



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**VOLATİL ANESTEZİ (SEVOFLURAN ve DESFLURAN), TİVA
UYGULAMASININ KAN HÜCRE SİTOLOJİSİNE ve
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SİSTEME ETKİLERİ**

**Dr. MESUT ERBAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DÜZCE-2011



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**VOLATİL ANESTEZİ (SEVOFLURAN ve DESFLURAN), TİVA
UYGULAMASININ KAN HÜCRE SİTOLOJİSİNE ve
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SİSTEME ETKİLERİ**

**Dr. MESUT ERBAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. YAVUZ DEMİRARAN**

DÜZCE-2011

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve uzmanlık tezimin tüm aşamalarında her türlü yardım ve desteğinden dolayı tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN'a

İhtisasım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Okan BALCIOĞLU'na Doç. Dr. Buket Kocaman AKBAY'a, Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir İSKENDER'e, Yrd. Doç. Dr. Gülbin Yalçın SEZEN'e,

İhtisasım süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Anesteziyoloji ve Reanimasyon anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışan bütün arkadaşlarıma, yoğun bakım ve ameliyathane çalışanlarına,

Tezimin istatistiksel analiz, biyokimyasal ve sitoloji kısmındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Melih Engin ERKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Hayati KANDİŞ'e, Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN'e, Dr. Hayriye Ak Yıldırım'a, Dr. Kayıhan KARAÇOR'a,

Son olarak Tıpta Uzmanlık Eğitimi ve tez hazırlama dönemlerinde her türlü sabrı ve desteği bana gösteren sevgili eşime ve aileme teşekkür ediyorum.

Dr. Mesut ERBAŞ

ÖZET

Biz bu çalışmada, rutinde kullanılan volatil anestezi (desfluran, sevofluran) ve propofol kullanılarak yapılan total intravenöz anestezi yöntemlerinin kan hücre sitolojisi ve oksidan/antioksidan sistem üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya 18-50 yaş grubu, genel anestezi ile opere olacak, operasyon süresi yaklaşık olarak 1-3 saat süren ve major cerrahi operasyon geçirmeyecek, ASA I-II olarak değerlendirilen 45 hasta dahil edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı. İndüksiyondan hemen önce ve operasyondan sonra hastalardan venöz kan alınarak hastaların Total oksidan ve antioksidan status, glutatyon peroksidaz düzeyleri ve kan hücre sayıları değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan preoperatif ve postoperatif dönemde periferik kan yayması yapıldı. Histolojik olarak Giemsa yöntemi ile boyanan preparatlar ışık mikroskopunda incelenerek kan hücrelerinin morfolojileri değerlendirildi.

Sonuçta desfluran grubunda total oksidan kapasitesinin, sevofluran ve TİVA grubunda ise total antioksidan kapasite düzeyinin postoperatif dönemde preoperatif döneme göre anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Tüm gruplarda glutatyon peroksidaz düzeyinde preoperatif dönem ile postoperatif dönem arasında anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi. Tüm gruplarda postoperatif dönemde preoperatif döneme göre lökosit sayısının anlamlı düzeyde arttığı, lenfosit sayısının ise anlamlı düzeyde azaldığı görüldü. TİVA grubunda postoperatif dönemde preoperatif döneme göre nötrofil, eozinofil ve bazofil sayısının anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Periferik kan yaymalarının ışık mikroskopunda incelenmesi sonucunda preoperatif ve postoperatif dönemde anormal morfolojik yapıda kan hücresine rastlanmadı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER; oksidan, antioksidan, kan hücreleri, sitoloji, genel anestezi

ABSTRACT

In this study we aimed to investigate the effects of routinely used volatile anesthetics (desflurane, sevoflurane) and propofol for total intravenous anesthesia on blood cell cytology and oxidant / antioxidant system.

Forty-five patients, ASA physical status I-II, ranging in age from 18 to 50 years, and scheduled to have general anesthesia for their surgical procedures (not major surgical operations) with approximate operation duration of 1-3 hours, were selected for this study. The patients were divided into three groups. Venous blood was obtained before induction and after surgery and total oxidant and antioxidant status, glutathione peroxidase, and blood cell counts were evaluated. Preoperative and postoperative peripheral blood smear was examined in all cases. Histological preparations were stained by Giemsa method and morphologies were evaluated by light microscopy.

As a result, in the postoperative period, the total oxidant capacity of desflurane group and total antioxidant capacity of sevoflurane and TIVA group, were found to be significantly increased when compared with preoperative period. There was no significant difference between preoperative period and postoperative period in respect to Glutathione peroxidase levels in all groups. In the postoperative period, leukocyte count was significantly increased while lymphocytes were significantly decreased in comparison with preoperative period. In TIVA group, postoperative counts of neutrophils, eosinophils and basophils were found to be significantly increased than those in preoperative period. The examination of peripheral blood smears under a light microscope in preoperative and postoperative period revealed no abnormal blood cell morphological structure.

Key Words: oxidant, antioxidant, blood cells, cytology, general anesthesia

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ	
ÖZET	
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT)	
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. GENEL ANESTEZİ	2
2.2. SEVOFLURAN	4
2.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler	4
2.2.2. Farmakokinetik	6
2.2.3. Metabolizma ve Eliminasyon	6
2.2.4. Klinik Kullanım	7
2.2.5. Dolaşım sistemine etkileri	7
2.2.6. Solunum Sistemine Etkileri	7
2.2.7. Hepatik Etkileri	8
2.2.8. Renal etkileri	8
2.2.9. Santral Sinir sistemine Etkileri	9
2.2.10. Nöromuskuler Sisteme Etkileri	9
2.2.11. Kontrendikasyonları	9
2.3. DESFLURAN	9
2.3.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	9
2.3.2. Farmokokinetik	11
2.3.3. Metabolizma ve Eliminasyon	12
2.3.4. Klinik kullanım	12
2.3.5. Dolaşım Sistemine Etkileri	12
2.3.6. Solunum sisitemine Etkileri	13
2.3.7. Otonom Sinir Sistemine Etkileri	13

2.3.8. Santral Sinir sistemine Etkileri	14
2.3.9. Hepatik Etkileri	14
2.3.10. Renal etkileri	14
2.3.11. Nöromuskuler Sisteme Etkileri	15
2.3.12. İlaç etkileşimleri	15
2.3.13. Genetik ve İmmün Sisteme Etkileri	15
2.4.TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ	15
2.4.1. TIVA'nın Avantajları	16
2.4.2. TIVA'nın Dezavantajları	16
2.4.3.TIVA İçin Kullanılan İlaçların İdeal Özellikleri	17
2.4.4. TIVA Gerektiren Durumlar	18
2.5.PROPOFOL	18
2.5.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	18
2.5.2. Farmokokinetik	19
2.5.3. Dolaşım Sistemine Etkileri	20
2.5.4. Solunum Sistemine Etkileri	21
2.5.5. Serebral Etkileri	21
2.5.6. Diğer Sistemlere Etkisi	21
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	22
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABTS	2,2'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazolin sulphonat
AHM	Anormal hücre morfolojisi
ASA	Amerikan society anestezi
BAL	Bronkoalveolar lavaj
CO ₂	Karbondioksit
Da	Dalton (ağırlık)
DTNB	5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoik asit
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiografi
GSH-PX	Glutasyon peroksidaz
HFIP	heksafloroisopropanol
MAC	Minimum alveolar konsantrasyon
MCH	Ortalama corpusculer hacim
MCHC	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Mean corpusculer volum
MPV	Mean platelet volum
OKB	Ortalama kan basıncı
PaCO ₂	Parsiyel karbondioksit basıncı
RBC	Kırmızı kan hücresi
SPO ₂	Periferik oksijen satürasyonu
SSS	Santral sinir sistemi
SSSS	Stabilize edilmiş Stok Standart solüsyonu
TAS	Total antioksidan skor
TİVA	Total intravenöz anestezi
TFA	Triflorasetik asit
TNB	5-thio-2- nitrobenzoik asit
TOS	Total oksidan skor

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Anestezinin tıp alanına girmesinden bu yana, anestezi ajanlarının vücutta enfeksiyona karşı savunma mekanizmalarını uyardığı bilinmektedir. 1911 yılında eterin nötrofil fagositozunu baskıladığı belirtilmiştir. Postoperatif yüksek enfeksiyon oranları, immün yetmezliği olan hastalarda anestezinin olumsuz etkileri ve kanserli hastalarda kanser hücrelerinin artma olasılığı 1970'li yıllarda anestezi ve cerrahinin immün sistem üzerine olan etkilerini araştıran çalışmaların önem kazanmasını sağlamıştır. 1990'lı yıllara kadar yapılan çalışmalar anestezi ajan ve yöntemlerinin yol açtığı düşünülen immün depresyonun olumsuz etkileri ve mekanizmalarının araştırılmasına yöneltilmiştir.¹

Son yıllarda ise nötrofillerin iskemi sonrası reperfüzyon hasarında temel medyatör olduğu sepsiste reaktif oksijen radikallerinin üretiminden sorumlu olduğunun anlaşılması, nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonunun aynı zamanda olumlu etkilerinin de olabileceğini düşündürmüştür. Cerrahi gibi büyük bir strese ve dolayısıyla da enflamatuvar uyarana maruz kalan hastalarda, immün yanıtın tam anlaşılabilen bir nedenle baskılanması zararlıdır. Bu temele dayalı olarak anestezi ajanlarının immün sistem üzerine olan etkilerine karşılık pek çok çalışma yapılmıştır. Bazı anestezi ajanlarının kan hücreleri ve fonksiyonları üzerine olan etkileri genel olarak bilinmesine rağmen bu etkilerin klinik belirtileri tam olarak açıklanamamaktadır.

Klinikte güvenilir sonuçların uygulanabilmesi sağlayan invivo çalışmalarda temel sorun anestezi ajanlarının immün sistem üzerine olan etkilerinin cerrahi travma (koter, doku ve organ manuplasyonu), cerrahiye nöroendokrin yanıt ve kan transfüzyonu gibi diğer intraoperatif faktörlerin etkilerinden ayırmadaki zorluk olmuştur. Cerrahi olmadan uzun süreli anestezi uygulamasının etkilerini araştıran yeterli sayıda insan çalışması mevcut değildir. Bununla birlikte laboratuvar tetkikleri için kullanılan periferik kan örneklerinin doku düzeyindeki immunolojik aktiviteyi tam olarak yansıtmaması da sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır.

Anesteziklerin serbest radikallerin zararlı etkilerine karşılık dokuların korunmasındaki oynadıkları roller, son yıllarda tüm hekimlerin ilgisini bu yöne çekmiştir. Anestezi ajanlarının oksidan/antioksidan etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda insan dokusundaki çalışmalar son derece sınırlıdır. Propofolün kimyasal

yapısı endojen vitamin E ve hidroksi toluen butilat gibi fenol bazlı serbast radikal tüketicilere benzemektedir.²

Bu çalışmada klinik uygulama esnasında kullanılan volatil anesteziiklerden sevofluran, desfluran ile propofol (TIVA) anesteziinin kan hücre sitolojisi ile oksidan ve antioksidan sistem üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BiLGiLER

2.1. Genel Anestezi:

Genel anestezi, şuurun reversibl olarak kaybı, tüm vücutta analjezi, amnezi ve bir miktar kas gevşemesi ile karakterizedir. Genel anesteziikler, farmakolojik yönden SSS’de selektif olmayan genel depresyon yaratan ilaçlardır.

Belirli nöronların ve nöron yollarının genel anesteziiklere duyarlılıkları farklıdır. Örneğin; omurilikte substantia gelatinosa’da ağrı impulslarının uyarılması ile ilgili nöronların genel anesteziiklere oldukça duyarlı oldukları kabul edilmektedir. Bu sebeple genel anesteziye başladıktan sonra anestezi öncesi analjezi meydana gelmektedir. Beyin sapında retiküler formasyonda yerleşmiş olan ve bilinçlilik durumunun sürdürülmesinden sorumlu retiküler aktive edici sistemin kaynağını teşkil eden nöronların, bu sistemin beyin korteksine kadar uzanan yol üzerinde yer alan nöronların ve bunların yaptığı sinapsların da genel anesteziiklere duyarlılığı yüksektir. Bu nedenle analjezinin ardından bilinç kaybı oluşur. Genel anesteziiklere en duyarlı yapılar solunum merkezi ve vazomotor merkezdeki nöronlar ve sinapslardır.

Genel anesteziinin dört amacı vardır:

1.Analjezi: Anesteziye başladıktan sonra, bilinç kaybından önce analjezi meydana gelir. Omurilikte arka boynuzun substantia gelatinosa’sındaki birinci ağrı nöronunun akson uçları ile spinotalamik nöronlar arasındaki sinaps ile ilgili nöronların inhibisyonu ile analjezi meydana gelmektedir.

2.Hipnoz: Sedasyondan bilinç kaybına kadar artan derinlikte ve yaygın santral sinir

sistemi depresyonu ile ifade edilir.

3.Çizgili kasların gevşemesi: Çizgili kasların gevşemiş olmasının, somatomotor reflekslere neden olmaksızın insizyon yapabilmek ve başta karın olmak üzere vücudun çeşitli kısımlarında yapılan cerrahi girişimler sırasında cerrahın çalışmasını kolaylaştırmak için kas tonusunu azaltma bakımından önemi açıktır.

Genel anestezi sırasında nöromuskuler bloke edici ilaçlar kullanılarak, çizgili kas gevşemesi için yüksek konsantrasyonda genel anestezi ilaç uygulaması zorunluluğu ortadan kalkmıştır.

4.Hiporefleksi, Arefleksi: Cerrahi girişim sırasında cilt ve derin dokuların kesilme, sıkılma ve diğer şekillerde zedelenmesi veya ellenmesi çizgili kaslarda somatik refleks hareketlere, kalp, solunum yolları ve damarlar gibi yapılarda otonomik reflekslerin uyarılmasına neden olur. Genel anestezikler, santral etkileri ile somatik reflekslerin yanında otonomik refleksleri de azaltır (hiporefleksi) veya ortadan kaldırır (arefleksi).

5.Uyanma: Anesteziye son verildikten sonra, çeşitli yapılardaki değişikliklerin kaybolması ve normale dönüşü ile olur. Anesteziden açılmada, rezidüel depresyon nedeni ile eksitasyon dönemi hafif geçirilir.

İyi bir genel anestezi ;

*Güvenlik aralığı geniş olmalıdır,

*Hızlı ve olaysız bir indüksiyona olanak vermelidir,

*İlaç kesildikten sonra hastanın uyanması çabuk ve olaysız olmalıdır.

Bu özelliklerin tümüne sahip ideal anestezi bulunamadığı için birden fazla genel anestezi ajan kombine kullanılır.

Genel anestezi, santral sinir sistemine erişen ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak gelişen depresyonun yer ve derecesine göre ortaya çıkan belirtiler ışığında dönemlere ayrılabilir. Medulla oblongata'da vazomotor ve solunum merkezlerindeki nöronlar, daha önce belirtildiği gibi genel anesteziklerle inhibisyona en duyarlı nöronlardır. Halojenli hidrokarbonlar ve intravenöz anestezikler hızla gelişen bir anestezi sağladıkları için dönemlerin ayırt edilmesi zordur.

2.2. SEVOFLURAN

Etil izopropil eterin yüksek florürlü bir türevi olan sevofluran ilk kez halotan ve izofluran karşısında güvenilirlik ve etkinlik yönünden avantaja sahip bir inhalasyon anestezisi ajanı bulma çabalarının bir parçası olarak 1960'da Regan Wallin tarafından sentez edilmiştir. 1990'da Japonya'da en popüler halojenlenmiş inhalasyon anestezisi haline gelmiştir. 1992'de ilacın lisansı alınmış, Japonya'daki klinik deneyimler, Amerika Birleşik Devletlerinde ve Avrupa'daki klinik çalışmalar; ilacın birçok özelliğini ortaya koymuş ve diğer inhalasyon anesteziklerine alternatif olabileceğini göstermiştir.

2.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

- Oda sıcaklığında stabildir.
- Patlamaz ve yanmaz.
- Molekül ağırlığı: 200 Da
- Kaynama noktası (760 mmHg'da): 58.6 °C
- MAK (18 yaş): %2.93, (87 yaş): %1.3
- Metal, kauçuk ve plastik ile reaksiyona girmez.
- UV ışığında stabildir.
- Sodalime ile Compound A bileşimini yapar.
- Aditif gerektirmez.³

Tablo 1 : Sevofluran doku çözünürlük katsayıları

Doku	Doku/Gaz	Doku/Kan
Beyin	1.15±0.07	1.70±0.09
Kalp	1.21±0.13	1.78±0.20
Karaciğer	1.25±0.15	1.85±0.22
Böbrek	0.78±0.12	1.15±0.18
Kas	2.38±1.03	3.13±1.07
Yağ	34.0±6.0	47.5±6.1

Tablo 2: Sevofluran'ın farklı yaş gruplarında MAK değerleri

	%100 O ₂ içinde	%50N ₂ O-50 O ₂
Yenidoğan	% 3,3	-
1-3 yaş	% 2,6 %	%1,98
5-12 yaş	%2,4	% 2,0
25 yaş	%2,5	% 1,4
40 yaş	% 2,5	% 1,1
75 yaş ve üzeri	% 2,5	% 1,1

Kimyasal formülü; fluoromethyl-2,2,2- trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl etherdir. Sevofluran renksiz bir likittir, hoş kokulu, non-irritan, yanıcı ve patlayıcı olmayan volatil anestezi bir ajandır. Sevofluranın yüksek kaynama noktası ve düşük buhar basıncı nedeniyle konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilir. Desfluran dışında diğer tüm anesteziklerden daha hızlı induksiyon ve uyanma sağlayabilir. Hoş kokusu ile respiratuvar komplikasyon insidansı düşüktür. Apne, nefes tutma, laringospazm ve öksürüğe sebep olmaması nedeni ile maskeyle induksiyona olanak verir. Anestezi derinliğinin daha iyi kontrolünü sağlar.

Sevofluran anesteziinde, düşük çözünürlüğü ve tahriş etmeyen özelliği nedeni ile anestezi induksiyonu kadar uyanma da respiratuvar komplikasyonlara neden olmaksızın hızlıdır.

Meretoja ve ark, 3ay-15 yaş arasında 120 hastada premedikasyon uygulamadan yaptıkları çalışmada, sevoflurandan çabuk uyandıklarını, derlenme ünitesinden erken gönderildiğini bildirmişlerdir. Sevofluran ve desfluran, kauçuk ve plastikte temas ettiklerinde isofluran ve halotana göre daha düşük çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle anestezi devreleri, anestezi verilimi sırasında küçük ajanlar açığa çıkarılır ve eliminasyon süresince bu küçük ajanlar tekrar solunan gazlara katkıda bulunurlar.⁴

2.2.2. Farmakokinetik

Kan/ gaz partisyon katsayısının düşük bir değer olması nedeniyle hızlı uptake ve eliminasyona uğrar. Sevofluranın alveolar dengesi isofluran ve halotana göre daha hızlı ama desflurana göre daha yavaştır. Sevofluran kan/doku partisyon katsayısının yüksek olmasına rağmen isoflurandan daha hızlı elimine olur. Anestezi uygulamasının sonlandırılmasından sonraki ikinci saatte sevofluran atılımı isoflurandan 1.6 kat daha hızlı, ancak desflurandan daha yavaştır.⁵

Kandaki düşük çözünebilirlik nedeniyle, indüksiyon aşamasında alveol havasındaki konsantrasyonun, inspirasyon havasındaki konsantrasyona oranının hızla yükseldiği, anestezi uygulaması sonlandırıldığında bu oran hızla azaldığı gözlenir.⁶

2.2.3. Metabolizma ve Biyotransformasyon

İnhalasyon anestezikleri primer olarak oksidasyon reaksiyonu ile metabolize olurlar. Anestezik gazların metabolizmasından başlıca sorumlu tutulan reaksiyonlar dehalojenizasyon ve oksidohalojenizasyondur.⁷ Sevofluran P450-2E1 tarafından %2-5 oranında metabolize olur. Tüm florlanmış volatil anestezikler gibi organik ve inorganik metabolitlerine ayrılır. Metabolizması tümüyle florometoksikarbon üzerinden olur. Oksidasyonla inorganik florür ve heksafloroisopropanol'a (HFIP) ayrılan geçici bir ara bileşik oluşturur. HFIP bugüne kadar sevofluranın tanımlanmış tek organik florür metaboliti olup, %85' ten fazlası glukronik asit ile hızlıca konjuge olur. İsoniazid, açlık, kronik alkol kullanımı ve tedavi edilmemiş diabetin sevofluranın metabolizmasını arttırması beklenir.⁸

Sevofluran CO₂ absorbanlarıyla reaksiyonu değişik bileşikler olan ve Compound A,B, C, D , E, F diye adlandırılan bileşiklere yol açar. Compound A dışındakilerin miktarı anlamlı değildir. Ratlarda compound A renal tübüler asidozu indükleyen kortikomedüller toksisite ile ilişkilidir. Hayvanların % 50'sinde letal dozun uygulama süresiyle değiştii bulunmuştur. İnsanlarda Compound A pik seviyeleri uzamış sevofluran anestezisinden sonra bile 40 ppm' den daha düşük düzeyde kalır.⁹

2.2.4. Klinik Kullanım

Keskin ve tahriş edici olmayan kokusu, vücut tarafından hızla alınması, kan/gaz partiyon katsayısının düşük oluşu nedeniyle, çocuklarda ve erişkinlerde anestezi indüksiyonu için idealdir.¹⁰ Sevofluran üst hava yolları için non-irritan olması sebebiyle pediyatrik olgularda, inhalasyonel indüksiyon hızlı(1-2 dakika), düzgün ve iyi tolere edilir.¹¹

2.2.5. Dolaşım Sistemine Etkileri

Sevofluran, miyokardiyal kontraktileti hafifçe deprese eder. Diğer inhalasyon anesteziklerinde olduğu gibi sevofluranda kalp ve damar düz kaslarına direkt etkisiyle; otonom sinir sistemi üzerine de indirekt etkileri nedeni ile kalp debisi ve vasküler rezistans üzerinden arter kan basıncını doza bağımlı olarak düşürürler. Kalp hızı genellikle sabittir. Sevofluran artan dozla kardiyak sempatik sinir iletisini azaltır. Parasempatik ileti ise değişmez. Endojen katekolaminleri yüksek olan hastalarda güvenle kullanılabilir. Sevofluran, miyokard perfüzyonunda azalmaya ve koroner çalma fenomenine neden olmamaktadır.¹²

2.2.6. Solunum Sistemine Etkileri

Sevofluran, insanda doza bağımlı solunum depresyonuna neden olmaktadır. Anestezi sonrasında solunum depresyonundan çıkış hızlıdır.

İndüksiyonda nefes tutma, apne, laringospazm, öksürük gibi solunum komplikasyonları görülme sıklığı azdır. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu korumaktadır.

Tek akciğer ventilasyonunda, kan gazı değerlerinde diğer anesteziklerden farkı saptanmamıştır.¹³ Anestezi derinliği arttıkça, tidal volüm ve karbondioksit cevap eğrisi düşer.¹⁴ Sevofluran bronkospazmın düzeltilmesinde etkin olmakla birlikte, histaminin neden olduğu bronkospazmı azaltmadaki etki mekanizması bilinmemektedir.¹⁵

2.2.6. Hepatik Etkiler

Sevofluran, insanlarda ağırlıklı sitokrom P 450'nin 2E1 fraksiyonu ile deflorine edilir, 2A6 ve 3A izoformu da sevofluran defluronizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Sevofluran metabolizması, barbitüratlar tarafından indüklenmemektedir. İzoniazid ve etanolün uzun süreli kullanımıyla indüklenebilir. Sevofluran, trifloroasetik asit (TFA) bileşiklerine metabolize olmayan ilk florlu anesteziiktir.

Çapraz duyarlılaşma ve immunolojik kökenli hepatotoksisite riski yok denilecek kadar azdır.¹⁶ Eger ve ark. tarafından yapılan çalışmada, düşük taze gaz akım hızlarında sevofluran maruziyetinde karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklik desfluran grubu ile benzerdi.¹⁷

2.2.7. Renal Etkiler

Sevofluran, renal kan akımını önemsiz derecede düşürür. Konvansiyonel ölçüm araçları (serum kreatinin, BUN, kreatinin klirensi) kullanılarak sevofluranın cerrahi hastalar ve gönüllülerdeki renal etkileri diğer anesteziiklerden farklı değildir. Sevofluranın renal etkilerine duyarlı markerlar ile yapılan çalışmalarda geçici yükselmeler olduğu görülmüştür.

Compound A; Sevofluran anestezisi sırasında, CO₂ absorbanları ile etkileşimi sonucunda yıkım ürünleri oluşmaktadır. Bu yıkım ürünleri arasında Compound A, çalışmalarda nefrotoksisitesi sebebi ile en fazla incelenmekte olan üründür.¹⁸

2.2.8. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Sevofluranın ve izofluranın beyin üzerindeki doza bağımlı etkileri incelenen bir araştırmada; sevofluranın etkisinin, isofluranla benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Sevofluran orta serebral arter kan akım hızını azaltmış, epileptik EEG aktivitesine neden olmamış ve intrakranial basıncı arttırmamıştır.¹⁹ Bütün inhalasyon anesteziikleri PaCO₂'deki değişikliklere rağmen serebral vasküler yanıtı bozamaz.²⁰

2.2.9. Nöromuskuler sisteme etkileri

Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini arttırır.²¹ Sevofluran da; desfluran ve izofluran gibi malign hipertermi sendromunu tetikleyebilir.²²

2.2.10. Kontrendikasyonları

Sevofluran ve diğer halojenli ajanlara duyarlı hastalarda, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.²³

2.3. DESFLURAN

Enfluran ve izofluran üzerinde yapılan çalışmalar, 1966'dan sonra kanda düşük çözünürlük üzerine olmuştur. Tamamen elementer flor ile halojenize edilen bileşim; 1993'te klinik çalışmalarda desfluran olarak bilinmektedir.²⁴

2.3.1.Desfluran'ın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

- Kaynama Noktası 22.8 °C
- Buhar Basıncı (mmHg) (20°C) 669
- Molekül Ağırlığı (g) 168
- MAC (% 60-70 N2O'da); (%) 2.38
- MAC (% 100 O2 ile); (%) 6.6
- MAC >65 yaş (%) 5.17
- Nemli CO2 Absorber'ında Stabilite: Stabil

Tablo 3 : Desfluran'ın doku çözünürlük katsayılar

	DESFLURAN
Kan / Gaz	0,42±0,02
Beyin / Gaz	1,3 ± 0,1
Kalp / kan	1,0 ± 0,1
Karaciğer/ Kan	1,3 ± 0,2
Böbrek / Kan	1,0 ± 0,1
Kas / kan	2,0 ± 0,6
Yağ / kan	27 ± 3

Tablo 4: Desfluranın farklı yaş gruplarında MAK değerleri

YAŞ	%100 O2 İÇİNDE	%60N20-%40 O2
2.5 aylık	% 9,41±0,36	-
8.5 aylık	9,96±0,67	% 7,15±0,82
2	% 9,05±0,61	-
3	-	% 6,35±0,41
7	% 8,05±0,55	
25	% 7,25±0,00	% 4,00±0,29
45	% 6,00±0,29	% 2,83±0,58
70	5,17±0,58	% 1,67±0,38

Desfluranın kanda düşük çözünürlük şeklindeki kinetik özelliği; anestezi derinliğine hızlı alım, hızlı atılım olarak yansır. Kaynama noktası düşük olmasından dolayı özel şişede muhafaza edilen desfluran, oda sıcaklığında kapağı açıldığı andan itibaren buharlaşmaya başlayacaktır. Şişesinden vaporizatöre transfer edilirken atmosfere kaçak olmayacak şekilde dizayn edilmiştir.

Desfluran; izoflurandaki methyl komponentindeki klor yerine flor içeren methyl ethyl ether'dir.²⁴ Desfluran, diğer inhalasyon anesteziklerinin aksine buhar basıncı çok yüksek olduğundan 1 atmosfer basınçta, oda sıcaklığında (22.8°C) kaynar.

Bu özelliğinden dolayı kullanımı için özel bir vaporizatöre ihtiyaç duyar. Florinasyon moleküler stabiliteyi artırır, güçlü asit ve bazlarla degradasyona dayanıklılık sağlar. Taze sodalaymda (nem oranı %15) artan sıcaklıklarda dahi stabil olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir.²⁵

2.3.2. Farmakokinetik

Desfluranın keskin kokusu, anestezinin indüksiyon hızını sınırlasa da, hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılan çalışmaların verileri, diğer inhale anesteziklerle karşılaştırıldığında, desfluran ile yapılan anesteziden sonraki uyanma hızının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Örneğin desfluran ile sağlanan anesteziden sonraki uyanma hızı, izofluran anestezisinden sonraki uyanma hızına kıyasla iki ile dört kat daha yüksektir. Benzer şekilde, desfluran anestezisinden sonra uyanma hızı, propofol gibi intravenöz ilaçlarla sürdürülene benzer düzeydeki intravenöz anesteziden uyanma hızı ile aynı ya da daha yüksektir. Tiopental, midazolam gibi sabit dozda hipnotik ilaçlar ya da narkotiklerin desfluran ile eş zamanlı olarak uygulanması diğer güçlü etkili inhale anestezikler ile sağlanan anestezilerden sonraki uyanma hızları ile arasındaki farkı azaltabilir. İç organlara geçen ya da anestezi devresi içine olan desfluran kayıpları diğer güçlü etkili inhale anesteziklerdekenden daha azdır ve vücuda alınma ile eliminasyon özelliklerinde belirgin bir değişikliğe yol açmaz.²⁶

2.3.3. Metabolizma ve Eliminasyon:

Elde edilen veriler, desfluranın biyolojik yıkılıma karşı, halen bilinen halojenli anesteziklerin hepsinden daha dayanıklı olduğunu göstermektedir. En az metabolizasyona uğrayan potent inhalasyon anestezisidir. Sevoflurandan 250 kez daha metabolize olur.²⁷ Desfluranın yıkılım oranı diğer halojenli preparatlar içinde en az yıkılıma uğrayan izofluranınkinin 1/10 u kadardır.²⁸

Sitokrom P-450 vasıtasıyla, desfluranın alfa-etil karbon atomu ile hidrojen atomu arasına, aktif bir oksijen atomu sokulur; ortaya çıkan stabil olmayan ürün, üç serbest flor (FI) iyonuna yıkılarak, trifloroasetikasit, CO₂ ve su açığa çıkar.²⁹

2.3.4. Klinik Kullanım

Desfluran, keskin kokusu nedeniyle anestezinin indüksiyon döneminde salgı artışı, nefes tutma ve laringospazm gibi solunum belirtilerine yol açarak indüksiyon hızını sınırlayabilir. Erişkinlerde olmamakla birlikte çocuklarda solunumla ilgili bu etkiler hipoksemiye yol açabilir ve desfluranın çocuk hastalarda anestezisi indüksiyonu için kullanılması önerilmez. Keskinliği desfluran anestezisinin idamesinde sorun yaratmaz.³⁰

2.3.5. Dolaşım Sistemine Etkileri

Doza bağımlı miyokardı deprese eder. Ancak ventrikül kompliyansını değiştirmeyerek izovolemik relaksasyonu uzatır, kalbin doluş gücü etkilenmez. Ventriküler aritmiye predispozan değildir, epinefrinin aritmojenik etkisine kalbi duyarlı kılmaz. Koroner çalma sendromuna neden olmaz. Oksijenle kullanıldığında arter kan basıncını ve atım volüm indeksini doza bağımlı olarak azaltır. Sistemik vasküler rezistans azalır ve kalp atım hızı artar.³¹ Kalp hızı düşük konsantrasyonlar da artış göstermezken 1 MAK civarında daha derin anestezide giderek artar, kalp debisi doza bağımlı azalır. Plazma katekolamin seviyesinin artışı ile indüksiyonda yaşa bağılı geçici taşikardi ve hipertansiyon olur.³²

2.3.6. Solunum Sistemine Etkileri

Desfluran, doza bağımlı tidal volümde azalma buna bağılı solunum frekansında artmaya neden olur. Solunum frekansının artışı, alveoler dakika ventilasyonunu azaltır. Ölü boşluk ventilasyonunun tidal ventilasyona oranı artar. Alveoler ventilasyon azalmasına bağılı PaCO₂ artar. Desfluran, CO₂ arter basıncının artmasına solunum merkezinin cevabını baskılar.

Bunun sonucu, ventilasyon cevabında azalma olur, intrapulmoner şant oranı artar. Erişkin indüksiyonunda desfluranın %6 konsantrasyonunun iritan olmadığı daha yüksek volümde iritan olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir.³⁴

2.3.7. Otonom Sinir Sistemine Etkisi

Yapılan çalışmalar volatil anesteziklerin; parasempatik ve sempatik sinir sisteminin efferent aktivitesi üzerine, doza bağımlı depresyon yaptıklarını göstermiştir. Arteriyel barorefleks, kan basıncı değişikliklerinden en hızlı etkilenen sistem olup, tüm volatil anestezikler doza bağımlı olarak kalp hızının barorefleks kontrolünü deprese eder.³⁵ Barorefleks arkının sempatik komponentinin incelenmesi zordur. Sempatik mikronörografi ile kan damarı üzerine vazokonstriktör impulsların sempatik mikronörografi ile incelenmesi sonucunda desfluranın da, sevofluran ve izofluran gibi doza bağımlı depresyon etkisi görülmüştür.³⁶

Desfluranın insan çalışmalarında rastlanan ama hayvan modellerinde gösterilemeyen bir etkisi; artan konsantrasyonlarda istirahat halindeki sempatik sinir sistemi ve plazma norepinefrin seviyelerinde progresif artış yapar.³⁷ Desfluran özellikle %5-6'nın üzerindeki konsantrasyonlarda nöroefektör sistemi uyararak geçici sempatik deşarj, hipertansiyon ve taşikardiye neden olur.³⁸

2.3.8. Merkezi sinir sistemine etkileri:

Anestezi başlangıcının ve derlenmenin hızlı olması beyin cerrahisi vakalarında erken nörolojik değerlendirmeye olanak sağlar.³⁹ Desfluranın intrakraniyal basınç, serebral kan akımı ve CO₂ reaktivitesi üzerine etkileri izoflurana benzemektedir.⁴⁰

Desfluran, doza bağımlı olarak serebral vasküler rezistansı azaltır.⁴¹ Desfluran, izoflurana benzer olarak EEG'de burst supresyonuna neden olmaktadır.⁴² 1 MAK'ın üzerindeki konsantrasyonlarda, özellikle sistemik kan basıncı uyanık bireylerdeki seviyelerde tutuluyorsa, vazodilatasyon etkisi baskın hale gelir ve serebral kan akımı artar.⁴³

2.3.9. Hepatik etkileri:

Derin anestezide portal kan akımının azalmasına bağlı hepatik kan akımı azalır. Diğer ilaçların karaciğer klirensini etkileyebilir.

İnhalasyon anesteziklerinin önceki maruziyetinden sonra, hepatik disfonksiyonunun açıklanmamış semptomlarının bulunduğu hastalarda standart uygulama volatil anesteziklerden kaçınmaktır. Önceden, anestezi ile ilişkisi olmayan karaciğer hastalığı bulunan hastalarda volatil anesteziklerin zararlı olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur.⁴⁴

2.3.10. Renal etkileri

Düşük düzeyde metabolize olduğundan böbrekte hasar yapması beklenmez. Kreatinin klirensi ve idrar konsantrasyon yeteneği üzerine etkisi yoktur. Desfluran anestezisi sonrası idrar N-Asetil- β -D-Glukozaminidaz ve retinol bağlayıcı protein düzeyleri artmaz. Serum üre ve kreatinin değerlerinde bir değişiklik gözlenmez. Böbrek nakli uygulanan hastalarda, desfluran anestezisi sırasında ve sonrasında takip edilen böbrek fonksiyonlarında önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda desfluran kullanımı sonrası oluşan biyokimyasal değişiklikler diğer inhalasyon anesteziklerinden farklı değildir.⁴⁵

2.3.11. Nöromusküler etkileri

Nöromusküler blokerlerin etkilerini potansiyalize eder. Desfluran, periferik sinir stimülasyonuna train-of-four ve tetanik yanıtı doz-bağımlı olarak azaltır.⁴⁶

2.3.12. İlaç Etkileşimleri

Desfluran myokardı epinefrinin aritmojenik etkilerine karşı hassaslaştırmadığından 4.5mg/kg dozlara kadar epinefrin güvenle kullanılabilir. Desfluran anestezisinden uyanma izofluranınkinden daha hızlı olsa da, anestezinin sonuna doğru izoflurandan desflurana geçiş ne derlenmeyi önemli derecede hızlandırır ne de genellikle

postoperatif bakım ünitesinden daha çabuk taburcu olma anlamına gelen daha hızlı uyanmaya neden olurlar.⁴⁷

2.3.13. Genler ve İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Çeşitli çalışmalarda inhalasyon ajanlarının spermler üzerine etkisi araştırılmış fakat bir patoloji saptanmamıştır. İn vitro fertilizasyon sırasında anestezi uygulamasının ovum ve embriyo üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiş ancak hayvan çalışmalarında pozitif ve negatif etkiler gözlenmiştir. İnhalasyon anesteziklerinin mutajenik potansiyelleri araştırılmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda anestezi gazlarına maruz kalan ameliyathane personeline sitojenik hasar tespit edilmiştir.⁴⁸

2.4. TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ

TİVA, oksijen ve hava karışımıyla ventile edilen hastalarda sedatif-hipnotik, opioid ve kas gevşeticilerin intravenöz yolla infüzyon şeklinde kombine olarak kullanıma tekniğidir. Geleneksel inhalasyon anestezisine karşı alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

2.4.1. TİVA'nın Avantajları

1. TİVA'da indüksiyon hızlı ve düzgün olarak sağlanabilir.
2. Maske ile inhalasyondaki boğulma hissi, anestezi ajanının hoşça gitmeyen kokusu, bilincin yavaş olarak kalkması, indüksiyonun uzun sürmesi gibi hastayı rahatsız eden sakıncalar olmaz.
3. TİVA'da kullanılan IV ajanların patlama ve yanma riski yoktur.
4. TİVA'da kullanılan ilaçların çoğu spesifikdir. Çünkü bunlar volatil anesteziklerin neden olduğu sanılan yaygın hücresel etkilerden çok reseptör bölgelerine etki ederler.
5. Kalbi katekolaminlere karşı hassaslaştırmazlar. Kardiyovasküler stabilite sağlarlar. Ventriküler aritmi, miyokardiyal depresyon görülme olasılığı azdır.
6. Ketamin hariç iv anestezi ajanları serebral kan akımını ve serebral oksijen kullanımını azaltırlar. İntrakranial basıncı düşürürler.

7. TİVA'da derlenme daha hızlı ve düzgündür.
8. Postoperatif bulantı kusma insidansı düşüktür. Hastalar ağrıdan daha az şikayet ederler.
9. Vücuttan atılmaları pulmoner fonksiyona bağlı değildir.^{49,50}

2.4.2. TİVA'nın Sakıncaları

1. İV indüksiyon yapılırken ilaç yavaş olarak ve uyku sağlayacak en düşük dozda verilerek yan etkileri en aza indirilmelidir.
2. İlacın plazma düzeyi hızla yükselir ve bir kez verildikten sonra plazma düzeyini düşürmek mümkün değildir. Bu özellikle genel durumu düşük hastalarda önemlidir.
3. İndüksiyon sırasında ilaç vital merkezlere hızla ulaştığından apne ve hipotansiyon gibi etkiler inhalasyon ajanlarından daha belirgindir. Bu özellikle kardiyovasküler rezervi sınırlı hastalarda önemlidir.
4. Kardiak sfinkter ve diğer koruyucu refleksler de hızla deprese olduğundan, İV anesteziklerle regüjitasyon ve aspirasyon olasılığı fazladır.
5. İlacın kendisi veya katkı maddesi irritan olabilir.
6. Tromboflebit, ekstrasvasküler veya intraarteriel enjeksiyonlarda ciddi sorunlar olabilir.
7. İstemsiz kas hareketleri, öksürük, hıçkırık, laringospazm gelişebilir.
8. Ayrıca iv enjeksiyonların kendisine ait sorunları görülebilir.
9. TİVA'da ilacı düzenli ve kontrollü bir infüzyon şeklinde verebilmek için dereceli infüzyon seti, infüzyon pompası veya enjektör pompası gibi aletler gerekir.⁵¹

2.4.3. Sürekli İnfüzyon Anestezisinde Kullanılan İlaçların İdeal Özellikleri

1. Suda eriyebilmeli.
2. Tercihen sudaki solüsyonu bulunmalı, solüsyonu stabil olmalı, solüsyon ışığa maruz kalınca bozulmamalı.
3. Kullanılan enjektör ve setlere absorbe olmamalı.
4. İntraarteriyel veya damar dışına verildiğinde doku hasarı yapmamalı, intravenöz enjeksiyon yerinde ağrı, flebit, trombozise yol açmamalı.

5. Hızlı, düzgün ve güvenilir bir uyku ve uyanma sağlamalı, etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde göstermeli.
6. Etki süresi kısa olmalı, karaciğer, kan veya damardan zengin diğer organlar tarafından metabolize edilerek inaktive olmalı.
7. Metabolitleri inaktif olmalı, toksik olmamalı, suda eriyebilmeli.
8. Vital fonksiyonlar üzerine etkisi minimal olmalı.
9. Kümülatif etki göstermemeli.
10. Aşırı duyarlılık yapmamalı.
11. Teratojenik olmamalı.
12. Postoperatif psişik reaksiyonlara neden olmamalı.
13. İndüksiyonda istemsiz kas hareketlerine, rijiditeye ve hıçkırığa neden olmamalıdır.⁵¹

TİVA için bugün kullanılmakta olan ajanlar şunlardır:

- Propofol
- Etomidat
- Midazolam
- Ketamin
- Alfentanil
- Fentanil
- Remifentanil⁵⁰

2.4.4. TİVA Gerektiren Durumlar

1. Tüm cerrahi girişimlerde oksijen ve azot protoksit anestezisine ek olarak, volatil ajanlara alternatif olarak infüzyon şeklinde,
2. Hızlı ve düzgün bir derlenme önemli olduğu günübirlik cerrahide,
3. Kardiyopulmoner cerrahide by-pass sırasında inhalasyon anesteziklerinin kesildiği dönemde farkında olma durumunun(awareness) önlenmesi amacıyla,
4. KBB ameliyatlarında orta kulak cerrahisinde ve mikrolarenjiyal cerrahide,
5. Oftalmik cerrahide glokom ve retina dekolmanı operasyonlarında,
6. Nöroşirurji operasyonlarında,
7. Büyük ve uzun süreli abdominal cerrahide,

8. Laparoskopik cerrahide,
9. Yüksek oksijen konsantrasyonlarının inspire edilmesinin gerektiği bronkoskopi, tek akciğer ventilasyonu, kardiyak tamponadın boşaltılması,
10. Lokal ve rejyonal anestezide sedasyon amacıyla kullanılmaktadır.⁵¹

2.5. PROPOFOL

2.5.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Propofolun kimyasal yapısı 2-6-diizopropilfenoldür. Propofol barbitürat, steroid veya eugenol gibi aromatik ajanlara benzemeyen alkil fenol grubundan anestezi bir ajandır. İlk kez 1977'de Kay ve Rely tarafından Cremophor EL içindeki solüsyonu kullanılmıştır. Ancak histamin deşarjı ile anafilaktik reaksiyon oluşturma oranı fazla olduğundan ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için kullanımı fazla yaygınlaşmamıştır.

1983'de Adam ve arkadaşları, bugün kullanılan %10 soya yağı, %2.25 gliserol, %1.2 yumurta lesitini ve izotonik sıvı içeren sütbeyazı görünümlü %1'lik emülsiyonu üretmişlerdir (pH 7.0-8.5). Emülsiyonu izotoniktir, tek kullanımlıktır ve antibakteriyel koruyucu içermez.^{52, 53}

2.5.2. Farmakokinetik Özellikleri

Propofolun intravenöz hızlı tek bir bolus dozu takiben iki dağılım fazı gözlenir; hızlı fazın yarı ömrü 1.8-8.3 dakika, yavaş fazın yarı ömrü ise 34-64 dakika arasındadır. Bu dağılım fazları çok kanlanan dokulardan az kanlanan dokulara doğru propofolun hareketi ile ilgilidir. 50-150 mg/kg/dk dozunda iki saatin üzerinde infüzyon şeklinde kullanımında farmakokinetik özellikleri dozdan bağımsız gibi görünmektedir ve iv bolus farmakokinetiğine benzerlik göstermektedir. Propofol hızlı metabolik klirens ve geniş dağılım hacmine sahiptir. 70 kg'lık sağlıklı bir kişide metabolik klirensi 1.6-3.4 L/dk, dağılım hacmi ise 150-1000 L arasında değerlere sahiptir. Terminal eliminasyon yarı ömrü 300-700 dk arasında değişir.

Sürekli infüzyonda, terminal eliminasyon yarı ömrü 700 dakikanın üzerine çıkabilir. Propofolün anestezik veya sedatif etkilerinin sonlanması, santral sinir sisteminden diğer dokulara redistribüsyonuna ve hızlı metabolik klirensine bağlıdır. Her ikisi birden kan konsantrasyonunu azaltacaktır. Böylece derlenme hızlı olur.

Yaşlılarda anestezik etkiyi sağlamak için gerekli propofol dozu daha azdır. Bu beyin sensitivitesi veya yaşla ilgili farmakokinetik değişimlere bağlı gibi görünmektedir.

Propofol, santral sinir sistemi depresyonuna yol açan diğer ilaçların etkisini artırır. Yağda erirliği yüksek olan propofol etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde gösterir. Yaygın dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle, tek doz bolus enjeksiyondan sonra kandaki konsantrasyonu hızla düşer. Hipnozün süresi 3-10 dakika arasında değişir. Hasta sakin olarak uyanır ve 4-8 dakika içinde oryante olur. Propofol %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır.⁵⁴ Propofol karaciğer tarafından metabolize edilir.⁵⁵ Propofolün plazma klirensi hızlıdır. Bu metabolik klirens hepatic kan akımını aştığı için muhtemel bir ekstrahepatik metabolizma düşünülmektedir. Bu extrahepatik metabolizmada akciğerlerin büyük rolü bulunmaktadır ve tek bolus dozun %30'u akciğerlerde elimine edilmektedir. Propofolün plazma klirensinin yüksek olması, hastanın derlenme döneminde propofolün tiyopentale göre neden daha az sersemlik hissine neden olduğunu da açıklamaktadır. Propofolün metabolitleri böbrekler tarafından atılır. Hiçbir metabolitin aktivitesi yoktur.⁵⁵

2.5.3. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Doza ve uygulama hızına bağlı olarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında %15-25'e varan düşüşler olabilir. Bu azalma opioidlerle premedike edilmiş hastalarda ve hipertansif olgularda daha da belirgindir. Bu kişilerde kan basıncında % 40 civarında bir azalma meydana gelebilir. Eğer anestezi propofol infüzyonu ile devam ediyorsa endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarı arteriyel kan basıncını normale döndürebilir. Propofol anestezi idamesi veya indüksiyon için kullanıldığında kardiyak debi ve vasküler rezistans %10-20 oranında azalır.⁵⁶ Arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızında genellikle artış görülmez.

Bunun nedeni barorefleks aktivitenin bozulması değil, ilacın sempatotik etkisidir. Propofol barorefleks duyarlılığını bozamaz.⁵⁶ Propofolle anestezi sırasında bradikardi görülebilir.

Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, cerrahi yonteme bağlı vagal tonusta artmaya ya da narkotik ve kas gevşetici kullanımına bağlı olduğu sanılmaktadır. İndüksiyondan hemen önce atropin veya glikopirolat verilmesi bu bradikardiyi önleyebilir.⁵⁷

Propofolle anestezi sırasında genellikle kardiyak ritm bozukluğu görülmez. Entübasyon sırasında geçici supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopik ve nodal atımlar bildirilmiştir Sol ventriküler O₂ tüketiminde %31 ve miyokardiyal kan akımında %26 azalmaya neden olur. Güçlü bir opioidle birlikte kullanıldığında güvenli bir uygulama sağlar. Aynı zamanda otonomik sempatik yanıt azalır.⁵⁸

2.5.4. Solunum Sistemine Etkileri

Propofolle santral solunum depresyonu oluşur. Propofol solunum merkezinin CO₂'ye duyarlılığını deprese eder. Tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Bronkomotor tonusu etkilemez.⁵⁹

2.5.5. Serebral Etkiler

Propofol uygulama dozuna bağlı olarak serebral kan akımında oksijen kullanımında azalmaya neden olur.⁶⁰ Propofol kafa içi basıncı azaltır ve bu nedenle nöroanestezide kullanılır.⁶¹ Propofol, anestezi dozlarında serebral vasküler rezistansta artmaya, serebral kan akımında ise azalmaya yol açar. Anestezi dozlarında serebral metabolik hız azalır.⁶²

Propofol, sedasyon dozlarında EEG aktivitesinde artışa, anestezi dozlarında ise artmaya neden olur. Daha yüksek dozlarda burst supresyon görülür. Çeşitli hayvan çalışmalarında propofolün antikonvülzan etki göstererek nöbetleri baskıladığı gözlenmiştir.⁶³

2.5.6. Diğer Sistemlere Etkisi

Uzun süre propofol infüzyonu uygulanan hastalarda özellikle trigliseridlerde olmak üzere serum lipid seviyelerinde yükselme görülmüştür.

Sedasyon sağlamak için propofol kullanılan hastalarda morfin ve midazolam grubundaki hastalara oranla anlamlı düzeylerde düşük adrenalin, noradrenalin ve dopamin seviyeleri saptanmıştır. İn vitro ve in vivo çalışmalarda propofolün, immün sistem üzerine etkileri çelişkili sonuçlar vermiştir.⁶⁴

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Düzce üniversitesi tıp fakültesi klinik çalışmalar etik kurul başkanlığının 2009/12 sayı no'lu onayı ve bilgilendirilmiş hasta oluru alındıktan sonra, genel anestezi ile operasyonu planlanan ASA I-II, 18-50 yaşındaki 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar ameliyathaneye geliş sıralarına göre TİVA(grup T n:15), Sevofluran(grup S n:15), Desfluran (grup D n:15) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Endokrin bozukluğu olan, son iki hafta içerisinde kan transfüzyonu yapılan, infeksiyon ve inflamasyon bulgusu olan, preoperatif ilaç kullanım öyküsü olan, anemisi olan, operasyon esnasında transfüzyon gerektirecek kadar kanaması olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara 8 saatlik açlık sağlandıktan sonra premedikasyon amacıyla operasyondan 30 dk önce 1mg midazolam IV olarak yapıldı. Hastalar operasyon odasına alındı. Rutin olarak Elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SPO2), noninvaziv kan basıncı monitörizasyonu yapıldıktan sonra hastalardan operasyon öncesindeki Total oksidan ve antioksidan status, Glutasyon peroksidaz düzeyi ve kan hücrelerinin sayılarını değerlendirebilmek amacıyla kan alındı. Yine hastalardan alınan kan ile periferik kan yayması yapıldı. Yayma sırasında hem ince hem de kalın yaymanın aynı preperat üzerinde bulunmasına dikkat edildi.

Tüm gruplarda indüksiyon amacıyla hipnotik olarak 2 mg/kg propofol IV, 1 mcg/kg fentanyl IV, 0.1 mg/kg vekuronyum IV yapıldı. Anestezi indüksiyonu esnasında olgular % 100 O₂ kullanılarak 6 lt/dk'dan maske ile oksijenize edildi.

3 dakika maske ile kontrollü ventilasyon uygulandıktan sonra yaş ve kiloya uygun entübasyon tüpü ile orotrakeal entübe edildi. Anestezinin idamesi amacıyla grup S olgularda %2 sevofluran, %50 hava ve %50 O₂ karışımı ile 6lt/dk'lık akımla solutuldu. Grup D olgularda %6 desfluran, %50 hava ve %50 O₂ karışımı ile 6 lt/dk'lık akımla solutuldu. Grup T olgularda ise ilk 10 dk için 12 mg/kg/saat, ikinci 10 dk için 9mg/kg/saat ve daha sonrası için 6mg/kg/saat propofol infüzyonu sağlandı. Hastalara %50 hava ve %50 O₂ karışımı ile 6 lt/dk'lık akımla solutuldu. Tüm gruplardaki hastalar tidal volüm 6-8 mg/kg, slonum sayısı 12 olarak belirlendikten sonra Avance S/5 anestezi anestezi cihazı ile ventilasyona başlandı. Tahmini cerrahi bitim süresine 10 dk kaldığında propofol infüzyonu sonlandırıldı. Son cilt sütürü atılırken inhalasyon ajanı kapatıldı. %100 O₂ ile elle ventilasyona geçildi. Bu dönemde tüm parametrelerin ölçümleri alındı. Spontan solunum başladıktan sonra 0.01 mg/kg atropin, 0.03 mg/kg neostigmin ile nöromuskuler antagonizasyon yapıldı. Ekstübasyon yapıldıktan hasta derlenmeye alındı. Daha sonra hastalardan operasyon sonrasındaki glutatyon peroksidaz, total oksidan ve düzeyi değerlendirebilmek amacıyla kan alındı.Yine hastalardan alınan kan ile periferik kan yayması yapıldı. Yayma sırasında hem ince hem de kalın yaymanın aynı preperat üzerinde bulunmasına dikkat edildi.

Biyokimyasal analiz:

Antikoagülsüz vakumlu jelli tüpe alınan kan örnekleri 2000 g'de 15 dakika santrifüj edildi. Serum porsiyonlanarak temiz tüplere konuldu.

Glutatyon çalışmak için ayırdığımız tüpteki serum deproteinize edildi. Deproteinizasyon işlemi için 5 gr metaphosphorik asit 50 mL distile su içerisinde çözüldü ve 200 µL örneğe 200 µL metaphosphorik asit çözeltisi karıştırılarak vortekslendi. Oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi ve 2000 g'de 4 dakika santifüj edildi. Süpernatant dikkatlice ayrı bir tüpe alındı. Glutatyon ölçmek için bu süpernatant ve diğer parametreleri ölçmek için ayrılan serum porsiyonları -80°C'de ölçümün yapılacağı güne kadar muhafaza edildi. Glutatyon, glutatyon redüktaz kullanılarak GSH'ın sülfidril grubunun DTNB (5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoik asit) ile reksiyona girerek sarı renk oluşumunu sağlayan 5-thio-2- nitrobenzoik asit (TNB)'in enzimatik olarak ölçülmesi esasına dayanan Cayman (Cayman Inc. Ann Arbor, MI, USA) ticari kitleri kullanılarak yapıldı.

Ölçümün yapılacağı gün örnekler çözdürülüp karıştırıldıktan sonra hazırlanan 4M triethanolamin solusyonundan 200 µL örnek üzerine 10 µL eklenerek hemen vortekslendi.

Örnekler 1:2 (v/v) oranında MES Buffer ile dilüe edildikten sonra standartlar prospektüste belirtildiği gibi hazırlandı. 50 µL standart veya 50 µL örnek kuyucuklara eklendi, kit içinden çıkan kapatıcı ile plate kapatıldı. Bu aşamada prospektüste tarif edildiği gibi hazırlanmış olan MES Buffer (11.25 mL), GSH Co-Faktör Mixture (0.45 mL), GSH Enzyme Mixture (2.1 mL), ditilesu (2.3 mL), GSH DTNB(0.45 mL)'den oluşan Assay Cocktail hazırlandı ve taze hazırlanmış Assay Cocktail'den hemen tüm kuyucuklara 150 µL eklendi, plate kapatıldı ve orbital karıştırıcı üzerinde karanlıkta 25 dakika inkübe edildi. 25. dakikada 414 nm'de Bio-Rad 680 Mikroplate okuyucuda ölçüm yapıldı.

Total antioksidan ölçümü; ABTS (2,2'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazolin sulphonat])'nin metmiyoglobin ile ABTS^{•+}ye oksidasyonunun inhibisyonuna dayanan Cayman (Cayman Inc. Ann Arbor, MI, USA) ticari kitleri kullanılarak yapıldı. Ölçümün yapılacağı gün örnekler çözdürülüp karıştırıldıktan sonra Antioksidan ölçümü için örnekler Assay Buffer ile 1:19 (v/v) dilüe edildikten sonra standartlar prospektüste belirtildiği gibi hazırlandı. 10 µL Trolox Standart veya 10 µL örnek tüm kuyucuklara eklendikten sonra üzerlerine 10 µL metmiyoglobin ve 150 µL Chromogen solusyonu eklendikten sonra hemen reaksiyonu başlatmak için 40 µL 441 µM antioxidant assay hydrogenperoxide eklendi. Plate kapatıldı ve karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi. 405 nm'de Bio-Rad 680 mikroplate okuyucuda ölçüm yapıldı.

Total oksidan kapasite ölçümü; örnekte bulunan oksidanların ferröz iyon şelatör kompleksini ferik iyonla dönüştürmesi, ferrik iyonun asidik ortamda kromojen ile renkli kompleks yapması ve renkli kompleksin spektrofotometrik olarak ölçümüne dayanan Erel ve ark.(REF: Erel O.A new automated colorimetric method for measuring total oksidant status. Clin Biochem. 2005 Dec;38(12):1103-11.) tarafından geliştirilen Rel Assay kitleri kullanılarak (Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp San. ve Tic Ltd Şti, Türkiye) çalışıldı. Stabilize edilmiş Stok Standart solüsyonu (SSSS) 40.000 kez deiyonize su ile dilüe edildikten sonra 150µL standart veya örnek

1000µL reaktif 1 ile karıştırıldı. 530 nm dalga boyunda spektrofotometrede ilk absorbanslar okundu. 50 µL prokromojen solusyonu eklendi ve karıştırılıp 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. 530 nm dalga boyunda ikinci absorbanslar okundu.

Hesaplama için aşağıdaki formül kullanıldı:

$TOS = (\Delta\text{Absorbans örnek} / \Delta\text{Absorbans standart}) \times \text{standart değeri}$

$\Delta\text{Absorbans örnek} = \text{İkinci Absorbans örnek} - \text{birinci Absorbans örnek}$

$\Delta\text{Absorbans standart} = \text{İkinci Absorbans standart} - \text{birinci Absorbans standart}$

Standart değeri: 20 µmol H₂O₂ Equiv./L)

Histolojik Yöntem:

Periferik kan yayması hazırlandıktan sonra kanın şekilli elemanlarının morfolojisini değerlendirmek amacıyla preparatlar giemsa boyası ile boyandı. Bu işlem için 15 ml daha önceden hazırlanmış stok Giemsa solusyonuna 35 ml Fosfat tamponu karıştırılarak taze olarak hazırlandı. Preparatlar metil alkol ile 3 dakika tespit edildikten sonra Giemsa boyasına daldırılarak 30 dakika bekletildi. Daha sonra fosfat tamponuna batırılarak preparatlar yıkandı. Havada kurutulan lamaların üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatıldı. Preparatlar Olympus marka ışık mikroskobu ile 10-40 ve 100'lük (immersiyon yağı kullanılarak) büyütmelede aynı kişi tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz: Veriler SPSS v11.5 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar programı ile analiz edildi. Gruplar içerisinde sayısal verilerin dağılımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan sayısal veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak; kategorik veriler ise sıklık şeklinde ifade edildi. Sayısal verilerin ortalamalarının gruplar arasında fark gösterip göstermediği One Way ANOVA testi ile değerlendirildi. Anlamlı farkı oluşturan gurubu bulmak için yapılan çoklu karşılaştırma analizinde scheffe testi kullanıldı. Öncesi sonrası şeklinde tasarlanan ölçüm sonuçları, farkların dağılımı normal olduğu için, Paired Samples T Test ile değerlendirildi. Kategorik veriler gruplar arasında Ki kare testi ile karşılaştırıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Power analiz:

Tek yönlü α değeri 0,05; β değeri ise 0,20 kabul edildi. İstatistiksel güç %80 olacak şekilde her gurup için gerekli olan hasta sayısının, literatür bilgisi yardımıyla hesaplanan standart etki büyüklüğü (1,19)* kullanılarak en az 12 olması gerektiği hesaplanmıştır. (istatistiksel güç analizi hesaplanırken STATISTICA 9.0 30 day trial version kullanıldı).

* De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, de la Cuesta FS. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg.* 1999 Oct;89(4):1050-5.

4-BULGULAR

4.1.Hastaların Demografik özellikleri

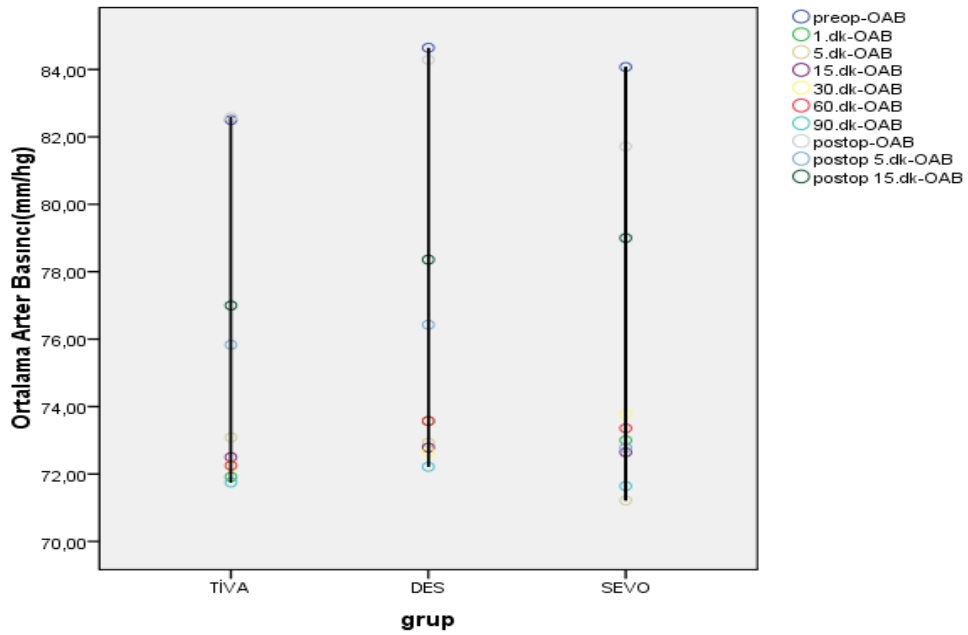
Çalışmamızda Sevofluran uygulanan 15, Desfluran uygulanan 15 ve TİVA uygulanan 15 olmak üzere toplam 45 hasta mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın 22'si erkek, 23 hasta ise kadındı. Sevofluran grubundaki 15 hastanın 9'i erkek, Desfluran grubundaki 15 hastanın 7'si erkek, Tıva grubundaki 15 hastanın 6'sı erkekti. Gruplardaki hastaların yaş ortalamaları, ağırlıkları, anestezi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0,05$).

Tablo 5: Hastaların Demografik Özellikleri ve Anestezi Süreleri

	SEVOFLURAN	DESFLURAN	TİVA	P
YAŞ	35±8	36±8	34±8	0,84
KİLO (kg)	69±9,3	68±8,8	67±8,6	0,92
CİNSİYET(E/K)	9/6	7/8	6/9	
ANESTEZİ SÜRESİ (dk)	106±13	113±18	107±10	0,43

4.2. Hastaların hemodinamik takipleri

Çalışmaya alınan hastaların operasyon esnasındaki hemodinami takipleri yapıldı. Bu takipler sırasında hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif ortalama kan basınçları(OKB) ve periferik O₂ saturasyonları (SPO₂) kaydedildi. Sevofluran, Desfluran ve TİVA grubundaki hastaların OKB ve SPO₂ değerleri benzerdi.



Şekil 1: Hastaların hemodinamik değerleri

4.3. Platelet Sayı ve Morfolojisi

-Sevofluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki ortalama platelet sayısı $249 \pm 55 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ postoperatif dönemdeki ortalama platelet sayısı $236 \pm 77 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olduğu görüldü ($P > 0.05$).

-Desfluran grubundaki preoperatif dönemdeki $253 \pm 45 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ postoperatif dönemdeki platelet sayısı $247 \pm 58 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olduğu görüldü ($P > 0.05$).

-TİVA grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki ortalama platelet sayısı $243 \pm 65 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ postoperatif dönemdeki ortalama platelet sayısı $239 \pm 48 (10^3)$ olduğu görüldü ($P > 0.05$).

-Sevofluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki ortalama trombosit hacmi değerlerinin (MPV) $8,2 \pm 2 \text{ fL}$,postoperatif dönemdeki ortalama trombosit hacmi (MPV) değerlerinin ise $8,2 \pm 3 \text{ fL}$ olduğu görüldü ($P > 0.05$).

-Desfluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki ortalama trombosit hacmi değerlerinin (MPV) $8 \pm 1 \text{ fL}$ postoperatif dönemdeki ortalama trombosit hacmi (MPV) değerlerinin ise $8 \pm 0,8 \text{ fL}$ olduğu görüldü ($P > 0.05$).

-TİVA grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki ortalama trombosit hacmi değerlerinin (MPV) $7,7 \pm 1 \text{ fL}$, postoperatif dönemdeki ortalama trombosit hacmi (MPV) değerlerinin ise $8,2 \pm 1,6 \text{ fL}$ olduğu görüldü ($P > 0.05$).

-Sevofluran grubunda preoperatif dönemde plateletlerde kümelenme görülmedi. Postoperatif dönemde plateletlerde kümelenme $0,1 \pm 0,3 \text{ fL}$ görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$).

-Desfluran grubunda preoperatif dönemde plateletlerde kümelenme görülmedi. Postoperatif dönemde plateletlerde kümelenme $0,1 \pm 0,3 \text{ fL}$ görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$).

-TİVA grubunda preoperatif dönemde plateletlerde kümelenme görülmedi. Postoperatif dönemde plateletlerde kümelenme $0,2 \pm 0,4 \text{ fL}$ görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$).

-Sevofluran, Desfluran ve TİVA gruplarında preoperatif ve postoperatif dönemdeki periferik yaymaların ışık mikroskopu ile yapılan incelemelerinde anormal hücre morfolojisine rastlanmadı.

Tablo 6: Platelet Sayı ve Morfolojisi

	PREOP	POSTOP	P
<u>PLATELET(10³/uL)</u>			
SEVO	249±55	236±77	0,38
DES	253±45	247±58	0,66
TİVA	243±65	239±48	0,73
<u>MPV(fL)</u>			
SEVO	8,2±2	8,3±2	0,19
DES	8±1	8±0,8	0,94
TİVA	7,7±1	8,2±1,6	0,07
<u>KÜMELENME</u>			
SEVO	0±0	0,1±0,3	0,16
DES	0±0	0,1±0,3	0,16
TİVA	0±0	0,2±0,4	0,08
<u>AHM</u>			
SEVO	%0	%0	
DES	%0	%0	
TİVA	%0	%0	

4 .4. Lökosit –Subgruplarının Sayı ve Morfolojisi

-Sevofluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki lökosit düzeyi 7780 ± 2370 iken postoperatif dönemdeki lökosit düzeyinin anlamlı düzeyde artış göstererek 8388 ± 2554 olduğu görüldü ($P<0.05$).

-Desfluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki lökosit düzeyi 6997 ± 1350 iken postoperatif dönemdeki lökosit düzeyinin anlamlı düzeyde artış göstererek 7342 ± 1340 olduğu görüldü ($P<0.05$).

-TİVA grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki lökosit düzeyi 6240 ± 1115 iken postoperatif dönemdeki lökosit düzeyinin anlamlı düzeyde artış göstererek 6773 ± 970 olduğu görüldü ($P<0.05$).

-Sevofluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki nötrofil düzeyi 5107 ± 2207 iken postoperatif dönemdeki nötrofil düzeyi 5327 ± 2420 olduğu görüldü ($P>0.05$).

-Desfluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki nötrofil düzeyi 4315 ± 1006 iken postoperatif dönemdeki nötrofil düzeyi 4399 ± 1020 olduğu görüldü ($P>0.05$).

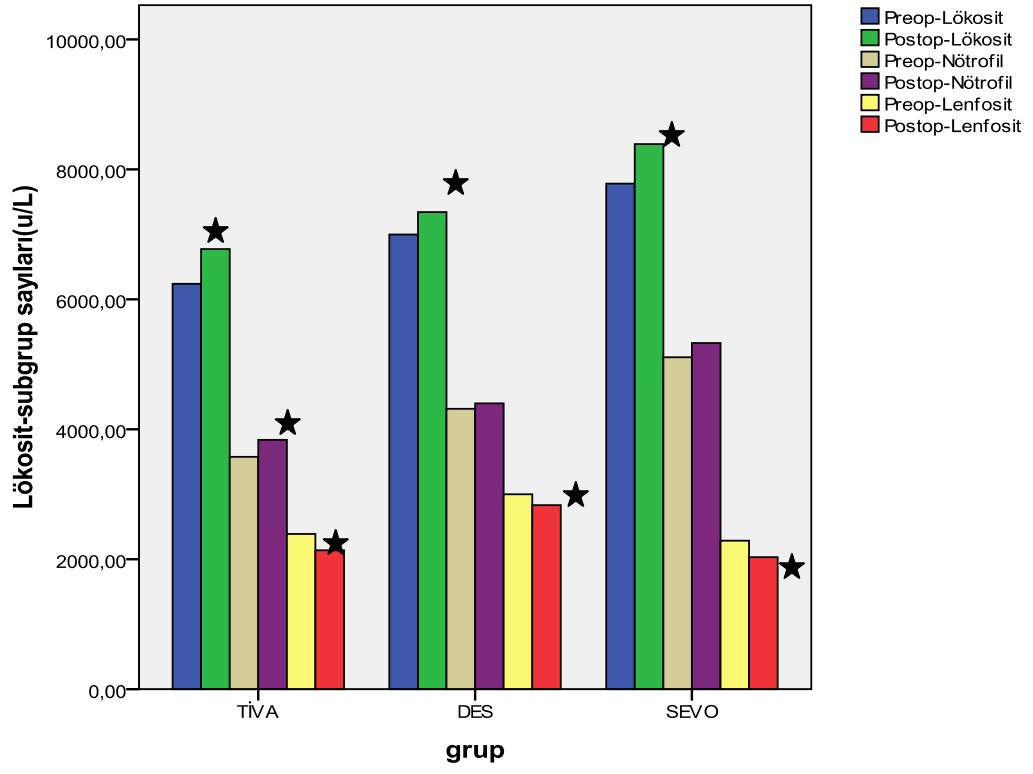
-TİVA grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki nötrofil düzeyi 3575 ± 802 iken postoperatif dönemdeki nötrofil düzeyi 3837 ± 713 olduğu görüldü ($P>0.05$).

-Sevofluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki lenfosit düzeyi 2285 ± 575 iken postoperatif dönemdeki lenfosit düzeyi 2031 ± 705 olduğu görüldü ($P<0.05$).

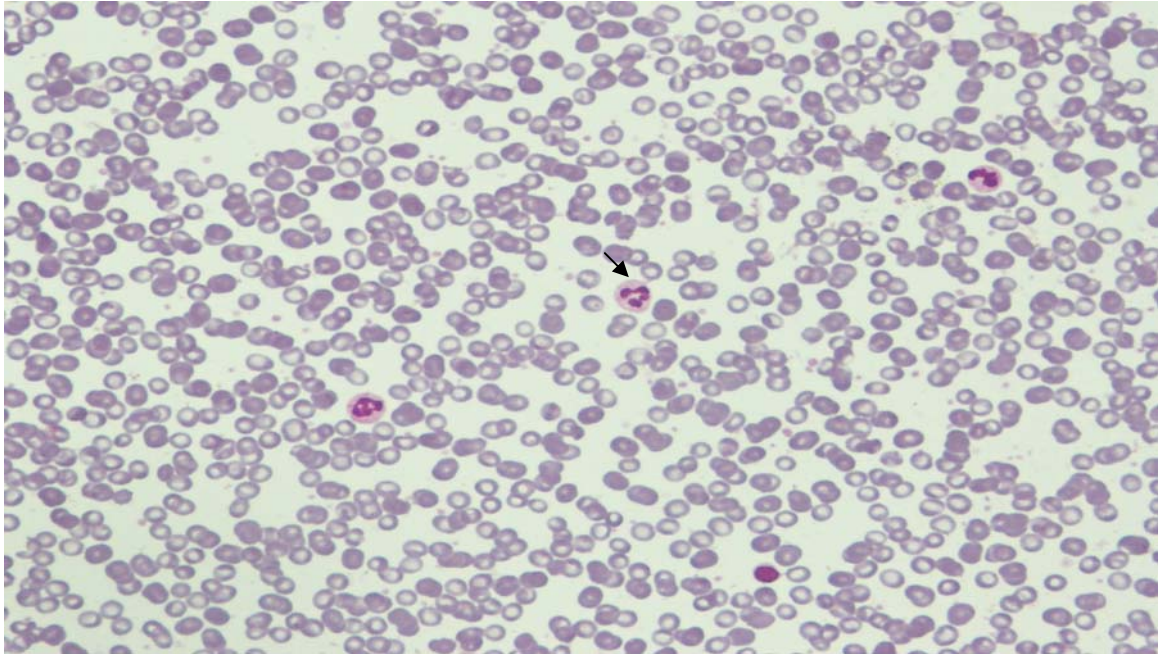
-Desfluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki lenfosit düzeyi 3000 ± 648 iken postoperatif dönemdeki lenfosit düzeyi 2832 ± 761 olduğu görüldü ($P<0.05$).

-TİVA grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki lenfosit düzeyi 2390 ± 285 iken postoperatif dönemdeki lenfosit düzeyi 2137 ± 415 olduğu görüldü ($P<0.05$).

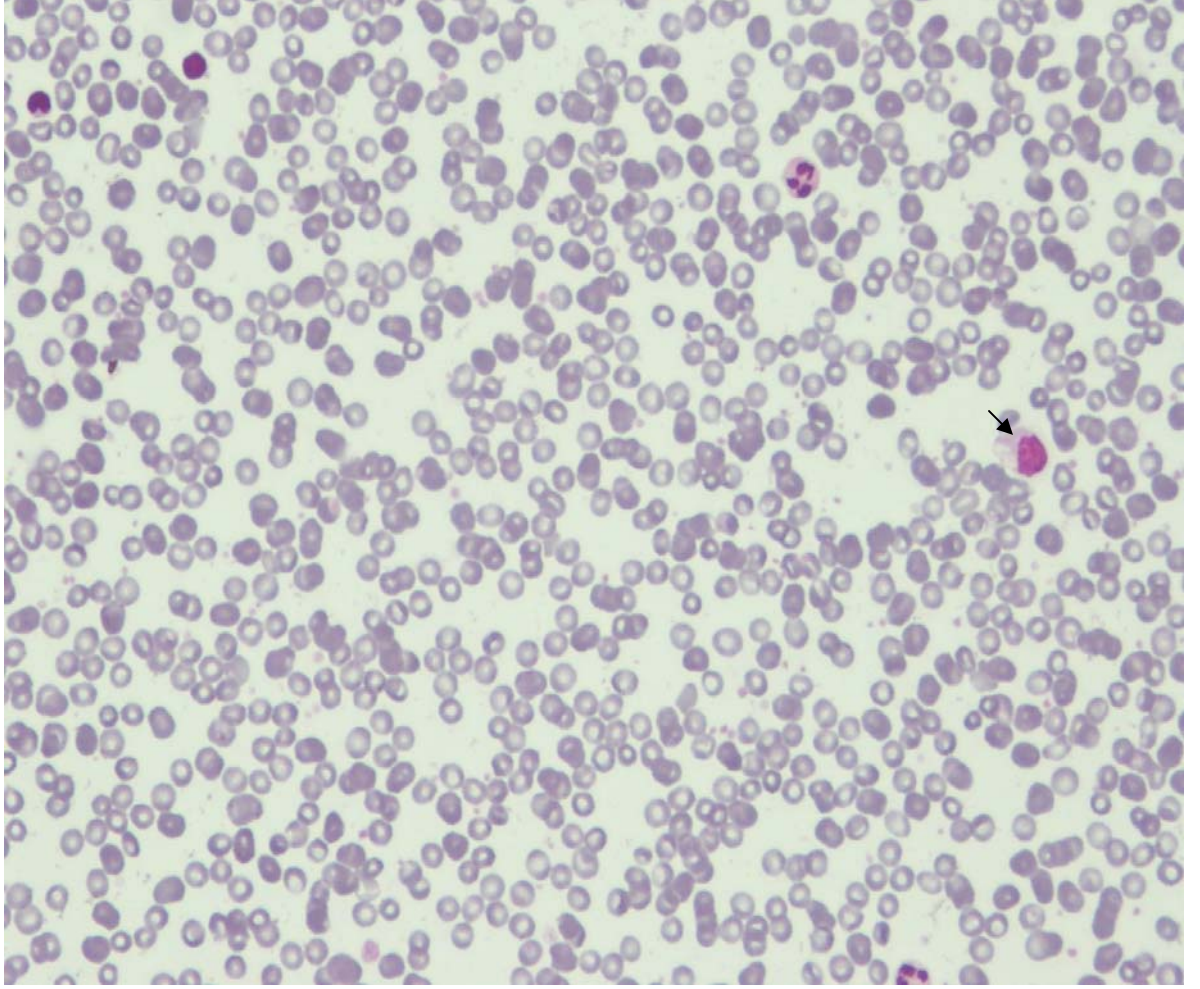
-Sevofluran, Desfluran ve TİVA gruplarında preoperatif ve postoperatif dönemdeki periferik yaymaların ışık mikroskopu ile yapılan incelemelerinde lökosit ve subgruplarında anormal hücre morfolojisine rastlanmadı.



Şekil 3: Gruplardaki pre-op ve post-op lökosit subgrupları düzeyleri



Şekil 4: Sevofluran pre-op nötrofil ↘



Şekil 5: Desfluran grubu pre-op lenfosit ↘

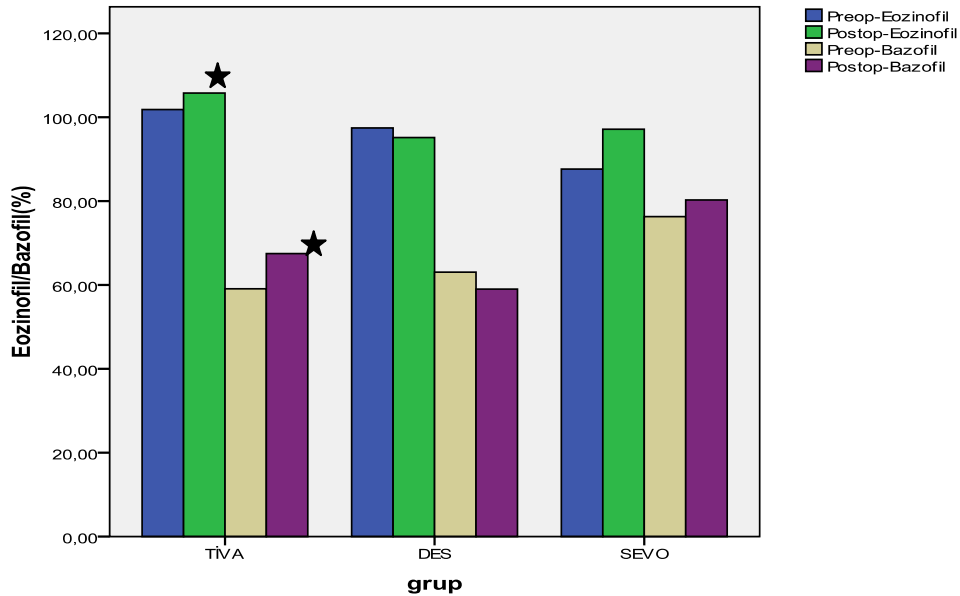
Tablo 7: Lökosit –Subgruplarının Sayıları ve Morfolojisi

	PREOP	POSTOP	P
<u>LÖKOSİT</u>			
SEVO	7780±2370	8388±2554	0,01
DES	6997±1350	7342±1340	0,04
TİVA	6240±1115	6773±970	0,03
<u>NÖTROFİL(%)</u>			
SEVO	5107±2207	5327±2420	0,06
DES	4315±1006	4399±1020	0,06
TİVA	3575±802	3837±713	0,04
<u>LENFOSİT(%)</u>			
SEVO	2285±575	2031±705	0,00
DES	3000±648	2832±761	0,04
TİVA	2390±285	2137±415	0,02
<u>AHM</u>			
SEVO	%0	%0	
DES	%0	%0	
TİVA	%0	%0	

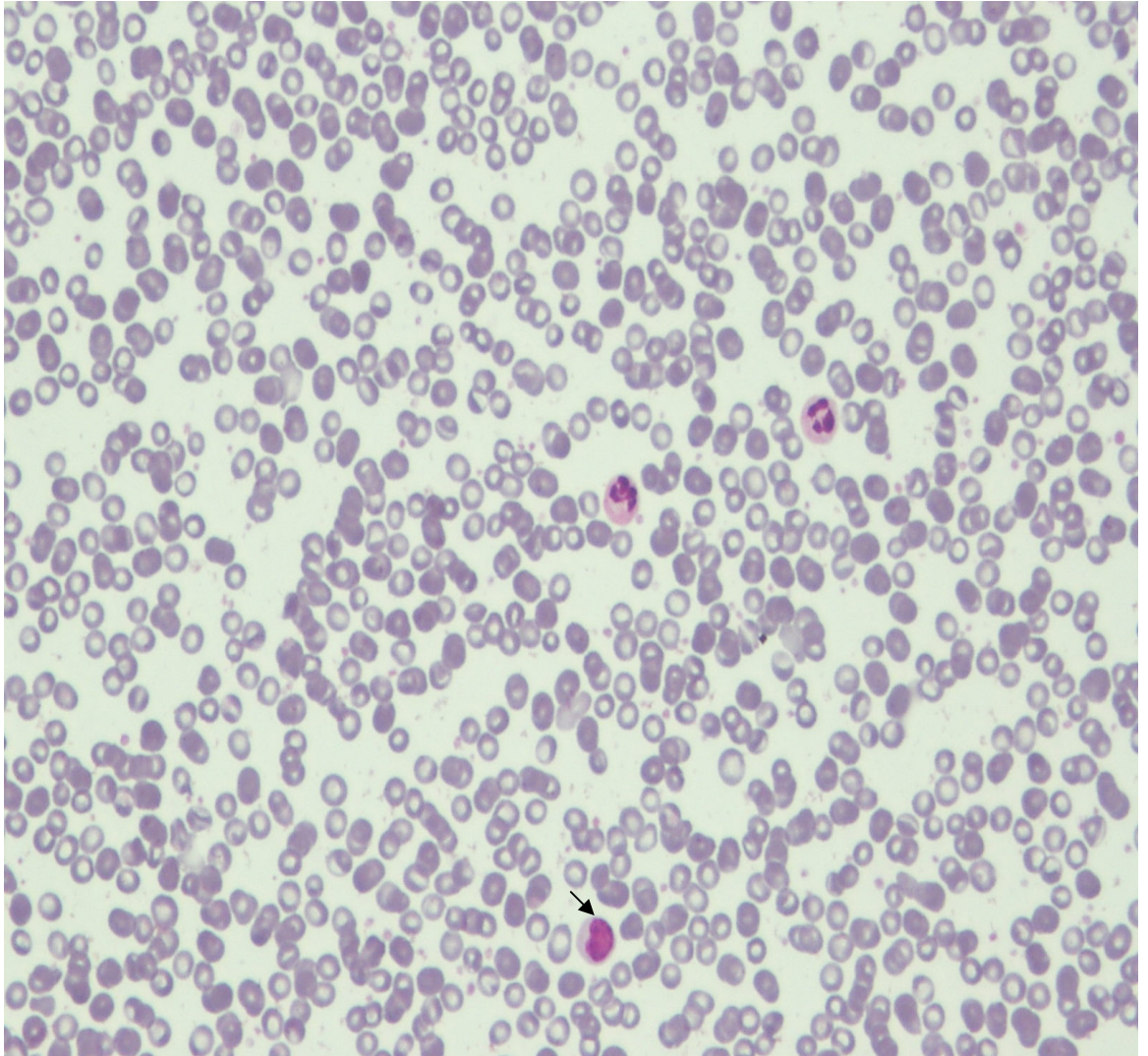
- Sevofluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki eozinofil sayısı 87±52 10³/uL iken postoperatif dönemdeki eozinofil sayısı artarak 97±49 10³/uL olduğu görüldü (P>0.05).

- Desfluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki eozinofil sayısı 97±19 iken postoperatif dönemdeki eozinofil sayısı azalarak 95±15 10³/uL olduğu görüldü (P>0.05).

- TİVA grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki eozinofil sayısı 101 ± 30 $10^3/uL$ iken postoperatif dönemdeki eozinofil sayısı artarak 105 ± 32 $10^3/uL$ olduğu görüldü ($P < 0.05$).
- Sevofluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki bazofil sayısı 76 ± 79 $10^3/uL$ iken postoperatif dönemdeki bazofil sayısı 80 ± 84 $10^3/uL$ olduğu görüldü ($P > 0.05$).
- Desfluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki bazofil sayısı 63 ± 15 $10^3/uL$ iken postoperatif dönemdeki bazofil sayısı 59 ± 16 olduğu görüldü ($P > 0.05$).
- TİVA grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki bazofil sayısı 59 ± 15 $10^3/uL$ iken postoperatif dönemdeki bazofil sayısı 67 ± 10 $10^3/uL$ olduğu görüldü ($P < 0.05$).
- Sevofluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki monosit sayısı 494 ± 127 $10^3/uL$ iken postoperatif dönemdeki monosit sayısı 527 ± 136 $10^3/uL$ olduğu görüldü ($P > 0.05$).
- Desfluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki monosit sayısı 467 ± 128 $10^3/uL$ iken postoperatif dönemdeki monosit sayısı 448 ± 150 $10^3/uL$ olduğu görüldü ($P > 0.05$).
- TİVA grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki monosit sayısı 472 ± 115 $10^3/uL$ iken postoperatif dönemdeki monosit sayısı 446 ± 117 $10^3/uL$ olduğu görüldü ($P < 0.05$).



Şekil 6: Lökosit –Subgruplarının Sayıları



Şekil 7: Desfluran grubu post-op lenfosit ➤

Tablo 8: Lökosit subgrupları sayıları ve morfolojisi

	PREOP	POSTOP	
<u>EOZİNOFİL(10³/uL</u>			
SEVO	87±52	97±49	0,28
DES	97±19	95±15	0,37
TIVA	101±30	105±32	0,02
<u>BAZOFİL(10³/uL</u>			
SEVO	76±79	80±84	0,58
DES	63±15	59±16	0,18
TIVA	59±15	67±10	0,02
<u>MONOSİT(10³/uL</u>			
SEVO	494±127	527±136	0,17
DES	467±128	448±150	0,70
TIVA	472±115	446±117	0,34
<u>AHM</u>			
SEVO	%0	%0	
DES	%0	%0	
TIVA	%0	%0	

4.5. Eritrosit Sayı ve Morfolojisi

- Sevofluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki ortalama MCV(mean corpuscular volume) düzeyi 82±6 fL iken postoperatif dönemdeki MCV(mean corpuscular volume) düzeyi azalarak 81±6 fL olduğu görüldü (P>0.05).

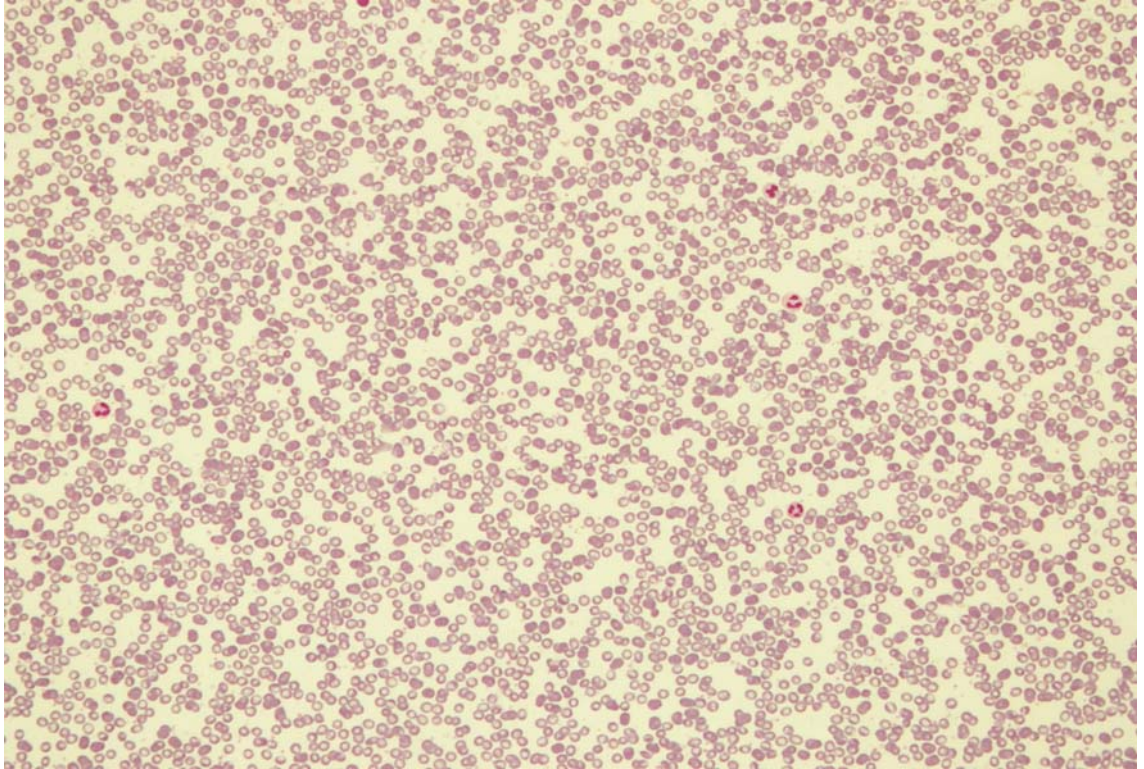
-Desfluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki ortalama MCV(mean corpuscular volume) düzeyi 82 ± 4 fL iken postoperatif dönemdeki ortalama MCV(mean corpuscular volume) düzeyi artarak 83 ± 4 fL olduğu görüldü ($P>0.05$).

-TİVA grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki ortalama MCV(meacorpuscular volume) düzeyi 80 ± 6 fL iken postoperatif dönemdeki ortalama MCV(mean corpuscular volume) düzeyi 79 ± 8 fL olduğu görüldü ($P>0.05$).

-Sevofluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki MCH(meacorpuscular hemoglobin) düzeyi 28 ± 2 pg iken postoperatif dönemdeki MCH(mean corpuscular hemoglobin) düzeyinin değişmediği 28 ± 2 pg olduğu görüldü ($P>0.05$).

-Desfluran grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki ortalama MCH (meacorpuscular hemoglobin) düzeyi 28 ± 1 pg iken postoperatif dönemdeki ortalama MCH (mean corpuscular hemoglobin) düzeyi artarak 29 ± 1 pg olduğu görüldü ($P>0.05$).

-TİVA grubundaki hastaların preoperatif dönemdeki MCH (mean corpuscular hemoglobin) düzeyi 27 ± 2 pg iken postoperatif dönemdeki MCH(mean corpuscular hemoglobin) düzeyi artarak 28 ± 2 pg olduğu görüldü ($P>0.05$).



Şekil 8: TİVA grubu post-op periferik yayma görüntüsü

Tablo 9: Eritrositlerin MCV, MCH, MCHC, RBC Düzeyleri ve Morfolojisi

	PREOP	POSTOP	P
<u>MCV(fL)</u>			
SEVO	82±6	81±6	0,56
DES	82±4	83±4	0,56
TİVA	80±6	79±8	0,52
<u>MCH(pg)</u>			
SEVO	28±2	28±2	0,54
DES	28±1	29±1	0,20
TİVA	27±2	28±2	0,26
<u>MCHC(g/dL)</u>			
SEVO	34±1	33±1	0,36
DES	33±1	33±1	0,31
TİVA	32±1	33±1	0,25
<u>RBC(10⁶/uL)</u>			
SEVO	4,6±0,5	4,6±0,4	0,65
DES	4,3±0,4	4,2±0,5	0,78
TİVA	4,3±0,2	4,4±0,4	0,36
<u>AHM</u>			
SEVO	%0	%0	
DES	%0	%0	
TİVA	%0	%0	

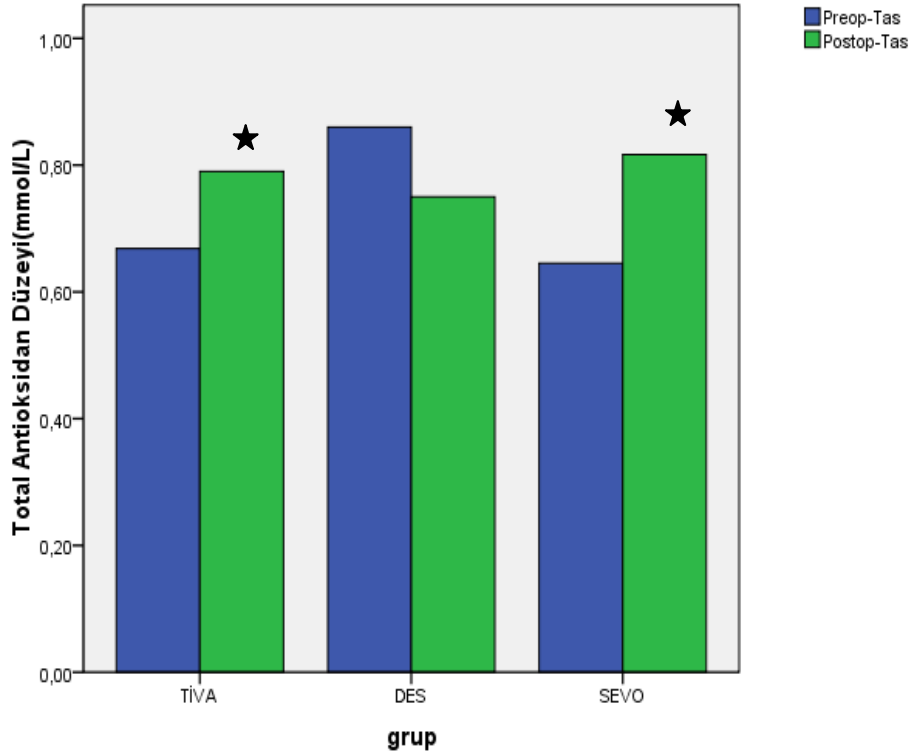
AHM: Anormal hücre morfolojisi

4.6.Oksidan/Antioksidan Sisteme Etkileri

-Sevofluran grubunda preoperatif dönemdeki total antioksidan kapasitesi $0,6\pm0,1$ mmol/L iken postoperatif dönemdeki total antioksidan kapasitesi $0,8\pm0,2$ mmol/L olarak görüldü. Sevofluranın total antioksidan kapasiteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı görüldü ($P<0,05$).

-Desfluran grubunda preoperatif dönemdeki total antioksidan kapasitesi $0,8\pm0,2$ mmol/L iken postoperatif dönemdeki total antioksidan kapasitesi $0,7\pm0,2$ mmol/L olarak görüldü. Desfluranın total antioksidan kapasiteyi anlamlı olarak etkilemediği anlaşıldı ($P>0,05$).

-TİVA grubunda preoperatif dönemdeki total antioksidan kapasitesi $0,6\pm0,1$ mmol/L iken postoperatif dönemdeki total antioksidan kapasitesi $0,7\pm0,1$ mmol/L olarak görüldü. TİVA'nın total antioksidan kapasiteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı görüldü ($P<0,05$).

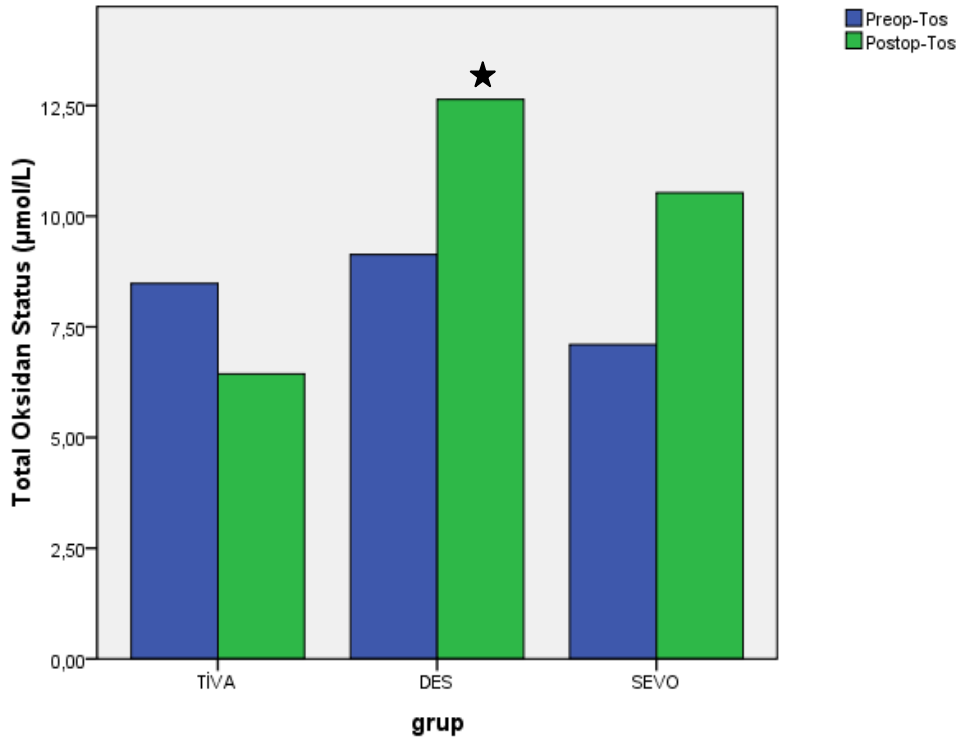


Şekil 9: Gruplardaki preop ve postop Total Antioksidan Status düzeyleri

-Sevofluran grubunda preoperatif dönemdeki total oksidan kapasitesi $7,1 \pm 4,5$ $\mu\text{mol/L}$ iken postoperatif dönemdeki total oksidan kapasitesi $10,5 \pm 6,4$ $\mu\text{mol/L}$ olarak görüldü. Sevofluranın total oksidan kapasiteyi artırdığı ancak istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği anlaşıldı ($P > 0,05$).

-Desfluran grubunda ki preoperatif dönemdeki total oksidan kapasite $9,1 \pm 4,6$ $\mu\text{mol/L}$ iken postoperatif dönemdeki total oksidan kapasitesi $12,6 \pm 4,1$ $\mu\text{mol/L}$ olarak görüldü. Desfluranın total oksidan kapasiteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı görüldü ($P < 0,05$).

-TİVA grubunda ki preoperatif dönemdeki total oksidan kapasite $7,1 \pm 4,5$ $\mu\text{mol/L}$ iken postoperatif dönemdeki total oksidan kapasite $10,5 \pm 6,4$ $\mu\text{mol/L}$ olarak görüldü. TİVA'nın total oksidan kapasiteyi artırdığı ancak istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği anlaşıldı ($P > 0,05$).

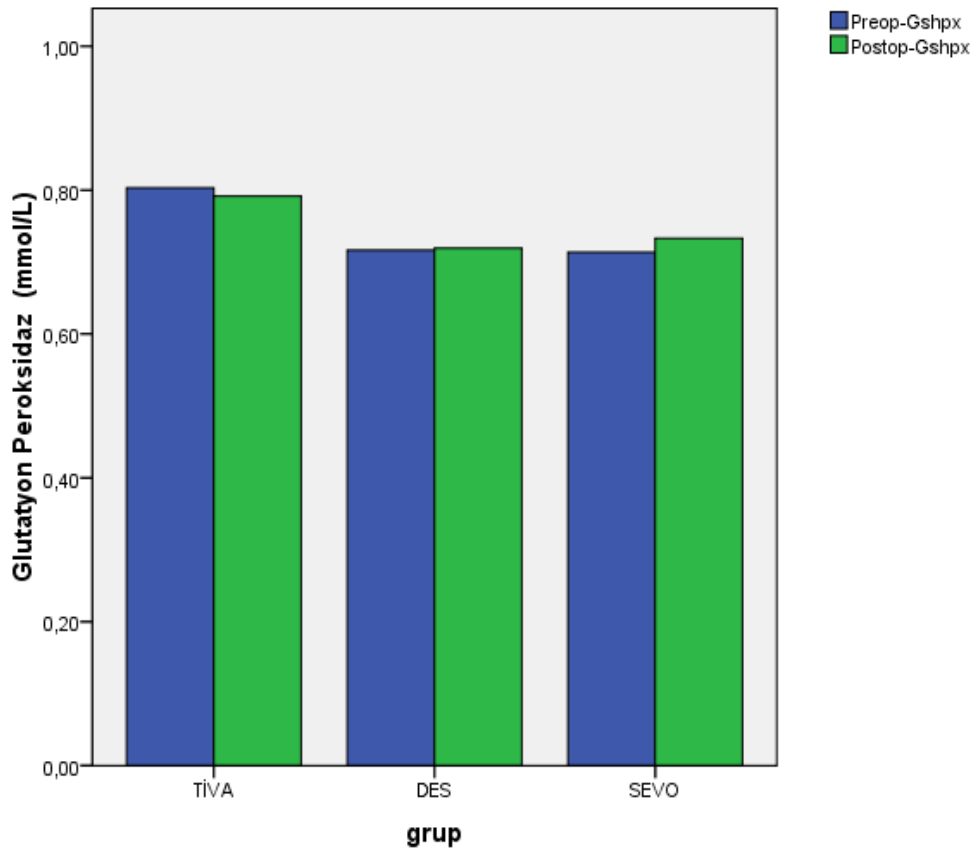


Şekil 10: Gruplardaki preop ve postop Total Oksidan Status düzeyleri

-Sevofluran grubunda preoperatif dönemdeki glutatyon peroksidaz düzeyi $0,7\pm 0$ mmol/L iken postoperatif dönemdeki glutatyon peroksidaz düzeyi $0,7\pm 1$ mmol/L olarak görüldü. Sevofluranın glutatyon peroksidaz düzeyini istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği anlaşıldı ($P>0,05$).

-Desfluran grubunda preoperatif dönemdeki glutatyon peroksidaz düzeyi $0,7\pm 1$ mmol/L iken postoperatif dönemdeki glutatyon peroksidaz düzeyi $0,7\pm 1$ mmol/L olarak görüldü. Desfluranın glutatyon peroksidaz düzeyini istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği anlaşıldı ($P>0,05$).

-TİVA grubunda preoperatif dönemdeki glutatyon peroksidaz düzeyi $0,8\pm 1$ mmol/L iken postoperatif dönemdeki glutatyon peroksidaz düzeyi $0,7\pm 1$ mmol/L olarak görüldü. TİVA grubunun glutatyon peroksidaz düzeyini azalttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği anlaşıldı ($P>0,05$).



Şekil 11: Grublardaki preop ve postop glutatyon peroksidaz düzeyleri

Tablo 10: Hastaların TAS, TOS ve GSH-PX Düzeyleri

	PREOP	POSTOP	P
<u>TAS</u>(mmol/L)			
SEVO	0,6±0,1	0,8±0,2	0,02
DES	0,8±0,2	0,7±0,2	0,24
TİVA	0,6±0,1	0,7±0,1	0,04
<u>TOS</u>(µmol/L)			
SEVO	7,1±4,5	10,5±6,4	0,07
DES	9,1 ±4,6	12,6±4,1	0,03
TİVA	8,4±6,3	6,4±4,2	0,10
<u>GSH-PX</u>(mmol/L)			
SEVO	0,7±0	0,7±0,1	0,42
DES	0,7±0,1	0,7±0,1	0,89
TİVA	0,8±0,1	0,7±0,1	0,79

5-TARTIŞMA

Yaptığımız çalışma ile sevofluran ve propofolün antioksidan özelliği olduğunu, desfluranın oksidatif stresi artırdığını ayrıca genel anestezi amacıyla kullanılan propofol, desfluran ve sevofluranın lökosit sayısını artırdığını, lenfosit sayısını azalttığını, propofolün ise ek olarak kimyasal yapısından kaynaklandığını düşündüğümüz eozinofil ve bazofil sayısını artırdığını gördük.

Genel anestezi uygulamalarında amaç, anesteziyi etkin bir şekilde oluştururken organizmaya zarar verecek koşulları en alt düzeye çekmek olmalıdır.

Bu amaca uygun anestezi madde, kimyasal olarak saf ve stabil olmalı, etkisi hızlı başlayıp hızlı sonlanmalı, uygulama sırasında ve sonrasında yaşamsal fonksiyonlar üzerinde istenmeyen etki oluşturmamalıdır.⁶⁵

Oysa genel anestezide kullanılmakta olan anestezi maddeler ve anestezi süresi, cerrahi travmanın oluşturduğu stresle birlikte, vücudun immünolojik ve antioksidan savunma sistemlerini bozan önemli faktörlerdendir.⁶⁶

Genel anestezide ve cerrahiye maruz kalan hastalarda her iki uygulamanın da immün depresyon oluşturduğu ve buna bağlı olarak lökosit dağılımını etkilediği ortaya konulmuştur.⁶⁷

Çalışmamızda sevofluran desfluran ve propofol ile yapılan total intravenöz anestezinin preoperatif ve postoperatif dönemdeki kan hücrelerinin sayıları değerlendirildi. Aynı zamanda da hastalardan alınan kan ile periferik kan yayması yapılarak ışık mikroskopunda kan hücrelerinin morfolojileri değerlendirildi.

Nakagawara M at all. Yaptıkları çalışmada genel anestezinin lökosit fonksiyon bozuklukları oluşturarak subgruplarının dağılımında değişiklikler oluşturup lökosit sayısını etkilediğini belirtmişlerdir.⁶⁸

Adams DH at all yaptıkları çalışmada T ve B lenfositlerin sayısının azaldığını, natural killer hücre aktivitesinin azaldığını, nötrofil ve monositlerin kemotaktik, fagositik ve mikrobisidal aktivitesi ile nötrofillerin oksidatif yanıtında depresyon olduğunu ortaya koymuşlar.⁶⁹ Salo M'nin yaptığı çalışmada anestezi ve cerrahi sonrası gelişen immün cevabın lenfopeni, nötrofil sayısında artış ve fonksiyonlarında bozulma olduğunu belirtmiş.⁷⁰

Bizim çalışmamızda da sevofluran, desfluran grubunda lökosit sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını, nötrofil sayısının ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da arttığını gördük. Sevofluran, ve desfluranın lenfosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya sebep olduğunu gördük.

Heine j at all in vivo ve invitro olarak intravenöz anesteziplerinde nötrofil fonksiyon ve sayılarını etkilediklerini göstermişler.⁷¹

Pirttikangas at all yaptıkları çalışmada özellikle propofol infüzyonuyla yapılan total intravenöz anestezide nötrofil, lenfosit ve monosit dağılımı değişmekte ve immün cevap etkilendiğini ortaya koymuşlardır.⁷²

Çalışmamızda ayrıca lökosit subgruplarının postoperatif ve preoperatif dönemdeki sayıları ve morfolojik görüntüleri de değerlendirildi. Sevofluran ve desfluran grubunda postoperatif ve preoperatif dönem arasında eozinofil, bazofil ve monosit sayıları arasında farklılık görülse de istatistiksel açıdan anlamlı değildi. TİVA grubunda ise postoperatif dönemde preoperatif döneme göre monosit sayısı değişmezken, eozinofil ve bazofil sayısı anlamlı düzeyde artmıştı. Bu durum propofolun alerjik kimyasal yapısıyla ilgili olabilir. 3 gruptaki hastaların periferik kan yaymasında preoperatif ve postoperatif dönemde anormal morfolojik yapıda lökosit-subgrup hücrelerine rastlanmadı. Çalışmamızdaki TİVA grubunda lökosit sayısının ve nötrofil sayısının postoperatif dönemde preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını, lenfosit sayısının ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığını gördük.

İ Varlık Doğan ve ark invitro ortamda izofluran, sevofluran ve propofol anestezisinin platelet fonksiyonları, agregasyonları ve sayılarını incelemişler. Platelet sayısının değişmediği ancak sevofluran ve propofol grubunda intraoperatif ve erken postoperatif dönemde platelet agregasyonu oluşturduğunu ortaya koymuşlar.⁷³

Çalışmamızda plateletlerin sayıları, mean platelet volume (MPV) değerleri ve periferik kan yaymasında trombositlerin kümelenme durumlarını değerlendirdik. Sevofluran ve desfluran grubundaki hastaların postoperatif dönemdeki plateletlerin sayıları, MPV değerleri ve kümelenme durumları arasında istatistiksel olarak preoperatif döneme göre farklılık görülmedi. D.Mendez ve ark yaptıkları çalışmada propofol anestezisinin platelet agregasyonu yaptığını belirtmişler.⁷⁴

Çalışmamızda TİVA grubundaki hastaların postoperatif dönemdeki plateletlerin sayıları, MPV değerleri ve kümelenme durumları arasında istatistiksel olarak preoperatif döneme göre farklılık görülmedi.

Yaptığımız çalışmada hastaların preoperatif ve postoperatif dönemdeki MCV, MCH, MCHC ve RBC değerleri karşılaştırıldı ve anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Genel anestezi immünolojik savunma mekanizmalarını bozarken alveolar makrofajlarda da inflamatuvar reaksiyonu indükler. Lökosit üretimini kapsayan jeneralize inflamatuvar reaksiyonlar inflamasyon mediatörleri ile serbest oksijen radikallerini ortama salarlar. Serbest radikallerin neden olduğu membran hasarı genel

anestezi esnasında lipit peroksidasyon ürünlerinin görülmesiyle belirlenir.⁷⁵ Anestezi de kullanılan çeşitli ilaçların da oksidan-antioksidan sisteme etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmaktadır. Ama inhalasyon anesteziklerinden desfluranın antioksidan sistem üzerine etkileri henüz yeterince çalışılmamıştır.

Oksidatif stres içerisinde olan hastalarda kullanılacak inhalasyon ajanı ile etkileşimlerinin bilinmesi klinik önem taşır.⁷⁶ Zeynep baysal ve ark. genel anestezi altında laporoskopik cerrahi geçirecek pediatrik hastalarda total oksidatif status ve antioksidatif status düzeyini incelemişler ve sonuçta ve inhalasyon anesteziklerinin laporoskopinin oluşturduğu cerrahi stresle birlikte total oksidan kapasiteyi artırırken, total antioksidan kapasiteyi azalttığını ortaya koymuşlar.⁷⁷

Son yıllarda antioksidan sistem üzerine pek çok araştırma yapılmış; bu çalışmalarda antioksidan sistemin hasta mortalite ve morbiditesi üzerine major etkileri olduğu saptanmıştır.⁷⁸ Antioksidan sistemler normalde bir bütünlük içinde çalışarak, hücreyi serbest oksijen radikallerinin toksik etkilerine karşı korurlar. Bunu, organizmadaki oksidan ve antioksidan sistemleri denge halinde tutarak sağlarlar. Bu dengenin oksidan kapasite lehine bozulduğu durumlarda, lökositler tarafından inflamatuvar mediatörler ve serbest oksijen radikalleri üretilir. Bunlar da hücre membranında lipid peroksidasyonu oluşturarak DNA hasarına ve hastalıkların ortaya çıkmasına neden olurlar.⁷⁹

Biz bu çalışmada desfluran, sevofluran ve propofolle yapılan TİVA yönteminden oluşan 3 grup oluşturduk. Her grup için ameliyat öncesinde ve sonrasında hastaların total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite, glutatyon peroksidaz düzeylerini değerlendirdik. Ameliyat öncesindeki değerleri bazal değerler kabul ettik. Her grubun kendi içerisinde ameliyat sonrasındaki ve öncesindeki Total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite ve glutatyon peroksidaz düzeylerini karşılaştırdık. Desfluran grubunda oksidatif stresi gösteren total oksidan kapasitenin istatistiksel olarak arttığını buna karşılık total antioksidan kapasitenin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaldığını azaldığını gördük.

Sevofluran grubunda ise ameliyat öncesi değerlere göre oksidatif stresin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da arttığını buna karşılık antioksidan kapasitenin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını gördük. Beyazit dikmen ve ark. Sevofluranın kobay karaciğerinde enzimatik antioksidan savunma sistemine etkisine bakmışlar ve

sevofluranın enzimatik antioksidan savunma sisteminde bir yetersizlik olmadan lipid peroksidasyonunda artışa neden olduğunu göstermişler.⁸⁰ Allouchiche ve arkadaşları, domuzlar üzerinde oksidatif durumu belirlemek amacıyla propofol (8 mg/kg/saat), desfluran (% 10) ve sevofluranı (% 2.5) karşılaştırmışlardır.

Anestezik ajanlara ortalama 120 dakika maruz bırakılan domuzlarda; propofolün hem bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında hem de dolaşımda glutatyon peroksidaz düzeylerinde (GSH-Px) anlamlı artışlar yaptığı, Buna karşın desfluranın BAL sıvısı ile dolaşımda GSH-Px üzerinde anlamlı azalma yaptığı görülmüştür. Sevofluranlı grupta ise hem BAL sıvısında hem de dolaşımda GSH-Px seviyelerinde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Desfluran anestezisi ile oluşan bu oksidatif stresin, alveolar makrofajlarda proenflamatuar sitokinlerin aşırı artışı ile ilgili olabileceğini ifade edilmektedir.⁸¹ Sıvacı ve ark. laparoskopik cerrahi uygulanacak hastalarda sevofluran veya desfluran kullanmışlar ve bu iki ajanın serbest radikal oluşturmak yoluyla yaptığı sitotoksik etkiyi gözlemişlerdir. Desfluranın oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaları olumsuz yönde değiştirdiğini, desfluran azot karışımı kullanıldığında bu etkinin daha da arttığını belirtmişlerdir.⁸² Sıvacı ve ark. desfluranın serum GSH düzeylerini azalttığını belirtmişlerdir ancak biz ne desfluranın ne de propofolün serum GSH düzeylerine herhangi bir etkisini saptamadık.⁸²

Propofol; E vitaminine benzer şekilde eritrosit membran akışkanlığını artırarak hemolizi önlediği ve antioksidan aktivite gösterdiği saptanmıştır. Propofol eritrositleri oksidatif ve fiziksel stresten korumaktadır. Askorbik asit ile bu etkinin belirginleştiği görülmüştür. Ters olarak volatil anestezikler eritrosit membran akışkanlığını azaltarak hemolizi indüklemişlerdir.⁸³

Çalışmamızda propofolle yapılan TIVA grubunda ise oksidatif stresin ameliyat sonrasında ameliyat öncesi değerlere göre anlamlı düzeyde olmasa da azaldığını aynı zamanda da antioksidan kapasitenin ameliyat sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını gördük.

Her 3 grupta da glutatyon peroksidaz düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik gözlenmedi. TIVA grubunda postoperatif dönemde bir miktar azaldığı, sevofluran grubunda postoperatif dönemde bir miktar arttığı gözlenirken desfluran grubunda değişiklik gözlenmedi.

Çalışmamızda hem sevofluran hem de propofolle TIVA anestezisinde ameliyat öncesi değerlere göre ameliyat sonrasında TAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. İki gazın kendi arasındaki karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak; Yaptığımız bu çalışma bize çeşitli nedenlerle genel anestezi alması gereken, oksidatif stres altındaki olgularda humoral savunma sisteminin önemli bir kaskadı olan antioksidan sistemin en az zarar göreceği ve immün sistemin en az etkileneceği ajanın tercih edilmesi açısından fikir vermektedir. Genel anestezi alacak hastaların immün durumları ile oksidan/antioksidan sistem arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SONUÇLAR

Bu çalışma ile sevofluran ve propofol ile yapılan genel anestezinin postoperatif dönemde preoperatif döneme göre kandaki total antioksidan düzeyini artırdığı, desfluranın ise oksidatif stresin seviyesini yükselttiğini gördük. Ayrıca genel anestezi amacıyla kullanılan propofol, desfluran ve sevofluranın postoperatif dönemde preoperatif döneme göre lökosit sayısını artırdığını, lenfosit sayısını azalttığını, propofolün ise ek olarak eozinofil ve bazofil sayısını artırdığını gördük.

KAYNAKLAR

1-Çiçekçi F, Reisli R, Toy H, Sarkılar G, Otelcioğlu Ş. Propofol, Desfluran Ve Sevofluran Anesteziinin Bronkoalveolar Lavaj Hücreleri Üzerine Etkisi. Anestezi Dergisi 2005; 13 (3) : 165 – 168

2-Durak I,Güven T, Birey M, at al.halothane hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in guinea pigs;the effects of vitamin E. Can J Anaesth 1996;43:741-8

3-Sevorane ürün monografisi. Logos yayıncılık 1996:3

4-Eger EI, II: New inhaled anesthetics, Anesthesiology. 1994; 80(4): 906-922,

5-Patel S, Goa KL: Sevoflurane, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in General Anaesthesia, Drugs. 1996; 51(4): 658-700,

6-Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI 2nd: Comparision of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans, Anesth Analg. 1991;72(3): 316-24

7-Sevofluran Kompendiyum Deomed Medikal Yayıncılık. Biyotransformasyon ve Eliminasyon sayfa 18, Ekim 2001-İstanbul

8-Gibson GG, Skett P: Introduction to drug metabolism. NY: Champan and Hall, P:113-141, 1986

9-Young CJ, Apfelbaum JL: Adult clinical experience with sevoflurane and pharmaco-economic aspects, Acta Anaesth Belg. 1996;47(1): 29-42

10-Inomata S, Watanabe S, Taguchi M, Okada M:End tidal sevoflurane concentration for trakeal intubation and Minimum alveolar concentration in peadiatric patients, Anesthesiology. 1994;80(1):93-6

11- NJH davies, JN Cashman Lee's Synopsis Of Anesthesia 13.baskı. 137. Sayfa
Güneş tıp kitapevi, İstanbul

12- Elar Z. İnhalasyon anestezi. Klinik Anestezi El Kitabı. S:128-138. 3.Baskı.
İstanbul:Logas Yayıncılık 1999

13- Shimidzu T, Abe K, Kinouchi K,Yoshiya I: Arterial oxygenation during one lung
ventilation. Can J Anesth.1997;44(11): 1162-6

14-Ishibe Y, Gui X, at all: Effects of sevoflurane on hypoxic pulmonary
vasoconstriction in the perfused rabbit lung, Anesthesiology. 1993;79(6):1348-1353

15-Green WB Jr: The ventilatory effects of sevoflurane, Anesth Analg.
1995; 81(6suppl):23-6

16-Frink EJ Jr: The Hepatic effects of sevoflurane. Anesth Analg. 1995; 81(6 suppl):
46-50

17-Eger II.E., Koblin DD, Bowland T.et al: Nephrotoxicity of sevoflurane versus
desflurane anesthesia volunteers. Anesth Analg. 1997; jan 84(1):160-8

18-Baum J.A. (2002;204-206). Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı
sistemle anestezi kuram ve uygulama. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. (Orijinal
Basım Tarihi 2000).

19-Artur AA, Lam AM, Johnson JO, Sperry RJ: Intracranial pressure middle cerebral
artery flow velocity and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical
patients receiving sevoflurane or isoflurane, Anesth Analg. 1997; Sep 85(3): 587-
592

20-Robert K.stoelting. Ronald D. Miller Temel Anestezi İnhalasyon Anestezikleri s:93, güneş tıp kitapevi, istanbul

21-Morita T, Tsukagoshi H, Sugaya T at all: The effects of sevoflurane are similar to those of isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium, Br J Anaesth. 1994;72(4):465- 7

22-Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ: Sevoflurane: A new inhalational anesthetic agent. Anesth Analg. 1975;54(6):758-66

23-Shulman M, Braverman B, Ivankovich AD: Sevoflurane triggers malignant hypertermia in swine, Anesthesiology. 1981;54(3): 259-260

24-Thomas J, Ebert and Phillip G, Schmid III: Clin Anesth. (Eds) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK ,4thed. Lippincott Williams& Wilkins,Philiadelphia, p 377-417, 2001.

25-Eger El II: Desflurane(Suprane). A Compendium And Reference. Physical properties. The Health Publishing Group, Inc.Rutherford 1993: 6-9.

26-Fröba G: Alternatives to nitrouos oxide-desflurane Anasthesiol Intensiv Med Notfalimed Schmerzther 2001; Oct 36(10): 646-648.

27-Behne M, Wilke HJ, Lischke V: Recovery and pharmacokinetic parameters of deflurane, sevoflurane and isaflurane in patients undergoing urologic procedures. J Clin Anesth 1999; 11 (6): 460-5

28-Tsai SK, Lee C, Kuan WF, Chen BJ: Recovery of cognitive functions af ter anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. Br J Anaesth 1992; 69(3): 255-8

- 29-Smilely RM, Ornstein E, Pantuck EJ, Pantuck CB, Matteo RS: Metabolism of desflurane and isoflurane to fluoride ion in surgical patients. *Can J Anaesth.* 1991; 38(8): 965-968.
- 30-Eger EI 2nd. New Inhalational Agents Desflurane And Sevoflurane. *Can J Anaesth.* 1993;40(5 pt 2): R3-8
- 31-Smilely RM: An Overview of Induction and Emergence Characteristics of Desflurane in Pediatric, Adult and Geriatric Patients. *Anesth Analg.* 1992 Oct; 75 (4 Suppl): 38-4;discussion S44-6.
- 32- Leung JM, Pastor DA: Dissociation Between Haemodynamics and Sympathetic Activation During Anaesthetic Induction With Desfluranes. *Can J of Anaesthesia.* 1998; 45(6): 533-540
- 33-Lockhart SH, Rampil IJ, Yasuda N, Eger EI 2nd, Weiskopf RB: Depression of Ventilation by Desflurane in Humans. *Anesthesiology.* 1991; 74(3): 484-8.
- 34-Jones RM., Cashman JN, Mant TG: Clinical Impressions and Cardiorespiratory effects of a New Fluorinated Inhalation Anaesthetic, Desflurane(I-653), in Volunteers. *Br J Anaesth.* 1990; 64(1):11-15
- 35- Thomas J, Ebert and Phillip G, Schmid III: *Clin Anesth.* (Eds) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 407-417, 2001
- 36- Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M: Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg.* 1995; 81(6 Suppl); 11-22
- 37-Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW: Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane, *Anesthesiology.* 1995; 83(1); 88-95
- 38-Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI 2nd, et al: Rapid increase in desflurane

concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans, *Anesthesiology*. 1994; 80(5); 1035-1045

39-Luginbuehl IA, Fredrickson MJ, Karsli C. Bissonnette B: Cerebral flood flow veocity in children anaesthetized with desflurane. *Paediatr Anaesth*. 2003 jull; 13(6) : 496-500.

40-Bazin JE: Effects of anesthetic agents on intracranial pressure. *Ann Fr Anaesth Reanim* 1997;16(4): 445-452

41-Lutz LJ, Milde JH, Milde LN: The cerebral functional, metabolic and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology*. 1990; jull 73(1);125-31

42-Hoffman WE, Edelman G: Comparison of isoflurane and desflurane anesthetic depth using burst suppression of the electroencephalogram in neurosurgical patients. *Anesth Analg*. 1995 Oct; 81(4): 811-6

43- Robert K.stoleting. Ronald D.Miller Temel Anestezi İnhalasyon Anestezikleri s:93, güneş tıp kitapevi, İstanbul

44- Robert K.stoleting. Ronald D.Miller Temel Anestezi İnhalasyon Anestezikleri s:94-95, güneş tıp kitapevi, İstanbul

45-Clarke KW. Desflurane and sevoflurane. New volatile anesthetic agents. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract*. 1999; 29 (3): 793-810.

46-.Klinik Anesteziyoloji G.Edward Morgan, Jr. Maged S.Mikhail, Michael J. Murray S:172 4. Baskı

47- Klinik Anesteziyoloji G.Edward Morgan, Jr. Maged S.Mikhail, Michael J. Murray S:173 4. Baskı

48-Anestezi Güncel Konular II, Nobel Kitapevleri s:43-44

49-Camu F, Kay B: Why total intravenous anaesthesia (TIVA)? 21 edition. Elsevier SciencePublishers BV.Amsterdam 1991;1-13

50-Kayhan (Esener) Z: Klinik Anestezi, İntavenöz Anestezi s:84, Logos yayıncılık, İstanbul 1997

51-Morgan M. Total Intravenous anaesthesia. Anaesthesia (suppl) 1983;38

52-Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anesthetic. Anesthesiology; 1989 Aug;71 (2) :260-277

53-Collins JV. Principles of Anesthesiology. Intravenous anesthesia;nonbarbiturates nonnarcotics. 3rd edition. Lea and Febiger, Philadelphia 1983;734-786

54- Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. Br J Anaesth 2004; 93(5): 725-36.

55- - K.stoelting. Ronald D.Miller Temel Anestezi İnhalasyon Anestezikleri s:98, 5. baskı. İstanbul

56-Cullen PM, Turte M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J. Effect propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. Anesth. Analg. 1987; Nov 66(11):1115-20

57-Skues MA, Richards MJ, Jarvis AP, Prys-Roberts C Preinduction atropin or glycopyrolate and hemodynamic changes associated with induction and maintenance of anesthesia with propofol and alfentanil. Anesth. Analg.1989;Sep 69(3):386-90

58-Harris CE, Murray AM at all. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the hemodynamic response of tracheal intubation. *Anaesthesia* 1988; Mar 43 suppl: 32-6.

59- NJH davies, JN Cashman Lee's Synopsis Of Anesthesia 13.baskı. 158. Sayfa
Güneş tıp kitapevi, İstanbul

60- Henelrijck V, Fitch W, Mattehussen M, Van Hallen H, Plet C, Lawers T. Effects of propofol on cerebral circulation and autoregulation in the baboon. *Anest Analg.* 1990;71: 49-54

61-Gottardis M, Khunl-Brady KS, Koller W, Sigl G, Hackl JM. Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations. *Br J Anaest.* 1989;62:393-6

62. Dam M, Ori C, Pizzolato G, Ricchieri GL, Pellegrini A, Giron GP, Battistin L: The effects of propofol anesthesia on local cerebral glucose utilization in the rat. *Anesthesiology.* 1990; Sep73(3):499-505

63-Fulton B, Sorkin EM: Propofol. An overview of its pharmacology and clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs.* 1995; Oct 50(4): 636-657

64-Miller RD: 4th ed.,Churchill Livingstone, NewYork, *Anesthesiology*, 269
273,1994

65-Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease, *Am J Med*, 1991;Sep 30; 91(3C): 14S–22S.

66-Muggli R. Physiological requirements of vitamen E as a function of the amount and type of polyunsaturated fatty acid. *World Rev Nutr Diet*, 1994; 75: 166-8

67- Nazım D ve ark. Genel ve epidural anestezinin lökosit sayı ve subgruplarının dağılımına etkisi. *MJAU* 2003; 35:37-41

- 68-Nakagawara M, Takeshige K, Takamatsu J, Takahashi S, Yoshitake J, Minekami S. Inhibition of superoxide production and Ca⁺² mobilization in human neutrophils by halothane, enflurane and isoflurane. *anesthesiology* 1986;64(1): 4-12
- 69- Adams DH, Nash GB. Disturbance of leucocyte circulation and adhesion to the endothelium as factors in circulatory pathology. *Br J Anaesth* 1996 Jul;77(1):17-31
- 70-Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immun response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992 Apr; 36(3): 201-220
- 71-Heinje J at all. Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of our i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils. *Br J Anaesth* 1996 Sep;77(3): 387-92
- 72-Nishina K at all. The inhibitory effects thiopental, midazolam and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth Analg* 1998 Jan; 86(1): 159-65
- 73-İ V Doğan, E Ovalı, Z Eti, A Yaycı, F Y Göğüş. The In Vitro Effects of Isoflurane, sevoflurane and propofol on platelet aggregation. *Anesth Analg* 1999 Feb; 88(2):432-6
- 74-D Mendez at all. The Effect of Propofol on the Interaction of Platelets with Leukocytes and Erythrocytes in Surgical Patients. *Anesth Analg*. 2003 Mar; 96(3): 713-9
- 75- Koksall GM, Sayilgan C, Aydın S, Uzun H, Öz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Euro J Anaesth*. 2004 Mar; 21(3): 217–20.
- 76- De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, De La Cuesta FS. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 1999 Oct; 89(4) : 1050-5
- 77- Baysal Z ve ark. Evaluation of Total Oxidative and Antioxidative Status in Pediatric Patients Undergoing Laparoscopic Surgery *J Pediatr Surg* 2009 jul;44(7):1367-70
- 78- Liu M, Wallmon A, Olsson-Mortlock C, Wallin R, Saldeen T. Mixed tocopherols inhibit platelet aggregation in humans: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(3): 700–6.

- 79- Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet, *J Pharm Pharmacol*, 1994; 46(6): 519–520
- 80- Dikmen B, Kurtipek Ö, Baydar M, Özgen G, Canbolat O, Öztürk S Effect of Sevoflurane on Enzymatic Antioxidant Defense System in Guinea Pig Liver. *T Klin J Med Res* 2001, 19
- 81- Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative Stress Status During Exposure to Propofol, Sevoflurane and Desflurane. *Anesth Analg*, 2001 Oct ; 93(4): 981–5
- 82- Sivaci R, Kahraman A, Serteser M, Sahin DA, Dilek ON. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clin Biochem* 2006 Mar;39(3): 293-8 Epub. 2006 Feb 21
- 83- Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, Sato EF, Shindo M, Inoue M. Antioxidant protection of propofol and its recycling in erythrocyte membranes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; Jan 1; 165(1): 54-60

8. EKLER

8.1 TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Tablolar

- Tablo 1 :** Sevofluran doku çözünürlük katsayıları
Tablo 2: Sevofluran'ın farklı yaş gruplarında MAK değerleri
Tablo 3 : Desfluran'ın doku çözünürlük katsayıları
Tablo 4: Desfluranın farklı yaş gruplarında MAK değerleri
Tablo 5: Hastaların Demografik Özellikleri ve Anestezi Süreleri
Tablo 6: Platelet Sayı ve Morfolojisi
Tablo 7: Lökosit –Subgruplarının Sayıları ve Morfolojisi
Tablo 8: Lökosit subgrupları sayıları ve morfolojisi
Tablo 9: Eritrositlerin MCV,MCH,MCHC,RBC Düzeyleri ve Morfolojisi
Tablo 10: Hastaların TAS, TOS ve GSH-PX Düzeyleri

Şekiller

- Şekil 1:** Hastaların hemodinamik değerleri
Şekil 2: Gruplardaki pre-op ve post-op lökosit subgrupları düzeyleri
Şekil 3: Sevofluran pre-op nötrofil
Şekil 4: Desfluran grubu pre-op lenfosit
Şekil 5: Lökosit –Subgruplarının Sayıları
Şekil6: Desfluran grubu post-op lenfosit
Şekil 7: TİVA grubu post-op periferik yayma görüntüsü
Şekil 8: Gruplardaki preop ve postop Total Antioksidan Status düzeyleri
Şekil 9: Gruplardaki preop ve postop Total Oksidan Status düzeyleri
Şekil 11: Gruplardaki preop ve postop glutayon peroksidaz düzeyleri

ÖZGEÇMİŞ

19.04.1980 tarihinde Kırşehir ili Mucur ilçesi Bazlamaç köyünde doğdum. İlkokulu Ömer Sayın ilköğretim okulunda okudum. Ortaokulu Fatih İlköğretim okulunda tamamladım. 1997 yılında Mucur lisesinden mezun oldum. 1998 yılında kazandığım Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi eğitimimi 2004 yılında tamamladım. Aynı yıl tıpta uzmanlık sınavında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji bölümü asistanlığını kazandım 1.5 yıl çalıştıktan sonra tekrar tıpta uzmanlık sınavına girdim ve 08.08.2006 tarihinde Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesindeki Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalındaki asistanlık eğitimime başladım. 2008 yılının ağustos ayında evlendim. 08.08.2011 tarihinde ‘Volatil anestezi (sevofluran ve desfluran), TİVA Uygulamasının Kan Hücre Sitolojisine ve Oksidan/Antioksidan Sisteme Etkileri’ isimli uzmanlık tezini tamamlayarak anestezi uzmanı oldum. Evli ve bir çocuk babasıyım.

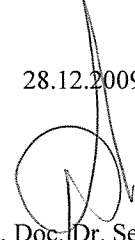
Sayı: 2009/ 12
Konu:

28.12.2009

Sayın Arş.Gör.Dr. Mesut ERBAŞ


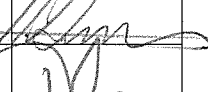
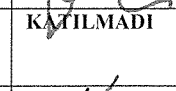

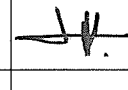
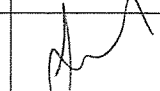
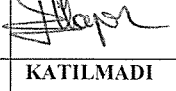
Kurulumuza 11.12.2009 tarihinde başvurusunu yapmış olduğunuz “Tıva,Desfluran ve Sevofluran Anesteziklerinin Kan Hücre Morfolojilerine Etkileri” isimli projenizin etik yönden uygulanmasının uygun olduğuna karar verilmiş olup, başvuru kararı ektedir.
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

28.12.2009



Yrd. Doç. Dr. Şerif DEMİR
Düzce Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

DÜZCE KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	--				
	PROTOKOL ADI	"TIVA, DESFLURAN VE SEVOFLURAN ANESTEZİKLERİNİN KAN HÜCRE MORFOLOJİLERİNE ETKİLERİ"				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Arş. Gör. Dr. Mesut ERBAŞ				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi				
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	Düzce Klinik Araştırmalar Etik Kurulu				
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	--				
	FAZİ	--				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Değişiklik No./Tarihi	Dili			
	Araştırma Protokolü	--				
	Araştırmacı Broşürü	--				
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	--				
	Olgu Rapor Formu	--				
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2009-2		Tarih : 11/12/2009			
	Arş. Gör. Dr. <i>Mesut ERBAŞ</i> sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Adı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım(**)	İmza
Yrd. Doç. Dr. Şerif DEMİR (Başkan)	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN	Tıbbi Biyokimya	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Davut ÖZEDEMİR	Enfeksiyon Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Nuray YEŞİLDAL	Halk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Hakan UZUN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Uzm. Dr. Aytekin ALÇELİK	Dahiliye Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Ecz. Devrim ALTAN	Eczacı	Düzce İl Sağlık Müdürlüğü	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Av. Elvan GÜÇLÜ	Hukuk	Serbest	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Muhammed ÇAKIR	Esnaf	Serbest	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Uzm. Dr. Ertuğrul KAYA	Tıbbi Farmakoloji	Trabzon Numune Eğitim Araştırma Hastanesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Mükerrem Bedizel AYDIN	Deontoloji	Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI

* Araştırma ile ilişki ** Toplantıda bulunma