

**FARKLI TAZE GAZ AKIMLARINDA SEVOFLURAN VE
İSOFLURANIN MİKROORGANİZMALARIN ÜREMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI:DENEYSEL ÇALIŞMA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş.Grv.Dr. Murat YOLDAŞ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Remziye Gül SIVACI**

ANESTEZİ VE REANİMASYON ANABİLİMDALİ

AFYONKARAHİSAR 2012

T. C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİ VE REANİMASYON ANABİLİMDALİ

FARKLI TAZE GAZ AKIMLARINDA SEVOFLURAN VE
İSOFLURANIN MİKROORGANİZMALARIN ÜREMESİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI:
DENEYSEL ÇALIŞMA

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Murat YOLDAŞ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Remziye GÜL SIVACI

AFYONKARAHİSAR 2012

T. C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Farklı Taze Gaz Akımlarında Sevofluran ve İsofluranın Mikroorganizmaların Üremesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması : Deneysel Çalışma

Tezi Hazırlayan : Araşt.Görv. Dr. Murat YOLDAŞ
Tez Savunma Tarihi :
Tez Kabul Tarihi :
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Remziye Gül SIVACI

İş bu çalışma jürimiz tarafından ANESTEZİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ONAY

DEKAN

TEŐEKKÜR

Asistanlık öğrenimim süresince, hoşgörü ve çalışkanlıklarıyla bana rehber olan, tez çalışmalarım sırasında, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Remziye Gül SIVACI ve Doç. Dr. Yüksel ELA'ya, tezim sırasında emeklerini esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilimdalı Öğretim üyesi Doç. Dr. İhsan Hakkı ÇİFTÇİ'ye, istatistiksel değerlendirmelerimde bana yardımcı olan Prof. Dr: İsmet DOĞAN'a katkılarından dolayı şükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Ayrıca klinik çalışmalarımız sırasında her türlü yardımı esirgemeyen bilgi ve tecrübeleri ile bizlere katkıda bulunan, Anabilimdalı'mızın diğer değerli öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Elif BAKI ve Yrd. Doç. Dr. Serdar KOKULU'ya, uyumlu çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve bölümümüzün fedakar diğer çalışanlarına da teşekkürü bir borç bilirim. Yetişmemde ve bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan değerli aile büyüklerime, tez çalışmam sırasında ve asistanlığım süresince desteğini yanımda hissettiğim eşim, Mikrobiyoloji Anabilimdalı Araşt. Grv.'si Dr. Özlem YOLDAŞ'a ve yoğun çalışmalarımız sırasında büyük özveri gösteren, kızım ve oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Murat YOLDAŞ
AFYONKARAHİSAR, 2012

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	IV
I.GİRİŞ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 KULLANILAN VOLATİL ANESTEZİKLER.....	3
2.1.1 Sevofluran.....	3
2.1.1.1 Fiziksel ve Kimyasal Özellikler.....	3
2.1.1.2 Sevofluranın sistemler üzerindeki etkisi.....	4
2.1.1.3 Biyotransformasyonu ve Toksikite.....	6
2.1.1.4 Kontrendikasyonları.....	6
2.1.2 İsofluran.....	7
2.1.2.1 Fiziksel ve Kimyasal Özellikler.....	7
2.1.2.2 Farmakokinetik Özellikleri.....	8
2.1.2.3 İsofluranın Sistemler Üzerindeki Etkisi.....	8
2.2 ANESTEZİK SİSTEMDE AKIM	12
2.2.1 Düşük Akım Anestezi	12
2.2.1.1 Düşük Akımlı Anestezinin Avantajları.....	13
2.2.1.2 Düşük Akımlı Anestezi Tekniklerinin Riskleri.....	16
2.2.1.3 Düşük akımlı anestezi tekniklerinin kontrendikasyonları.....	19
2.3 ENFEKSİYON ETKENİ BAKTERİLER.....	21
2.3.1 Staphylococcus aureus.....	21
2.3.2 Klebsiella pneumoniae.....	22
2.3.3 Acinetobacter baumannii.....	23
2.3.4 Pseudomonas aeruginosa.....	24

III.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 Gereç.....	25
3.1.1 Anestezikler.....	25
3.1.2 Çalışmada Kullanılan Suşlar.....	25
3.1.3 Spektrofotometre kuvvetleri.....	25
3.1.4 Besiyerleri.....	25
3.1.5 Kullanılan cihazlar.....	26
3.2 Yöntem.....	28
3.2.1 Suşların Canlandırılması.....	28
3.2.2 Suşların Çalışma İçin Hazırlanması	29
3.2.3 Çalışma gruplarının Oluşturulması.....	29
3.2.4 Kontaminasyon Kontrolü.....	30
3.2.5 Anestezik Madde Uygulama Protokolü.....	31
3.2.6 Kontrol Grupları.....	31
3.2.7 Ölçümlerin Değerlendirilmesi.....	32
3.2.8 Anestezi Makinası ve Düzeneğinin Hazırlanışı.....	33
3.2.8.1 Anestezi Makinası ve Devrelerin Hazırlanması.....	33
3.2.8.2 Düzeneğin Hazırlanması.....	35
3.2.9 Çalışma Programı.....	39
3.2.10 İstatistiksel Değerlendirme.....	39
IV.BULGULAR.....	40
4.1 Anestezik Gazların Etkileri	41
4.2 Deney ve Kontrol Grubu Karşılaştırılması	45
4.3 Farklı Taze Gaz Akımlarının Etkileri	49
V. TARTIŞMA.....	53
VI.SONUÇ.....	57
VII.ÖZET.....	59
VIII.SUMMARY.....	62
IX.KAYNAKLAR.....	64

KISALTMALAR

A	: Acinetobacter
ATCC	: Amerikan kültür koleksiyon tipi
AKÜ	: Afyon Kocatepe Üniversitesi
BHB	: Brain Heart Besiyeri
°C	: Santigrad derece
CFC	: Kloroflorokarbon
CMRO ₂	: Serebral Metabolik Oksijen Oranı
CO ₂	: Karbondioksit
Dk	: Dakika
EKG	: Elektrokardiyogram
EMB	: Eozin-Metilen blue agar
g	: Gram
Hg	: Civa
K	: Klebsiella
KKA	: Koyun kanlı agar
L	: Litre
MAC	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
mm	: Milimetre
O ₂	: Oksijen
P	: Pseudomonas
PEEP	: Ekspirasyon Sonu Pozitif Basınç
S	: Staphylococcus
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences for Windows
TEE	: Trans Özefagial Ekokardiografi

TABLolar ÇİZELGESİ

TABLO-1	11
Sevofluran ve İsofluran'ın Fiziksel Özellikleri	
TABLO-2	41
<i>S. aureus</i> İçin Anestezik Gazların Etkileri	
TABLO-3	42
<i>K. pneumoniae</i> İçin Anestezik Gazların Etkileri	
TABLO-4	43
<i>A. baumannii</i> İçin Anestezik Gazların Etkileri	
TABLO-5	44
<i>P. aeruginosa</i> İçin Anestezik Gazların Etkileri	
TABLO-6	45
Deney ve Etüv Ortamlarında <i>S. aureus</i> Üremesinin Karşılaştırılması	
TABLO-7	46
Deney ve Etüv Ortamlarında <i>K. pneumoniae</i> Üremesinin Karşılaştırılması	
TABLO-8	47
Deney ve Etüv Ortamlarında <i>A. baumannii</i> Üremesinin Karşılaştırılması	
TABLO-9	48
Deney ve Etüv Ortamlarında <i>P. aeruginosa</i> Üremesinin Karşılaştırılması	
TABLO-10	49
Farklı Taze Gaz Akımında <i>S. aureus</i> Üremesinin Değerlendirilmesi	
TABLO-11	50
Farklı Taze Gaz Akımında <i>K.pneumonia</i> Üremesinin Değerlendirilmesi	
TABLO-12	51
Farklı Taze Gaz Akımında <i>A.baumannii</i> Üremesinin Değerlendirilmesi	
TABLO-13	52
Farklı Taze Gaz Akımında <i>P. auriginosa</i> Üremesinin Değerlendirilmesi	

ŞEKİLLER VE RESİMLER ÇİZELGESİ

Şekil-1	3
Sevofluranın kimyasal yapısı	
Şekil 2:	7
İsofluranın Kimyasal Yapısı.	
Resim -1-2	29
37 °C Etüv	
Resim-3	30
Sıvı Besyeri ve Spektrofotometre Küvetleri	
Resim-4-5	32
0.1.2.3.4. Saatler İçin Etüvde Bekletilen Kontrol Grubu Spektrofotometre Küvetleri	
Resim-6-7	33
Spekrofotometre Cihazı ve Kuyucuklar	
Resim-8	34
Ventilatör	
Resim-9	34
Vaporizatörler	
Resim-10	35
Anestezi Devresi	
Resim-11	35
Deney Düzeneği ve Bakteri Filtreleri	
Resim-12	36
Bakterilerin Anestezik ile Karşılaştığı Ortam	
Resim-13	37
Benmari Düzeneği	
Resim-14	37
Oksijen-Kuru hava ve Mikser	
Resim-15 a-b-c	38
Çalışma-Kontrol	

**FARKLI TAZE GAZ AKIMLARINDA SEVOFLURAN VE İSOFLURANIN
MİKROORGANİZMALARIN ÜREMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI:DENEYSEL ÇALIŞMA**

I.GİRİŞ

Anestezi de kullanılan cihaz ve yapısındaki bakır, krom ve çinko gibi metalik iyonlar, solunum devresi, maske ve endotrakeal tüp gibi ekipmanlar, soda lime, sistemdeki nem oranı, ısı değişiklikleri ve volatil anestezi kler enfeksiyon ve kontaminasyon için iyi bir ortam sağlar (1). Bununla birlikte devreye bulaşan mikroorganizmaların bir kısmının solunum sistemi için patojen olmamasının, oksijen yoğunluğunun, anestezi makinasının, volatil anestezi klerin; hücre sel immünitede değişiklik yaparak, nötrofil kemotaksisinde, süperoksidaz üretiminde, natural killer hücre aktivitesinde ve mik s lenfosit cevabında azalma ve mukosilyer aktivitede değişiklikler yaptığı ortaya çıkmıştır. Ayrıca alveoler makrofajların sitotoksik ve fagositik fonksiyonunu azaltarak pulmoner savunma mekanizmalarını baskıladıkları bilinmektedir (2,3).

Çalışmamızı etkileyecek en önemli faktörlerden biri solunum devresindeki sıcaklık ve nem değişikliklerine neden olan taze gaz akımıdır. Taze gaz akımı miktarı, anestezi devresindeki inspire edilen anestezi k gaz konsantrasyonunu etkilemektedir. Düşük akımlı anestezi esnasında solunum devresinin sıcaklığının yükselmesi kullanılan volatil anesteziğin zararlı metabolitlerine yol açtığı bilinmektedir (4). Farklı taze gaz akımlarında sıcaklık ve nem oranındaki değişikliklere mikroorganizmalar çok duyarlıdır. Yüksek akımda kullanılan oksijen, mikroorganizmaların üremesi üzerine inhibitör etkiye sahiptir. Akımdan kaynaklanan sıcaklık değişikliğinin, mikroorganizmaların üremesine etkisi konusunda yapılmış çalışmalara rastlanmamıştır.

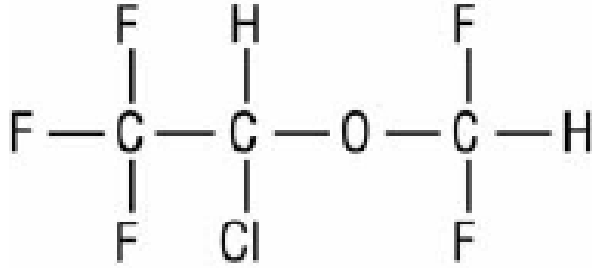
Bu nedenle, çalışmamızda bakteriyel sepsis ve ventilatör ilişkili pnömoni etkeni olan mikroorganizmalar üzerinde farklı taze gaz akımlarının, volatil anesteziklerin etkilerini ve anestezi ortamının etkilerini bir bütün olarak araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. KULLANILAN VOLATİL ANESTEZİKLER:

2.1.1 SEVOFLURANE:

Kimyasal yapısı $\text{CH}_2\text{F}-\text{O}-\text{CHF}-(\text{CF}_3)_2$ olan inhalasyon anestezi ajanıdır. Sevofluran, 1975'te ilk klinik uygulaması bildirilmiş bir metil propileterdir. Kaynama noktası $58,5\text{ }^\circ\text{C}$, buhar basıncı $20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 160 mmHg 'dir (5,6). Partisyon katsayıları, kan/gaz için $0,69$, yağ/gaz için $47,2$ dir (7). Hoş kokulu, ve iritan olmaması nedeni ile inhalasyon indüksiyonu için uygun olup, düşük kan-gaz solübilitesi nedeniyle anestezi derinliği kolay kontrol edilebilmektedir. Minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değeri oksijen içinde 2% , 60% azot protoksit içinde $0,66$ olarak bulunmuştur (7,8).



Şekil 1: Sevofluranın kimyasal yapısı.

Fluoromethyl-2,2,2-trifluoro-1(trifluoromethyl) ethyl ether (6)

2.1.1.1 Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri:

Renksiz, berrak, hoş kokulu, yanıcı olmayan, koruyucu maddesi olmayan bir inhalasyon ajanıdır. Işıktan etkilenmez ve metallere reaksiyona girmez (9,10). Plastik/gaz ve kauçuk/gaz çözünürlük katsayıları tüm volatif anesteziğin sırası ile halothan > isofluran >

sevofluran > desfluran şeklindedir (8). Buhar basıncı 20°C de 160 mmHg dır. Sevofluran p450 enzim sistemi ile %2-3 oranında metabolize olmaktadır (5). Sodalime ile reaksiyona girer ve nefrotoksik metaboliti olan compound A (olefin) ortaya çıkar. Bu metabolitin ratlarda renal toksisiteye yol açtığı saptanmıştır.

2.1.1.2 Sevofluranın sistemler üzerindeki etkisi:

a) *Kardiyovasküler Sistem:* Kalp atım hızına belirgin etkisi yoktur. Sevofluran, MAK değerleri artarken kardiyak sempatik aktivasyonu azaltır, fakat kardiyak parasempatik aktivitede değişiklik yapmaz. Bu da kısmen artan sevofluranın MAK değerlerinde taşikardi yokluğunu açıklayabilir (11). Volatil anesteziğin kan basıncı yanıtları, kardiyak debi ve vasküler direnç üzerindeki etkilerinin sonucudur. Kan basıncı bu iki major komponentin (kardiyak debi , vasküler rezistans) kalp ve vasküler düz kas üzerindeki direk etkileri tarafından ve otonomik sinir sistemi üzerindeki indirek etkileri tarafından belirlenir. Tüm potent volatil anesteziğin bu faktörleri değiştirir ve genel olarak da doza bağlı şekilde etkilerler. Sevofluran doz bağımlı miyokardiyal depresyon yapar. Yapılan çalışmalarda 1 MAK sevofluran ile kontraktıl indekslerin yaklaşık %25 azaldığı gösterilmiştir (12). Sevofluranın izovolemik relaksasyonu doza bağımlı olarak artırdığı ve hızlı ventriküler doluşta azalma yaparak diastolik disfonksiyona neden olabileceği bildirilmektedir (13). 1,5 MAK sevofluran / N₂O ile anestezi uygulanan hastaların transözefagial ekokardiografi (TEE) altında yapılan incelemesinde; 1,5 MAK enfluran anesteziğine göre miyokardiyal kontraktılitedeki azalmanın sevofluran ile % 15-20 daha az olduğu tespit edilmistir (14). TEE ile de anestezi altındaki hastalarda sevofluranın 2 MAK değerine kadar miyokardiyal kontraktılite de azalma olmadığı görülmüştür (13,15). Sevofluranın artan MAK değerleri ile koroner vasküler dirençte azalmaya neden olduğu fakat koroner kan akım hızında değişmeye yol açmadığı gösterilmiştir (14). Koroner kan akımı sevofluran uygulaması ile azalmaz, bu yüzden

miyokard oksijen tüketimi de değişmeden kalır (12,16). Miyokardda sevofluranın, halotana göre daha yüksek MAK değerlerinde epinefrin ile aritmi insidansını artırdığı görülmüştür (17,18). Sevofluranın kullanımı ile koroner arter darlığı mevcut bir kalpte kollateral kan bağımlı miyokardiyal alanlarda perfüzyonda azalma olurken normal alanlarda akımda artış olduğu tespit edilmistir (19). Ancak yapılan bir çalışmada Sevofluranın artan konsantrasyonlarda iskemik miyokardda kollateral perfüzyonu azaltmadığı bildirilmiştir (12). Sevofluranın, termodilüsyon yöntemi kullanılarak yapılan ölçümler ile kardiyak debide ve periferik vasküler rezistansta azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (14). Koroner steal sendromuna neden olduğuna dair bir delil yoktur (8). Sevofluran artan MAK değerleri ile miyokardı katekolaminlere duyarlı hale getirir (20).

b) *Solunum Sistemi Üzerine Etkisi:* Dozla ilişkili olarak solunumu deprese eder, solunum sayısını artırır ve primer olarak tidal volümü azaltır (21). PCO₂ de orta derecede artış ve dakika ventilasyonunda azalma meydana getirir. Bronkospazmın geri çevrilmesinde oldukça etkilidir. Bu etki vagal refleksin ortadan kaldırılması sonucu ortaya çıkmaktadır (13). Çalışmalar sevofluranın maskeyle indüksiyonda kullanılabilen en uygun ajanlardan biri olduğunu göstermiştir (22,23).

c) *Karaciğer Üzerine Etkileri:* Sevofluranın karaciğer üzerine direk toksik etkisi yoktur. Miyokardiyal depresyon derecesine göre karaciğer kan akımında azalma yapabilir. Hemodinamik açıdan stabil hastalarda sevofluranın karaciğer kan akımını artırdığı belirtilmiştir (8). Yapılan baska bir çalışmada 2 MAK değerine kadar sevofluran uygulanmasında kardiyak debi ve kan basıncını düşürmesine rağmen hepatik arteriyel kan akımının korunduğu gözlenmiştir (24).

d) *Renal Sistem Üzerine Etkisi:* Sevofluranın düşük kan/gaz çözünürlüğü ve hızlı eliminasyonu nedeniyle cerrahiden sonra florid düzeyi hızla düşer ve nefrotoksisite beklenmez (20). Renal yetmezlikli

hastalarda düşük potansiyelde nefrotoksik olarak kabul edilmiştir (25).

e) *Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi:* Halojenli volatil anestezikler beyin kan akımını ve serebral metabolik oranı (CMRO₂) azaltır. Sevofluran normokarbide serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı önemsiz derecede artırır (26). Sevofluranın 1,5 MAK değere kadar intrakraniyal basıncı artırmadığı, uygulanan hiperventilasyonun serebral metabolik hiperventilasyonun serebral metabolik hız ve intrakraniyal basıncı azalttığı görülmüştür (12).

f) *Diğer Sistemler:* Sinir-kas kavsasını deprese eder. Kas gevsetici ajanların etkilerini potansiyalize eder (5). İnhalasyon yolu ile yapılan indüksiyondan sonra çocukların entübasyonu için yeterli kas gevşemesi sağlar (26).

2.1.1.3 Biyotransformasyonu ve Toksikite:

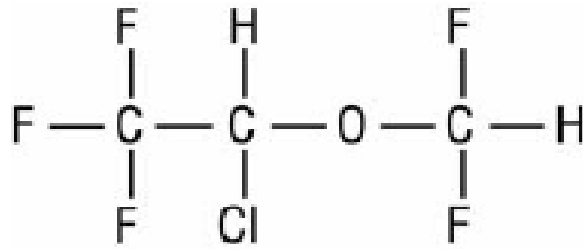
Sevofluranın vücutta metabolize olan oranı %5 tir (26). Metabolizma sonucu inorganik floride indirgenmesi ve karbondioksit absorbanları ile reaksiyona girerek compound A olarak bilinen bir vinil eteri oluşturması nedeni ile nefrotoksik olabilir (27). Compound A farelerde dozaja bağlı bir nefrotoksindir (28).

2.1.1.4 Kontrendikasyonları:

Diğer inhalasyon ajanlarında olduğu gibi sevofluranın kontrendikasyonları ciddi hipovolemi, malign hipertermi ve intrakraniyal hipertansiyondur (26).

2.1.2 İSOFLURAN:

Enfluran izomeri olan isofluran, 1965 yılında Terrell tarafından sentezlenmiş ve 1970'li yıllarda kullanıma girmiş, metil eterin halojenli halidir (29).



Şekil 2: İsofluranın Kimyasal Yapısı.

(1- kloro- 2,2,2 triflorometil eter) (30)

Renksiz, patlayıcı ve yanıcı olmayan, koruyucu içermeyen, kimyasal olarak stabil bir maddedir. Kan/gaz partiyon katsayısı=1,4 tür. Bu değer halotan ve enflurana göre daha düşük olduğu için uyuma ve uyanma daha hızlı olmaktadır (31).

2.1.2.1 Fiziksel ve kimyasal özellikler:

Etil karbonunun sonuna 3 flor atomunun bağlanması ile moleküler stabilite sağlanır ve isofluran kimyasal ve biyolojik reaksiyonlara dayanıklı hale gelir. Yanıcı ve patlayıcı olmayan, berrak, renksiz, eter kokusunda bir sıvıdır. Sodalime ve ışıktan etkilenmez, saklanması için koruyucu gerekmez ve metallere reaksiyona girmez. Molekül ağırlığı 184,5 gram (gr), özgül ağırlığı 25 °C'de 1,50 gram/mililitre (gr/ml), ve kaynama noktası 48,5 °C'dir (28,29,32). İsofluran erişkinlerde %100 O₂ ile 1,15 MAK ve

%70 N₂O ve %30 O₂ ile 0,56 MAK değerine sahiptir (28,31,33). İndüksiyon amacıyla doz hastanın yaşı ve klinik durumuna bağlı olarak, istenen etkiye göre bireyselleştirilerek, % 2-4 'lük konsantrasyonda, idame dozu ise % 1-2 'lik konsantrasyonlarda titre edilmelidir. İsofluran, plastikte çok az çözünür, anestezi devrelerinde tutulumu azdır ve hastaya verilen konsantrasyonunu etkilemez (28).

2.1.2.2 Farmakokinetik Özellikleri:

Kan/gaz çözünürlük katsayısı 1,4 olması nedeniyle hızla alınır ve hızla atılarak hızlı bir indüksiyon sağlarlar (28,34). Düşük kan ve doku çözünürlüğü ve metabolik dengesi nedeniyle metabolik son ürün minimaldir. Ancak %0,2'si metabolize olur, hemen hemen tamamı değişmeden akciğerden atılır (28,33). Karaciğerdeki oksidatif metabolizmanın son ürünü olarak florür ve trifloroasetik asit ortaya çıkar (28,31,35).

2.1.2.3 İsofluranın Sistemler Üzerindeki Etkisi:

a) *Kardiyovasküler sistem:* Tüm modern inhalasyon anesteziplerinde olduğu gibi isofluranda invitro ve invivo miyokarda kontraktileti deprese eder (36). İsofluran arteriyel kan basıncını düşürür ve kalp hızını artırır. Bu, eşit düzeydeki MAK değerlerinde enfluran ve halotanla karşılaştırıldığında baroreseptör refleksin korunmasına bağlıdır. İsofluranın yaptığı taşikardi pediatrik veya vagolitik ajan alan hastalarda daha belirgindir. Yeni doğanlarla, geriatric veya beraberinde opioid verilen hastalarda ise bu etki zayıftır. Baroreseptör refleksle oluşan taşikardi ile miyokardiyal kontraktileti ve stroke volüm azalmasına rağmen kardiyak debinin sürdürülmesi sağlanır (35). İsofluran koroner arterlerde vazodilatasyon yapar. Eşit MAK değerinde isofluran halotana göre daha az dilatasyon yapmaktadır. Halotanın büyük arterlerde, isofluranın ise küçük arterlerde etkisi daha baskındır. İsofluran miyokardiyal oksijen

tüketimi (MVO₂) ile birlikte oksijenin dokular tarafından alınımını azaltır. Koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda sol ventrikül preload (ön yük) ve afterload (ard yük) azaltarak yararlı etkiler göstermektedir. Bu etkiler kısmen anesteziğin direk negatif inotropik etkisinden ve kısmen de operasyon süresince kardiyak performansın optimal düzeyde sürdürülmesi veya sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesine bağlıdır (35). Halotan ve enfluran gibi isofluran elektrokardiyogramda (EKG) QT mesafesini uzatır (37).

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 vazodilatör 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 (38).

b) *Solunum Sistemine Etkisi:* İsofluran anestezisi sırasındaki solunum depresyonu diğer volatil anesteziğin olana benzerdir. Ancak 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 eğilimine rağmen isofluranın iyi bir bronkodilatör olduğu düşünülür (39). Yüzeysel anestezi seviyelerinde solunum hızını artırır ve tidal volümü azaltır (28,29). İsofluran, özellikle distal havayollarında olmak üzere bronkodilatasyon yapmaktadır. Havayolları düz kaslarını direk düz kas

kasılmasını baskılayarak ve bronşiyal epiteli etkileyerek, dolaylı yoldan da refleks sinir yollarını inhibe ederek gevşemeye neden olur (37).

c) *Karaciger Üzerine Etkisi:* Total hepatik kan akımı (hepatik arter ve portal ven) isofluran anestezisi sırasında azalır. Bununla birlikte, hepatik oksijen sunumu isofluran ile halotan ve enflurana göre daha iyi korunur. Çünkü hepatik arter perfüzyonu, hepatik venöz oksijen saturasyonu ve karaciger fonksiyon testleri minimal derecede etkilenir (38).

d) *Renal Sistem Üzerine Etkisi:* İsofluran enflurandan daha az deflorizasyona uğrar. Bu nedenle de florid nefrotoksitesisi ile ilişkili olduğu gözlenmemiştir. Yine de uzamış isofluran uygulamalarında dikkatli olunmalıdır (37). İsofluran renal kan akımı, glomerül filtrasyon miktarını ve idrar atılımını azaltır (38).

e) *Santral Sinir Sistemine Etkisi:* Isofluran en az serebral vazodilatasyon yapan volatil anestezi ajanıdır. Karbondioksit reaktivitesi isofluranla halotana göre daha fazladır. 1 MAK' ın üzerinde halotandan daha iyi serebral otoregülasyonun sürdürülmesini sağlar. Serebral oksijen tüketim hızını (CMRO₂) isofluran halotan ve enflurandan daha fazla deprese eder. İsofluranın intrakraniyal basıncı artırıcı etkisi hipokapni ile bloke edilebilir (35).

f) *Diğer Sistemlere Etkisi:* Göz içi basıncını yükseltmez. Kan glukoz, plazma kortizol ve katekolamin düzeylerini artırır (31). Direkt olarak iskelet kas kontraksiyonunu deprese eder. Kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize eder. Bulantı ve kusma sık görülebilir (28,31). Doza bağlı olarak uterus kontraktilitesini deprese eder (28,40).

PARAMETRE	SEVOFLURAN	İSOFLURAN
Özgül ağırlık(g/ml)	1,52	1,5
Buhar basıncı (mmHg)	157	238
Kaynama noktası	58,6	48,5
MAK (%100 O ₂)	1,7-2,05	1,15
Partisyon katsayıları		
Kan:Gaz	0,68	1,38
Beyin:Kan	1,7	1,57
Kalp:Kan	1,78	1,61
Karaciğer:Kan	1,85	1,75
Böbrek:Kan	1,15	1,05
Kas:Kan	3,13	2,92
Yağ:Kan	47,5	44,9

Tablo 1:Sevofluran ve İsofluran'ın Fiziksel Özellikleri (41)

2.2. ANESTEZİK SİSTEMDE AKIM

2.2.1.Düşük Akım Anestezi:

Volatil anesteziklerle ve atık gazlarla devamlı karşılaşmayı en aza indirmek için önerilen uygulamalardan birisi de düşük akımlı anestezi teknikleridir. 1952 yılında 10.000'den fazla hastada başarıyla uyguladıktan sonra Foldes ve arkadaşları taze gaz akımının 1 L/dk'ya düşürüldüğü Düşük Akımlı Anestezi tekniğini yayımlamışlardır (42,43,44). 1974 yılında ise Virtue ve arkadaşları taze gaz akımının 0,5 L/dk'ya düşürüldüğü Minimal Akımlı Anestezi tekniğini tanımlamıştır (43). 1982 yılında Grote ve ark. beş dakikalık yüksek akımlı başlangıç döneminden sonra taze gaz akımını 1 L/dk'ya düşürmüşlerdir. Düşük akımlı anestezinin uygulanım kolaylığı ve basitliği nedeni ile üstünlüğünü savunmuşlar, anestezi gaz içerisinde oksijen ve volatil ajan konsantrasyonlarını ölçen yeterli izlem cihazı varlığında özellikle kapalı sistem anestezi ile tercih edilmesini önermişlerdir. 1985 yılında Foldes ve Duncalf yeterli denitrojenasyonun sağlanabilmesi için akımı azaltmadan önce başlangıçta 10 dakika süre ile yüksek taze gaz akımını uyguladıktan sonra 1 L/dk standart taze gaz akımına düşürülmesi gerektiğini ortaya koymuşlardır (45).

Düşük akımlı anestezi teknikleri, yeniden solutma oranına ya da taze gaz akım hızına bağlıdır. Yeniden solutma oranını belirleyen taze gaz akım hızıdır. Hastaya giden taze gaz akımı hastanın dakika hacmine eşit olursa, yeniden solunan gaz oranı ihmal edilecek kadar düşük olur ve hasta neredeyse taze gaz solur (41,46). Düşük akımlı anestezi terimi, yarı-kapalı yeniden solutmalı bir sistemle uygulanan ve yeniden solutma oranının en az % 50 olduğu inhalasyon anestezisi tekniğini tanımlamak için sınırlı olarak kullanılmaktadır. Modern anestezi cihazları kullanıldığında, bu geri soluma derecesi, sadece taze gaz akım hızı 2 L / dk'ya azaltıldığında başarılabilir (41,43,45). Taze gaz akım hızı

düşürülmeden önce yaklaşık 4 L / dk yüksek taze gaz akımının kullanıldığı bir başlangıç dönemine gereksinim vardır. Bu dönemde, solutma sistemi içine istenen gaz bileşimi doldurulacak ve yeterli anestezi derinliğini güvence altına almak için gerekli anestezi ajan konsantrasyonuna ulaşılabilecektir (47- 49). Konvansiyonel anestezi ajanları içinde düşük akımlı anestezi için en uygun olanı, kendine özgü farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle izoflurandır (43,48,50). Sevofluran düşük akımlı anestezide kullanım için uygun bir ajandır, düşük çözünürlüğe sahiptir, dolayısıyla sistemi hızla doldurur (51). Düşük akımlı anestezinin, başlıca üstünlüklerinden birisi, anestezi ajan tüketimini azaltarak sağladığı ekonomik avantajlardır. Modern teknik donanım, düşük akım tekniklerinin güvenli ve basit şekilde kabul görmesi için tüm gereksinimleri karşılamaktadır. Anestezi ajan ve buhar tüketimini azaltması, solutulan gazın ısı ve nemini iyileştirerek postanestezi boğaz ağrısı ve akciğer komplikasyonlarını azaltması, vücut ısısını koruması, inhalasyon anestezisinin kuramsal inceliklerini uygulamaya aktarması, en önemlisi ozon tabakasına verilen zararın azaltılması ve ameliyathane atmosferinin kirlenmesinin önlenmesi bu uygulamanın üstünlükleridir.

2.2.1.1 Düşük Akımlı Anestezinin Avantajları:

a) *Atmosferin Kirliliğinde Azalma:* Volatil anesteziyelere maruz kalma atık sistemlerinin kullanılmasına rağmen yüksek akımlı anestezi ile çalışanların sık karşılaştığı durumlardır. Oluşan bu atmosfer kirliliği, operasyonhanede çalışan personelde spontan abortus, konjenital anomali, karaciğer, böbrek hastalıkları ve kanser insidansını arttırmaktadır. Düşük akımlı anestezinin kullanımı, atık gaz sistemlerinden atmosfere atılan inhalasyon ajan konsantrasyonunun azalmasına da neden olur. Sonuç olarak düşük akımlı anestezinin kullanılması anestezi gazlarına maruziyetin azaltılmasının en kolay yoludur. Troposfer içindeki azotprotoksit konsantrasyonu her yıl % 0,25 artmaktadır, sera etkisi olarak da bilinen özelliği ile atmosferin ısınma sürecine katkıda bulunmaktadır.

Azotprotoksit molekülleri stabildir ve 150 yıl varlıklarını sürdürürler. Stratosfere çıkabilirler ve nitrik oksitleri oluşturarak ozon tabakasının tahribine katkıda bulunurlar. Ozon tabakası hasarından sorumlu tutulan volatil anesteziikler, kloroflorokarbon (CFC) grubundaki halotan, enfluran ve izofluran'dır. Endüstri amaçlı yıllık kloroflorokarbon üretiminde volatil anesteziiklerin payı % 0,1' den fazla değildir. Günümüzde, modern ve ileri teknolojiye sahip yeniden solutmalı sistemlerin akılcı kullanımı ile anesteziik gazların çevre kirliliğindeki payı büyük ölçüde azaltılabilir (52).

b) *Maliyette Azalma*: Yeni kullanıma giren anesteziik ajanlar düşük çözünürlükte dirler. Bu sebeple alınan anesteziik buhar miktarı azalır ve anesteziik potansiyelleri düşer. Solunum sisteminde fazla parsiyel basınç oluşturmak için, fazla miktarda anesteziik buhar verilmelidir. Bu sebeple yüksek taze gaz akımı ile bu yeni ajanlar uygulanırsa fazla miktarda kullanılır. Maliyetlerinin yüksekliğı nedeni ile bu ajanların tüketimini azaltan, düşük akımlı anestezi uygulaması avantajlı olması nedeni ile tercih edilmektedir (53). Düşük akımlı anestezi de, anesteziik gaz tüketimindeki azalma doğal olarak maliyeti azaltır. Rutin klinik uygulamada düşük akımlı tekniklerin yerleşmesine yönelik uygun eğitimsel çabalarla inhalasyon ajanlarının tüketimini % 65 oranında azaltmak mümkündür (54). Namikii ve arkadaşları, pediatrik anestezi de düşük akımlı anestezi uygulayarak sevofluran tüketimini % 86 oranında azaltmışlardır (55).

d) *Anesteziik Gaz İkliminde İyileşme*: Nemlenmiş ve ısınmış olan ekshale edilen gazın yeniden solutulma oranının artırılması ve aynı zamanda soğuk ve kuru taze gaz oranının düşürülmesi ile anesteziik gaz iklimi klinik bakımdan önemli düzeyde iyileştirilebilir. Anesteziik gazların uygun şekilde nemlendirilmesi ve ısıtılmasının, silialı epitelin işlevi ve mukosilier temizlik üzerindeki önemi büyüktür (56). Oda ısısında inspire edilen gazın göreceli nem oranı % 50 olduğunda, 10 dakika sonra silier hareketlerin durduğu gözlenebilir. Üç saat kuru gazlarla solutma, solunum yolu epitelinde morfolojik hasar yapar. İnspire edilen gazın ısısı ve

neminin yetersiz olması mukusun kuruması ve birikimine neden olur. Bronşiyollerde kısmi tıkanıklık ile mikroatelektaziler meydana gelir. Trakeabronşiyal iklimdeki iyileşme, solunum yolunda ısı ve sıvı kaybını azaltır. Solutulan gazın ısı ve nemlilik yönünden düzelmesi boğaz ağrısının anlamlı olarak azalmasını sağlar (57).

Anestezi solutma sırasında inspire edilen gazın mutlak nemliliğinin 17 ve 35 mgH₂O/L, ısısının da 28-32°C arasında olması tercih edilmelidir. Solutulan gazların iklimi; solutma sisteminin teknik tasarımı, absorbanın büyüklüğü, hasta hortumlarının boyu ve ısı iletkenliği, ortam ısı ve yeniden solutma oranı ile belirlenir. Düşük akımlı anestezi esnasında ölçülen ısı değerleri yüksek taze gaz akımı ile ölçülenlere göre daha yüksektir (55). Buijs ve arkadaşları, karbondioksit absorbanı çıkısında 36-40°C gibi yüksek olan solutulan gaz ısısının, hasta hortum sisteminin inspiratuvar kolunda oluşan ısı kaybı ile hızla 20-24°C' ye düştüğünü göstermiştir (58). Bengston, yeniden solutmalı halka sistemi kullanarak 0,5 lt/dk taze gaz akımı ile 30 dk sonraki gaz ısı oda ısısının yaklaşık 6,8°C üzerinde 28,5°C olduğunu göstermiştir (59). Düşük taze gaz akımı kullanılan yeniden solutmalı bir sistemle anestezi uygulandığında, nemlilik oranı yüksek taze akımlarına göre önemli düzeyde daha yüksektir. Inspire edilen gazların nemliliği temel olarak akımdan etkilenirken, gazların ısı ise, iletkenliğe bağlı ısı kaybından, hortum sisteminin fiziksel özelliklerinden etkilenir. Anestezi altındaki çıplak bir hastada solunum yolu ile ısı kaybı 15 kcal/kg'dır. Toplam enerji kaybının % 10'unu teşkil etmektedir (60).

e) Anestezi Eğitime Katkısı: Düşük akımlı anestezi tekniklerinin kuramsal temeli ve klinik özellikleri bağlamında inhalasyon anestezisine ilişkin bilgilerin daha iyi kavranması gereklidir. Eğitimin erken döneminde bu teknikle ilk deneyimler kazanılırken, hem hastanın hem de makinanın daha dikkatli gözlenmesi gerekir. Dikkatli inceleme ile hastaya yönelik riskler azalmaktadır. Anestezi ile ilgili istenmeyen olayların % 4-11'i araç

ve gereçteki işlem bozukluğundan kaynaklanır. % 70-80'i insan kaynaklı yanlışlıklara bağlıdır. Komplikasyonlar genellikle araç-gerecin bakımı, test edilme yetersizliği, ve anestezi yönetimi konusunda bilgi ve deneyim eksikliği ve ayarların yanlış yapılması ile orantılıdır. İnhalasyon anestezisi sırasındaki teknik ve fizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılması, hasta güvenliğine önemli katkı sağlar (61). Hasta izlem ve makina işlevleri konusundaki bilgide artma; düşük taze gaz akımları ile anestezi uygulaması ve kapalı sistemle anestezinin benimsenmesi, anesteziistin hem hastayı, hem de anestezi makinasını daha iyi anlamasını sağlar. Eldeki teknik araç-gereç kapalı sistemle kantitatif anestezi uygulamasına izin veriyorsa; oksijen tüketimi, volatil anesteziklerin alınımı ve CO₂ üretimi kesin bir doğrulukla saptanabilir ve sürekli olarak izlenebilir. Böylece, hastanın metabolizma, solunum ve dolaşımı daha iyi değerlendirilir.

2.2.1.2 Düşük Akımlı Anestezi Tekniklerinin Riskleri:

a) *Hipoksi:* Eski anestezi makinalarında ince iğne valflerin performansı iyi olmadığı için akım miktarlarının kesin bir doğrulukla ayarlanamaması, inspire edilen oksijen konsantrasyonunda beklenmedik değişikliklere ve hipoksiye neden olabilir. Ulusal ve uluslararası standartların çoğundaki koşullara göre inhalasyon anestezi uygulamasında oksijen konsantrasyonunun sürekli izlemi zorunludur. Alt alarm sınırı doğru ayarlandığında hasta bakımından düşük akımlı anesteziye özgü risk yoktur.

b) *Hipoventilasyon:* Kaçaklar nedeniyle önemli düzeyde kayıp olursa, solutma sistemi içindeki gaz hacmi eksilir, solutulan dakika hacmi azalır ve solutma yönteminde değişikliğe yol açar. Bu sebeple düşük akımlı anestezi uygulanacak ise önce anestezi makinası, solutma sistemi ve ventilatöre yönelik kaçak testi yapılmalıdır. Avrupa ortak standardında kaçağa bağlı gaz kaybı için izin verilen en yüksek miktar 3kPa (30 cmH₂O) basınçta 150 ml/dk olarak belirlenmiştir. Taze gaz akımını kompanse etme

özelliği olmayan konvansiyonel anestezi makinalarında tidal hacmin taze gaz hacmiyle bağlantılı olması önemli bir kusurdur. Kaçaklardan olan gaz kaybı, düşük taze akımları kullanıldığında sistem içinde dolanan gaz hacmini daha da azaltır; buna bağlı olarak hipoventilasyona ve değişken basınçlı solutmaya yol açabilir. Havayolu basınçlarının izlenmesi zorunlu olduğundan erken tespit edilebilir. Bağlantı ayrılma alarmı tepe basınç değerinin 5 mbar altına ayarlanmalıdır. Böylece, gaz hacmi eksikliğine bağlı bir hipoventilasyonun ortaya çıkması alarmı başlatacaktır. Düşük taze gaz akımları ile kullanmak için anestezik gaz rezervuarı bulunan anestezi makinaları çok daha uygundur. Rezervuar yeterince dolu olduğú sürece belirtilen sorunlar ortaya çıkmayacaktır. Kaçağa bağlı gaz kayıplarından kaynaklanan tüm sorunlar anestezi makinalarının uygun şekilde bakımı, hazırlanması ve kullanımı ile en aza indirilebilir.

c) *Solutma Sistemi İçinde Karbondioksit Birikimi:* Düşük taze gaz akımlı anestezi uygulamasında karbondioksitin etkili biçimde temizlenmesi çok önemlidir. Çünkü yüksek akımlı anestezinin tersine, yeniden solutulan hacim büyük olduğú için absorbanın tükenmesiyle solutma sistemi içinde CO₂ konsantrasyonu önemli derecede yükselir. CO₂ izleme olanağı varsa, sodalime bütünüyle tükenene kadar kullanılmalı ve haftada bir değiştirilmelidir. CO₂ ölçüm olanağı olmayan anestezi makinalarında çift kanister ya da tek büyük kanister kullanılmalıdır. Sodalime rutin olarak daha kısa aralıklarla, en azından tükenme başlangıcını gösteren renk değişikliği oldukça değiştirilmelidir.

d) *Kazayla Havayolu Basıncı Artışı:* Gaz rezervuarı olmayan ve körüğün ekspiratuvar dolusu etkin şekilde desteklenen bazı eski tip anestezi ventilatörlerinde gaz sızdırmazlığını arttırabilmek için taze gaz akımı düşürüleceği zaman PEEP uygulaması önerilmiştir. Tıkanıklık alarmının doğru ayarlanması durumunda ve daha eski ventilatörlerdeki PEEP ayarının her koşulda en yüksek 15 mbar ile sınırlı olması nedeniyle, hastanın yaşamını tehdit eden bir sorun olmayacaktır. Barotravmayı

önlemek için bir başka güvenlik özelliği de solutma sistemi içinde ayarlanan pozitif basınç değerine ulaşıldığı zaman otomatik olarak açılan ve havayolu basıncını sınırlayan APL valfidir (52).

e) *Kazayla Volatil Anestezik Aşırı Dozu*: Devre-dışı yüksek basınç vaporizatörlerinde, çok yanlış bir ayarlama yapılsa bile düşük akımlı anestezi sırasında hızla bir aşırı doz durumunun ortaya çıkması gerçekten olanaksızdır. Düşük akımlı anesteziye, uzun zaman sabitesine bağlı olarak solutma sisteminin ajan konsantrasyonu çok yavaş değişir. Kaza ile yanlış bir doz ayarlanması durumunda volatil ajan konsantrasyonundaki değişiklikler hastanın dikkatli izlenmesi ile erken fark edilir. Solutma sistemi içindeki anestezik konsantrasyonunun çok hızlı değişebildiği ve tehlikeli düzeye ulaşabildiği yüksek taze gaz akımlı anestezi ile kıyaslandığında, düşük taze gaz akımlı anestezi daha güvenlidir. Bu sebeple düşük akımdan yüksek akıma geri döndüğünde vaporizatör ayarı yüksek akıma göre ayarlanmalıdır. Solutma sistemi içindeki anestezik gaz konsantrasyonu sürekli izlenemiyorsa, 1 L/dk' dan daha düşük akımlarla anestezi uygulanmamalıdır. Ortak Avrupa Standardı EN 740 kapsamında inhalasyon anesteziği konsantrasyonunun sürekli izlenmesi zorunludur (55).

f) *Uzun Zaman Sabitesi*: Düşük taze gaz akımlı anestezi sırasında gerektiği zaman gaz bileşiminde hızlı bir değişiklik yapılamadığı için uzun zaman sabitesi özel bir risk taşımaz. Düşük taze gaz akımı sürdürülürken sistemdeki volatil anestezik konsantrasyonunun hızla düşürülebilmesi, odun kömürü tozu (charcoal) filtresi bulunan anestezi makinalarında mümkündür.

g) *Yabancı Gaz Birikimi*: Nitrojen, argon, halojen, metan, etanol, karbonmonoksit, hidrojen gibi gazlar birikebilir (52).

2.2.1.3 Düşük akımlı anestezi tekniklerinin kontrendikasyonları

a) Göreceli kontrendikasyonlar:

10-15 dakikadan daha kısa süren inhalasyon anestezisinde taze gaz akımının düşürülmesi uygun değildir. Bunun nedeni:

- Yetersiz denitrojenasyon ,
- Yetersiz anestezi derinliği,
- Gaz hacmi eksikliği azotprotoksit kullanıldığında risklidir.

Kullanılan araç ve gerecin teknik ön koşulları karşılamıyorsa, taze gaz akımını düşürmek zordur.

b) Teknik ön koşulların sağlanamadığı durumlarda oluşabilecek 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,
- Kafsız endotrakeal tüp kullanımı (tüp kenarından çok kaçak olması durumunda),
- Yeniden solutmasız sistemlerin kullanımı,
- Akut bronkospazmlı hastalarda, gaz rezervuarı bulunmayan ve körüğün ekspiratuvar dolumu ek bir güçle desteklenmeyen anestezi makinalarının kullanımı.

Olası tehlikeli eser gaz birikimi riskinde bir artış varsa, sürekli yıkama etkisini güvence altına almak için taze gaz akımı en az 1 lt/dk olmalıdır.

c) Aşırı derecede düşük taze gaz akımı (minimal akımlı ya da kapalı sistemle anestezi) kullanımının kontrendike olduğu durumlar:

- Dekompanse 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,

d) Mutlak kontrendikasyonlar:

Zehirli gazların sistemden sürekli uzaklaştırılması gereken veya hastaya özgü gaz alımının aşırı derecede yüksek olması beklenen;

- Duman veya gaz zehirlenmesi,
- Malign hipertermi,
- Septisemi varlığında kesin kontrendikedir.

Yeniden solutmalı tekniklerin araç-gerecin hasta güvenliğine yönelik temel gereksinimleri karşılamadığı durumlarda;

- Sodalime tükenmesi,
- Oksijen monitörü yetersizliği,
- Anestezik ajan monitörü yetersizliğinde kontrendikedir (62).

2.3 ENFEKSİYON ETKENİ BAKTERİLER

2.3.1 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus cinsi *micrococcaceae* ailesinden gram pozitif, katalaz pozitif koklardır. Cins üyeleri hareketsiz, sporsuzdur ve düzensiz üzüm benzeri kümeler oluştururlar (63). Stafilokoklar doğada yaygın olarak bulunur, memelilerde deri ve müköz membranda kolonize olurlar. Kutanöz bariyerin travma veya medikal girişim ile bozulması sonucu patojen olabilirler. İnsanlarda bulunabilen stafilokoklar; *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. caprae*, *S. saccharolyticus*, *S. warneri*, *S. pasteurii*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. lugdinensis*, *S. schleiferi*, *S. auricularis*, *S. saprophyticus*, *S. cohnii*, *S. xylosus*, *S. simulans*'tır (64).

S. aureus toplum kökenli sepsislerde ve nazokomiyal enfeksiyonlarda en önemli patojendir. Toksin bağımlı hastalıklar (toksik şok sendromu, haşlanmış deri sendromu, besin zehirlenmesi), deri, yumuşak doku ve derin enfeksiyonlara neden olan *S. aureus* hastane kaynaklı enfeksiyonlarda da (ventilatör ilişkili pnömoni, vasküler greft ve prostetik eklem, intravenöz katetere bağlı bakteriyemi gibi) sıklıkla izole edilir. Tüm olguların üçte ikisi intravenöz girişim ile ilişkilidir (65). *S. aureus* antibiyotiklerin henüz keşfedilmediği dönemlerde çok ağır seyreden, tedavisi güç, ölümcül enfeksiyonlara neden olmaktadır. Günümüzde de nozokomiyal patojenler arasında öneminin giderek artması, epidemilere yol açabilmesi ve çoklu antibiyotik direncine bağlı tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle dünya tıp gündemindeki yerini korumaktadır. Metisilin (2,6-dimetoksifenilpenisilin), stafilokokal β laktamaz enziminin hidrolizine dirençli penisilin grubu antibiyotikler içerisinde ilk elde edilen ve ilk klinik kullanıma girendir. Bu grupta bulunan antibiyotikler, penisilinaza dirençli penisilinler veya antistafilokokal penisilinler olarak adlandırılmaktadır. İnterstisyel nefrite yol açması

nedeniyle, metisilin günümüzde klinik olarak kullanımda değildir. Sadece laboratuvarlarda stafilokoklardaki β -laktam direncinin saptanmasında kullanılmaktadır. İn vitro olarak metisiline dirençli bulunan stafilokok kökenleri, tüm diğer β -laktam grubu antibiyotiklere de dirençli kabul edilmelidir. 1961 yılında ilk metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşunun saptanmasından beri, bu suşlarla meydana gelen enfeksiyonların tedavisi tıp dünyasının önemli sorunlarından biridir. Glikopeptid yapısında bir antibiyotik olan Vankomisin Gram pozitif bakterilere, özellikle dirençli *S. aureus*'a karşı güçlü aktivitesi ile dikkat çekmiştir. Son yıllarda vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) suşların ortaya çıkması, gelecekte bu dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların önemli bir problem haline gelebileceğini göstermektedir (66).

2.3.2 *Klebsiella pneumoniae*

Enterobacteriaceae ailesinden *Klebsiella* cinsi bakteriler bazen ikişer ikişer, bazen kısa zincirler oluşturan 0,7-1,5 x 2,0-5,0 μm boyutlarında Gram negatif hareketsiz, sporsuz, fermentatif, genellikle kapsüllü basillerdir (67). Katı besiyerinde polisakkarit kapsülü nedeniyle büyük, mukoid koloniler yapar. *Klebsiella* cinsi bakterilerin geniş polisakkarit kapsülü, bakteri hücrelerini fagositozdan koruyan önemli bir virulans faktörüdür. Ayrıca enfeksiyon bölgesine lökosit göçünü geciktirir. Fimbrialar yapışmadan sorumlu en önemli yüzey adhezinleridir. *Klebsiella* cinsinde yedi tür bulunmaktadır: *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozanae*, *K. rhinoscleromatis*, *K. planticola*, *K. terrigena*, *K. ornithinolytica*. *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinden farklı olarak oksidaz etkinlikleri yoktur. *Klebsiella* cinsi adını, Alman mikrobiyolog Edwin Klebs'den almıştır. Araştırmacı Carl Friedlander *Klebsiella pneumoniae*'nin yaptığı ağır öldürücü pnömoni tablosunu tanımlamış, bundan dolayı Friedlander basili olarak adlandırılmıştır (68,69). *Klebsiella* cinsi bakteriler, insan ve hayvan gastrointestinal sistem, üst solunum yolları florasında ve toprak, su gibi doğal ortamlarda bulunurlar. Organik maddelerde kurutulurlarsa aylarca

canlı kalabilmektedirler. Sağlıklı bireylerin solunum yolunda ve dışkıda %5-10 oranında *K. pneumoniae* bulunmaktadır. Nadir olarak normal kişilerin orofarinkslerinde bulunur. İnsanlarda, geniş bir yelpazede pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, otitis media, sinüzit, menenjit, prostatit, kolesistit, peritonit, sepsis, karaciğer absesi gibi birçok hastalığa yol açmaktadır (63). Fırsatçı enfeksiyon etkeni olan *K. pneumoniae* solunum yolları savunma sistemi bozuk olan alkolik, diabetes mellitus, kronik tıkalı akciğer hastalığı olan kişilerde tipik lobar pnömoni oluşturur. Abse oluşumu, ampiyem, plörezi ile seyredabilen mortalitesi yüksek bir tablo oluşturur. Üriner kateter, endotrakeal tüp, intravasküler kateter gibi invaziv girişimler hastane enfeksiyonlarına yatkınlığı arttırmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyonlarda sık izole edilen *Klebsiella* türleri kan kültürlerinde üretilen etkenler arasında dokuzuncu sıradadır (70).

2.3.3 *Acinetobacter baumannii*

Moraxellaceae ailesinden *Acinetobacter* cinsi bakteriler; nonfermentatif, oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, hareketsiz, nitratları redükte etmeyen, zorunlu aerob, gram negatif mikroorganizmalardır (71). Flajellaları yoktur, fimbriaları vardır ve hareketsizdirler. Üremenin logaritmik fazında 1-1,5x1,5-2,5µm boyutlarında basil, üreme dışında ise kok şeklinde, daha çok kokobasil, ikiye bölünebilir, küme halinde veya kısa zincir olarak görülür. Genellikle düzgün, bazen mukoid, renksiz koloniler oluşturur. *Acinetobacter* cinsi bakteriler kuruluğa, farklı ısı ve pH ortamlarına dayanıklı olmaları nedeniyle, cansız yüzeylerde, doğada toprak, su ve yiyeceklerde günlerce canlı kalabilmektedirler. *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii*, klinik literatürde en sık rapor edilen türlerdir (72). Tüm bu türler arasında en sık ve önemli klinik tablolara yol açan tür *A. baumannii*dir (73). *A. baumannii* immün sistemi baskılanmış kimselerde, hastanede yatan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Uzun süreli bakım merkezlerinde, özellikle de ventilatöre bağlı hastaların bakımının yapıldığı merkezlerde

bulunan hastalarda risk yüksektir. Enfeksiyonlar genellikle çoğul dirençli suşların neden olduğu salgınlar halinde seyreden epidemiyolojik model izler. Bu fırsatçı patojenin neden olduğu ciddi nozokomiyal enfeksiyon salgınları içerisinde; ventilatörle ilişkili pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, septisemi ve yara/yanık enfeksiyonları yer almakta, mortalite oranları %30-50 arasında değişmektedir (74,75).

2.3.4 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonadaceae ailesi içinde yer alan *Pseudomonas aeruginosa* Gram negatif, sporsuz, basil veya kokobasil şeklinde, nonfermenter, oksidaz pozitif bir bakteridir. Polar flagellası ile hareketlidir (76-78). Zorunlu aéroptur, en iyi 37°C'de ürer, 42°C'de de üreyebilirler. Kültürlerinde görülen tatlı üzüm kokusu, 2-aminoasetofenon kaynaklı ve bakteriye özgüdür. *P. aeruginosa*'nın bazı suşları da piyosiyanın (mavi), piyoverdin (yeşil-sarı), piyorubin (kırmızı), piyomelanin (kahverengi-siyah) pigmentleri oluşturur, piyosiyanın varlığı tanısaldır (76,78). Organik üreme faktörlerine ihtiyacı yoktur, izolasyonları oldukça kolaydır. Distile suda çoğalabilecek kadar minimal beslenme maddelerine ihtiyaç göstermesi, sıcaklık da dahil farklı fiziksel şartlara uyum sağlaması, hastanelerde fırsatçı patojen olarak önemli bir role sahip olmasına yol açar (76). *Pseudomonaslar* yüzeysel deri enfeksiyonlarından sepsise kadar farklı klinik tablolara sebep olabilen, yüksek morbidite ve mortalitesi ile önemli bir insan patojenidir. Özellikle savunma mekanizmalarının zayıfladığı immun yetmezlik durumlarında, malign ve metabolik hastalığı bulunanlarda, uzun süreli kemoterapi ve radyoterapi alanlarda, yaşlılarda ve ağır yanık durumlarında hastalık oluşturan ve daha çok hastane enfeksiyonlarına neden olabilen önemli bir patojendir. *Pseudomonas* enfeksiyonlarında antimikrobiyal ajanlara direncin çabuk gelişmesi ve yüksek oranda bulunması önemli bir sorundur. Nozokomiyal pnömonilerin dağılımına bakıldığında *P. aeruginosa* % 16 ile *S aureus*'tan sonra ikinci sıradadır (79). Benzer şekilde ventilator ile ilişkili

pnömonilerdeki (VİP) etkenlerin dağılımına bakıldığında *S. aureus* ile *P. aeruginosa*'nın ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir (80).

III- GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalları katkıları ile laboratuvar ortamında deneysel modelde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Gereç:

3.1.1. Anestezikler:

Çalışmada İsofluran (Forane likid 100 ml, Abbott, İngiltere) ve Sevofluran (Sevorane likid 250ml, Abbott, İngiltere) volatil anestezik olarak kullanılmıştır. Sevofluran ve isofluran 1 ve 2 L taze gaz akımlarında 1 MAK konsantrasyonunda dört gruba ve dört saat boyunca uygulanmıştır.

3.1.2 Çalışmada Kullanılan Suşlar:

Çalışmada *S. aureus* ATCC 29213, *K. pneumoniae* ATCC 29995, *A. baumannii* ATCC 19606 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 standart suşları kullanılmıştır.

3.1.3 Spektrofotometre küvetleri

Çalışmamızda 340 ila 800 nm dalga boylarında kullanılabilen 10 mm optik ışık yolu bulunan tek kullanımlık 4 ml'lik polistiren spektrofotometre küvetleri kullanılmıştır (ABD Scientific Inc., USA).

3.1.4 Besiyerleri:

Çalışmamızda sıvı besiyerleri, solunum yolları mukozası ile benzerliği ve anestezik gazların besiyerine iyi diffüze olması nedeniyle tercih edilmiştir. Sıvı ortam içinde mikroorganizmalar yer değiştirebildiklerinden, besiyerinin tüm kaynaklarından faydalanabilirler ve

mikroorganizmaların üreme dönemleri en iyi sıvı besiyerinde izlenebilir. Ayrıca anestezi gazları sıvı besiyerine iyi diffüze olurlar (2,81).

- 1- *Koyun kanlı agar (Sheep blood agar, KKA)*: Bakteri kültürü için kullanılan genel amaçlı bir besiyeridir. Çalışmada kullanılacak olan suşların taze kültürlerinin elde edilmesi amacıyla KKA agar (Biomérieux, Fransa) kullanılmıştır.
- 2- *Eozin-Metilen mavili (EMB) agar*: Karışık bakteri popülasyonundan Gram negatif basillerin izolasyonu ve ayırtılmasında için kullanılır. Çalışmada kullanılacak olan Gram negatif suşların taze kültürlerinin elde edilmesi amacıyla EMB agar ((Biomérieux, Fransa) kullanılmıştır.
- 3- *Brain Heart Broth (BHB)*: Beyin ekstraktı, kalp ekstraktı ve peptonlar içeren bir besiyeridir. Standart mikrobiyolojik analizlerde zor gelişenler de dahil olmak üzere bakteriler için genel sıvı besiyeri olarak kullanılır. Bakterilerin sıvı besiyerinde süspansiyon edilmesinde Brain Heart Broth Besiyeri (Merck 1.10493, Almanya) kullanılmıştır.

3.1.5 Kullanılan cihazlar :

Deney düzeneğinde SAR 830/P (CWE, USA) model hayvan ventilatörü kullanılmıştır. Solunum devreleri uçlarında disposable solunum filtreleri (Shaoxing Haitian Medical Device, China) takılı olarak 1000 cc hacminde üstü kapalı sert ve seffaf PVC'den yapılmış deney düzeneği oluşturularak ventilatör ile birleştirilmiştir. Ayrıca deney düzeneğine her inspiyum ve ekspiyumunda inip şişen bir pediatrik balon eklenerek ventilatörün çalışması kontrol altında tutulmuştur.

Ayrıca taze gaz akımı oksijen ve kuru hava ile sağlanmıştır. Bu nedenle, oksijen ve kuru hava içeren basınçlı silindireler içinde sıvılaştırılmış fraksiyonundan oluşur. Silindirlerin, H ve E tipi bulunur. E

silindirlerinde 625-700 L. H silindirlerinde 6000-8000 L. kuru hava veya oksijen bulunur. Bunların içerdikleri hacim farklı olmakla birlikte basınçları aynıdır. Silindir içindeki gaz miktarı basınç düşüşleri ile saptanır. Bir eksternal mikser yardımıyla ventilatöre taze gaz akımını istenilen akımlarda ulaştırırlar. Silindirde kalan oksijen miktarı, basınç düşüşüyle saptanır.

Biz bu çalışmada kullandığımız inhalasyon anesteziğini belli bir konsantrasyonda verebilmek için ventilatöre uygun vaporizatörler (Lumic, USA) kullandık. Solunum yoluyla verilen, sıvı halden kolaylıkla gaz haline geçebilen, uçucu (volatil) anestezi ajanlarının anestezi uygulamalarında kullanılabilmesi için bunları buharlaştırılarak gaz haline getirilmesi ve belli oranlarda verilmesi gereklidir. Volatil ajanları sıvı halden gaz hale getirmek için kullanılan araçlara vaporizatör (buharlaştırıcı) adı verilir. Bir vaporizatörde anestezi ajanının buharlaşması çeşitli etkenlere bağlıdır. Bunlar ajanın kaynama noktası, vaporizatör içindeki sıvı, içinden geçen gazın ısı ile akım hızı vb. dir. Çalışmamızda istenilen konsantrasyonları, taze gaz akımıyla karıştıran inhalasyon ajanına özgü vaporizatörler tercih edilmiştir.

Çalışmamızda mikroorganizmaların üreyebilmesi ve çoğaltılması ve kontrol grubunun inkübasyonu için, EN 500 İnkübatör (Nüve, Türkiye) cihazı kullanılmıştır. EN serisi bu inkübatörler, PID mikroişlemcili kontrol sistemi sayesinde mükemmel inkübasyon şartları sağlamaktadır. PID kontrol sistemi ve yüksek verimli izolasyon sayesinde hücre içinde sabit sıcaklık elde edilmektedir. Homojen sıcaklık dağılımı, tabii hava sirkülasyonu ile elde edilmektedir.

Çalışma ortamı 37⁰C olarak invivo ortama benzer şekilde benmari düzeneği ile (Nüve BM 402, Türkiye) sağlanmıştır. Benmari, ısıyla direkt temas etmemesi gereken malzeme veya gereçlerin ısıtılması veya sıcaklığının sabit tutulması amaçlı kullanılan, malzemelerin sıcak su dolu

bir başka kabın üzerine oturtulmasıyla yapılan işleme verilen genel isimdir.

Sıvı besiyeri içinde hazırlanan mikroorganizmalara ait bakteri süspansiyonlarının ölçümünde McFarland Vitek Densitometresi cihazı (Biomrieux, İngiltere) kullanılmıştır. Hücre süspansiyonlarının bulanıklık oranını 0,0 – 5,0 McFarland ünitelerinden ölçmek için dizayn edilmiştir.

Bakteri süspansiyonlarının spektrofotometre küvetlerine konulması ve çalışma sırasında üremenin belirlenebilmesi için giriş değerlerinin ve çalışma sürelerinin sonunda ise sonuç değerlerinin ölçülmesi ile üremenin tespitinde Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan spektrofotometre (T 70 UV / VIS PG Instruments Limited, İngiltere) cihazı kullanılmıştır. Fotometri, belirli bir spektrumdaki ışık şiddetinin ölçülmesine dayanan miktar tayin yöntemidir. Analiz edilen örnek üzerine ışık demetinin bir kısmını filtreler kullanılarak ayıran ve gönderen cihazlar fotometre olarak adlandırılırken, yarıklar yada prizmalar aracılığıyla bu seçiciliği yapan aletler spektrofotometre olarak adlandırılır.

Çalışmamızda kullandığımız spektrofotometre küvetleri disposable kullanılmıştır. Deney düzeneği içinde bulunan tüm ekipmanlar ve solunum devreleri ise Afyon Kocatepe Üniversitesi Merkezi sterilizasyon ünitesinde etilen oksit ile her defasında steril edilip 24 saat bekletildikten sonra yeni çalışmada kullanılmıştır. Anestezi makinası gaz akımlarından gelebilecek kontaminasyonlar için disposable solunum filtreleri her çalışmamız esnasında değiştirilmiştir. Böylelikle oluşabilecek tüm kontaminasyonlar engellenmiştir.

3.2.Yöntem:

3.2.1.Suşların Canlandırılması

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan *K. pneumoniae* ATCC 29995, *S. aureus* ATCC 29213, *A. baumannii* ATCC 19606 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 standart suşları çalışmamızda kullanılmıştır. Suşların canlandırılması ve ekiminin yapılmasında % 5 KKA ve EMB agar besiyeri seçilmiştir. Plaklar ekim sonrasında 37°C etüvde 18-24 saat inkübe edilmişlerdir. (Resim 1-2)



Resim 1-2: 37°C Etüv'de Canlandırma

3.2.2 Suşların Çalışma İçin Hazırlanması

Bakteri türüne göre KKA ve EMB besiyerlerinde 18-24 saat inkübe edilerek üremesi sağlanan koloniler çalışma için 0,5 McFarland yoğunluğa ayarlandı. Bu işlem; BHB sıvı ortamı içerisinde gerçekleştirildi. Elde edilen yoğunluk bakteriyolojik çalışmalarda genel kabul gördüğü şekliyle 10⁵ cfu/ml olarak kabul edildi.

3.2.3 Çalışma gruplarının oluşturulması

Kanlı agarda üreyen kolonilerden eküvyon ile alınan mikroorganizmalar 4 ml brain heart infüzyon broth sıvı besiyeri içinde, süspansiyon edilerek, McFarland ölçümü yapıldıktan sonra (0.5 McFarland) spektrofotometre küvetlerine dağıtılmıştır. Her deneyde çalışma kapsamına alınan dört bakteri suşu için spektrofotometre küvetleri içinde, sıvı besiyeri içeren bakteri süspansiyonlarından beşer örnek hazırlanmıştır. (Resim 3) Tüm örnekler çalışma başlangıcında spektrofotometrik olarak bakteri yoğunluğu bakımından değerlendirilerek, 0. saat verileri kaydedilmiştir. Bakteri süspansiyonu içeren bir inokulum kontrol grubu olarak etüvde inkübe edilirken, diğer dört örnek 1,2,3 ve 4. saatlerde spektrofotometrik olarak değerlendirilmek üzere çalışma düzeneğine yerleştirilmiştir.



Resim 3: Sıvı Besiyeri ve Spektrofotometre Küvetleri

3.2.4 Kontaminasyon kontrolü

Çalışma gruplarından %5 örneklem yöntemi ile ortamdaki kaynaklanabilecek kontaminasyonlar için kontrol yapılmıştır. Bu çalışmalar için anestezik uygulanan sıvı besiyerlerinden deney sonrasında bakteri tipine göre %5 KKA ve EMB agara pasajlar yapılarak saf kültür elde edilmesi kontaminasyonun oluşmadığı şeklinde değerlendirilmiştir.

3.2.5 Anestezik Madde Uygulama Protokolü

Araştırmamızda sevofluran ve isofluran klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılan 1 MAK konsantrasyonda kullanılmıştır. Oksijen konsantrasyonunun etkilerini araştırmak üzere taze gaz akımı 1 lt. ve 2lt. % 50/50 hava/oksijen karışımları kullanılarak tekrarlanmıştır.

3.2.6 Kontrol Grupları

Hazırlanan deney düzeneğinin verilerini karşılaştırmak üzere birinci kontrol grubu olarak etüv ve ayrıca da anesteziksiz deney düzeneğinde ikinci bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Veriler 0,1,2,3 ve 4. saatte değerlendirilerek kaydedilmiştir. Tüm gruplarda eşit sayıda çalışma yapılarak, ölçümler kaydedilmiştir.

a) "Etüv grubu"; volatil anestezik ve oksijen maruziyeti olmayan, sıvı besiyerinde inoküle edilen mikroorganizmalar etüv de 37 °C de inkübe edilmiştir. Giriş 0,1,2,3. ve 4. saatte bakteri yoğunlukları spektrofotometrik olarak kaydedilmiştir (Resim 4-5).

b) "Deney grubu"; içinde hazırlanan düzenek içerisinde anestezik makinesi varlığında, anestezik gaz olmadan sadece aynı hava oksijen karışımındaki taze gaz akımına maruz bırakılan

mikroorganizmaların üremeleri giriş 0,1,2,3 ve 4. saat değerleri spektrofotometrik olarak saptanmıştır.



Resim 4-5: 0,1,2,3 ve 4. Saatler İçin Etüvde Bekletilen Kontrol Grubu Spektrofotometre Kuvetleri

3.2.7 Ölçümlerin Değerlendirilmesi :

Mikroorganizmaların üremelerinin değerlendirilmesinde; koloni sayma metodu, koloni morfolojisi ve spektrofotometre gibi yöntemler kullanılabilir. Bizim çalışmamızda da spektrofotometrik yöntem tekrarlanabilirliğinin yüksek olması ve kişisel faktörlerden etkilenmemesi gibi nedenlerle tercih edilmiştir.

Spektrofotometrik, ölçümler 450nm dalga boyunda 4'erli gruplar halinde gerçekleştirilmiştir (Resim 6-7). Kalibrasyon işlemi, her ölçüm öncesinde otomatik olarak cihaz tarafından gerçekleştirilmiştir. Spektrofotometre cihazında bulunan 5 kuyucuktan 1. Kuyucuk boş bırakılarak kör kuyucuk sağlanmıştır. Böylelikle her defasında spektrofotometrik ölçüm kontrolü de yapılmıştır.



Resim 6-7: Spektrofotometre Cihazı ve Kuyucuklar

3.2.8 Anestezi Makinası ve Düzeneginin Hazırlanışı:

3.2.8.1 Anestezi Makinası ve Devrelerin Hazırlanması:

Çalışmamızda AKÜ Anestezi ve Reanimasyon Ana Bilim Dalında deneysel çalışmalar için kullanılan hayvan ventilatörü (SAR-830/P VENTİLATÖR) ve bu ventilatöre uygun olarak kullanılan isoflurane ve sevoflurane vaporizatörleri kullanılmıştır. (Resim 8-9)



Resim 8: Ventilatör



Resim 9: Vaporizatörler

3.2.8.2 Düzeneğin Hazırlanması

Steril ekspiryum ve inspiryum solunum devreleri uç kısımlarında steril bakteri filtreleri olacak şekilde anestezi cihazına takılmıştır. (Resim 10-11)

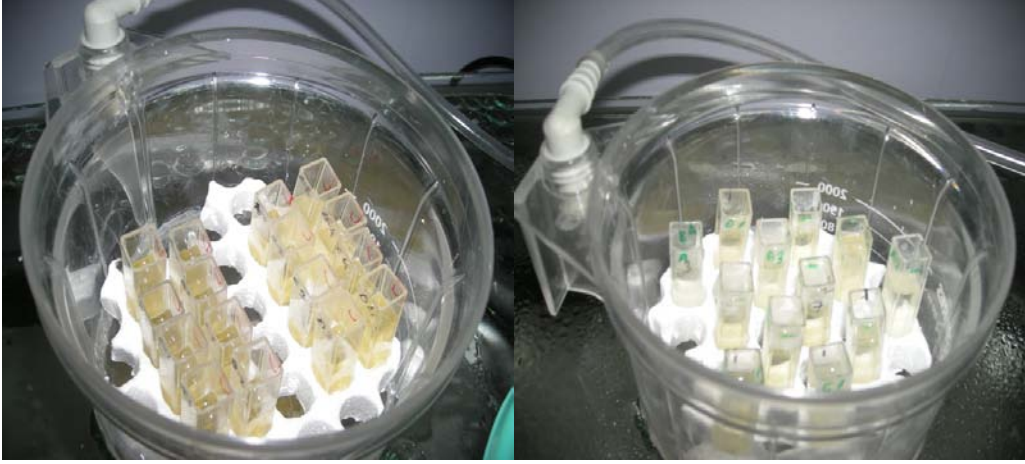


Resim 10: Anestezi devresi



Resim 11: Deney Düzeneği ve Bakteri Filtreleri

Sterilize edilip hazırlanan düzenek inspiryum ve ekspiryum devrelerinin ucuna bağlanmış, 4'er adet, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarını içeren quartz tüp dik ve ağızları açık olarak yerleştirilmiştir. (Resim 12)



Resim 12:Bakterilerin Anestezik ile Karşılaştığı Ortam

Deney düzeneği üstten açılabilen ve üstünde inspiryum ve ekspiryum devrelerinin girebileceği ayrıca kontrol balonunun da bulunduğu kapalı sistem olarak hazırlanmış, in vivo ortamdaki ısıya uygun olarak 37°C de (benmari düzeneği) içi su dolu tank içine yerleştirilmiştir. (Resim 13)



Resim 13: Benmari Düzeneği

Anestezi cihazı otomatik ventilasyona ayarlanmış, gaz akımı 5 litre/dakika olacak şekilde, oksijen %50 konsantrasyonda kuru hava ile karıştırılarak uygulanmıştır. (Resim 14) Hazırlanan düzeneğin parçaları steril edilerek çalışma tekrarlanmıştır. Tüm suşlar 1 MAK isoflurane ve 1 MAK sevoflurane ile test edilmiş, giriş (0.saat) ve 1,2,3 ve 4. saat olmak üzere ölçümler kaydedilmiştir.



Resim 14: Oksijen-Kuru Hava Tüpleri ve Mikser

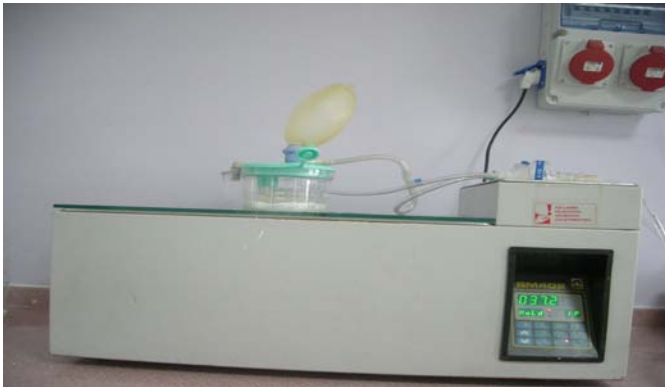
Çalışma sırasında anestezi makinasının ve düzeneğin çalışması; düzeneğe eklenen balonun inspiyum ve ekspiryum sırasında şişmesi ve inmesi gözlenerek kontrol altında tutulmuştur. (Resim 15 a-b-c)



Resim 15a:Çalışma-Kontrol



Resim 15b:Çalışma-Kontrol



Resim 15c:Çalışma-Kontrol

3.2.9 Çalışma Programı:

Çalışmamız AKÜ tıp fakültesi laboratuvar ortamında yapılmıştır. Sevofluran, isofluran ve anestezi verilmeyen taze gaz akımlarının 1 ve 2 litre olarak ayarlandığı ve etüv grubu olmak üzere yedi grup oluşturulmuştur. Her çalışma 0,1,2,3 ve 4. saatlerdeki ölçümler nedeniyle dört saat sürmüş ve istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için altışar kez tekrarlanmıştır.

3.2.10 İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 17.0 paket programı kullanılmıştır.

Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde Shapiro Wilk testi yapılarak, verilerin dağılımı değerlendirilmiş, dağılımının normal olmadığı görülmüştür. (*S. aureus* için 2. saatte deney grubu, 4. saat için etüv grubuna ait verilerin dağılımının normal olmadığı belirlenmiştir). Tanımlayıcı istatistik için ortalama ve standart hata kullanılmıştır. Değişkenlerin karşılaştırılmasında, 2 değişken varlığında, Mann-Whitney U testi, 2'den fazla değişken varlığında Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Gruplar arasında korelasyon düzeylerine bakılmıştır.

Sonuçlar % 95'lik güvenlik aralığında, anlamlılık ise $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

IV-BULGULAR

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular mikroorganizmaların kullanılan volatil anesteziğe gaz ve taze gaz akımına göre üç grup halinde sunulmuştur. Bu çalışmada *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A.baumannii*, *P.aeruginosa* mikroorganizmalar ile ilgili anesteziğe maddelerin etkileşimi incelenmiştir.

I) *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A.baumannii*, *P.aeruginosa*'nın volatil anesteziğelerden isoflurane ve sevoflurane'nin operasyonhane şartlarında en çok kullanılan 1 MAK düzeyinde ve %50 / 50, oksijen / kuru hava, 1 L/dk ve 2 L/dk taze gaz akımı varlığında anestezi makinasındaki belirli saat dilimlerindeki değişimlerinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır. Kontrol grubu olarak düzenek içerisinde anesteziğe verilmeyen grubun ölçüm verileri kullanılmış, istatistiksel karşılaştırma yapılmıştır. Böylelikle volatil anesteziğelerin mikroorganizmalara etkisi düzenekteki diğer faktörlerden bağımsız olarak araştırılmıştır.

II) Her bakteri için anesteziğe sistem ve etüv düzeneklerinin verileri karşılaştırılmıştır. Bu kontrol grubu deney düzeneğine ait anesteziğe gaz uygulaması dışındaki etmenlerinde üreme üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla oluşturulmuştur.

III) Aynı düzenek içerisinde ve volatil anesteziğelerin belirli konsantrasyonlarında (1 MAK) sadece taze gaz akımları 1 ve 2 litre kullanılarak farklı taze gaz akımlarının mikroorganizmalar üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

1. ANESTEZİK GAZLARIN ETKİLERİ:

S. aureus üzerine anestezi gazlarının etkileri bakıldığında; sevoflurane, isoflurane ve kontrol grubu arasında yapılan ölçümlerinde 1. saatte anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Özellikle, bu fark sevofluran grubunda üremenin az olmasından kaynaklanmaktadır. Üç grup arasında 2, 3, ve 4. saatlerde ise anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p > 0,05$). Gruplar, tek tek ele alındığında 1, 2, 3, ve 4. saatler arasında basal değerlere göre anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi ve fark anlamlı bulundu ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Üç gruba ait veriler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: *S. Aureus* İçin Anestezi Gazlarının Etkileri

Saat	SEVOFLURAN					İSOFLURAN					ANESTEZİK(-)					n	p
	n	Ort.	SS	r	P	n	Ort.	SS	R	p	n	Ort.	SS	r	P		
1	12	0,596	0,546	0,660	0,024	12	0,346	0,202	0,579	0,048	12	0,453	0,053	0,661	0,019	36	0,003
2	12	0,672	0,055	0,710	0,008	12	0,485	0,056	0,791	0,002	12	0,643	0,067	0,850	0,001	36	0,115
3	12	0,799	0,058	0,652	0,033	12	0,703	0,077	0,742	0,004	12	0,781	0,074	0,843	0,001	36	0,849
4T	12	0,921	0,060	0,818	0,001	12	0,900	0,084	0,712	0,009	12	1,020	0,079	0,808	0,001	36	0,945

Ort:ortalama,SS:standart sapma,n:deney sayısı,r:korelasyon,p:istatistiksel anlamlılık

*Korelasyon ve anlam düzeyleri 0. saat baz alınarak hesaplanmıştır.

**Üç durum için istatistiksel değerlendirilme Kruskal wallis testi ile yapılmıştır.

($P < 0,05$)

K. pneumoniae üzerine anestezi gazlarının etkileri irdelendiğinde; sevoflurane, isoflurane ve kontrol grubunda yapılan ölçümlerde 1 ve 2. saatlerde daha belirgin olmak üzere, tüm saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Sevofluran grubunda 4. saatte *K. pneumoniae*'nin üremesinin daha az olduğu gözlemlendi ($P = 0,012$). Veriler Tablo 3' de özetlenmiştir.

Tablo 3: *K. pneumoniae* için Anestezi Gazlarının Etkileri

Saat	SEVOFLURAN					İSOFLURAN					ANESTEZİK(-)					n	P
	N	Ort.	SS	r	p	n	Ort.	SS	R	p	n	Ort.	SS	R	P		
1	12	0,423	0,041	0,880	0,001	12	0,346	0,199	0,948	0,000	12	0,453	0,047	0,810	0,001	36	0,000
2	12	0,689	0,144	0,827	0,002	12	0,485	0,320	0,852	0,001	12	0,643	0,053	0,804	0,002	36	0,003
3	12	0,786	0,070	0,765	0,004	12	0,703	0,496	0,753	0,004	12	0,781	0,065	0,745	0,005	36	0,048
4	12	0,990	0,053	0,677	0,012	12	0,900	0,705	0,602	0,038	12	1,020	0,063	0,628	0,029	36	0,019

Ort:ortalama,SS:standart sapma,n:deney sayısı,r:korelasyon,p:istatistiksel anlamlılık

*Korelasyon ve anlam düzeyleri 0. saat baz alınarak hesaplanmıştır.

**Üç durum için istatistiksel değerlendirilme Kruskal wallis testi ile yapılmıştır.

($P < 0,05$)

A. baumannii üzerine anestezi gazlarının etkileri değerlendirildiğinde; sevofluran, isofluran uygulaması ve kontrol grupların da yapılan ölçümlerde tüm saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p < 0,05$). *A. baumannii* için sevofluran ve isofluranın kontrol grupların basal değerlerine göre anlamlı artış olduğu gözlemlendi (Tablo 4) ($p < 0,05$, $p < 0,001$).

Tablo 4: *A. Baumannii* İçin Anestezi Gazlarının Etkileri

saat	SEVOFLURAN					İSOFLURAN					ANESTEZİK(-)					N	p
	n	Ort.	SS	r	P	n	Ort.	SS	R	p	n	Ort.	SS	r	P		
1	12	0,268	0,025	0,777	0,003	12	0,169	0,005	0,732	0,008	12	0,234	0,019	0,955	0,000	36	0,070
2	12	0,284	0,027	0,686	0,015	12	0,197	0,011	0,640	0,021	12	0,308	0,033	0,840	0,001	36	0,086
3	12	0,327	0,027	0,571	0,041	12	0,25	0,021	0,583	0,037	12	0,359	0,039	0,757	0,003	36	0,242
4	12	0,353	0,022	0,528	0,073	12	0,285	0,026	0,520	0,041	12	0,472	0,059	0,669	0,012	36	0,128

Ort:ortalama,SS:standart sapma,n:deney sayısı,r:korelasyon,p:istatistiksel anlamlılık

*Korelasyon ve anlam düzeyleri 0. saat baz alınarak hesaplanmıştır.

**Üç durum için istatistiksel değerlendirilme Kruskal wallis testi ile yapılmıştır.

($P < 0,05$)

P. aeruginosa üzerine anestezi gazlarının etkileri değerlendirildiğinde; sevofluran, isofluran uygulaması ve kontrol grubunu içine alan ölçümlerde 1. saatte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$, $p < 0,001$) Her üç grupta tüm saatlerde basal değerlerine göre anlamlı artış olduğu gözlemlendi. 4. saatte sevofluran ve isofluran grubunda kontrol grubuna göre belirgin artış görülmüştür. (Tablo 5)

Tablo 5: *P. aeruginosa* İçin Anestezi Gazlarının Etkileri

saat	SEVOFLURAN					İSOFLURAN					ANESTEZİK(-)					n	p
	n	Ort.	SS	r	P	n	Ort.	SS	R	p	n	Ort.	SS	r	P		
1	12	0,269	0,017	0,943	0,000	12	0,193	0,005	0,773	0,003	12	0,242	0,013	0,825	0,001	36	0,010
2	12	0,277	0,016	0,929	0,001	12	0,237	0,013	0,668	0,017	12	0,314	0,023	0,783	0,003	36	0,077
3	12	0,334	0,020	0,719	0,008	12	0,315	0,022	0,582	0,049	12	0,372	0,019	0,710	0,006	36	0,132
4	12	0,379	0,015	0,585	0,069	12	0,352	0,022	0,518	0,078	12	0,414	0,028	0,695	0,010	36	0,233

Ort:ortalama,SS:standart sapma,n:deney sayısı,r:korelasyon,p:istatistiksel anlamlılık

*Korelasyon ve anlam düzeyleri 0. saat baz alınarak hesaplanmıştır.

**Üç durum için istatistiksel değerlendirilme Kruskal wallis testi ile yapılmıştır.

($P < 0,05$)

2. DENEY ve KONTROL GRUBU KARŞILAŞTIRILMASI:

Bu çalışmada, kontrol grubu olarak etüvde inkübe edilen bakteri inokulumları kullanılmıştır. Etüv grubu deney düzeneğine ait etmenlerin devre dışı bırakılmasını sağlamıştır. Her bakteri için deney düzeneği koşulları ve etüv düzeneklerinin verileri karşılaştırılmıştır.

S.aureus için kontrol grubu, deney ve etüv grupları olarak tüm saatlerde karşılaştırılmış olup aralarında belirgin fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arası korelasyon ise 3. ve 4. saatte azalmıştır. Çalışma verileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Deney ve Etüv Ortamlarında *S. aureus* Üremesinin Karşılaştırılması

SAAT	DENEY				ETÜV (KONTROL)				n	p
	N	Ort	SS	r	n	Ort	SS	R		
1	36	0,510	0,044	0,794	36	0,521	0,040	0,888	72	0,677
2	36	0,587	0,055	0,722	36	0,651	0,046	0,699	72	0,601
3	36	0,782	0,064	0,568	36	0,768	0,051	0,506	72	0,497
4	36	0,953	0,067	0,536	36	0,876	0,053	0,432	72	0,380

Ort:ortalama,SS:standart sapma,n:deney sayısı,r:korelasyon,p:istatistiksel anlamlılık

*Korelasyon ve anlam düzeyleri 0. saat baz alınarak hesaplanmıştır.

**Üç durum için istatistiksel değerlendirilme Kruskal wallis testi ile yapılmıştır.

($P<0,05$)

K. pneumoniae için deney ve etüv grupları karşılaştırılmış, istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Ölçümlerin yapıldığı dört saat süre içerisinde ortalama absorbans değerleri her iki grupta benzer izlenmiş, ilk saatlerde korelasyon düzeyi yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p < 0,05$). Çalışma verileri Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7: Deney ve Etüv Ortamlarında *K. pneumoniae* Üremesinin Karşılaştırılması

SAAT	DENEY				ETÜV (KONTROL)				n	p
	N	Ort	SS	r	n	Ort	SS	R		
1	36	0,351	0,037	0,551	36	0,366	0,034	0,920	72	0,521
2	36	0,473	0,046	0,817	36	0,629	0,096	0,170	72	0,169
3	36	0,675	0,065	0,626	36	0,699	0,051	0,620	72	0,702
4	36	0,900	0,062	0,682	36	0,911	0,051	0,501	72	0,969

Ort:ortalama,SS:standart sapma,n:deney sayısı,r:korelasyon,p:istatistiksel anlamlılık

*Korelasyon ve anlam düzeyleri 0. saat baz alınarak hesaplanmıştır.

**Üç durum için istatistiksel değerlendirilme Kruskal wallis testi ile yapılmıştır.

($P < 0,05$)

A. baumannii için deney ve etüv grupları 1, 2, 3, ve 4. saatlerde karşılaştırılmış, istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Deney ve etüv grupları arasındaki korelasyon saatler içerisinde giderek azalmıştır. Ortalama absorbans değerleri incelendiğinde deney grubundaki inokulum artışının daha fazla olduğu 3. ve 4. saatlerde farkın arttığı görülmüştür. Benzer şekilde saatler içerisinde istatistiksel farkın dördüncü saatte anlamlı değerlere yaklaştığı saptanmıştır ($p < 0,05$). Bu durum çalışma süresinin uzatılması halinde, deney düzeneğinde maruz kalınan koşulların üreme üzerindeki tetikleyici etkisinin giderek artacağını düşündürmektedir. *A. baumannii* çalışması verileri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8 : Deney ve Etüv Ortamlarında *A. baumannii* Üremesinin Karşılaştırılması

SAAT	DENEY				ETÜV (KONTROL)				n	p
	n	Ort	SS	r	n	Ort	SS	R		
1	36	0,215	0,010	0,796	36	0,232	0,016	0,891	72	0,201
2	36	0,257	0,021	0,684	36	0,269	0,022	0,715	72	0,184
3	36	0,328	0,024	0,555	36	0,296	0,026	0,629	72	0,149
4	36	0,399	0,032	0,263	36	0,342	0,036	0,518	72	0,074

Ort:ortalama,SS:standart sapma,n:deney sayısı,r:korelasyon,p:istatistiksel anlamlılık

*Korelasyon ve anlam düzeyleri 0. saat baz alınarak hesaplanmıştır.

**Üç durum için istatistiksel değerlendirilme Kruskal wallis testi ile yapılmıştır.

($P < 0,05$)

Çalışmaya dahil edilen nonfermenter bakterilerden *P.aeruginosa* için deney ve etüv grupları tüm saatlerde karşılaştırılmış, istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Ortalama absorbans değerleri deney ve etüv grupları arasında karşılaştırıldığında; tüm saatlerde üremede farklılık görülmüş, fark saatler içerisinde artmıştır. Deney grubunda üreme kontrol grubuna kıyasla daha fazla olmuş, 3. ve 4. saatlerde deney ve etüv grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Yapılan çalışmalarda standart hatanın gruplar arasında benzer bulunması deney koşullarının optimize edilmiş olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Çalışma verileri Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9: Deney ve Etüv Ortamlarında *P. aeruginosa* Üremesinin Karşılaştırılması

SAAT	DENEY				ETÜV (KONTROL)				n	p
	N	Ort	SS	r	n	Ort	SS	R		
1	36	0,232	0,012	0,889	36	0,237	0,011	0,933	72	0,652
2	36	0,284	0,018	0,879	36	0,268	0,012	0,876	72	0,606
3	36	0,377	0,019	0,576	36	0,303	0,011	0,812	72	0,008
4	36	0,323	0,021	0,571	36	0,340	0,011	0,782	72	0,003

Ort:ortalama,SS:standart sapma,n:deney sayısı,r:korelasyon,p:istatistiksel anlamlılık

*Korelasyon ve anlam düzeyleri 0. saat baz alınarak hesaplanmıştır.

**Üç durum için istatistiksel değerlendirilme Kruskal wallis testi ile yapılmıştır.

($P<0,05$)

3. FARKLI TAZE GAZ AKIMLARININ ETKİLERİ:

Bu deneyde, *S. aureus* için yapılan taze gaz akımı 1 L/dk ve 2 L/dk verilerek iki grup arasındaki karşılaştırmada 1 L/dk akımda sadece 1. saatte üremenin daha fazla olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Çalışmanın 2, 3 ve 4. saatlerinde akımdan bağımsız anestezi süresinin uzamasına bağlı olarak mikroorganizmaların üremesinde artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Verileri Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Farklı Taze Gaz Akımında *S. aureus* Üremesinin Değerlendirilmesi

SAAT	TAZE AKIM 1 LT.				TAZE AKIM 2 LT.				n	p
	n	Ort	SS	r	N	Ort	SS	R		
1	12	0,514	0,076	0,834	12	0,392	0,054	0,941	24	0,025
2	12	0,728	0,067	0,822	12	0,559	0,077	0,851	24	0,423
3	12	0,873	0,100	0,608	12	0,689	0,080	0,716	24	0,262
4	12	1,146	0,071	0,618	12	0,894	0,093	0,578	24	0,200

Ort:ortalama,SS:standart sapma,n:deney sayısı,r:korelasyon,p:istatistiksel anlamlılık

*Korelasyon ve anlam düzeyleri 0. saat baz alınarak hesaplanmıştır.

**Üç durum için istatistiksel değerlendirilme Kruskal wallis testi ile yapılmıştır.

($P < 0,05$)

K. pneumoniae için yapılan taze gaz akımının 1 L/dk ve 2 L/dk uygulanmasının üremede istatistiksel anlamda bir fark yaratmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). *K. pneumoniae* ile yapılan taze gaz akımları çalışması verileri Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11: Farklı Taze Gaz Akımında *K. pneumonia* Üremesinin Değerlendirilmesi

SAAT	TAZE AKIM 1 LT.				TAZE AKIM 2 LT.				n	p
	n	Ort	SS	r	n	Ort	SS	R		
1	12	0,514	0,076	0,834	12	0,392	0,054	0,941	24	0,337
2	12	0,728	0,067	0,822	12	0,559	0,077	0,851	24	0,423
3	12	0,873	0,100	0,608	12	0,689	0,080	0,716	24	0,413
4	12	1,146	0,071	0,528	12	0,894	0,093	0,578	24	0,200

Ort:ortalama,SS:standart sapma,n:deney sayısı,r:korelasyon,p:istatistiksel anlamlılık

*Korelasyon ve anlam düzeyleri 0. saat baz alınarak hesaplanmıştır.

**Üç durum için istatistiksel değerlendirilme Kruskal wallis testi ile yapılmıştır.

($P<0,05$)

A. baumannii ile için yapılan taze gaz akımının 1 L/dk ve 2 L/dk uygulanmasının üremede istatistiksel anlamda bir fark yaratmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). *A. baumannii* ile yapılan taze gaz akımları çalışması verileri Tablo 12'da özetlenmiştir.

Tablo 12: Farklı Taze Gaz Akımında *A. baumannii* Üremesinin Değerlendirilmesi

SAAT	TAZE AKIM 1 LT.				TAZE AKIM 2 LT.				n	p
	n	Ort	SS	r	n	Ort	SS	R		
1	12	0,206	0,010	0,745	12	0,262	0,037	0,919	24	0,748
2	12	0,289	0,042	0,822	12	0,327	0,051	0,881	24	0,572
3	12	0,347	0,052	0,872	12	0,371	0,061	0,781	24	0,673
4	12	0,464	0,094	0,811	12	0,480	0,076	0,737	24	0,522

Ort:ortalama,SS:standart sapma,n:deney sayısı,r:korelasyon,p:istatistiksel anlamlılık

*Korelasyon ve anlam düzeyleri 0. saat baz alınarak hesaplanmıştır.

**Üç durum için istatistiksel değerlendirilme Kruskal wallis testi ile yapılmıştır.

($P<0,05$)

P. aeruginosa için yapılan taze gaz akımının 1 L/dk ve 2 L/dk uygulanmasının üremede istatistiksel anlamda bir fark yaratmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). *P. aeruginosa* ile yapılan taze gaz akımları çalışması verileri Tablo 13'de özetlenmiştir

Tablo 13: Farklı Taze Gaz Akımında *P. aeruginosa* Üremesinin Değerlendirilmesi

SAAT	TAZE AKIM 1 LT.				TAZE AKIM 2 LT.				n	p
	n	Ort	SS	r	n	Ort	SS	R		
1	12	0,422	0,037	0,933	12	0,222	0,022	0,921	24	0,078
2	12	0,536	0,042	0,871	12	0,273	0,025	0,922	24	0,162
3	12	0,638	0,051	0,815	12	0,352	0,027	0,488	24	0,631
4	12	0,771	0,059	0,753	12	0,411	0,038	0,585	24	0,437

Ort:ortalama,SS:standart sapma,n:deney sayısı,r:korelasyon,p:istatistiksel anlamlılık

*Korelasyon ve anlam düzeyleri 0. saat baz alınarak hesaplanmıştır.

**Üç durum için istatistiksel değerlendirilme Kruskal wallis testi ile yapılmıştır.

($P<0,05$)

V TARTIŞMA:

Genel anestezi alan hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlar ciddi problemlere yol açan en önemli komplikasyondur. Anestezi ekipmanları ve kullanılan anestezi ajanları postoperatif komplikasyonlara neden olacak mikroorganizmaların kontaminasyon ve enfeksiyonlar için kaynak görevi görmektedirler. Son yıllarda, cerrahi ve anestezi tekniklerinin ilerlemesi, hasta sirkülasyonunun artması ve zaman faktörünün önem kazanması, her operasyonda anestezi makinası ve solunum devrelerinin sterilizasyonunu neredeyse imkansız kılmaktadır. Tek kullanımlık malzeme kullanılması ise maliyetleri çok artırmaktadır. Bu nedenle anestezi ekipmanları ve kullanılan anestezi ajanları ile bulaş araştırılmış ve postoperatif dönemde hastalarda kontaminasyonun beklenildiğinden daha düşük olduğu görülmüştür (82). Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çok kullanımlık solunum devrelerinin ardışık olarak kullanılmasının kontaminasyon ve hastalar arasında mikroorganizma geçişinde etkin rol oynayabileceği rapor edilmiştir (83). Gary ve arkadaşlarının anestezi makinası ve devrelere bağlı bulaş olasılığını değerlendirmek ve bu kontaminasyonun engellenmesini sağlamak amaçlı çalışmasında postoperatif dönemde hastalarda anesteziye bağlı nozokomiyal enfeksiyonların çok az görüldüğü saptanmıştır. Bunun, bakteriyel filtre, tek kullanımlık endotrakeal tüpler, konektör parçaları, plastik yapısında balon ve ekipmanların mikroorganizmaların kontaminasyon ve üremesini etkileyebileceği bildirilmiştir (77). Yüksek akımdaki oksijen konsantrasyonu, anestezi ekipmanları ve içindeki metalik iyonlar (krom, çinko ve bakır) mikroorganizmalara toksiktir (3). Volatil anestezi ajanlarının, akciğerin antibakteriyel mekanizmalarını bozduğu da bilinmektedir. Bu etkiler; hücreye bağlı immünitede değişiklik, nötrofil kemotaksisinde bozulma, süperoksidaz üretiminde, doğal killer hücre aktivitesinde ve lenfosit cevabında azalma, alveoler makrofajların sitotoksik ve fagositik fonksiyonunda bozulma, mukosilyer aktivitede

değişiklikler şeklinde gözlemlenmektedir (2,3,84,85). Volatil anesteziğin istenmeyen etkilerine rağmen antibakteriyel etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir. Postoperatif ve yoğun bakımlarda gelişen pnömoninin en sık nedeni, üst solunum ve gastrointestinal sistemde kolonize olan *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* gibi mikroorganizmaların aspirasyonudur (86). Bizim çalışmamızda literatür ile paralel olarak, volatil anesteziğin mikroorganizmalar üzerine etkileri olduğunu gözlemledik.

Son yıllarda, çevre duyarlılığına bağlı olarak solunulan havanın temizliği ve atık gazların doğaya verdiği zararlar önem kazanmaktadır. Atık gazların çalışanlar üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle ciddi sorunlar oluşabilmektedir (52). Ayrıca kullanılan volatil anesteziğin mevcut yan etkilerinin bilinmesi nedeniyle yüksek konsantrasyonlar tercih edilmemektedir. Klinik uygulamalara paralel olarak, bizde çalışmamızda, 1 MAK sevofluran ve isofluran konsantrasyonu ile, düşük akımlı anestezi yöntemini tercih ettik.

Sevofluran ve izofluran ile deneysel olarak bakteri üremesi üzerine birçok çalışma yapılmıştır (2,3,26,87- 89). *S. aureus* üzerine, Barry ve arkadaşlarının, halotan ve metoksifluranla, yaptığı çalışmada antibakteriyel etkisinin görülmediğini bildirmişler (90). Slade, Asehnoune ve Topal çalışmalarında izofluranın *S.aureus*' un üremesi üzerine etkisiz olduğunu göstermiştir (3,26,91). Topal ve Karabıyık arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sevofluranın *S. aureus*' un üremesi üzerine etkisi olmadığı rapor edilmiştir (26,84). Bizim çalışmamızda ise sevofluran ve isofluranın *S.aureus* üzerine sadece 1. saatte istatistiksel olarak anlamlı fark olup, 2. 3. ve 4. saatlerde literatürde belirtildiği gibi mikroorganizmalar üzerine inhibisyon etkisinin ortadan kalktığı gözlemlendi. Ayrıca, sevofluran grubunda isoflurana göre *S.aureus* üzerine inhibitör etkisinin daha fazla olduğu, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da gözlemlendi. Bu da, Topal ve arkadaşları çalışmasında ileri sürdüğü inhibitör etki bakımından

en potent olanın halotan olduğu, sevofluranın, halotana yakın etkinlikte görüldüğü, izofluranın ise antibakteriyel etkisi bakımından en zayıf olan ajan olduğu tezini doğrulamaktadır (26,85).

Giorgi ve arkadaşlarının çalışması, izofluranın, *K. pneumoniae*'nin üremesi üzerine inhibitör etkisini göstermektedir (80). Molliex ve arkadaşlarının çalışmalarında, halotan, izofluran ve enfluran gibi volatil anestezişiklerle, *K. pneumoniae*'nin mikroorganizmalar üzerine % 60' oranında inhibitör etki gösterdikleri ortaya konmuştur (2). Bizim çalışmamızda da sevofluran ve isofluranın tüm saatlerde inhibitör etkisi gözlemlendi.

Son yıllarda en sık anestezi yoğun bakım ünitelerinde izole edilen *Acinetobacter baumannii* üremesi üzerine sevofluran ve isofluranın baskılayıcı etkisi görülmedi. Literatürde *Acinetobacter baumannii* ile yapılmış çalışma bulunamamış, fakat benzeri bir çalışma olan, Karabıyık ve arkadaşlarının çalışmasında *Acinetobacter lwoffii* in vitro üremesinin arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışma bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir (84). Bu durumda *Acinetobacter* izolatlarının, anestezi ve reanimasyon ve cerrahi yoğun bakımlardan daha çok izole edilmesinin en önemli nedenlerinden biri hasta popülasyonunun postoperatif hastalardan oluşması olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (92-96).

Molliex ve arkadaşları *P.aeruginosa* üzerine, volatil anestezişiklerin 2 MAK gibi yüksek konsantrasyonda % 60'lara varan oranda inhibitör etki göstermesine rağmen, bizim çalışmamızda 1 MAK sevofluran ve isofluran ile baskılayıcı özelliği görülmedi (2). Buna ek olarak, Karabıyık ve arkadaşlarının çalışmasına paralel olarak *P.aeruginosa*, üzerine sevofluran ve isofluranın 1.saatte artışa neden olduğunu gözlemledik (84).

Çalışmamızda, anestezi makinası ve devrelerine maruz bırakılan kontrol grubu(deney grubu) ile etüv grubu karşılaştırılmıştır. Böylelikle

anestezi ekipmanının bağlı mikroorganizmaları üremesine karşı etkili olup olmadığı incelenmiştir. İstatistiksel değerlendirme sonucunda inkübe edilen bakteri inokulumlarının üremelerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda anestezi makinalarında mikroorganizmaların üremesi üzerine etkili olabileceği söylenmiş olsa da bizim çalışmamız böyle bir farkın olmadığını ortaya koymaktadır (78).

Farklı taze gaz akımlarında maruz bırakılan mikroorganizmalar incelenmiştir. Anestezi sırasında uygulanan akım farklılıklarını içine alan çalışmalar ve akımın anesteziye ve hastalara etkileri konusunda da bulgular mevcuttur oysa ki mikroorganizmalara ait bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda ise *S.aureus* 1. saati hariç, mikroorganizmalar arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir. Taze gaz akımının 1L/dk ve 2 L/dk olarak düşük tutulduğu çalışmamızda, akıma bağlı fark görülmemesi, mikroorganizmaların sadece kullanılan volatil anesteziklere bağlı olarak etkilendiğini göstermektedir. Ortam havasının daha az kirletmesi ve anestezi gaz tüketimini azaltması gibi avantajları nedeniyle, düşük akımlı anestezinin güvenle kullanabileceğini düşündürmektedir (82).

VI-SONUÇLAR

Özellikle yoğun bakımlarda ve postoperatif dönemde ciddi sorunlarla karşımıza çıkan farklı mikroorganizma gruplarının kullanıldığı, anestezi makinası ve volatil anestezi olarak isofluran ve sevofluranın etkilerinin farklı gaz akımlarında değerlendirildiği çalışmamızda ;

- Anestezi ajanlarının etkisi mikroorganizma türüne göre farklılık göstermiştir. *S. aureus* anestezi gazlardan etkilenmemiş, *K. pneumoniae* tamamen baskılanmış, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* üremesi ise etkilenme süresi ile bağlantılı olarak artmıştır.

- Görünen o ki, anestezi ajanlardan etkilenen mikroorganizmaların bakteriyel büyümeyle ilişkisi, anestezi süresi ile bağlantılıdır. Bu nedenle uzun sürecek ameliyatlarda bu ilişki göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamız 4 saat süreyle devam etmiş olmakla beraber bu etkilenme minimum seviyelerde olmuştur.

- Daha çok ameliyathane şartlarında 1 MAK düzeyinde kullandığımız volatil anestezi ile yapılan bu çalışmada daha yüksek konsantrasyonlarda yapılmış çalışmalara nazaran etkilenme bakteriden bakteriye değişmek ile birlikte düşük konsantrasyonlarda daha az olmuştur.

- Benzer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da sevofluran isoflurandan daha potent olarak gözlemlenmiştir.

- Kontrol grubu olarak etüv aldığımız çalışma da mikroorganizmaların anestezi makina ve devrelerinden kaynaklanan etkilenme ve inhibisyonu ortaya çıkmamıştır.

- Farklı taze gaz akımlarını içeren çalışmamızda akımın yarı yarıya düşürüldüğü deneysel grup ile diğer grup arasında akım farklılığından kaynaklanan istatistiksel anlamda değişiklik belirlenmemiştir.

- Yapılan çalışma invitro ortamda yapılmakla birlikte deney düzeneğinde ısı ortam ve teçhizat gibi birçok etken in vivo koşullar benzer hazırlanmıştır. Sonuçların bu durum göz önüne alınarak, klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

VII-ÖZET

Volatil anesteziklerin mikroorganizmaların üremelerine etkileri konusunda yapılan araştırmalar sınırlıdır. Ayrıca anestezi cihazının iç ortamının bakterilerin üremeleri üzerine etkilerine ait veriler de azdır. Oysa hastaya verilen anestezi sırasında kullanılan çok kullanımlık maske, endotrakeal tüpler ve makinaya ait solunum devreleri gibi ekipmanlar ve makina içinde oluşan nem, enfeksiyon ve kontaminasyon için iyi bir ortam sağlar. Yüksek konsantrasyonda kullanılan oksijen, tüm mikroorganizmaların özellikle anaerob mikroorganizmaların üremesi üzerine inhibitör etkiye sahiptir. Ayrıca anestezi cihazından kaynaklanan metalik iyonlarda (krom, çinko ve bakır) ve soda-lime yapısı nedeniyle mikroorganizmalara toksiktir. İşte bu iki farklı durum nedeniyle anestezi sırasında oluşabilecek kontaminasyon ve bulaş sonuçlarını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda bakteriyel sepsis ve sıklıkla ventilatör ilişkili pnömoni etkeni olan mikroorganizmalar çalışma kapsamına alınmıştır. Medikal girişimler sonrasında sıklıkla izole edilen *S. aureus*, nazokomiyal enfeksiyonların başta gelen etkenleri arasında bulunan ve organik maddelerde kurutulurlarsa aylarca canlı kalabilen *K. pneumonia*, bakım merkezlerinde, özellikle de ventilatöre bağlı hastaların yattığı merkezlerde immün sistemi baskılanmış kimselerde, %30-50 mortalite oranları ile ciddi enfeksiyonlara neden olabilen bir *A. baumannii* ve nazokomiyal pnömonilerin yaklaşık % 16'sını oluşturan, *S. aureus*'tan sonra ikinci sırada yer alan *P. aeruginosa* çalışmamıza dahil edilmiştir. Sıvı ortamda mikroorganizmalar yer değiştirebildiklerinden, üreme dönemleri en iyi şekilde sıvı besiyerinde izlenebildiğinden ve anestezi gazları sıvı besiyerine iyi diffüze olduğundan, solunum yolları mukozası sıvı besiyeri ortamına daha çok benzerlik gösterdiğinden, düzeneklerimizde sıvı besiyeri kullanmayı tercih edilmiştir.

Volatil anesteziyelerden, düşük metabolizma hızları ve akciğerlerden yüksek oranda değişmeden atılmaları nedeniyle isofluran ve sevofluran tercih edilmiştir. Bunlar klinik şartlarda daha çok tercih ettiğimiz 1 MAK değerinde ki konsantrasyonlarında kullanılmıştır. Bu çalışma invivo ortama benzer özelliklerde ben mari kabında 37⁰C'de düzenlenmiştir. Anestezi makinası ile mikroorganizmalar sıvı besiyerinde ekilip 4 saat boyunca volatil anesteziyelere maruz bırakılmıştır. Giriş ve çıkış değerleri spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Farklı taze gaz akımlarının mikroorganizmalar üzerine olan etkileri gözlemlenmiştir. İn vitro ortamda yapılan bu çalışmada her bir düzenek defalarca tekrarlanmıştır. Böylelikle çıkan sonuçların istatistiksel düzeyde anlamlılığı ortaya konmaya çalışılmıştır.

Sonuç olarak; Anestezi ajanlarının etkisi mikroorganizma türüne göre farklılık göstermekle beraber *S. aureus* anestezi gazlardan etkilenmemiş üremesi baskılanmamıştır. *K. pneumoniae* tamamen baskılanmış üremesi azalmıştır. *A. baumannii* ve *P. aeruginosa'nın* ise anestezi gazlardan etkilenme süresi uzadıkça üremesi artmıştır. Görünen o ki, birçok mikroorganizmaların etkilenme süresi, anestezi süresi ile bağlantılıdır. Bu nedenle uzun sürecek operasyonlarda bu ilişki göz önünde bulundurulmalıdır. Dış merkezli benzer çalışmalar mevcuttur. Bir kısım çalışma daha yüksek konsantrasyonlarda (2 MAK) yapılmıştır. Bu çalışmalarda mikroorganizmaların üremelerinin etkilenmesi daha fazla görülmüştür. Bizim çalışmamız ise 4 saat süreyle devam etmiş, 1 MAK konsantrasyonlarda kullandığımız volatil anesteziyeler nedeniyle etkilenme bakteriden bakteriye değişmek ile birlikte düşük konsantrasyonlarda daha az olmuştur. Ayrıca çalışmamızda volatil anesteziyelerden sevofluranın isoflurana göre mikroorganizmalar üzerine daha etkili olduğu ve daha potent olduğu gözlemlenmiştir. Kontrol olarak etüv grubunu aldığımız çalışma da ise mikroorganizmaların anestezi makina ve devrelerinden kaynaklanan etkilenmesi ve inhibisyonu ortaya çıkmamıştır. Farklı taze gaz akımlarını içeren çalışmamızda ise akımın yarı yarıya düşürüldüğü

deneysel grup ile diğer grup arasında akım farklılığından kaynaklanan istatistiksel anlamda değişiklik belirlenmemiştir. Yapılan alışma invitro ortamda yapılmakla birlikte deney düzeneğinde ısı ortam ve teçhizat gibi birçok etken in vivo gibi hazırlanmıştır. Sonuçların bu durum göz önüne alınarak, klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

VIII-SUMMARY

The researches in volatile anaesthetics and anaesthesia equipment about the effects of microorganisms reproduction are limited. However, the multi-use masks, endotracheal tubes and the equipment such as breathing circuits which are used during the anesthesia to the patient and the moisture in the machine allow a good environment for the infection and contamination. The oxygen which is used in high concentration has an inhibitory effect on the all microorganisms reproduction. Moreover the metallic ions (chromium, zinc and copper) caused by anesthesia device and because of the soda-lime nature are toxic. Therefore, because of these two different situations, we aimed to investigate the results of contamination that may occur during the anesthesia.

After medical interventions, commonly isolated *S.aureus*, *K.pneumoniae* which is particularly effects of nosocomial infections, *A. baumannii* that can cause serious infections in care centers and *P.aeruginosa* which is in the second place in nosocomial pneumonias have been included in our study. Anaesthetics gases can be well diffused to the liquid medium and more easily support their nutritional requirements in the microorganisms. The liquid medium is far more similar to the respiratory mucosa, it was preferred in our study.

From the volatile anaesthetics, the low metabolic rates and due to the unchanged disposal of high rates from the lungs, isoflurane and sevoflurane are preferred. These are used in clinical conditions which are more preferred in the concentrations of 1 MAK value. This study is organized in benmari container at 37 ° C which is similar properties to *in vivo* media. The micro-organisms have been inseminated in liquid medium and were exposed to volatile anaesthetics in 4 hours. The input and output values were measured spectrophotometrically. The effects of

different fresh gas flows were observed on microorganisms. To be statistical significantly, the each experiment was repeated six times in vitro media.

As a summary; Although the effect of anaesthetic agents vary depending on the type of microorganism, *S.aureus* was not affected from the anaesthetic gases and also reproduction was not suppressed. *K. pneumoniae* is completely suppressed and the reproduction has decreased. . When the affected time is extended from the anaesthetic gases, the reproduction of *A. baumannii* and *P.aeruginosa* are increased. It seems that the affected time of several micro-organisms depends on the anesthesia time. Because of this reason, this relationship should be considered in prolonged operations. There are similar foreign-based studies. Some studies are made at higher concentrations (2 MAK). The affected of microorganisms reproduction in these studies was observed. Our study has continued for four hours and because of using volatile anaesthetics in 1 MAC concentrations, in spite of the change from bacteria to bacteria, the affected has been less in low concentrations: Also, in our study, we observed that, sevoflurane from the anaesthetics is more effective and potent than isoflurane on the microorganisms. As a control, in our incubator group study, we occurred that the microorganisms have not been affected and inhibition from the anaesthetic machine and equipments. In our study with different fresh gas flows, the current is reduced to half between the experimental group and the other group, statistically difference was not determined from the current changes. The study was done in vitro media but the heat, environment and many factors such as equipment are prepared like in vivo in the experiment set-up. By considering this situation, the results should be supported by clinical studies.

IX-KAYNAKLAR

1. Orkin FK. Anesthetic systems. In: Miller RD, editor. Anesthesia. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1986; 147.
2. Molliex S, Montraves P, Dureuil B. Halogenated anesthetics inhibit *Pseudomonas aeruginosa* growth in culture conditions reproducing the alveolar environment. Anesthesia Analgesia 1998; 86: 1075-8.
3. Asehnoune K, Cruaud P, Paries J, Gorce P, Pourriat JL. Effects of isoflurane on bacterial growth. Eur J Anaesth 2000; 17: 289-94.
4. Igarashi M., Watanabe H., Iwasaki H., Namiki A. . Clinical Evaluation Of Low-Flow Sevoflurane Anaesthesia For Paediatric Patients. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1999; 43: 19–23.
5. Kayhan Z. İnhalasyon Anestezikleri. Klinik Anestezi. 2. Baskı. Logos Yayıncılık. 1997; 71–83.
6. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. İnhalational Anesthetic. İn: Clinical Anesthesiology. 3.th edition. 2002; 127–146.
7. Esener ZK. Klinik Anestezi, İstanbul, Logos İstanbul, Yayıncılık 1997; 103-126.
8. 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.
9. Patel SS, Goa KL; Sevoflurane Drugs. 51; 658-700, 1996

10. Eger EI II; New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 80;906-922, 1994
11. Kurosawa M, Meguro K, Nagayama T: Effects of sevoflurane on autonomic nerve activities controlling cardiovascular functions in rats. *J. Anaesth.* 1989 Sep 1. 3(2):109-17.
12. Harkin CP, Pagen PS, Kersten JR: Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81:156-67.
13. Thomas J. Ebert, MD, PhD, Christopher P. Harkin: Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth. Analgesia* 1995;81:11-26.
14. Kikura M, Ikeda K: Comparison of effects sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans. *Anesthesiology* 1993;79:235-43.
15. Malan TP, DiNardo JA, Isner RJ: Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 1995;83(5):918-28.
16. Crawford MW, Lerman J, Saldivia U: Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthetic during spontaneous ventilation. *Anesth. Analgesia* 1992;72:1000-6.
17. Hayashi Y, Sumikawa K, Tasimo C: Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane and isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1988;69:145-7.

18. Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA: Humans anesthetized with sevoflurane have similar arrhythmic response to epinefrine. *Anesthesiology* 1994;80:545-9.
19. Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS: Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81:995-1004.
20. Navarro R, Weiskopf R.B, Moore M.A. Humans anesthetized with sevoflurane have similar arrhythmic response to epinefrine. *Anesthesiology* 1994 ;80:545-549.
21. Özatamer O., Alkıs N., Batislam Y., Yörükoglu D., Küçük. İnhalasyon Anestezikleri, Anestezi Güncel Konular; 2002:72-100.
22. 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(4):821-6.
23. 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(2):122-6.
24. Frink EJ.Jr., Morgan SE, Coetzee A: The effects of sevoflurane, halothane, enflurane and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 1992;76:85-90.

25. Conzen PF, Nusheler M et al: Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anest. Analgesia.* 1995;81:569.
26. Topal A, Duman A, Öğün C, Şahin TK, Erol A, Arslan U, Volatil anesteziğin bakteri üreme hızına etkileri. *Genel Tıp Derg* 2002;3:95-100.
27. Tomai F, De Paulis R, Penta de Peppo A: Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G. Ital. Cardiol* 1999;29:1007-14.
28. Varadarajan SG, An JZ, Novalija E, Stowe DF: Sevoflurane before or after ischemia improves contractile and metabolic function while reducing Ca^{+2} loading in intact hearts. *Anesthesiology* 2002;96:125-33.
29. Wade JG, Stevens WC; Isoflurane: An anesthetic for the eighties. *Anesth. Analg.* 60:666-682, 1981
30. Morgan GE, Mikhail MS; *Clinical anesthesiology*. 2nd ed, Appleton & Lange, p 109-127, 1996
31. Kayhan Zeynep: Klinik Anestezi, inhalasyon anesteziği. Logos Yayıncılık 2. baskı 1996; 63-82.
32. Eger EI I; Isoflurane: A review. *Anesthesiology*. 55:559-576, 1984
33. Eger EI I; The pharmacology of isoflurane. *Br J Anaesth.* 56:715-719, 1984

- 34.Kayhan Z;Klinik anestezi II. Baskı,Logos yayıncılık,Ankara sayfa 71-81,1997
- 35.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.76;85-90,1992
- 36.Pagel SP, Farber NE. Waltier DC. Cardiovascular pharmacology R.D.Cucchiara RF. Miller E.D. Roizen MF, Savarese J.J. Anesthesia 5.edition Churchill. Livingstone Philadelphia USA 2000 V:1 96-124.
- 37.Schemelling WT, Waltrier DC et al: Prolongation of the Q interval by enflurane, isoflurane and halothane in humans. Anest. Analgesia. 1998; 72:1149.
- 38.Anesteziye Güncel Konular, İnhalasyon anesteziikleri, Özatamer O,Alkıs N. Nobel Tıp Kitabevleri 2002, 72-100.
- 39.Lange Clinical Anesthesiology, volatile anesthetic agents. Third Edited by G. Edward Morgan. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical published Divion 2002; pp:127-150.
- 40.Gambling DR,Sharma SK,White PF,Beveren TV,Bala AS,Gouldson R;Use of sevoflurane during elective ceserean birt:A comparison with isoflurane and spinal anesthesia.Anesth Alng.81,90-95,1995
- 41.Patel SS,Goa KL;Sevoflurane.Drugs.51,678-700,1996

42. Baum JA. Low-flow anaesthesia: The sensible and judicious use of inhalation anaesthetic M105. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 264-267.
43. Coetzee JF, Stewart LJ. Fresh gas flow is not the only determinant of volatile agent consumption: a multicentre study of low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 88: 46-55.
44. Baum JA. *Low Flow Anaesthesia. The Theory and practice of low flow , minimal flow and closed system anaesthesia.* 2nd English ed. London: Reed Educational and Professional Publishing Ltd, 2001.
45. Ebert TJ, Perez F et al. Desflurane-Mediated Sympathetic Activation Occurs In Humans Despite Preventing Hypotension And Baroreceptor Unloading. *Anesthesiology*, 88:1227,1998.
46. Baum JA. Low-flow anaesthesia. *Eur J Anaesth.* 1996; 13: 432-435.
47. Cotter SM, Petros AJ, Dore CJ, Barber ND, White DC. Low - flow anaesthesia, practice cost implications and acceptability. *Anaesthesia* 1991; 46: 1009-1012.
48. Baum J, Zuchner K, Holscher U, Sievert B, Stanke HG, Gruchmann T, Rathgeber J. Climatization of anesthetic gases using different breathing hose systems. *Anaesthesist* 2000; 49: 4.
49. Wissing H, Kuhn I, Reitbrock S, Fuhr U. Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in a clinical setting: comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth* 2000; 84: 443-449.

50. Brown B. Sevoflurane: Introduction and overview. *Anesth Analg* 1995; 81: 51-53.
51. Igarashi M, Watanabe H, Iwasaki H, Namiki A. Clinical evaluation of low-flow sevoflurane anaesthesia for paediatric patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 19-23.
52. Baum J.A. Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezi kuram ve uygulama. (Tomatır E., Çev) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2002; 96-100.
53. Eger EI: Economic analysis and pharmaceutical policy: A consideration of the economics of the use of desflurane. *Anaesthesia*. 1995; 50 (suppl):45-48.
54. Baum J.A. Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezi kuram ve uygulama. (Tomatır E., Çev) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2002; 88-95.
55. Igarashi M., Watanabe H., Iwasaki H. and Namiki A: Clinical evaluation of low flow sevoflurane anaesthesia for pediatric patients. *Acta Anaesth Scand*. 1999; 43: 19-23.
56. Baum J.A. Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezi kuram ve uygulama. (Tomatır E., Çev) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2002; 100-101.
57. Saygı N. Çocuklarda düşük akımlı anestezinin uygulanabilirliği ve güvenilirliği. Uzmanlık tezi. İstanbul, 2001. CTÜF
58. Buijs B.H.M.J: Herwardering van het Gesloten Ademsysteem in de Anesthesiologie. Dissertationsschrift der Erasmus-Universität, Rotterdam, 1988

59. Bengtson J.P., Bengtson A., Stenqvist O: The circle system as a humidifier. *Br J Anaesth.* 1989; 63: 453-457.
60. Baum J.A. Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezi kuram ve uygulama. (Tomatır E., Çev) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2002; 103-106.
61. Baum J.A. Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezi kuram ve uygulama. (Tomatır E., Çev) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2002; 210-212.
62. Baum J.A. Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anestezi kuram ve uygulama. (Tomatır E., Çev) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2002; 191-215.
63. Paulsen, I. T., M. H. Brown ve R. A. Skurray. 1996. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiol. Rev.* 60:575-608.
64. Guerra, B., S. M. Soto, J. M. Arguelles ve M. C. Mendoza. 2001. Multidrug resistance is mediated by large plasmids carrying a class 1 integron in the emergent *Salmonella enterica* serotype (4,5,12:i:-). *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1305-1308.
65. Del Campo, R., J. C. Galan, C. Tenorio, P. Ruiz-Gargajosa, M. Zaragaza, C. Torres ve F. Baquero. 2005. New *aac(6')*-I genes in *Enterococcus hirae* and *Enterococcus durans*; effect on β lactam/aminoglycoside synergy. *J. Antimicrob. Chemother.* 55:1053-1055.

66. Batı Kutlu S. Çeşitli Klinik Materyallerden İzole Edilen *Staphylococcus Aureus* Suşlarında Metisilin Direnci Ve E -Test İle Vankomisin MIC Değerlerinin Araştırılması. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul -2006
67. Bilgehan H.. Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İnfeksiyonları, 10. baskı, Barış Yayınları, İzmir 2000, 59-69.
68. Koneman E W, Allen S D, Jonda W M, Schreckenber P C, Winn WC, JR: *Enterobacteriaceae*, Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th ed., Lippincott Company, Philadelphia, New York. 1997; 171.
69. Ustacelebi Ş. Ed ., Mutlu G., İmir T., Cengiz A., Tumbay E., Mete O. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1999; 91-109, 509-511.
70. Murray P., Baron E. J., Jorgensen J. H., Landry M. L., Pfaller M. A. Manual of Clinical Microbiology. 2009; 698-704.
71. Bahar İH, Esen N. *Acinetobacter* türleri ve diğer gram negatif nonfermentatif basiller. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008; 2195-2201.
72. Bergogone-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996;(2):48-165.
73. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* Infection. N Engl J Med 2008; 358 (12):1271-1281.

74. Choi CH, Lee EY, Lee YC, et al. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. *Cell Microbiol* 2005; 7(8): 1127-38.
75. Tomaras AP, Dorsey CW, McQueary CN, Actis LA. Molecular basis of *Acinetobacter* virulence and pathogenecity, pp: 265-97. In: Gerischer U (ed), *Acinetobacter Molecular Biology*. 2008, Caistr Academic Press, Norfolk, UK.
76. Bilgehan H "Non- Fermentatif Gram Olumsuz Basiller " Prof. Dr. Hakkı Bilgehan, *Klinik Mikrobiyoloji- Ozel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*, Barış yayınları, 2000, 10. baskı:175-197.
77. Vahaboğlu H, Akhan S C, "Pseudomonas Aeruginosa ve Diğer Pseudomonas turleri" Topcu A.W., Soyletir G., Doğanay M, *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, Nobel Tıp Kitapevleri 2002:1608- 1616.
78. Erdem B "Pseudomonaslar" Prof. Dr. Şemsettin Ustacelebi, *Temel ve Klinik mikrobiyoloji*, Guneş Kitabevi, 1999, 1. baskı: sayfa 551-558.
79. Savaş İ. " Hastane kökenli Pnomoniler" Numanoğlu N., Topcu AW. *Güncel Bilgiler Işığında Pnomoniler*, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2000, sayfa 59-73.
80. Kızılırmak S. Cakar N. " Ventilatorle İlişkili Pnomoni" Arman D, Ucan ES. *Hastane kökenli pnömoni ve tedavisi*, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2004, sayfa 35-44.
81. Bridget WS, Nunn JF. The effect of halotan on bacterial growth rate. *Br J Anaesth* 1971;43:919-25.

82. Gary C, Moulin MS, Albert J. The anesthesia machine and circle system are not likely to be sources of bacterial contamination. *Anesthesiology* 1977;47:353-8.
83. Demir G., Eren G. A., Açıkgöz Ö., Çukurova Z., Hergünel O. Çok kullanımlık solunum devresinde tek kullanımlık filtrenin trakeal tüp ve laringeal maske ile birlikte kullanılmasının bakteriyel kontaminasyon yönünden güvenilirliği. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2009; 37(2):96-102.
84. Larsen B, Snyder L, Galask RP. Bacterial growth inhibition in Human amniotic fluid. *Am J Gynecol* 1974;119:492-6.
85. Giorgi A, Parodi F, Piacenza G, Montellini E, Sahio M, Cremonte LG, et al. Antibacterial and antifungal activity of isoflurane and common anesth.
86. Edmiston CE. Nosocomial infection: Bacterial pneumoniae. In: Atlee JL, editor. *Complications in anesthesia*. Philadelphia:WB Saunders, 1999: 208-9.
87. Bridget WS, Nunn JF. The effect of halotan on bacterial growth rate. *Br J Anaesthesiol* 1971;43:919-25.
88. Karabiyik L., Türkan H., Özışık T. Effects of sevoflurane and/or nitrous oxide on bacterial growth in in vitro culture conditions. *Journal of Anesthesia* 2007; 21:436–438.
89. Topal A., Erol A. Anestezi cihazı ortamı ve volatil anesteziğin *Candida albicans*'ın üreme hızına etkileri. *Genel Tıp Dergisi* 2004;14(3):103-107.

90. Barry PP, Patement B, Dubeau M. Recherches sur l'activit  antibact rienne de certains agents anesth siques. Canadian Anaesth Soc J 1964;11:640-4.
91. Slade JM. Bacterial growth in isoflurane vapour. Anaesthesia 1993;48: 1053-4.
92.  zdemir M, Erayman  , Gündem NS, Baykam M, Baysal B. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg 2009;23:127-32.
93. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Arıbaş ET, Erayman  . Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Derg 2010;24:28-33.
94. Erben N, Kiremitçi A,  zg neş  : Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz ve indüklenebilir beta-laktamaz sıklığının ve antimikrobiyal duyarlılığın değerlendirmesi, Osmangazi Tıp Derg 2006;28:135-46.
95.  etin ES, Kaya S, Tetik T, Arıdoğan BC. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının örneklerle göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2006;20:202-5.
96. Aşık G. Klinik *Acinetobacter baumannii* izolatlarında direnç genlerinin moleküler yöntemlerle araştırılması. A. K. Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Tıpta Uzmanlık Tezi. Afyonkarahisar. 2011