	0	1	1
		Kontrol grubu	1	2	3
		Grup içi (%)	4,2%	3,1%	3,3%
P değeri*			0,718		

P değeri <0,05 anlamlı
 ¥ ki-kare test

Tablo XIII'te gaz maruziyeti grubunda ve kontrol grubunda sigara kullanımı ve hipotroidi ilişkisi incelenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo XIII: Sigara kullanımı ve hipotroidi ilişkisi

	Gaz maruziyeti grubu (n=60)		P değeri	Kontrol(n=60)		P değeri
	Hipotroidi olan	Hipotroidi olmayan		Hipotroidi olan	Hipotroidi olmayan	
Sigara içen	2 (%3,4)	16 (%26,7)	0,074	3 (%5)	16 (%26,7)	0,119
Sigara içmeyen	12 (%20,0)	30 (%50,0)		7 (%11,7)	34 (%56,7)	

P değeri <0,05 anlamlı
¥ ki-kare test

V- TARTIŞMA

İnsan vücudunun tüm fonksiyonları sinir sistemi ve endokrin sistem tarafından kontrol edilmektedir. Endokrin sistem ile sinir sistemi arasında pek çok etkileşim söz konusudur. Sinir sisteminden çıkan uyarılar hipotalamusta toplanmaktadır. Hipotalamus vücudun durumu hakkında bilgi veren çok önemli bir merkez olup hipofizin hormon salgılamasını ve hedef organlardaki endokrin ve metabolik durumların oluşmasını sağlar. Ameliyathane çalışanlarında ortama salınan anestezi gazlarına sürekli maruz kalınması sonucu organ sistemlerinde istenmeyen bir takım değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, anestezi gazlarına kronik maruziyet sonrası; nörotoksik, hepatotoksik veya genotoksik yan etkilerinin olabileceği bildirilmektedir (1-4). Ayrıca, ameliyathane çalışanlarında malignensi, nöropati, kemik iliği toksisitesi, infertilite, abortus, çocuklarında düşük doğum ağırlığı ve konjenital anomali olma insidansının arttığı da yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (5-10). Örneğin inhalasyon anesteziklerinin hem bazal insulin sekresyonunu hem de glukozla uyarılmış insulin sekresyonunu inhibe ederek patolojik duruma neden olduğu bilinmektedir (78, 79).

Rowland ve arkadaşları, haftada 3 veya daha fazla gün N₂O ya maruz kalan kadınlarda spontan düşük riskinin 2,6 kat daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (80). Giurgius ve arkadaşları anestetik gaz maruziyeti olan kadınlarda spontan düşük ve konjenital anomalili çocuk doğurma insidansının anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (81). Bu risklere ilave olarak, azot protoksit maruziyeti olanlarda da hamile kalma olasılığını düşürmektedir (82).

Sardas ve arkadaşları tarafından halotan, izofluran ve N₂O'ya maruz kalan 66 anestezi personelinde comet testi ile genotoksik etkilerinin sigara ile ilişkisine bakılmıştır. Kronik gaz maruziyeti olanlarda hem sigara içenlerde hem de içmeyenlerde DNA hasarının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (83). Buna ek olarak, Sardas, Chandrasekhar ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada, izofluran, sevofluran ve N₂O'ya maruz kalanlarda DNA hasarının artış gösterdiğini

ve antioksidanların (vitamin E ve C) ise DNA hasarı üzerine koruyucu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (84,85). Bu çalışmaların aksine, Szyfter ve arkadaşları, halojenli anesteziyelere maruz kalan kişilerde DNA hasarının kontrol grubuna göre anlamlı artmadığını bildirmişlerdir (86).

Ledowski ve arkadaşları propofol ile uygulanan total intravenöz anestezi ile sevofluran anestezisinin kalp hızı ve nöroendokrin stres yanıt üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Sevofluran anestezisi ve propofol anestezisi karşılaştırıldığında entübasyon, cilt insizyonu ve ekstübasyon sırasında daha yüksek düzeyde epinefrin, norepinefrin, ACTH ve kortizol düzeyleri tespit etmişlerdir (87).

Delogu ve arkadaşları fentanil anestezisi ile izofluran anestezisini karşılaştırmışlar ve endokrin ve immunolojik yanıtı bakmışlardır. Çalışma sonucunda iki grup arasında hormon ve sitokin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (88).

Ameliyathane çalışanlarının çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada dikkatsizlik ve hiperaktivite skorları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (89).

İnhalasyon anesteziyelere ve endokrin sistemle ilgili yapılmış çalışmalar tarandığında hipotroidi ve anestezi maruziyeti ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda mesleki maruziyet çalışmalarından bahsederek anestezi atık gazların hipotroidi yapıp yapmadığını hem kontrol grubuyla hem de kendi aralarında karşılaştırarak farklılıkları saptamaya çalıştık.

Bizim çalışmamızda 120 olgunun 24'ü hipotroidi lehine değerlendirildi. Bu olguların 14'ü gaz maruziyeti grubundan (%11,7), 10'u ise kontrol grubundan (%8,3) idi.

Gaz maruziyeti grubunda ortalama sT3 ve sT4 düzeylerinde anlamlı olarak düşüş tespit edildi. Kadınlarda ortalama sT3 ve sT4, erkeklerde ise ortalama sT3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. TSH yüksekliği gaz maruziyeti

olanlarda %3,3 iken kontrol grubunda % 0,8 olmasına rağmen anlamlı farklılık yoktu. Gaz maruziyeti olan grupta daha fazla kişide hipotroidi görülmesine rağmen olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle istatistiki anlamlılık saptanmadı. Ancak, beslenme ve alışkanlıklarla ilişkisi olmaksızın anestezi gazlarının endokrin sistem ve özellikle tiroid hormon düzeyleri üzerine olumsuz etki ettiği sonucuna vardık.

Anti tg, antitpo pozitifliği ve TSH yüksekliği özellikle 5-10 yıl üzeri gaz maruziyeti olanlarda artış göstermektedir. Bu çalışmanın sonucuna göre geniş olgu sayılı çalışmalarda gaz maruziyet süreleri ile hipotroidi arasındaki ilişkinin daha belirgin olarak gösterilebileceğini düşünmekteyiz.

VI. SONUÇ

Sonuç olarak; bu çalışma, kronik anestezi gaz maruziyetinin sT3 ve sT4 düzeyleri açısından anlamlı olarak olumsuz etki ettiğini göstermiştir.

Kronik anestezi gaz maruziyetinin TSH yüksekliği, antitg pozitifliği ve hipotroidi gelişme sıklığı açısından da sağlık riski oluşturduğu hipotezini desteklemektedir. Bu sonuç anestetik atık gazların, ameliyathane çalışanları üzerine zararlı etkilerini açıklama yolunda bir ön çalışmadır. Kesin bir yargıya varabilmek için, daha ileri araştırmalara ve daha geniş kitlelerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma sonucunda; ameliyathanelerin hepsine uygun havalandırma ve atık gaz sisteminin yapılması, anestezi cihazlarının kaçaklarının giderilmesi için düzenli bakımın yapılması, ortam havasındaki atık anestezi gazların ölçülüp maruziyet düzeyinin belli seviyelerde tutulması için en kısa zamanda gerekli önlemlerin alınmasını önermekteyiz. Yüksek akımlı anestezi yerine düşük akımlı anestezi uygulamak, hem hastanın hem de personelin maruziyetini sınırlandırır. Özellikle etkin havalandırma ve atık gaz sistemi yoksa inhalasyon anestezi yerine, total intravenöz anestezi veya uygun durumlarda rejyonel anestezi tekniklerini uygulamak önemlidir. Anestezi personeli anestezi gazların potansiyel zararlı etkileri konusunda eğitilmelidir. Maruziyet düzeylerinin periyodik monitorizasyonu, çalışma koşullarının düzeltilmesini ve maruziyetin düşürülmesini sağlayacaktır. Bunlara ek olarak maske ve laryngeal maske anestezi, açık anestezi devreleri kullanımı yerine total intravenöz anestezi ya da düşük akımlı anestezi gibi anestezi tekniklerini kullanmalarını önermekteyiz.

VII. ÖZET

Kronik anestezi gaz maruziyeti olanlarda hipotroidi gelişiminin araştırılması

Hastalıkların tanı ve tedavisi amacıyla kullanılan metabolizmayı etkileyen ve organ harabiyeti yapan birçok ilaç ve kimyasal madde bulunmaktadır. Bu ajanların kullanımı hastalar için fayda sağlamasına rağmen, bunlara sürekli maruz kalan sağlık çalışanları açısından büyük riskler oluşturabilmektedir. Bu ajanların sağlık personelinde oluşturduğu riskleri belirlemek ve bu konuda önlem almak oldukça önemlidir. Günlük uygulamada kullanılan anestezi gazları nitroz oksit, halotan, enfluran, izofluran, sevofluran ve desflurandır. Tam kapalı anestezi sisteminin kullanılmadığı durumlarda, atık gaz sistemlerinin olmadığı veya yetersiz olduğu ameliyathanelerde, anestezi sistemlerindeki gaz sızıntıları nedeniyle, anestezi indüksiyonu ve uyandırılması esnasında ameliyat odalarına atık gazlar yayılarak ortam kirliliği yaratmaktadır. Anestezi atık gazlarının hipotroidi ile direkt olarak ilişkili olduğunu bildiren bir klinik çalışma olmamasına rağmen, gazların çalışanlar üzerinde olumsuz etkilerinin olduğunu bildiren pek çok çalışma vardır. Biz de çalışmamızda, anestezi gazlarına kronik olarak maruz kalan ameliyathane çalışanlarında hipotroidi gelişimini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız; sT3, sT4, TSH, antitg, antitpo düzeylerini belirleyerek hipotroidi riskini belirlemek amacıyla benzer ameliyathane koşullarında, genellikle nitroz oksit, izofluran, sevofluran ve desfluran gibi inhalasyon anestezi gazlarına maruz kalan 60 ameliyathane çalışanıyla gönüllü olarak katılan 60 kişilik kontrol grubu üzerinde yapılmıştır.

Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri için elektrokemiluminesans immunoassay yöntemi ile Cobas 6000 cihazında Cobas® kitleri kullanılarak çalışıldı. Anti-TG Ab ve anti-TPO Ab ölçümü için troglobülin ve tiroid peroksidaz antijenleri emdirilmiş Euroassay kitleri kullanıldı. Titre limiti

1/101 olarak değerlendirildi. Anti-tg için referans değeri %2, anti-tpo için referans değeri %12 olarak kabul edildi.

İnhalasyon anesteziğine maruz kalan grubun kan örneklerinde ortalama sT3 ve sT4 değerleri, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sT3 için $p=0,000$; sT4 için $p=0,018$). Gaz maruziyeti grubunda kadınlarda ortalama sT3 ve sT4 değerleri, erkeklerde ortalama sT3 değerleri daha düşüktü bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Kronik anestezi gaz maruziyetinin TSH yüksekliği, antitg pozitifliği ve hipotroidi gelişme sıklığı açısından da sağlık riski oluşturduğu hipotezini desteklemektedir. Bu sonuç anestetik atık gazların, ameliyathane çalışanları üzerine zararlı etkilerini açıklama yolunda bir ön çalışmadır. Kesin bir yargıya varabilmek için, daha ileri araştırmalara ve daha geniş kitlelerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma sonucunda; ameliyathanelerin hepsine uygun havalandırma ve atık gaz sisteminin yapılması, anestezi cihazlarının kaçaklarının giderilmesi için düzenli bakımın yapılması, ortam havasındaki atık anestezi gazların ölçülüp maruziyet düzeyinin belli seviyelerde tutulması için en kısa zamanda gerekli önlemlerin alınmasını önermekteyiz. Yüksek akımlı anestezi yerine düşük akımlı anestezi uygulamak, hem hastanın hem de personelin maruziyetini sınırlandırır. Özellikle etkin havalandırma ve atık gaz sistemi yoksa inhalasyon anestezi yerine, total intravenöz anestezi veya uygun durumlarda rejyonel anestezi tekniklerini uygulamak önemlidir. Anestezi personeli anestezi gazların potansiyel zararlı etkileri konusunda eğitilmelidir. Maruziyet düzeylerinin periyodik monitorizasyonu, çalışma koşullarının düzeltilmesini ve maruziyetin düşürülmesini sağlayacaktır. Bunlara ek olarak maske ve laryngeal maske anestezi, açık anestezi devreleri kullanımı yerine total intravenöz anestezi ya da düşük akımlı anestezi gibi anestezi tekniklerini kullanmalarını önermekteyiz.

VIII.YABANCI DİL ÖZETİ

RESEACH OF HYPOTROİDİ DEVELOPMENT ON THOSE HAVİNG CRONİC ANAESTHETİC GAS

There are many pills and chemical substances which are used in the identification and the treatment of the diseases and which affect the metabolism causing organ-devastation. The agents are useful fort he patients, on the other hand, they can create big risks fort he workers of the health service. İt is crucial to determine those risks and take the necessary precautions. Anasthetic gases used in daily practise are nitros oxid, halotane, enflurane, izoflurane, sevoflurane and desflurone. Used and inactive gases cause pollution by speading thoroughout the environment during the anaesthesia induction and wake-up process because of the squeezeing of the gas in the anaesthesia systems in stuations when wholly closed anaesthesia system isnot used where there is little or no used gas systems. Although there is no clinic study showing that there is a direct relation between the used anaesthetic gases and the hypotroidy development there are many studies showing that these gases have negative effects on the workers of health service. İn this study we aimed to investigate the hypotroidy development on those cronically subjected to the anaesthetic gases.

This study has been applied on 60 workers, in similar operation room conditions, working in operation rooms who are exposed to inhalation anaesthetics such as nitros oxid, izoflurane, desflurane and sevoflurane together with the control group of 60 voluntary participants in order to the determine the hypotroidy risk by determining the sT3, sT4, TSH, antitg ve antitpo levels.

After centrifuged, the blood samples, were studies by the help of the tool Cobas 6000 using Cobas kits fort he measument of the sT3, sT4 and TSH by using electrokemiluminesance immunoassay method. Euroassay kits which absorbed troglobuline and tyroid peroksidaz antigens were used fort he measurement of the

Antitg Ab and Antitpo Ab. 'Titre' limit was evaluated as 1/100. % 2 for the Antitg and % 12 for the Antitpo were accepted of as the referance values.

Average sT3 and sT4 values were found lower in the blood samples of those exposed to anaesthetic gases when compared to the values of the blood samples of the control group. ($p=0,000$ for sT3; $p=0,018$ for sT4). In gas exposedness group, average sT3 and sT4 values of women and average sT4 values of men were lower which was statistically meaningful ($p<0,05$). This backs up the hypothesis that cronic anaesthetic gas exposedness forms health risk in terms of TSH highness, antitg positivity and the frequency of hypotroidi development. This is a pre-study on the way to explaining that used anaesthetic gases have negative effect on the workers in the operation room. In the order to reach a final decision, further studies are needed.

At the and of this study, we suggest that airing and used gas systems are placed and anaesthesia tools are regularly controlled and necessary precautions are taken in order to hold the gas exposedness level on a definite level by measuring the anaesthetic gases in the air of the enviroment. Low-current anaesthesia controls not only the exposedness level of the staff but also of the patient. Expecially if there is no active airing system and used gas system, it is important to use the total intrevenose or in suitable stuations regional anaesthesia should be trained on the possible detrimental effects of the anaesthetic gases. Periodical monitorization of the exposedness level will help improve working conditions and lower the exposedness level.

IX. KAYNAKLAR

1. Kharasch ED. Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anesthesiol Bel* 1996;47:7-14.
2. Lucchini R, Placidi D, Toffoletto F, Alessio L. Neurotoxicity in operating room personnel working with gaseous and nongaseous anaesthesia. In *Arc Occup Environ Health* 1996; 68:188-92.
3. Sardaş S, Karabıyık L, Aygün N, Karakaya AE. DNA damage evaluated by the alkaline comet assay in lymphocytes of humans anaesthetized with isoflurane. *Mutat Res* 1998; 418:1-6.
4. Karabıyık L, Şardaş S, Polat U, Kocabas NA, Karakaya AE. Comparison of genotoxicity of sevoflurane and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay. *Mutat Res* 2001; 492:99-107.
5. Lazer RB. Myeloneuropaty after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet* 1978; 8: 1227-30.
6. Sweeney B, Bingham RM, Amos RJ, Petty AC, Cole PV. Toxicity of bone marrow in dentists exposed to nitrous oxide. *Br Med J* 1985; 291:567-9.
7. Cohen EN, Bellville JW, Brown BW Jr. Anesthesia, pregnancy, and miscarriage: A study of operating room nurses and anesthesiologists. *Anesthesiology* 1971; 34: 343-7.
8. Tomlin PJ. Health problems of anaesthetists and their families in the East Midlands. *Br Med J* 1979; 1: 779-84.
9. Rosenberg P, Kirves A. Miscarriages among operating theatre staff. *Acta Anaesthesiol Scand* 1973; 53:37-42.

10. Spence AA, Knill-Jones RP. Is there a health hazard in anaesthetic practice? Br J Anaesth 1978; 50: 713-9.
11. Burm AG. Occupational hazards of inhalational anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003; 17:147-61.
12. Karadenizli Y, İzdeş S. Ameliyathane Atık Gaz Sistemleri. Anestezi Degisi 1995;3:186-93.
13. Kayhan Z. İnhalasyon Anestezikleri. Klinik Anestezi. 2. Baskı. Logos Yayıncılık. 1997:63-83.
14. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. İnhalational Anesthetic. İn: Clinical Anesthesiology. 3.th edition. 2002: 127-150.
15. Esener ZK. Klinik Anestezi, İstanbul, Logos İstanbul Yayıncılık 1997: 103-126
16. Bernard J.M, Waiters PF, Doursout M.F: Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 1990;72: 659-62.
17. Scheller MS, Nakkakimura K, Fleischer JE, Zonnow MH. Serebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. Br J Anaesth 1990; 55: 388-92.
18. Topal A, Duman A, Öğün C, Şahin TK, Erol A, Arslan U, İnhalasyon anesteziklerin bakteri üreme hızına etkileri. Genel Tıp Derg 2002; 3: 95-100.
19. Harkin CP, Pagen PS, Kersten JR: Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. Anesthesiology 1994;81:156-67. Connecticut: Apleton&Lange, Stanford, 2002.
20. Gren WB. THE ventilatory effects of sevoflurane. Anesth Analg 1995: 81

21. Tanaka S, Tsuchida H, Nakabayashi K, Seki S, Namiki A. The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia via a mask in humans. *Anesth Analg*. 1996 Apr; 82:821-6.
22. Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth*. 1993 Feb; 40:122-6.
23. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Inhalational Anesthetic. In: *Clinical Anesthesiology: Klinik anesteziyoloji* 4. Edition 2008:155-178
24. Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS: Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81: 995-1004.
25. Ebert TJ, Harkin GP, Muzi M: Cardiovascular responses to sevoflurane: A review, *Anesth Analg*. 1995;81:11-22
26. Kurosawa M, Meguro K, Nagayama T: Effects of sevoflurane on autonomic nerve activities controlling cardiovascular functions in rats. *J. Anaesth*. 1989 Sep 1;3:109-17.
27. Harkin CP, Pagen PS, Kersten JR: Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1994; 81: 156-67.
28. Crawford MW, Lerman J, Saldivia U: Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth. Analgesia* 1992; 72: 1000-6.
29. Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA: Humans anesthetized with sevoflurane have similar arrhythmic response to epinefrine. *Anesthesiology* 1994;80:545-9

30. Lerman J, Skich N, Kleinman S, Yentis S: The pharmacology of sevoflurane in infants and children, *Anesthesiology*. 1994;80:814-824
31. Ebert TJ, Muzi M, Lapotka CW: The neurocirculatory responses to sevoflurane anesthesia in humans: A comparison to desflurane, *Anesthesiology*. 1995;83:88-95
32. Ebert TJ, Muzi M: Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane, *Anesthesiology*. 1993;79: 444-453
33. Gezginer E, Tek taraflı inguinal herni operasyonlarında sevofluran ve desfluran anesteziilerinin stres hormon cevaplarının karşılaştırılması 2009:4-51
34. Frink EJ, Malan TP, Isner RJ, Brown EA, Morgan SE, Brown BR: Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers, *Anesthesiology*. 1994;80:1019-1025
35. Johnson JO, East KA, Sanley TH: A phase III, multicenter, randomized open label study to compare the safety and tolerability of sevoflurane vs. isoflurane administered with N₂O and O₂ in ASA I, II, III Patient, *Anesthesiology*. 1993;79:A354
36. McGrath B, Hodgins L, Frink E, Nossaman B, Bihkazi G: The Effect of sevoflurane and isoflurane on renal function in patients with renal insufficiency, *Anesth Analg*. 1995;80:S312
37. Nuscheler M, Conzen PF, Melotte, Van Aken H, Peter K: Renal Function after sevoflurane versus enflurane anesthesia in patients with renal impairment, *Anesthesiology*. 1994;81: A362
38. Frink EJ: The hepatic effect of sevoflurane, *Anesth Analg*. 1995;81: 546-550

39. Bernard JM, Doursouth MF, Wouters P, Hartley CJ, Merin RG, Chelly JP: Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog, *Anesthesiology*. 1992;77:541-545,

40. Frink EJ, Malan TP, Patel CB, Skupak D, Brown EA, Morgan SE: Hepatocellular function following sevoflurane or isoflurane anesthesia in cirrotic patients, *Anesthesiology*. 1995;83:329

41. Thomas J, Ebert and Phillip G, Schmid III: *Clin Anesth.* (Eds) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001:377-417

42. Boswell MV, Collins VJ.: Fluorinated Esther Anesthetics, in 'Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia' (Collins VJ, ed.), Williams & Wilkins, Pennsylvania, 1996: 687-725

43. İzdeş S, Karakaya A.E. Kronik olarak atık anestezi gazlarına maruz kalan anestezi personelinde glutation, total antioksidan düzeylerinin DNA hasarı ile ilişkisinin araştırılması 2007

44. Eger EI, Eisenkraft JB, Weiskopf RB: Metabolism of Potent Inhaled Anesthetics, in 'The Pharmacology of Inhaled Anesthetics', Baxter Health Care Corporation, USA, 2002:11, 167-76,

45. Varadarajan SG, An JZ, Novalija E, Stowe DF: Sevoflurane before or after ischemia improves contractile and metabolic function while reducing Ca²⁺ loading in intact hearts. *Anesthesiology* 2002;96:125-33.

46 Frink EJ, Morgan SE, Cetzee A, Conzen PF, Brown BR; The effects of sevoflurane, halothane, enflurane and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology*. 1992;76:85-90

47. Eger EI; he pharmacology of isoflurane. Br J Anesth. 1984;56,715-719
- 48.Özatamer O. Alkıs N. Batislam Y. Yörükoglu D. Küçük. İnhalasyon Anestezikleri, Anesteziye Güncel Konular;2002: 72-100.
49. Byhahn C, Wilke HJ, Westpphal K. Occupational exposure to volatile anaesthetics: epidemiology and approaches to reducing the problem. CNS Drugs 2001; 15:197-215.
50. Baden J.M., Rice S.A. Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics, Miller E.D., Savarese J. J. (ed) Anesthesia 5. edition Churchill Livingstone Philedelphia USA 2000 :1,147-173.
51. Collins J Vincent. Principles of anaesthesiology. Vol 2. 1993:1158-64. Stolting RK, Bliit CD et al: Hepatic disfunction after isoflurane anesthesia. Anesth Anal 1987;66:147.
52. Thomas J.Ebert, MD, PhD, Christopher P.Harkin: Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. Anesth. Analgesia 1995;81: 11-26.
53. Koloğlu S, Erdoğan G. Tiroid genel görüş ve bilgiler. Dn: Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. Baskı. MN medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı 155-72
54. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. Tiroid bezi in: Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. 8.Baskı. Günes Tıp Kitapevleri. 2009: 209- 79.
55. Ladenson P, Kim M. Thyroid. Đn: Goldman L, Ausiello D. Cecil textbook of medicine. 23rd. Edition. 2008:1698-713
56. Uzunalimoğlu A. Hipotiroidi. İn: Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji temel ve klinik. 2. Baskı. MN medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı. 211-26

57. Hersman JM. Çev: Aral Y. Hipotirodizm ve hipertiroidizm. İn: Lavin N. Endokrinoloji ve Metabolizma El Kitabı. Üçüncü baskı. Günes Kitapevi.2006: 396-400
58. İşgör A. Tiroit hastalıkları ve cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık 2000: 253-281.
59. Dayan CM, Daniels GH Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996;335:99-07
60. Roberts CG, Ladenson PW Hypothyroidism. Lancet 2004;363:793-803
61. Alagöl M, Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. E. Sencer. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001: 95-103, 121
62. Dillmann W, Tiroid. 22. ed. Cecil textbook of medicine, ed. A. Goldman. Gunes kitapevi. 2006:1391-1394,1402-1406.
63. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-99
64. Kologlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel. 1.Baskı: s. 1996:139-158
65. Ozata M. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi. Gata Basımevi: 2003:1-15
66. www.thyroidmanager.org. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. The Thyroid and Its Diseases. 2004

67. Bach JF.. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic disease. *New England Journal of Medicine*, 2002:347, 911-920

68. Vermiglio F, Castagna MG, Volnova E, Lo Presti VP, Moleti M, Violi MA ve digerleri. Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deicient area in Russia.1999: 9,781-786

69. Papanastasiou L, Alevizaki M, Pipingos G, Mantzos E, Tseleni-Balafouta S ve Koutras DA. The effect of iodine administration on the development of thyroid autoimmunity in patients with nontoxic goiter. 2000: 10, 593- 497

70. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, manganella G, Rotondi M, Tuccillo C ve digerleri. Long-term outcome of interferon- γ -induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, . 2001: 86, 1925-1929

71. Van Liessum PA, De Mulder PH, Mattijssen EJ, Corstens FH ve Wagener DJ. Hypothyroidism and goitre during interleukin-2 therapy without LAK cells. *Lancet*, 1989:1, 224

72. Androli TE, Carpenter CCJ, Bennet JC, Plum F. Cecil Essential of Medicine Turkcesi Calangu S, Siva A, Tuzcu M. (Cev. Editorleri) Dorduncu edisyon İstanbul Cevik matbaası 2000: 490-492.

73. Prof.Dr. Ünal Yasavul. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı Dr. Nezaket Adalar. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınevi 2004: 427 -449

74. Özdemir D, Usman A. Hipotiroid ve hipertiroid hastalarda insülin direnci ve adiponektin. Ankara 2008: 17-18

75. Gerstein HC. How common is postpartum thyroiditis? *Archives of Internal Medicine*, 1990;150, 1397-1400

76. Bagis T, Gokcel A ve Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and postpartum period: relationship to spontaneous abortion. 2001 : 11,1049-1053

77. Ozata M, Yonem A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. Birinci baskı İstanbul medikal yayıncılık 2006: 123-156.

78. Richard B. Weiskopf MD, Edmond I Eger et al. Desfluran Does Not Produce Hepatic Or Renal Injury In Human Volunteers. *Anaesth Analg* 1992;74: 570-576.

79. Shozo Saho et al. The Effects Of Sevoflurane Anesthesia On Insulin Secretion And Glucose Metabolism In Pigs. *Anesth Analg* 1997; 84: 1359-1363.

80. Andrew S. Rowland, Donna D. Baird, David L. Shore, Clarice R. Weinberg, David A. Savitz, Allen J. Wilcox. Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *American Journal of Epidemiology* 1995;141:531-8

81. Guirguis S.S., Pelmeur P.L., Roy M.L., Wong L. Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personel. *Br J Ind Med* 1990;47:490-7

82. Gunnar Ahlberg, Gösta Axelson, Lennart Bodin. Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives. *International Journal of Epidemiological Association* 1996;25: 4

83. Sardaş S, Aygün N, Gamli M, et al. Use of alkaline Comet assay (single cell gel electrophoresis technique) to detect DNA damages in lymphocytes of

operating room personnel occupationally exposed to anaesthetic gases. *Mutat Res* 1998; 418: 93-100.

84. Sardas S, Izdes S, Ozcagli E, Kanbak O, Kadioglu E. The role of antioxidant supplementation in occupational exposure to waste anaesthetic gases. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 80: 154-9.

85. Chandrasekhar M, Rekhadevi PV, Sailaja N, Rahman MF, Reddy JP, Mahboob M, Grover P. Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic gases. *Mutagenesis* 2006; 21: 249-54.

86. Szyfter K, Szulc R, Mikstacki A, Stachecki I, Rydzanicz M, Jaloszyński P. Genotoxicity of inhalation anaesthetics: DNA lesions generated by sevoflurane in vitro and in vivo. *J Appl Genet* 2004; 45: 369-74.

87. Thomas Ledowski, Berthold Bein, Robert Hanss, et al. Neuroendocrine Stress Response and Heart Rate Variability: A Comparison of Total Intravenous Versus Balanced Anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101:1700-5.

88. Giovanna Delogu, Guiseppa Famularo, Sasha Luzzi, et al. General Anesthesia Mode Does Not Influence Endocrine or Immunologic Profile After Open or Laparoscopic Cholecystectomy. *Surgical Laparoscopy, Edoscopy & Percutaneous Techniques* Vol. 9, No. 5, pp. 326-332.

89. Navah Z. Ratzon, Asher Ornoy, Asher Pardo, Margolin Rachel, Maureen Hatch. Developmental evaluation of children born to mothers occupationally exposed to waste anesthetic gases. *Birth Defects Research: Clinical and molecular Teratology* 2004; 70: 476- 482