T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TAVŞANLARDA SEVOFLURANE ve İSOFLURANE' IN SELÜLER ve HUMORAL İMMUN SİSTEME ait BAZI PARAMETRELER (ANAE, Ig G, Ig M) ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayşen ERPOLAT

DOKTORA TEZİ

CERRAHİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof.Dr.Kadircan ÖZKAN

KONYA- 2008

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TAVŞANLARDA SEVOFLURANE ve İSOFLURANE' IN SELÜLER ve HUMORAL İMMUN SİSTEME ait BAZI PARAMETRELER (ANAE, Ig G, Ig M) ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayşen ERPOLAT

DOKTORA TEZİ

CERRAHİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof.Dr.Kadircan ÖZKAN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2004/058 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA- 2008

S.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Ayşen ERPOLAT tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Cerrahi Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof.Dr. Nuri YAVRU Selçuk Üniversitesi	İmza
Danışman:	Prof.Dr.Kadircan ÖZKAN Selçuk Üniversitesi	İmza
Üye:	Prof.Dr.Mehmet ATEŞ Selçuk Üniversitesi	İmza
Üye:	Prof.Dr.Eser ÖZGENCİL Ankara Üniversitesi	İmza
Üye:	Prof.Dr.Mustafa ARICAN Selçuk Üniversitesi	İmza

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu……..tarih ve ……. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

İmza

Prof.Dr.Orhan ÇETİN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Genel anestezi kapsamında yer alan inhalasyon anestezi yöntemi insan hekimliğinde olduğu kadar veteriner hekimlikte de geniş kullanım alanına sahip bir uygulamadır. Anestezi öncesi normal olan, ancak anestezi sırasında ve sonrasında kullanılan anestezik ajanların etkisine bağlı olarak değişen, klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin bilinmesi, yapılacak operasyonların özelliklerinin dikkate alınarak en uygun anestezik ajanın seçilmesine olanak sağlayacaktır.

Sunulan bu çalışmada çalışmanın planlanma, hayvanların barınma yeri belirlenmesi, tavşanlarda entübasyon tekniğinin uygulanması, kulak damarlarında enjeksiyon ve kan örneklerinin alınması, alınan kan örneklerinin kit ile çalışılması aşamalarında çeşitli olumsuzluklar ile karşılaşılmıştır. Bu olumsuzluklar değerli hocalarım ve öğretim yardımcısı arkadaşlarımın olumlu katkıları ile çözümlenmiştir.

Fakülte ve doktora eğitimim süresince pratik ve teorik bilgilerinden yararlandığım ve bu çalışmanın yapılmasında yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Prof. Dr. Kadircan ÖZKAN olmak üzere, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Nuri YAVRU, öğretim üyeleri; Prof. Dr. Celal İZCİ, Prof. Dr. Yılmaz KOÇ, Prof. Dr. Mustafa ARICAN, Doç. Dr. Zeki OĞURTAN'a, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve öğretim yardımcılarına, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve öğretim yardımcılarına, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve öğretim yardımcılarına, Histoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve öğretim yardımcılarına, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve öğretim yardımcılarına, Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve öğretim yardımcılarına, intörn öğrenci grubuma, Konya İl Kontrol Laboratuar Müdürü Dr.M.Kürşat IŞIK'a, Kalıntı Laboratuarı personeline, Gıda Mühendisi Tuğba AYBEK'e, Laborant Güler ŞAVLI' ya, Veteriner Hekim Ahu AKÖZ'e, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen babam Şefik UYAROĞLU'na, annelerim Kezban UYAROĞLU ve Saadet ERPOLAT'a, gösterdiği büyük sabır ve sonsuz yardımlarından dolayı eşim Cengiz ERPOLAT'a ve kızım Emine Gaye ERPOLAT'a şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGELER VE KISALTMALAR v

1.GİRİŞ 1

1.1. Anestezinin Tanımı ve Sınıflandırılması……. ...……..2

1.2. İnhalasyon Anestezisinin Tanımı ve Ajanlarının Özellikleri……...3

1.2.1. İsofluran……3

1.2.2.Sevofluran……...……..5

1.3. Tavşanlarda Entübasyon…….....6

1.4. İmmun Sistem (Bağışıklık Sistemi)……..……...8

1.4.1. Doğal bağışıklık (Nonspesifik)…….....9

1.4.2. Kazanılmış bağışıklık (Spesifik)……..……...10

Humoral immun yanıt……...11

Hücresel immun yanıt……...……11

1.5. T Lenfositler ve ANAE (Alfa-Naftil Asetat Esteraz) Enzimi……12

1.6. İmmunglobulinler (Ig)……..……15

1.6.1. İmmunglobulin G…….....15

1.6.2. İmmunglobulin M……..……16

1.7. Anestezik Ajanlar ve İmmun Sistem …….……..16

1.7.1. Volatil anesteziklerin immun sistem üzerine etkileri……..19

1.8. Operatif İşlem ve İmmun Sistem……...……20

1.9. Anestezi ve İnterlökinler (Sitokin)……..……...24

1.10. Anestezi ve Kan Dolaşımdaki Hücreler……...25

1.10.1. Lenfositler……26

1.10.2. Doğal katil hücresi (Natural Killer = NK)……28

1.10.3. Nötrofil…….……29

1.10.4. Makrofajlar……...30

1.11. Penisilin ve İmmun Sistem……..……31

2. GEREÇ ve YÖNTEM 33

3. BULGULAR 44

3.1. İmmunglobulin G ve İmmunglobulin M Sonuçları…..…….44

3.2. ANAE Sonuçları……54

4. TARTIŞMA 64

5. SONUÇ ve ÖNERİLER 68

6. ÖZET 69

7. SUMMARY 70

8. KAYNAKLAR 71

9. ÖZGEÇMİŞ 76

SİMGELER ve KISALTMALAR

1. A…….(Anestezi)
2. A1……...(Anesteziden 1 saat sonra)
3. A1H……(Anesteziden 1 hafta sonra)
4. ACTH…… (Adrenokortikotropik hormon)
5. AL……...(Anestezi ve laparatomi)
6. ALT……..(Serum glutamat oksalasetat transferaz SGOT)
7. ANAE……..(Alfa naftil asetil esteraz)
8. AÖ……..(Anestezi öncesi)
9. AP……...(Anestezi ve penisilin)
10. APL……(Anestezi, penisilin ve laparatomi)
11. AST……..(Serum glutamat purivat transaminaz SGPT)
12. CD……..(Clusters of diferansiyasyon)
13. HCT……(Hematokrit)
14. HGB……...(Hemoglobin)
15. Ig……..(İmunglobulin)
16. IL…….(İnterlökin)
17. İM…….....(İntramuskuler)
18. İU……(İnternational ünite)
19. K……(Potasyum)
20. Na……..(Sodyum)
21. NBE…….(Alfa naftil bütirat esteraz)
22. NK……...(Doğal katil hücre)
23. O_2 SAT……..(Oksijen saturasyonu)
24. PCO_2**.....**(Parsiyal karbondioksit)
25. PO_2……(Parsiyal oksijen)
26. RBC……...(Eritrosit)
27. SC……..(Subkutan)
28. Tc…….(Sitotoksik T lenfosit)
29. Th……(Yardımcı T lenfosit)
30. TNF……..(Tümör nekrozis faktör)
31. WBC……...(Lökosit)

1.GİRİŞ

Postoperatif dönemde görülen yüksek enfeksiyon oranları, immun yetmezliği olan hastalarda anestezinin olumsuz etkileri ve kanserli hastalarda kanser hücrelerinin yayılımının artma olasılığı, 1970'li yıllarda anestezi ve cerrahinin immun sistem üzerine olan etkilerini araştıran çalışmaların önem kazanmasına neden olmuştur. Bindokuzyüzdoksanlı yıllara kadar yapılan çalışmalar anestezik ajan ve anestezi yöntemlerinin yol açtığı düşünülen immun depresyonun olumsuz etkileri ve mekanizmalarının araştırılmasına yönlenmektedir. Son yıllarda anestezik ajanların immun sistem üzerine bazı etkileri netlik kazanmasına karşın, bu etkilerin mekanizmaları, klinik önemleri, morbitide ve mortalite üzerine etkileri kesin olarak bilinmemektedir (Çelebioğlu ve Özer 2003). Seçilen anestezik ajan ve bu ajanın uygulama tekniği, postoperatif dönemde enfeksiyon görülme sıklığı ile yakından ilişkilidir (Hunter 1999).

Var olan bir cerrahi sorunda, uygulanan tedavinin en iyi şekilde sonuçlanması için postoperatif dönemde hastada herhangi bir komplikasyon gelişmemesi gerekmektedir. Kullanılan anestezik ajanların immun sistem üzerine etkisi ne kadar az olursa postoperatif dönemde, immun sistemin daha az etkilenmesi nedeniyle komplikasyon oluşma riski azalmaktadır. Farklı anestezik ajanların, postoperatif dönemde immun sistem üzerine olan etkilerinin belirlenerek, hastanın bu dönemde karşılaşacağı komplikasyonlar önceden tahmin edilerek gerekli önlemler alınabilmektedir. Böylece postoperatif dönemin kontrol altına alınabilme şansı daha da yüksek olabilmektedir.

Günümüzde birçok hastalığın sağaltımı cerrahi işlemi gerektirmektedir. Hem var olan cerrahi sorun hem de sağaltım için yapılan işlem metabolizma ve immun sistem üzerine etkili olmaktadır. Sunulan bu çalışmada sağlıklı ve yetişkin tavşanlarda iki farklı volatil (uçucu) anestezik ajan kullanılarak yapılan anestezinin, immun sistem üzerine olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu değerlendirme de hücresel bağışıklık (alfa naftil asetil esteraz enzimi (ANAE) pozitif olan T lenfosit hücreler) ve humoral bağışıklık (immunglobulin G (IgG), immunglobulin M (IgM))

kriterleri değerlendirilecektir. Sonuç olarak iki farklı volatil anestezik ajanın postoperatif dönemde immun sistem üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

1.1. Anestezinin Tanımı ve Sınıflandırılması

Anestezi kelimesinin kökeni 'AN-ISTHESIA' olup; duyarsızlık, duygu yokluğu veya hissetmemek anlamına gelmektedir (Aslanbey 1986). Operasyon amaçlı uygulanan anesteziden ilk olarak Genesis söz etmektedir (Lumb ve Jane 1986, Salt ve Salt 1996). Erengül (1992)'e göre anestezi genel duyunun veya bir organın duyusunun bütününün veya bir bölümünün geçici olarak giderilmesi ya da önemli oranda azaltılması şeklinde de tanımlanmaktadır.

Anestezi kısaca ağrının ortadan kaldırılmasıdır. İki sınıfta incelenmektedir.

1-Lokal anestezi: Ağrı duyusunun sınırlı bir bölgede ortadan kaldırılmasıdır.

2-Genel anestezi: Ağrı hissinin vücudun tümünde ortadan kaldırılması, bilinçsizlik, refleks yanıtlarının kaybolması ile karakterize olan kontrollü ve geri dönüşümlü şuursuzluk hali olarak tanımlanabilmektedir (Topal 2005).

Genel anestezik ajanlar ikiye ayrılmaktadır:

1-Volatil anestezikler kendi aralarında iki guruba ayrılmaktadır.

a)Sıvı şeklinde uçucu anestezikler : Dietil eter, Halothan, Enfluran, İsofluran, Sevofluran ve Desfluran (Topal 2005).

b)Gaz şeklinde uçucu anestezikler : Nitrojen Oksit.

2-Katı anestezikler : İntravenöz, intramuskuler ve ya intraperitoneal yol ile enjekte edilerek bedene verilenler:

a) Barbitüratlar: Tiopental, tiamilal, metoheksital, pentobarbital,

b) Dissosiyatifler: Ketamin, tiletamin,

c) Nörolept analjezikler: Trankilizan ve morfin türevlerinin kombinasyonu,

d) Propofol ve

e) Kloral hidratdır.

1.2. İnhalasyon Anestezisinin Tanımı ve Ajanlarının Özellikleri

Anestezik gaz ve volatil ajanların buharları solunum yolu ile akciğerlerdeki alveollere oradan da kana diffüze olur. Beyine ulaşan anestezik ajan miktarı, belirli düzeye ulaştığında da genel anestezi şekillenmektedir (Esener 1997, Koç ve Sarıtaş 2004).

İnhalasyon anestezisinde kullanılan anestezik ajanlar, bedene akciğer yolu ile girmektedirler. Büyük bir oranda metabolize olmadan yine akciğer yolu ile atılmaktadırlar. İnsan hekimliğinde olduğu gibi veteriner hekimlikte de yaygın kullanılmasının nedeni, anestezi derinliğinin kolayca değiştirilebilmesidir (Tuffery 1995, Topal 2005). İdeal bir volatil ajanın özellikleri :

- Kimyasal olarak stabil olmalı, yanıcı ve patlayıcı olmamalı,
- Koruyucu madde içermemeli,
- Soda kireci ile geçimli olmalı,
- Düşük, kan / gaz ve doku / gaz çözünürlük katsayısına sahip olmalı,
- Yaşamsal organlar üzerine minimum deprese edici etkisi olmalı,
- Metabolizma üzerine toksik olmamalı,
- Maske ile indüksiyonda eksitasyona neden olmamalı, uyanma kısa ve komplikasyonsuz olmalı,
- Oksijen ile karıştırıldıktan sonra yeterli anestezik güçte olmalı,
- Operasyon sırasında ağrı kesici özelliği iyi olmalı,
- Yeterli kas gevşemesi sağlamalı, neuromuskuler ilaçlarla geçimli olmalı,
- Operatif ve postoperatif dönemlerde solunum, dolaşım, sindirim, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını ya hiç etkilememeli ya da çok az etkilemeli,
- Biyotransformasyona çok az uğramalı ve toksik etkisi olmamalı,
- Ekonomik olmalıdır.

1.2.1. İsofluran

İsofluran Terell (1965) tarafından sentez edilmiştir. İlk ciddi çalışmalar Corbett (1976) tarafından yapılmıştır. Ratlar üzerinde karsinojen olabileceği ile ilgili bir rapordan sonra bir süre kullanımdan geri çekilmiştir. Amerika ve İngiltere' deki

çalışmalar sonucu böyle bir etkisi olmadığı kanıtlanmış ve 1980 yılında tekrar insan hekimliğinde kullanılmaya başlanmıştır (Canpolat ve Bulut 1992).

İsofluran renksiz, eter benzeri kokusu bulunan, yanıcı ve patlayıcı olmayan bir sıvı olup plastik, metal ve soda kireci ile reaksiyona girmemektedir (Flecknell 1987, Canpolat ve Bulut 1992). Karaciğerde metabolize olmaması ve hemen hemen tamamının solunum yolu ile bedenden atılması isofluran'ın avantajları arasındadır (Flecknell 1987, Koç ve Sarıtaş 2004). İsofluran' ın keskin kokusu indüksiyonda kullanılmasını sınırlamaktadır (Esener 1997, Topal 2005). Kandaki eriyebilirliğinin düşük olması indüksiyonun kısa sürede oluşmasına ve anesteziden çıkışın yine kısa sürede meydana gelmesine neden olmaktadır (Hall ve Clarke 1983, Flecknell 1987, Tuffery 1995, Kohn ve ark 1997, Esener 1997, Elcock ve Sweeney 2002, Koç ve Sarıtaş 2004, Topal 2005). Anesteziden çıkma döneminde öksürme, sekresyon artışı ve huzursuzluk olabilmektedir (Esener 1997). Anestezi derinliğinin kontrol edilmesi kolay olmaktadır. Yağ dokusunda çözünürlüğünün düşük olması, obeziteli hayvanlarda birikimini önlemektedir. Hayvanlar isofluran anestezisini iyi tolere edebilmektedir. İrritasyona ve sekresyona neden olmamakla birlikte bronkodilatatör etkisi bulunmaktadır. Bu anestezik ile çok iyi düzeyde kas gevşemesi şekillenmektedir. (Topal 2005).

İsofluran orta derecede anestezik etki göstermektedir. İsofluran' ın MAC (minimum alveoler konsantrasyon: Bir atmosfer basınçta deneklerin %50' sinde ağrı uyaranına karşı oluşan motor yanıtı ortadan kaldıran alveollerdeki inhalasyon anestezik ajan konsantrasyonudur) değeri, köpeklerde %1.5, kedilerde %1.6, atlarda %1.3'tür. Tavşanlardaki MAC değeri % 2.05 olduğu bildirilmiştir (Kohn ve ark 1997). İndüksiyon için %2-4.5, anestezinin devamı için ise %1-3 konsantrasyonunda kullanılmaktadır (Topal 2005).

İsofluran uzun süre %5 oranında uygulandığında apne oluşturmaktadır (Canpolat ve Bulut 1992). İsofluran anestezik ajanının laboratuar hayvanlarındaki uygulama dozu indüksiyon için %4, devamı için %1.5-3 olarak bildirilmiştir (Flecknell 1987). Tuffery (1995)'e göre anestezi indüksiyonu için %3-4, devamı için %1.5-2.5 önerilmektedir. İsofluran kemiriciler için uygun bir anestezik ajan olarak görülmemektedir (Flecknell 1987).

İsofluran ile yapılan anestezide bedendeki hormon ve metabolit konsantrasyonları, operasyona başlamadan önce uygulanan anestezi yani giriş evresinde, ya sabit kalmaktadır ya da azalmaktadır. Bu konsantrasyonlar operasyonun başlamasından sonra yükselmektedir (Croizer ve ark 1992). İsofluran anestezik ajanının böbrek ve karaciğer üzerine olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır (Esener 1997). İsofluran anestezisi operasyon için yeterli kas gevşemesi sağlamakta hatta kas gevşetici ilaçların etkisini arttırmaktadır. Bu ajan ile yapılan anestezi süresince rektal ısı 0.5-3.5 °C azalmaktadır (Canpolat ve Bulut 1992).

1.2.2 Sevofluran

Sevofluran 1970' te izole edilmiştir. İlk klinik uygulamasının 1975' te yapıldığı bildirilmektedir (Esener 1997). Sevofluran insanlarda ilk kez Japonya'da 1990 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Zamanla diğer ülkelerde kullanımı yaygın hale gelmiştir. Veteriner anestezi alanında yapılmış olan çalışmaların sayısının insanlara göre oldukça az olduğu bildirilmiştir. Sevofluran hoş kokulu olup solunum yollarını irrite etmemektedir. Bu özelliğinden dolayı indüksiyonda rahatlıkla kullanılabilmektedir (Oyama ve ark 1989, Esener 1997, Koç ve Sarıtaş 2004, Topal 2005). Kan içerisinde çözünürlüğü düşük olan sevofluran, anestezi derinliğinde hızlı değişim, hızlı indüksiyon olduğu kadar hızlı uyanma sağlayan yeni dönem anestezik ilaç olarak kabul edilmektedir. Yanıcı ve patlayıcı özelliği bulunmamaktadır (Oyama ve ark 1989, Kohn ve ark 1997, Elcock ve Sweeney 2002, Puig ve ark 2002, Elena ve ark 2003, Koç ve Sarıtaş 2004, Topal 2005). Hayvanlardaki MAC değeri %1.7-2.3 arasında değişmektedir (Oyama ve ark 1989, Smith ve ark 1996, Koç ve Sarıtaş 2004, Topal 2005).

Nefes ile alınan gaz konsantrasyonuna bağlı olarak anestezi derinliği hızla değişebilmektedir. İnhalasyon yoluyla indüksiyon sırasında rahat ve hızlı bir bilinç kaybı olmaktadır. Sevofluran anestezisinde uyanma genellikle hızlı olmaktadır. Bu nedenle postoperatif ağrı kesicinin daha erken kullanılması gerekmektedir. Trakea' da aşırı sekresyon ve santral sinir sistemi situmulasyonu olmaksızın minimal bir

eksitasyon veya üst solunum yolu irritasyonu ile hızlı bir indüksiyon sağlanmaktadır (Smith ve ark 1996).

Halothan ile kıyaslandığında uzun süren sevofluran anestezisinde gazın beyinde toplanmadığı ve uyanma süresini uzatmadığı bildirilmektedir. Tavşanlarda sevofluranın vücuttan atılımı öncelikle arteriyel kan damarlarında olmaktadır. Daha sonra bunu venöz damarlar, karaciğer, beyin ve kas dokusu izlemektedir (Takeda ve ark. 2000).

Sevofluran'ın etkisi isofluran'a benzemekle birlikte daha az yan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Türe özgü hassasiyetleri nedeniyle tavşanlarda güvenilir bir anestezi için sevofluran önerilmektedir (Hall ve Clarke 1983, Güzel ve ark 2005). Deney hayvanlarında soda kireci ile etkileşmesi sonucu renal, pulmoner ve serebral toksisitesi olan yıkım ürünleri (olefin) ortaya çıktığı bildirilmektedir (Esener 1997).

Postoperatif laboratuar muayenesinde sevofluran' ın karaciğer ve böbrekte oluşturduğu herhangi bir spesifik toksisite bulunmamaktadır (Oyama ve ark 1989, Puig ve ark 2002). Ancak çok nadir olarak karaciğer hasarı oluşturduğu bildirilmiştir (Zheng ve ark 2001). İsofluran ile klinik olarak karşılaştırıldığında iyileşme üzerine olan etkileri üstünlük göstermektedir. Yine hipotansiyon, öksürük ve kusma gibi yan etkiler sevofluran da daha fazla görülmektedir (Elcock ve Sweeney 2002). Kapalı sistem sevofluran anestezisi uygulamasının hastalarda otoimmun hastalık için zemin hazırladığını gösterilmiştir (Zheng ve ark 2001).

1.3. Tavşanlarda Entübasyon

Tavşan anestezisinde kedi ve köpeklerde olduğu gibi enjektabl ve inhalasyon anestezisi yöntemleri kullanılmaktadır (Güzel ve ark 2005). Uzun süren operasyonlarda kardiopulmoner durumu, kan gazlarını daha iyi izleyebilmek için genel anestezi ve mekanik ventilasyon tercih edilmektedir. Bunun içinde entübasyon uygulamasının yapılması gerekmektedir (Tran ve ark 2001). Büyük cerrahi girişimlerde ve uzun süreli operasyonlarda immobilizasyon (hareketsizlik), analjezi

ve amnezi (bilinçsizlik) sağlaması yönüyle inhalasyon anestezisi etkin ve güvenilir bir yöntem olduğu belirtilmektedir. İnhalasyon ajanların etkileri kolaylıkla geri döndürülebilmekle birlikte deney sonuçları en az düzeyde etkilenmektedir. İnhalasyon anestezisi, maske ile indüksiyon ya da enjektabl anestezik ajan ile yapılan indüksiyon sonrası endotrakeal entübasyon tekniği ile uygulanmaktadır (Yanai ve ark 1986, Corleta ve ark 1992, Kohn ve ark 1997, Güzel ve ark 2005).

Tavşanlarda orotrakeal entübasyon çok zor olduğu için retrograt entübasyon tekniği de alternatif olarak düşünülebilmektedir. Krikotyroidal membranın oldukça belirsiz olması, trakeanın oldukça küçük ve hareket edebilir konumda olması ve punksiyonun kör olarak yapılması retrograt entübasyonun yapılırken karşılaşılan güçlükler olarak bildirilmektedir. (Corleta ve ark 1992, Kohn ve ark 1997). Nazotrakeal entübasyon tekniği ise burun yolunun çok dar olmasından dolayı kullanılmamatadır (Tran ve ark 2001).

Tavşanlarda entübasyon amacıyla polietilenden yapılmış tüpler kullanılmaktadır. 2 kg'dan büyük tavşanlar için 3-5 mm. çapındaki kaflı, daha küçük olanlarda 2.5 mm çapındaki tüpler kullanılmaktadır (Canpolat ve ark 1994, Kohn ve ark 1997, Güzel ve ark 2005). 1-3 kg'a kadar 2-3 mm, 3-7 kg'a kadar 3-6 mm çapında tüp önerilmektedir (Hall ve Clarke 1983, Flecknell 1987). Uzun kesici dişler nedeni ile ağıza önden yaklaşım oldukça sınırlı olmaktadır. Dilin kalın, gevrek, kolay yırtılabilir nitelikte olması, orofarenksin oldukça uzun ve dar olması, yumuşak damağın uzun ve epiglottisin büyük olması, larinks girişinin trakea çapından daha dar olması entübasyon tüpünün, trakea içine yerleştirilmesini güçleştirmektedir (Conlon ve ark 1990, Kohn ve ark 1997, Tran ve ark 2001, Koç ve Sarıtaş 2004, Güzel ve ark 2005). Bu nedenle tavşanlarda entübasyon oldukça zor yapılmaktadır (Yanai ve ark 1986, Corleta ve ark 1992, Kohn ve ark 1997, Tran ve ark 2001, Güzel ve ark 2005).

Laringoskop ile entübasyon, laringospazm kolay geliştiği için zordur. Ağız bölgesine yaklaşımı kolaylaştırmak için travma oluşturmayan ağız spekülümü kulanılması tavsiye edilmektedir (Tran ve ark 2001). Tavşanlarda entübasyonun başarılı olabilmesi boynun hiper extensiyonda olması gerekmektedir (Yanai ve ark

1986). Anestezi indüksiyonunu izleyerek tavşanın baş ve boynu, atlantooksipital eklem ekstensiyonda olacak şekilde geriye doğru kaldırılmalıdır. Ağız açılırak dil premolar ve insisiv dişler arasında kalacak şekilde yana doğru çekilmelidir. Laringospazmı önlemek için larinkse sprey şeklinde lokal anestezik uygulanması tavsiye edilmektedir. Larinks görülünceye kadar laringoskop dil köküne kadar ilerletilmelidir. Laringoskop ucuyla epiglottis üzerine bastırılarak larinskteki vokal kordlar görünür hale getirilerek ve entübasyon tüpü trekeaya doğru ilerletilmelidir (Macrae ve Guerroiro 1989, Kohn ve ark 1997, Güzel ve ark 2005). Direkt entübasyon tekniğiyle larinks'in görünümünü sağlamak için 0 numara laringoskop ucu kullanılabilmektedir (Güzel ve ark 2005). Pediatrik tip laringoskopun 1 numara ucu ile de yapıldığı bildirilmektedir (Hall ve Clarke 1983, Davies ve ark 1996). Bazı araştırıcılar (Miller ve Wisconsin) 0-1 numara neonetal tip laringoskop da kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Flecknell 1987, Kohn ve ark 1997, Tran ve ark 2001). Endotrakeal entübasyonda 4mm sert endoskop kullanıldığında başarı oranı % 100 olmaktadır. Bu yöntem etkili, güvenli, travma yapmayan, kolay öğrenilen ve hızlı bir yöntem olarak tavsiye edilmektedir (Tran ve ark 2001).

Tüpün inspirasyonda yerleştirilmesi daha kolay olmaktadır (Kohn ve ark 1997). Küçük (yaklaşık 1,5 kg ağırlıktaki) tavşanlarda endotrakeal tüpün yerleştirilmesi daha kolaydır (Koç ve Sarıtaş 2004). Entübasyonun daha rahat yapılabilmesi için tüp içine yumuşak bir stile (tel) yerleştirilerek desteklenmesi tavsiye edilmektedir (Macrae ve Guerroiro 1989).

1.4. İmmun Sistem (Bağışıklık Sistemi)

Canlının mikroorganizmaları veya kendi doku, hücre ve sekresyonlarının yapısından farklı özellikteki herhangi bir antijeni yabancı olarak tanıması ve bunların kendi dokularına zarar vermeyecek bir şekilde yok etmesi için harekete geçirdiği tüm olaylar bağışıklık kavramı içine girmektedir. Organizmanın kendi kalıtsal yapısına yabancılık özelliği gösteren moleküllere karşı gösterdiği reaksiyona immun tepki (bağışık yanıt) adı verilmektedir.

İmmun sistem teorik ve fonksiyonel olarak, doğal (nonspesifik) ve kazanılmış (spesifik) bağışıklık diye iki bölümde incelenirse de, her iki sistemi birbirinden ayırmak oldukça güç olmaktadır. Doğal bağışıklık enfeksiyöz ajanlara karşı ilk savunma hattını oluşturur. Eğer bu savunma sistemi görevi başaramazsa devreye kazanılmış bağışıklık sistemi girmektedir.

Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri, çok çeşitli fonksiyonları olan ve vücudun her tarafına dağılmış değişik doku, hücre ve molekülerden meydana gelmektedir. En önemli hücreler 'immun yanıtla ilgili hücreler' olarak tanımlanan akyuvarlar/lökositlerdir. Lökositler iki ana guruba ayrılmaktadır:

1- Fagositler: Nötrofiller, monositler ve makrofajlardan ibarettir ve doğal bağışıklık sisteminin temelini oluşturmaktadırlar.

2- Lenfositler: Spesifik bağışıklığın oluşmasında rol oynayan ve lenfoid organ, dokularda bulunan hücreler olarak tanımlanmaktadırlar (Erganiş ve İstanbulluoğlu 1993).

Bağışıklık sistemi bedende bulunan parazitlerden etkilenmektedir. Parazitlerin geliştirdiği yaşama stratejilerine karşın hayvanlar da parazitleri öldürecek veya etkisiz hale getirecek mekanizmalar geliştirmişlerdir. Parazitlere karşı hem humoral hem de hücresel immun yanıt oluşabilmektedir (Diker 1998).

1.4.1. Doğal bağışıklık (Nonspesifik)

Spesifik olmayan bu bağışıklıkta hastalık direnci oluşmadan önce yabancı antijenle karşılaşma gerekmemektedir. Mast hücresi, makrofaj, endotel hücresi ve hepatosit gibi çok çekirdekli nötrofiller tarafından fagositoz ile yabancı cisim hücre içine alınarak ortadan kaldırılmaktadır (Galley ve ark 2000).

Nonspesifik bağışıklık elemanları antijene özel bir yanıt oluşturmamaktadırlar. Bağışıklık elemanları mikroorganizmaların antijenlerini ayırt etmeden, tümüne karşı aynı etkiyi göstermektedirler. Bunlar, mikroorganizmalar

daha bedene girmeden hazır olarak bulunurlar ve mikrororganizmalarla karşılaşmaları sonucunda, kendi özelliklerinde önemli bir değişiklik olmamaktadır. Nonspesifik bağışıklık elemanlarının başlıcaları dokularda veya doku sıvılarında bulunan hücreler ve moleküllerdir.

Fagositik hücreler nonspesifik olarak çalışmaktadırlar, yani antijenleri ayırt etmeden tüm mikroorganizmaları fagosite etmektedirler. Fagositik hücrelerin diğer bir özelliği yabancı maddelerin bulunduğu beden bölmelerine göç edebilmeleridir. Doğal bağışıklık elemanlarının rolü sadece yabancı mikroorganizmalara karşı savunma ile sınırlı olmamaktadır. Uygun şekilde aktive edildiklerinde, tümör hücrelerine, yabancı doku hücrelerine vücudun diğer anormal hücrelerine karşı da aynı etkiyi göstermektedirler (Diker 1998).

1.4.2. Kazanılmış bağışıklık (Spesifik)

Spesifik bağışıklık bedende hazır olarak bulunmayan ancak belirli reaksiyonlardan sonra kazanılan durum olarak bildirilmektedir. En önemli unsuru lenfositlerdir. Lenfositleri uyaran maddelere antijen adı verilmektedir. Spesifik immun yanıt, belirli bir antijeni özel olarak tanıyan lenfositlerin uyarılması ve aktive olması ile ortaya çıkmaktadır. Yani antijen ile ikinci kez karşılaşılmıştır. Kazanılmış bağışıklık, fonksiyon gören immun sistem elemanlarına ve sonuçlarına göre iki yolla elde edilmektedir. Humoral immun yanıt ve hücresel immun yanıt (Sales ve ark 1997, Diker 1998, Galley ve ark 2000).

Spesifik bağışıklık sadece yabancı mikroorganizmalara karşı savunma ile sınırlı kalmamaktadır. İmmun sistem uygun şekilde uyarıldığında tümör hücrelerine, yabancı doku hücrelerine, gıda maddeleri ve toksinler gibi yabancı proteinlere karşı da immun yanıt oluşturabilmektedir (Diker 1998).

Humoral immunite, B lenfositin antijenle etkileşimini ve plazma hücresinden antikor salınımını, farklılaşmasını ve üremesini içermektedir. T lenfosit

hücresel immun yanıttan sorumludur. Th (T yardımcı) ve Tc (T sitotoksik) olmak üzere iki tip T lenfosit bulunmaktadır. Th lenfositler, düşük molekül ağırlığına sahip protein yapısında olan sitokinleri salgılamaktadırlar (Sales ve ark 1997, Galley ve ark 2000). Sitokinler makrofajları, Tc lenfositleri, B lenfositleri ve fagositik hücreleri aktive etmektedirler (Galley ve ark 2000). Th1 lenfosit (yardımcı T1) IL-2 (interlökin) ve gamma interferonu (IFNα), Th2 lenfosit (yardımcı T2), IL-4 ve IL-5 ve az miktarda diğer stokinleri salgılamaktadırlar (Sales ve ark 1997). Tc lenfositler virus ile enfekte olan hücreleri belirleyerek yıkımlamaktadır (Mc Bride ve ark 1996).

Th lenfositler immun sistemin çok önemli bir kısmını temsil etmektedir. Bünyesinde Th1 ve Th2 olmak üzere iki önemli gurup içermektedir. Th1 makrofajları aktive ederek sitokinlerin salınmasını ve ertelenmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Makrofajları kapsayan immunite hücresel immunite olarak isimlendirilmektedir. Sonuçta Th1 hücresel immuniteyi temsil etmektedir. Th2 hücresi de B hücresini uyararak antikorların üretimini sağlamaktadır. Antikor aracılığı ile gelişen immunite, humoral immunite olarak adlandırılımaktadır. Sonuçta Th2 hücresi humoral immuniteyi temsil etmektedir (Mc Bride ve ark 1996, Sales ve ark 1997, Galley ve ark 2000, Inada ve ark 2004).

Humoral immun yanıt

Humoral immun yanıt B lenfositlerin uyarılması ile başlayan antikor üretimi ile sonuçlanan immun yanıt şekli olarak tanımlanmaktadır (Hovmark 1977, Diker 1998). Antikorlar aracılığıyla kazanılan bağışıklığa humoral bağışıklık denilmektedir. Aslında çok çeşitli hücre tiplerinin ve moleküllerin ortak çalışması sonucu ortaya çıkmaktadır (Diker 1998).

Hücresel immun yanıt

Hücresel immun yanıt bazı T lenfositlerin uyarılması ile gelişen ve başta Tc lenfositleri olmak üzere çeşitli efektör hücrelerin aktivasyonu ile sonuçlanan immun

yanıt şeklidir. Bu efektör hücreler aracılığıyla kazanılan bağışıklığa hücresel bağışıklık denir (Diker 1998). T lenfositler hücresel immunitenin (gecikmiş tip hipersensitivite ve humoral immun yanıtla ortak olarak) temelidirler (Hovmark 1977).

Operasyon sırasında nöroendokrin stresin yanıtı, kanama, tansiyon düşüklüğü ve kan nakli immun yanıta etkili olabilmektedir. İskemi ve reperfüzyon selüler immun yanıtı aktive edebilmektedir. İlaçların (steroid ve prostaglandinler) hücre aktivitesini ayarlaması gibi çok çeşitli etkileri bulunmaktadır. Histamin 2 reseptör antagonisti (örneğin ranitidin) Th1 cevabının yükselmesini sağlarken, kinolon gurubu antibiyotikler (örneğin siprofloksasin) sitokin salınımını değiştirir. Sitokinler genetik farklılık, enfeksiyon ve travmaya nedeniyle oluşan bireysel immun yanıt üzerine etki etmektedirler (Galley ve ark 2000).

T lenfositlerin proliferatif yanıtları küçük cerrahi girişim süresince hiçbir değişime uğramayabilir fakat uzun süren operasyonlarda genellikle baskılanmaktadır. Operasyondan hemen sonra spontan olarak lenfosit proliferasyonu azalarak daha sonra artış göstermektedir. Bu yanıtlar operasyonun sonunda en düşük seviyede olmaktadır. Operasyondan sonra birkaç saatten birkaç güne kadar olan süreçte herhangi bir komplikasyon gelişmez ise operasyon öncesi değere geri dönmektedirler (Salo 1992).

Lenfokinlerin etkileri, lenfositlerin hedef hücrelerin üzerine olan etkileri ve antikora bağlı hücresel toksisite operasyon sonrası baskılanır. NK (natural killer = doğal katil hücre) hücresinin aktivitesi premedikasyon ve operasyon süresince yükselir ancak operasyon sonrası azalmaktadır. Bu aktivite operasyon sonrası komplikasyon gelişmesi halinde net olarak belirlenemeyebilir (Salo 1992).

1.5. T Lenfositler ve ANAE (Alfa-Naftil Asetat Esteraz) Enzimi

T lenfositler hücresel immun yanıttan sorumlu olan hücrelerdir. Kemik iliği kök hücrelerinden köken alır ve daha sonra sırasıyla lenfoid kök hücreleri ve öncü T lenfositlere dönüşmektedirler. Öncü T lenfositler tüm memelilerde ve kanatlılarda

kemik iliğinde olgun T lenfositlere dönüşmektedirler. T lenfositlerinin büyük çoğunluğu lenf nodüllerinin parakorteksinde, peyer plaklarındaki folliküller arasında ve dalağın parietal lenfoid kılıflarında bulunmaktadırlar. T lenfositler tüm yaşamları boyunca lenfoid organlar arasında dolaşmaktadırlar. Perifer kandaki lenfositlerin çoğu (%80'e kadar varabilir) T lenfosit olarak değerlendirilmektedir. (Diker 1998). T lenfositler donmuş fare dokusunda ANAE aktivitesi ile tespit edilebilmektedir (Hovmark 1977).

Her bir T hücresi sadece tek bir antijene spesifik olarak bağlanabilmektedir. Dolayısıyla bir T hücresinin üzerindeki antijen reseptörlerinin tümü tamamen aynı yapıda olmaktadır. T lenfositler çok çeşitli fonksiyonlara sahiptirler. Her bir T lenfosit tipi farklı görevleri yürütmektedir. B lenfositlerin aksine, T lenfositler antijenik uyarım olmaksızın timustaki normal gelişimleri sırasında farklı T hücre tiplerine dönüşebilmektedirler (Diker 1998).

Sitokimyasal ve histokimyasal enzim boyama teknikleri, bazı kan hücrelerinin henüz olgunlaşmamış formları ile olgun formlarının ayrımında kullanılan basit ve pratik bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu boyama teknikleri çeşitli hayvan türleri ve insanların immun sistemleri üzerinde yapılan deneysel çalışmaların yanı sıra bazı hastalıkların teşhisi ve sınıflandırılmasında da kullanılmaktadır. İmmunohistokimyasal ve flowsitometrik yöntemler gibi daha kesin sonuçlar veren ileri teknikler kadar kesin sonuçlar vermese de ucuz olmaları, güvenilir sonuçlar vermeleri, kolayca uygulanabilir olmaları nedenleri ile daha pratik bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Sur ve ark 1994, Sur 2001).

Asit hidrolazlar gurubundan lizozomal bir enzim olan alfa-naftil asetat esteraz (ANAE) insan, tavuk, sığır, fare, kedi ve köpeklerde perifer kandaki olgun T lenfositlere özgü bir enzimdir (Çelik İ ve ark 1994, Sur ve ark 1994, Sur 2001, Aydın ve ark 2006). Monosit ve makrofajlarda da güçlü ANAE aktivitesi gözlenmektedir. ANAE pozitivitesi hücre tipine göre farklılık göstermektedir. İnsan perifer kan lenfositlerinde bir ya da birkaç adet kırmızı-kahverengi granülden ibaret olan nokta tarzındaki pozitivite, T lenfositlere özgü olan pozitivitedir. Monositler ise tüm

sitoplazma boyunca yaygın ve kuvvetli bir pozitivite gösterirler (Çelik İ ve ark 1992, Sur ve ark 1994, Özcan 2005, Aydın ve ark 2006).

ANAE ve NBE (alfa naftil bütirat esteraz) enzimleri dışındaki diğer enzimler erken dönemde timositlerde de bulunduğundan, bu iki enzimin perifer kandaki T lenfositlerin belirlenmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir. ANAE aktivitesi T lenfositlerin spesifik bir reaksiyonu olarak değerlendirilebilir ancak T lenfositlerin alt tiplerinin bu yöntemle belirlenemeyeceği ileri sürülmektedir (Çelik İ ve ark 1992).

ANAE enziminin olgunlaşan T lenfositlerin belirlenmesinde kullanıldığı görülmüştür fakat değişim geçirmiş hücrelerin tanısında güvenilir bulunmamıştır. ANAE enzim boyama yöntemi anormal T lenfositlerin belirlenmesi için kullanılmamaktadır. İmmunohistokimyasal teknik olan ANAE boyaması T lenfositlerin belirlenmesinde evrensel bir boyama tekniği olarak tercih edilmektedir (Chu ve ark 1981, Sur ve ark 1994).

Perifer kandaki lenfositlerin ayrımı ANAE' ın sitokimyasal boyama tekniği kullanılarak yapılmaktadır. Bu boyama tekniği ile granül taşıyan ANAE pozitif olan hücreler T lenfosit olarak kabul edilmektedir (Kajikawa ve ark 1983, Çelik İ ve ark 1993). Granül taşımayan hücreler (ANAE negatif) B lenfositler olarak değerlendirilmektedir. Nötrofiller, trombosit ve eozinofillerde canlı ırkına bağlı olarak negatif veya pozitif olabilmektedirler (Özcan 2005).

Farelerde, insanlarda, kanatlılarda ve sığırlarda rozet oluşturma yöntemleri ile karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda ANAE'nin T lenfositlere spesifik bir enzim olduğu ve bu hücrelerin işaretlenmesinde yararlanabileceği bildirilmektedir (Çelik İ ve ark 1993, Çelik İ ve ark 1994).

1.6. İmmunglobulinler (Ig)

Bir hayvana yabancı bir protein antijeni verilmeden önceki ve verildikten sonraki serumu elektroforeze tabi tutulursa, gamaglobulin fraksiyonunun miktarının arttığı görülür. Bedene antijen verilerek elde edilen ve antijen spesifik antikorları içeren serum antiserum veya immunserum olarak tanımlanmaktadır. Antiserum spesifik antijeni ile karıştırıldıktan sonra elektroforeze tabi tutulursa gamaglobulin fraksiyonunun normal miktarına düştüğü görülmektedir. Serumdaki antikorların büyük çoğunluğu işte bu gamaglobulin fraksiyonunda az bir kısmı ise betaglobulin fraksiyonunda bulunmaktadır. Yukarıdaki örneklerle belirtilen globulin fraksiyonundaki moleküller immunite ile ilişkili olduklarından, bunlara immunglobulinler adı verilmektedir. Diğer bir değişle antikorların moleküler yapısı immunglobulin olarak ifade edilmektedir. İmmunglobulinler, serumun globulin fraksiyonunun ultrasantrifüjü veya çeşitli tuzlarla çöktürülmesi sonucu saf olarak elde edilmektedirler (Diker 1998). İmunglobulinler beş farklı yapı göstermektedir. Bunlar IgG, IgM, IgD, IgA ve IgE' dir (Erganiş ve İstanbulluoğlu 1993).

1.6.1. İmmunglobulin G

Kandaki immunglobulinlerin yaklaşık %80'nini oluştururlar. Canlı türlerine göre alt gurup sayısı değişmektedir. Örneğin insanlarda dört, sığırlarda iki, atlarda üç, köpeklerde iki, tavşanlarda ve kobaylarda ise IgG1 ve IgG2a olmak üzere iki tane alt gurup tespit edilmiştir (Erganiş ve İstanbulluoğlu 1993).

IgG dalak, lenf nodülleri ve kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından üretilir ve salgılanmaktadır. En küçük immunglobulin olduğu için damarlardan kolay geçmektedirler. Bu nedenle doku sıvılarındaki ve bazı mukozal yüzeylerdeki bağışıklık olaylarına da katılmaktadırlar. IgG'nin en önemli fonksiyonları mikroorganizmaları etkisiz hale getirmesi ve toksinleri nötralize etmesi olarak bildirilmiştir. Bu fonksiyonlarını başta kan olmak üzere diğer doku sıvılarında ve bazı mukozal yüzeylerde gerçekleştirebilirler. Ayrıca alerjik reaksiyonlarda,

otoimmun reaksiyonlarda, tümör hücreleri ve yabancı hücrelere karşı oluşan immun yanıtta da görev alabilmektedirler. IgG en yoğun olarak sekonder immun yanıt sırasında üretilmektedir (Diker 1998).

1.6.2. İmmunglobulin M

Primer immun yanıtta ilk olarak sentezlenen ve en yüksek seviyede olan ana immunglobulin olarak bildirilmektedir. Bakteri ve virüslara karşı en etkili antikordur. İnsanlarda iki alt gurubu bulunurken hayvanlarda bulunmamaktadır (Erganiş ve İstanbulluoğlu 1993, Diker 1998).

IgM kanda ikincil yüksek seviyede bulunduğu bildirilmiştir. Dalak, lenf nodülleri ve kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından üretilerek salgılanmaktadırlar. En büyük immunglobulin sınıfı olduğu için damarlardan kolay geçememektedirler. Bu nedenle doku sıvılarındaki ve mukozal yüzeylerdeki bağışıklık olaylarına çok az katılmaktadırlar. Başlıca çalışma alanı, kan dolaşımı olduğu bildirilmiştir. Fonksiyonları IgG' ye benzemektedir. IgG' den daha az üretilirler ancak beş antijen bağlama kapasitesine (IgG de bir tanedir) sahip olduğu için fonksiyonlarını daha etkin olarak gerçekleştirmektedir. Sekonder immun yanıtta IgM 'in yerini IgG almaktadır. Ancak proteinler dışındaki bazı antijenlere karşı sadece IgM sınıfı antikorlar üretilmektedir (Diker 1998).

1.7. Anestezik Ajanlar ve İmmun Sistem

Genellikle operasyon süresince immun yanıt değişimlerinde anestezinin büyük rolü olduğu düşünülmektedir (Salo 1992). Anestezi uygulaması hem humoral hem hücresel olarak immun sistemi baskılamaktadır (Moudgil 1992, Brand ve ark 1997, Bargellini ve ark. 2001, Kelbell ve Weiss 2001, Schneemilch ve ark 2005). Yıllar önce anesteziklerin, postoperatif immun sistem düzensizliklerini arttırdığı öne sürülmüştür. Son otuz yıl içinde spesifik ve spesifik olmayan girişimlerle, geniş çaplı araştırmalar ile yangısel tepki ile ilgili bilgi artmıştır. Büyük çalışmalar yapılmasına

karşın konu tartışmaya açık kalmıştır (Schneemilc ve Schilling 2004). Anestezik ajanların immun sistem üzerine olan spesifik etkilerinin tartışmaya açık bir konu olduğu bildirilmiştir (Sales ve ark 1997).

Operasyondan sonra immun sistemin baskılanmasında; anestezi, operatif travma (koter, doku ve organ manüplasyonu), operasyon sırasında kullanılan ilaçlar, bireysel farklılık, operasyon öncesi hastadaki gerginlik ve beslenme gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır (Bouncher ve ark 1986, Kress ve Eberlein 1992, Sales ve ark 1997, Salo ve ark 2001, Puig ve ark 2002, Çelebioğlu ve Özer 2003). Hastanın sağlık durumu, yaşı, kan nakli, yapılan ilaç tedavisi gibi faktörler immun sistemi etkilemektedir (Bouncher ve ark 1986, Brand ve ark 1997, Çelebioğlu ve Özer 2003).

Anestezik ajanların savunma sistemi üzerine olan etkileri kısa süreli ve geri dönüşümlü olmaktadır (Kress ve Eberlein 1992, Hunter 1999). İmmun sistem üzerine olan yan etkiler, herhangi bir anestezi ile yapılan kısa süreli anestezide tespit edilememektedir. Postoperatif enfeksiyonun komplikasyon olarak görülmesinde hastanın preoperatif immun sistemin etkisi olduğu kadar operatif travma ve strese karşı verilen yanıtın da etkisi bulunmaktadır (Kress ve Eberlein 1992).

Anestezi uygulamasından sonra hem postoperatif enfeksiyon görülme oranının arttığını hem de kemik iliği depresyonunun söz konusu olduğunu gösteren klinik gözlemler ve ilginç teoriler bulunmaktadır (Stevenson ve ark 1990). Perifer dolaşımdaki immun sistem hücrelerindeki dengesizlik, genç ve küçük operatif işlem geçiren hastalarda geçici olabilmektedir ancak klinik açıdan önemli hastalarda (ölümcül, ağır bakteriyel enfeksiyon geçiren ve ağır operasyon geçirenler) sonuç aynı şekilde olmamaktadır (Brand ve ark 1997). Anestezi sonucu immun yanıt baskılanarak kötü huylu tümörün yayılması artabilir ve bedenin savunmasının azalması sonucu enfeksiyon kaynaklı mortalite ve morbidite yükselebilmektedir (Schneemilch ve ark 2005, Short ve ark 2006).

Anestezik ajanlar kemotaksis, fagositik kapasitenin ve lökositlerin geçici olarak azalmalarına sebep olmaktadır (Dagan ve ark 1989, Davidson ve ark 1995). İmmunolojik denge, anestezi ve operasyondan etkilenmektedir. İmmun sistemin

etkilenmesi, genel anesteziden sonra meydana gelen NK hücre aktivitesini, T lenfosit alt guruplarını, lenfosit blastogenik yanıtı, monosit ve nötrofil aktivitesini içermektedir (Puig ve ark 2002, Elena ve ark 2003). Anestezi ve operasyon kombinasyonu bedende lenfopeni oluşturmaktadır. Günler içinde zamanla preoperatif değerine geri dönmektedir (Hunter 1999).

Anestezik ajanlar ve anestezi, yangısel yanıt sürecine çeşitli yönlerden zarar verebilmektedir. Bunu ya doğrudan immun hücrelerin fonksiyonlarını bozarak ya da dolaylı olarak stres yanıtını ayarlayarak yapmaktadırlar (Schneemilc ve Schilling 2004). Anestezik ajanlar ya doğrudan ya da hormon aracılığı ile immun sistemi etkileyebilmektedir (Walton 1979). Anestezi kendi kendine bile immun sistemi etkilemede önemli bir role sahiptir. Opioid ilaçlar, intravenöz ve volatil anestezikler özellikle yüksek dozda ve uzun süre kullanıldığında postoperatif immun sistemi baskılamaya katkıda bulunmaktadır (Brand ve ark 1997). Özellikle yoğun bakımda uzun süre sakinleştirici olarak kullanıldığında aynı etki görülebilmektedir (Kelbell ve Weiss 2001). Procopio ve ark (2001)' na göre tek başına anestezi uygulaması immun yanıtı etkilememektedir.

Operasyon sırasında ve sonrasında IgM, IgG ve IgA seviyelerinin azaldığı görülmektedir. Bu tabloda lokal veya genel anesteziden sonra indüksiyon periyodundan sonraki zaman sürecinde (postoperatif periyod içinde) hafif bir düşüş görülmektedir. Bu düşme, üretimdeki ani bir düşüş şeklinde olmamaktadır (Mc Bride ve ark 1996).

Elena ve ark (2003)' nın bildirdiklerine göre Salo ve arkadaşları anestezi uygulamasından 7 gün sonra operasyon geçiren hastalarda immunglobulin sentezinde artış olduğunu gözlemlemişlerdir. Epidural anestezide böyle bir yükselme görülmemiştir. IgM' deki bu yükselme trakea-bronşial sistemin etkilenmesi sonucu oluşan reaksiyona bağlanmaktadır. Bu reaksiyon epidural anestezide oluşmamıştır. Bu reaksiyonun sebebi immunmodulatör ilaçların birbirleriyle etkileşimleri ve immun sistemin aktive olmasına yol açan ventilasyondaki değişimler olabilmektedir (Becker ve ark 1984).

1.7.1. Volatil anesteziklerin immun sistem üzerine etkileri

Volatil anesteziklerin immun sistem üzerine genellikle çabuk geçen, doza ve süreye bağlı olarak baskılayıcı etkisi olduğu ortaya konulmaktadır (Bargellini ve ark. 2001, Schneemilc ve Schilling 2004). Volatil anesteziklerin hücresel fonksiyon üzerindeki değişimleri kısa süreli ve geri dönüşümlü olabilmektedir (Puig ve ark 2002, Elena ve ark 2003). Anestezik gazların kanser riskini arttırmaları ile ilgili bilgi doğrulanmamasına karşın bazı immunolojik fonksiyonları engellediği bildirilmektedir. Anestezi uygulamasından sonra immun parametrelerin azaldığı, arttığı veya hiçbir şekilde etkilenmediği bildirilmektedir. İmmun parametrelerdeki bu farklılık kulanılan anestezik ajan çeşidinden, dozdan, karşı karşıya kalma süresinden, hayvan ırklarından ve deneysel şartlardan kaynaklanmaktadır (Bargellini ve ark. 2001).

Anestezik ajanların immun sistemi baskılamaları sonucu perifer kandaki mononükleer hücrelerde sitokin salınımında, alveolar hücrelerdeki sitokinlerde azalma, yangı öncesi salınan sitokinleri arttırma, lenfosit proliferasyonunda ve nötrofil fonksiyonlarında azalma görülmektedir (Schneemilc ve Schilling 2004). Volatil anestezikler mikrosirkülasyon ve lökosit hemodinamiği ve adezyon molekülleri üzerine etkili olmaktadır. İmmun sistem üzerine en az olumsuz etkisi olduğu savunulan inhalasyon ajanının sevofluran olduğu bildirilmektedir. Sevofluran anestezik ajanının immun sistemin bazı parametreleri üzerine etkisinin, uygulamadan 3 gün sonra devam ettiği tespit edilmektedir. Sevofluran perifer kandaki lenfosit oranında azalma meydana getirmektedir (Puig ve ark 2002).

Operasyondan sonra kan dolaşımındaki nötrofil yüzdesinde artma, lenfosit yüzdesinde ve eosinofil sayısında azalma tespit edilmektedir (Vuori ve ark 2000). Sevofluran yüksek konsantrasyonlarda kısa süre kullanıldığında, dolaşımdaki nötrofil sayısında azalma ve lenfosit sayısında artma tespit edilmiştir (Morisaki ve ark 1998).

Farelerde en son sevofluran uygulanmasından 3 gün sonra perifer kandaki hem lökosit hem de lenfosit sayısında azalma saptanmaktadır. Dalak hücresel

kompozisyonunda, makrofaj fonksiyonunun ve mitojen kaynaklı lenfoproliferatif yanıtın korunduğu bildirilmiştir (Elena ve ark 2003).

IgA, IgG ve IgM düzeyleri incelendiğinde, her üç grupta da indüksiyon öncesi değer ile karşılaştırıldığında ensizyon öncesi ve operasyon sonunda elde edilen immunglobulin değerlerinin azaldığı, postoperatif 24. saatte ise değerlerin başlangıç değerlerine döndüğü saptanmaktadır. Bu azalmanın en az isofluran gurubunda, en fazla ise sevofluran gurubunda olduğu gözlenmesine karşın, üç gurup karşılaştırıldığında IgA, IgG ve IgM düzeylerinde guruplar arasında fark bulunmamaktadır (Bahadır ve ark 2003).

Anestezinin serum immunglobulinleri, üzerine etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Erken postoperatif dönemde, serum immunglobulin düzeyi düşük bulunurken, bu değerler 24 saat sonra bazal değerlere geri dönmektedir. Operasyon sırasında, immunglobulin düzeylerinde belirgin düşme saptanmaktadır. İmmunglobulin değerleri 24 saat sonunda bazal değerlere geri dönmüştür. Bu sonuç, travmanın humoral immunite üzerine etkisinin, travma derecesine bağlı olduğunu düşündürmektedir. IgA'nın biyolojik yarılanma ömrü 6 gün, IgG'nin 20-28 gün, IgM'nin ise 5 gün olduğu bildirilmiştir. Operasyon süresince serum immunglobulin konsantrasyonlarındaki düşüş hemodilüsyon immunglobulin tüketimine bağlı olabilir (Bahadır ve ark 2003). İmmunglobulinler anestezi ve operasyondan genellikle etkilenmemelerine karşın IgG' de geçici bir azalma görülmektedir (Walton 1979).

1.8. Operatif İşlem ve İmmun Sistem

Anestezik ajanların etkileri konusundaki çelişkilere karşın temel görüş; operatif travmanın postoperatif immun depresyonda primer faktör olduğu, travmanın şiddeti ile bu etkinin ilişkili olduğu ve kesin mekanizmanın bilinmemesine karşın lokal anestezinin bu depresyonu azaltması nedeni ile nöroendokrin yanıtın etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (Çelebioğlu ve Özer 2003).

Hem intravenöz hem de volatil anestezikler verildiğinde sonuçlar geçici olmasına karşın, immun sistemin baskılanmasında anestezi ve operatif işlemin oluşturduğu stresin etkileri beraber oluşabilmektedir (Bargellini ve ark 2001).

Anestezi ve operasyon yetişkinlerde ve çocuklarda hücresel immun sistemi baskılamaktadır (Platt ve ark 1989, Ogawa ve ark 2000). Anestezi ve operasyondan sonra yeni doğanlarda lenfositlerin mitojen yanıtı ve mitojene bağlı olarak immun sistemi baskılayıcı etkisi değişiklik göstermektedir. Bu farklılık anesteziden, operasyondan, mitojen çeşidinden veya yeni doğan immun sistem yeteneklerinin gelişmemesinden kaynaklanabilmektedir (Puri ve ark 1984). Nefroktomi yapılan 10 hastada immun sistemin ölçülebilir bir şekilde baskılandığı belirlenmiş olup, özellikle lenfosit sayısındaki değişim iki gün sonra, lenfosit aktiviteleri ise beş gün sonra normal seviyeye ulaştığı tespit edilmiştir (Short ve ark 2006). Ertelenmiş hipersensitivite reaksiyonu 2-3 haftada normal haline gelmemiştir (Çelebioğlu ve Özer 2003, Short ve ark 2006). Bu da immun sistemin baskılanma derecesinin operatif travmanın boyutu ile birbirine paralel olduğunu gösermektedir. Anestezi ağrıyı azaltmış olup (Short ve ark 2006), operatif travmanın derecesi ile lökosit sayısındaki değişiklik arasında ilişki bulunamamıştır (Salo 1992).

Operatif prosedürün anesteziden daha fazla önemli rolü olduğu düşünülmektedir. İn vitro şartlarında lökosit fonksiyonu verilen anestezinin dozuna bağlı olarak önemli derecede azalmaktadır. İn vivo şartlarda ise anestezi, kan dolaşımındaki lökosit sayısı üzerine etkili olmaktadır (Morisaki ve ark 1998, Davidson ve ark 1995).

Operatif travma ve anestezik ilaçlar immun sistemi (humoral ve hücresel) baskılayabilir ve hastaları operasyon sonrası enfeksiyona yakalanmaya hazır hale getirebilmektedir (Stevenson ve ark 1990, Brand ve ark 1997, Kelbell ve Weiss 2001, Procopio ve ark 2001). Operasyon sırasında (deri ensizyonu) doku travmasından kaynaklanan stres ve yapılan anestezinin, metabolik, immun ve endokrin sistemde değişiklik oluşturabileceği akla getirilmelidir (Slade ve ark 1975, Stevenson 1990, Brand ve ark 1997, Ho ve ark 2001, Kelbell ve Weiss 2001, Procopio ve ark 2001, Hori ve ark 2003).

Dolaşımdaki adrenal kortikosteroidler ve kateşölaminler immun sistemi baskılamaktadırlar. Beden operatif stresten etkilendiğinde endokrin sistem ACTH, kortizol, kateşölamin gibi çeşitli hormonları salgılamaktadır. Operasyondan hemen

sonra bu değerler normal hale gelmektedir. ACTH düzeyi operasyondan 6 saat sonra, operasyon öncesi değerine geri dönmektedir. Kortizol seviyesi ise 3 günden daha uzun bir süre yüksek kalmaktadır. Dolaşımdaki hormon düzeylerinin yükselmesi ile perifer dolaşımdaki lenfosit sayısı ve fonksiyonlarının azalması birbirleri ile ilişkili olmaktadır (Ogawa ve ark 2000).

Hasarlı dokudan yangısel sitokinler (IL-1β, TNFα-tümör nekrozis faktör, IL-6) salınır. Bunlar lokal ve sistemik olarak belirlenebilmektedir. Stres, perifer kanda lökositozise ve lökositlerde çeşitli değişimlere yol açmaktadır. Benzer yanıt fiziksel ekzersiz sırasında da görülmektedir. Bunun sonucunda immun sistemi baskılayıcı etkiler karışabilmektedir (Ho ve ark 2001).

Operasyon yapılan alanda, önce makrofajlar ve monositler aktive olarak IL-1 ve TNF üretilmektedir. Fibroblastlar ve endotel hücreleri IL-6 ve IL-8 salgılamaktadırlar. Bu sitokinler hepatositleri situmule ederler ve akut faz reaktörleri salgılanır. Hipotalamus, hipofiz, adrenal bezler ve sinir sistemi harekete geçerek ACTH, kortizol ve kateşölaminleri salgılamaktadırlar. Operatif stres yanıtı içindeki immun sistemin baskılanması sinir sistemi ve hormon sistemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Operatif strese karşı oluşturulan yanıt, homeostatik dengeyi tekrar eski haline getirmek için oluşturulmaktadır (Ogawa ve ark 2000).

Stres, immun sistem hücrelerinin fonksiyonlarındaki değişimi ve bu hücrelerin dağılımındaki değişikliğe neden olan mekanizmayı etkilemektedir. Stresin kesilmesi durumunda, nötrofiller hariç tüm lökosit ve alt guruplarının yüzdelerindeki ve sayılarındaki azalma hızlı bir şekilde geri dönmektedir. Bu dönüşüm stres kalktıktan sonra 1 saat içinde görülebilmektedir. Lökositlerin stres öncesi değerlerine ulaşabilmeleri bazı alt guruplar hariç 3 saati almaktadır. Stres kaynaklı hücre sayılarının azalmasında B lenfosit, NK hücresi ve monositlere oranla en çok T lenfosit etkilenmektedir. Dolaşımdaki lökositlerin sayıları ve dağılımı immun sistemin aktif durumunu önemli derecede göstermektedir. Akut stres dolaşımdaki lökositlerin alt guruplarını ve sayılarını, seçici ve hızlı bir şekilde değişime uğratabilmektedir. Bu değişim stresin kesilmesi durumunda hızlı bir şekilde eski haline geri dönmektedir (Dhabhar ve ark 1995).

Hastalarda ortopedik operasyonlarda plazma epinefrin, norepinefrin ve kortizol seviyesi operasyon boyunca stres situmulasyonu sonucu yükselmektedir. Bu konsantrasyonlar isofluran ve propofol anestezisinde çok yükselmektedir. Geleneksel stres belirleyicilerinin ölçülmesi ile hastanın immun sisteminin etkilenip etkilenmediği, etkilendi ise bunun operasyon nedenli olup olmadığını belirlemek çok zor olmaktadır. Th1/Th2 oranının stresin değerlendirilmesinde oldukça yararlı bir oran olduğu bildirilmektedir (Inada ve ark 2004). Operatif stres nedeni ile kortizol çok yüksek seviyede salgılanmaktadır. Glukokortikosteroitler Th2 hücresini aktive ederek antikor üretimini yükselterek bakteriyel enfeksiyona karşı savunmayı da arttırmaktadır. Operatif stres nedeni ile Th1 hücre seviyesi azalmakta ve Th1/Th2 oranı alt üst olmaktadır. Kortizolün aşırı salglanmasından dolayı Th2 hücresi baskın hale gelerek Th1 hücresi azalırken hücresel immunite de sapmalar şekillenmektedir (Ogawa ve ark 2000).

Kateşölamin ve kortizol mediatörleri gibi stres nedeni ile salınan hormonlar immun fonksiyon üzerine etki etmektedirler (Leck 1975, Walton 1979, Kelbell ve Weiss 2001, Hori ve ark 2003, Inada ve ark 2004). Bu maddeler lökosit dağılımını da bozmaktadırlar (Hori ve ark 2003). Operatif işleme yanıt olarak salınan kateşolaminler ve glukokortikoitler sayı olarak Th2 hücresinin artmasına ve Th1 hücresinin azalmasına neden olarak Th1/Th2 oranının azalmasına yol açmaktadırlar. Operasyon bu oranı azaltarak postoperatif hücresel bağışıklığın baskılanmasından sorumlu tutulmaktadır. Anestezi ise operasyonun oluşturduğu stres tepkisini baskılayabilmektedir. Bunun sonucunda cerrahi kaynaklı Th1/Th2 oranın azalmasını da inhibe edebilmektedir (Inada ve ark 2004). Çeşitli hormonlar ve sitokinler Th1/Th2 oranı üzerine etkili etmektedirler (Ogawa ve ark 2000).

Sevofluran anestezisi tek başına kortizol, aldesteron, ACTH plazma düzeylerine etkili olmamaktadır (Oyama ve ark 1989). İsofluran anestezisinde kateşolamin ve kortizolün serumdaki düzeyleri propofole göre daha yüksektir. Bu stresin belirtisidir. Merkezi sinir sistemi ve adrenal-hipofiz-hipotalamus aktivasyonları ölçüldüğünde propofol anestezisinde daha düşük olduğu belirlenmiştir (Inada ve ark 2004).

1.9. Anestezi ve İnterlökinler (Sitokin)

Sitokinler düşük moleküler ağırlığı olan proteinlerdir. Bunlar bedende oluşan hasar, stres ve enfeksiyon yanıtının büyüklüğünü ve süresini düzenlemektedirler. Operasyon sırasında sitokin profilinin değişimi iyi bir göstergedir. TNF α ve IL-1β deri ensizyonundan sonra hemen salgılanmaktadır. Bunu IL-6 takip etmektedir. IL-6 akut faz yanıtını başlatmaktadır. Daha sonra IL-8 ve IL-10 gelmektedir. Bunlar antienflamatuar sitokinlerdir. Yangısel yanıt içinde daha sonra salgılanmaktadırlar. TNF-α, IL-1β ve diğer ön yangı sitokinlerinin düzenini bozmaktadırlar (Galley ve ark 2000, Kelbell ve Weiss 2001, Bahadır ve ark 2003, Inada ve ark 2004).

Enflamasyon, proenflamatuar (IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18) ve antienflamatuar (IL-4, IL-10, IL-13) sitokinler arasındaki denge ile regüle edilmektedir. IL-2 T lenfositlerden salınarak tüm immun fonksiyonları, Tc lenfosit proliferasyonunu, retiküloendotelyal sistem aktivitesini ve gastrointestinal immun bariyeri arttırmaktadırlar (Bahadır ve ark 2003). IL-6 ise monosit, makrofaj, T-lenfosit, fibroblast ve endotel hücrelerinden salınarak fibroblastların antiviral aktivitelerini, lenfosit farklılaşmasını, B lenfosit immunglobulin üretimini, hepatosit akut faz protein ve prostoglandin üretimini arttırmaktadırlar (Ogawa ve ark 2000, Kelbell ve Weiss 2001, Bahadır ve ark 2003). Proenflamatuar sitokinler hipotalamusu, hipofizi, adrenal bezleri uyararak glukokortikoitlerin salınmasını sağlamaktadırlar (Inada ve ark 2004).

Anestezi ve operasyonun immun sisteme etkisi ile ilgili çalışmaların büyük bir çoğunluğu sitokinler üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle IL-6 bu konuda anahtar sitokin olarak görülmektedir. İmmun cevabın süresi ve etki alanı operatif travmanın ciddiyeti ve kan dolaşımındaki IL-6 ile orantılı olmaktadır. Yani operasyonun yangısal yanıtının yansıması olarak da düşünülebimektedir (Hunter 1999, Ogawa ve ark 2000, Salo ve ark 2001, Bahadır ve ark 2003). IL-6 bir Th2 sitokini olup operatif stresin sonucu olarak Th2' nin baskın hale gelmesi ile yükselmektedir (Ogawa ve ark 2000). IL-6 üretimindeki düşüşün travmaya bağlı immun yetmezliğin en önemli göstergelerinden biri olduğu düşünülmektedir (Bahadır ve ark 2003).

Yalnızca anestezi uygulanmasında IL-1β ve IL-6 salgılanmasında herhangi bir değişiklik görülmemiştir (Brand ve ark 1997). Anestezik ajanların sitokin üretimine etkisi tartışmaya açık bir konu olduğu düşünülmektedir (Bahadır ve ark 2003).

Çoğunlukla hücresel immunitedeki değişimleri belirlemek için mitojen/antijen kullanılmasından kaynaklanan lenfosit çoğalması, hücre yüzeyindeki reseptörler ve hücresel sitokinlerin salınımı araştırılmıştır. Sitokinler biyolojik yanıt değişikliği ve aktivitenin düzenlenmesi, immun sistem içerisindeki çok sayıda karmaşık hücre tiplerinin gelişmesi ve farklılaşmasından sorumlu tutulmaktadırlar (Schneemilc ve Schilling 2004).

İsofluran ve sevofluran' ın IL-2 üzerine etkileri benzer bulunmuştur. IL-2 düzeyleri indüksiyondan insizyon anına kadar düşmüş, sonrasında anlamlı şekilde yükselmiştir. Bu IL-2'nin anesteziden etkilenen tek sitokin olduğunu göstermektedir. Majör travma sonrası immun supresyon temel olarak T hücresi disfonksiyonuna bağlı olup IL-2 sentezinde de bozukluğa yol açmaktadır (Bahadır ve ark 2003).

Anestezik ajanların sitokin salınımını değiştirmesi ile ilgili bilgiler açık değildir ancak anestezinin sitokin salınımını etkilediği öne sürülmektedir. İsofluran TNFα ve IL-1 salınımını inhibe etmektedir (Hunter 1999).

1.10. Anestezi ve Kan Dolaşımındaki Hücreler

Anestezik ajanların immun yeteneği olan hücrelerden monosit, makrofaj, nötrofil, endotel, NK gibi hücrelerin lokal olarak çeşitli fonksiyonları (kemotaksis, fagositozis) üzerine etkileri incelenmiştir (Schneemilc ve Schilling 2004). Monosit, lenfosit ve nötrofillerin anestezik ajanların yüksek konsantrasyonu altında aktivitelerinin baskılandığı gözlemlenebilmektedir. Bu baskılanma genellikle klinik olarak kullanılan dozdan daha yüksek konsantrasyonda kullanım ve uzun etkilenme süresinde şekillenmektedir. Bu baskılanma solüsyon içindeki katkı maddelerinden de kaynaklanabilmektedir (Salo 1992).

1.10.1. Lenfositler

Farklı anestezi teknikleri altında farklı operasyon geçiren hastalarda, stres yanıtının ve doku travmasının boyutundaki değişimlerin, antijen kaynaklı lenfosit proliferasyonu ve perifer kan hücre sayıları üzerine etkili olduğunu gözlemlenmiştir. T ve B lenfosit sayılarında, operasyon için yapılan anestezi sırasında (indüksiyon) artış olduğu bildirilmektedir (Lecky 1975, Schneemilc ve Schilling 2004).

Anestezi, lenfositlerin aktivitesini, antikor üretimini, fagositlerin hareketlerinin azalmasını içeren immun tepkinin birçok fazını engelleyebilmektedir (Short ve ark 2006). Anestezi ve operasyondan sonra immun yanıt, lenfopeni ve granülositozis gibi değişimler olmaktadır. Anestezi ek olarak çeşitli antijenlere karşı lenfositin farklılaşması ve nötrofil fonksiyonu (kemotaksis, oksijen radikallerinin üretimi) üzerine etkili olmaktadır (Morisaki ve ark 1998).

Küçük ve orta dereceli operasyonlarda, total lenfosit sayısında herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Yineleyen sevofluran anestezisi lenfosit alt guruplarının yüzdesi üzerine etkili olmamaktadır. Dalaktaki lökosit, monosit, fagositik hücrelerin sayısında herhangi değişiklik gözlenmemiş, lenfoproliferasyon etkilenmemiştir (Elena ve ark 2003). Eseri miktarda nitrojen oksit ve isofluran kullanıldığında, Th lenfositler ve alt gurubunda da azalma görülmektedir. Bu bilgi T lenfosit ve bunların alt guruplarının B lenfositlere göre yüksek duyarlılığa sahip olduklarını göstermektedir (Bargellini ve ark. 2001).

Anestezikler; Barbitürat, halothan, ketamin ve lokal anestezikler koyunlarda anestezi süresince periferal lenf nodülünden dolaşıma verilen lenfositleri baskılamaktadırlar (Salo 1992).

Anestezi ve operasyonun hormonal etkileri ile ilgili olan postoperatif lökositozisin aksine anestezik ajandan etkilenildiğinde lökopeni oluşabilmektedir. Anestezi ve operasyon boyunca T lenfosit populasyonunda azalmalar tespit edilmektedir. Hormonlar ve steroidler de aynı şekilde etki etmektedirler (Walton 1979).

Anestezi ve operatif işlem yetişkinlerde ve büyük çocuklarda lenfosit fonksiyonunu ve populasyonunu baskılamaktadır (Slade ve ark 1975, Puri ve ark 1984, Platt ve ark 1989, Ogawa ve ark 2000). Bu baskılayıcı etki indüksiyon anestezisinin ilk 10-15 dakikasında başlar postoperatif periyotta maximum düzeye yükselmektedir (Puri ve ark 1984). Antijen kaynaklı depresyon geçici olmasına karşın lenfosit sayısının baskılanması 48 saat süre ile kalıcı olmaktadır (Slade ve ark 1975, Platt ve ark 1989).

Sinir sistemi operasyonlarında T lenfositlerin, total T lenfositlere oranında azalma görülmüştür (Çelebioğlu ve Özer 2003, Hori ve ark 2003). İmmun sistemi baskılayıcı değişiklikler total periferal T lenfosit, CD4, CD4/CD8 oranı, Tc lenfosit sayılarında azalma olurken baskılayıcı T lenfosit sayısında artış görülmüştür. Bu düşüşün operasyon sırasında total lenfosit sayısında çok önemli olmadığı bildirilmiştir (Hori ve ark 2003).

Operatif streste CD4 ve CD3 azalmaktadır. CD4'ün immun fonksiyonlar için önemli anahtar hücre olduğu bildirilmektedir. Perifer dolaşımdaki lenfosit fonksiyonları operasyon süresince kalıcı olarak baskılanmaktadır. Postoperatif dönemde en az iki hafta süre ile hücresel immunite baskılanmaktadır. Th, Tc, NK, IL-2 oranları operasyondan hemen sonra azalmakta olup bunun aksine baskılayıcı T lenfositler operasyondan sonra iki gün süre ile yükselmektedir (Ogawa ve ark 2000).

Lenfositlerin dolaşıma yeniden verilmesindeki değişimleri daha iyi değerlendirmek için anestezi ve operasyondan sonra birkaç kez kan örneği alınmalıdır. Alınan kan örnekleri perifer dolaşımdaki durumu çok iyi yansıtmakta olup ancak başlangıçtaki hücre populasyonunun fonksiyonlarındaki değişim testlerle ölçülememektedir. (Salo 1992).

Dengeli bir anesteziyle yapılan inguinal operasyonlarda immun tepki ve periferal kan tablosu değişimi incelendiğinde, periferal kandaki total T lenfosit sayısında, Th ve Tc lenfosit yüzdesinde azalma tespit edilmektedir (Vuori ve ark 2000). Th ve baskılayıcı T lenfositler arasındaki ilişki hücresel olduğu kadar humoral bağışıklıkta da etkili olabilmektedir (Hori ve ark 2003).

Yalnızca anestezi uygulandığında total B lenfosit yüzdesi ve T lenfositler önemli derecede artmaktadır. NK hücrelerin yüzdesi ise önemli derecede azalmaktadır. Dolaşımdaki lenfosit alt populasyonundaki değişim, total lenfosit sayısındaki değişim ile doğrudan ilişkili olmadığı görülmektedir (Brand ve ark 1997).

Operasyonların uzun sürmesine bağlı olarak T ve B lenfosit sayıları yükselme eğiliminde olmasına karşın kısa süren operasyonlarda hücre sayılarında herhangi bir değişim saptanmamıştır (Hori ve ark 2003). T ve B lenfositlerin fonksiyonları anestezi ve operasyon tarafından baskılanmaktadır (Walton 1979, Hunter 1999).

B lenfositlerin fonksiyonu IgA, IgG ve IgM üretiminin ölçülmesi ile değerlendirilmektedir. B lenfosit sayısında postoperatif sapmalar gözlemlenmiştir. Bu hemodilüsyon ve immunglobulin sentezinin etkilenmesinden kaynaklanabilmektedir (Hunter 1999).

1.10.2. Doğal katil hücresi (Natural Killer = NK)

Operasyon ve anestezi, NK hücrelerinin aktivitesinde operasyondan sonra birkaç gün süre ile kalıcı olarak azalma oluşturmaktadır (Sales ve ark 1997, Ogawa ve ark 2000, Procopio ve ark 2001, Çelebioğlu ve Özer 2003). Stres kaynaklı perifer dolaşımdaki NK hücresi aktivitesi ve sayısının azaldığı görülmektedir (Dhabhar ve ark 1995). NK aktivitesi invitro anestezi ve operasyondan 1 saat sonra eski haline gelmektedir (Hunter 1999).

Ortopedik operasyondan hemen önce, NK aktivitesinde yükselme tesbit edilmiş ve operasyon süresince aynı şekilde devam etmiş olup operasyondan sonra önemli bir düşüş gözlenmiştir. Yükselme nedeni NK hücrelerin lenfoid dokudan dolaşıma olan hareketlerinden kaynaklanmaktadır (Hunter 1999, Procopio ve ark 2001). Bu yükselmenin stres nedeni ile olabileceği bildirilmektedir. Sevofluran NK tarafından salınan sitokinlerin salınmasının değişiminden sorumlu tutulmaktadır (Puig ve ark 2002).

Sinir sistemi operatif uyarımlarında prosedür sırasında NK hücre alt guruplarının yüzdesinde önemli bir artış söz konusu olup NK hücresinin aktivitesi saptanamamıştır (Hori ve ark 2003).

1.10.3. Nötrofil

Operasyon ve anestezi sonrası nötrofil sayılarının artmasına ilişkin bulgular tespit edilmektedir (Schneemilc ve Schilling 2004). Doku yıkımından sonra nötrofiller artmaktadır. Postoperatif dönemde ise nötrofil aktivitesinde bozulmalar görülebilmektedir (Walton 1979, Procopio ve ark 2001).

Nötrofil aktivitesi operasyondan sonra azalarak daha sonra yükselmektedir (Salo 1992, Hunter 1999). Spontan migrasyon ve kemotaksis, in vitro birkaç saatten birkaç güne kadar özellikle postoperatif septik komplikasyon gelişen hastalarda baskılanmaktadır (Salo 1992, Çelebioğlu ve Özer 2003). Operasyon sonrası serum opsonik (serumdaki bakterileri fagositoza hazırlayan madde) kapasite azalmaktadır. Opsonizasyon bozukluğu klinik olarak yangıda, doku perfüzyon eksikliğinde, ciddi postoperatif komplikasyonda, yanıkta ve ağır enfeksiyonda beklenmektedir. Nötrofillerin sindirme kapasitesi ve bakterileri öldürme yeteneği operasyon sırasında korunmaktadır (Salo 1992).

İçinde lipid (yağ) olan anestezik ajanlar, nötrofillerde kemotaksisi azaltmaktadırlar (Dagan ve ark 1989, Mc Bride ve ark 1996). Volatil ajanlardan yağda çözünebilenler granülositlerin göçünü azaltarak etki göstermektedirler (Mc Bride ve ark 1996).

İnhalasyon ve intravenöz anestezik ajanların diğer nötrofil fonksiyonlarını (oksidative, mikrobisidal aktivite, fagositoz, migrasyon ve mediatör salınımı) inhibe ettiği gösterilmiştir (Salo ve ark 2001, Procopio ve ark 2001). Thiopental ve isofluran klinikte kullanılan konsantrasyonlarda kullanıldığında nötrofil ve endotelial hücre arasındaki etkileşimi azaltmaktadır. Bu etkinin nötrofiller veya endotel hücrelerden hangisinin üzerine olduğu belli olmayıp belki de her ikisi de etkilenebilmektedir. Bu

bilgilere rağmen nötrofillerin fagositik aktivitesi değişmeden ve situmule edilmeden kalabilmektedir (Procopio ve ark 2001).

1.10.4. Makrofajlar

Makrofajlar bedene giren yabancı unsurlara karşı olan savunmanın koordinasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Makrofajların aktivasyonlarının belirlenmesinde çok çeşitli aktivatörler salınmaktadır. Bunlar yüzeylerinin üzerinde bulunan reseptör çeşidi ile ifade edilmektedirler. Makrofajlar 100 den fazla faktör içermektedirler (immun sisteme etkisi olan IL-1, TNF, proteas, prostaglandin, inteferon gibi). Lenfokinler, lenfositler tarafından salgılanmaktadırlar. Diğer yangısel olaylar ile makrofajların aktivasyon durumlarına etki etmektedirler. İnsanlarda anestezi ve operasyon sırasında makrofaj/monositler tarafından salgılanan mediatörlerin değişimi yeteri kadar anlaşılamamıştır. Makrofajlar/monositler tarafından yapılan fagositozis antijene yapılan işlemin önemli bir basamağıdır ve operasyondan etkilenmektedir. Operasyon sonrası dolaşımdaki monosit sayısında artış gözlenmektedir. Kemotaksis, fagositik kapasitesi, kimyasal yanıt ve lizozomların üretimi operasyondan sonra hemen yükselir fakat daha sonra azalmaktadır (Salo 1992).

Total fagositik kapasitede hiperfonksiyon periyodunu izleyerek komplike olmayan operasyondan sonra hafif bir azalma görülmektedir. Fagositik kapasitedeki (mononükleer fagositik sistem) bu azalma plazma fibronektin konsantrasyonunun azalması ile ilgili olmaktadır. Fibronektin damarların endotel hücreleri, hepatosit ve makrofajlar tarafından salınarak opsonin olarak hareket etmektedir. Halbuki IgG ve komplement faktörler bakteriler için ana opsonin olarak görev yapmaktadır. Serum fibronektin konsantrasyonunun azalması operasyon ve büyük bir doku yıkımı sonrası birkaç gün ve birkaç saatte şekillenmektedir (Salo 1992).

Makrofajların mikrobisidial kapasitesi anestezi ve operasyon sırasında aşamalı olarak azalmaktadır (Kelbell ve Weiss 2001, Çelebioğlu ve Özer 2003). Kliniklerde rutin olarak uygulanan anestezi sırasındaki ilaçların kandaki konsantrasyonları, özellikle dokulardaki ve lenfoid organlardaki düzeyleri düşüktür. Perifer dolaşımdaki lenfosit sayısı in vitro değerlendirildiğinde sonuçlar lenf

nodüllerinin immun kapasitesini ve diğer büyük lenfoid organları yeteri kadar temsil edememektedir. Hayvan modeli uygulanan bir çalışmada lenfoid organlara paralel değişimler olup ancak insanlarda kanda ve kemik iliğinde değişim paralel iken lenfoid organlarda herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Kandaki bazı immunolojik değerlerin ölçülmesi organlardaki yanıtı yeteri kadar yansıtmamaktadır (Salo 1992).

Tekrarlanan sevofluran anestezisi sonrasında lökosit ve lenfosit sayılarının azaldığı, makrofaj fonksiyonu ve lenfoproliferatif yanıtın korunduğu gözlenmektedir (Bahadır ve ark 2003). Çeşitli anestezik ajanlar kullanılarak yapılan in vivo çalışmalarda anestezi ve operasyon kombinasyonunun B lenfosit sayısı ve mitojenlere karşı proliferatif yanıtı azalttığı tespit edilmiştir (Bahadır ve ark 2003, Çelebioğlu ve Özer 2003).

1.11. Penisilin ve İmmun Sistem

Penisilin G immunojeniktir ve proteinleri bağlayabilme yeteneğinde olduğu bildirilmektedir. Göreceli olarak penisilin G'nin yüksek konsantrasyonları da kullanılması durumunda in vitro immun yanıtın baskılanmasına neden olmaktadır. Muhtemelen penisilinin yalnızca küçük bir kısmı tepkime bileşenlerini azaltmaktadır (Koponen ve ark 1986).

Yaşamın ilk zamanlarında penisilin kullanımı hücresel immunitede tümevarım oluşturabilmektedir. Yeni doğanların % 50'si penisilin ile tedavi edildiğinde hayatın en erken 12. gününde, penisilin kaynaklı selüler immunite gelişimi gözlemlenmiştir (Herve ve ark 1977).

Genellikle humoral immun reaksiyonlar incelenerek gecikmiş tip reaksiyonlar göz ardı edilmektedir. Alerjik reaksiyonların dar veya geniş spekturumlu penisilin tedavisinden sonra veya süresince şekillendiği bilinmektedir. Benzilpenisilinin enjeksiyonundan sonra başlıca erken tip reaksiyon gözlenirken, aminopenisilinlerde geç tip reaksiyon gözlemlenmektedir. Klinik olarak penisilin aşırı duyarlık reaksiyonları tek tip immunolojik reaksiyonla sınırlı değildir. İmmunolojik reaksyonlar, klinik olarak aşırı duyarlı olan hastalarda, hem in vivo hem de in vitro testlerle, humoral ve hücresel bağışıklığa dayandırılmaktadır.

Humoral immun yanıt, benzilpenisilin ile tedaviden sonra immun yanıt üzerine etkilerinin belirlenmesi ile tespit edilmektedir (Haan ve ark 1986). Streptomisin ve tetrasiklinin immun sistemde değişiklik oluşturduğu bilinmektedir (Walton 1979).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Yapılan çalışmanın, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi' nin 2005/029 nolu kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Bu çalışmada Yeni Zelanda ırkı, beyaz renkli, yetişkin, ortalama 2.5-3kg ağırlığında 24 erkek, 24 dişi toplam 48 adet tavşan kullanıldı. Tavşanların çalışma boyunca bakım ve beslemesi Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Kliniği'nde tavşanlar için tasarlanan özel kafeslerde yapıldı. Çalışmada iki farklı anestezik (Sevofluran, İsofluran) ajan kullanıldı. Her bir anestezik ajan gurubu birbirinden ayrı 4 alt guruba uygulandı. Toplam 8 gurup ve her gurupta 6 adet tavşan çalışmada kullanıldı.

Genel sağlık durumları açısından muayene edilen tavşanlar arasından genel durumları kötü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hayvanlarda çalışma sonucu elde edilecek değerlerin etkilenmemesi için herhangi bir parazit bulunma olasılığına karşı iç ve dış antiparaziter ilaç kullanıldı (Amprolium (Ampracox®) %9,6'lık solüsyon 0.5cc içme suyuna 10 gün, İvermectin (İvomec®) 0,4 mg/kg SC). Hayvanların yeni yerlerine alışmaları ve stres faktörünü ortadan kaldırmak, paraziter ilaç kalıntısının vücuttan atılması ve olabilecek parazit var ise bunların uzaklaştırılması için 1,5 ay süresince hayvanlara hiç bir işlem yapılmadı.

Her bir anestezik ajan için tasarlanan 4 alt guruptan ilkine sadece anestezi uygulaması [thiopental (Pentothal Sodium® Abbott) 30mg/kg + %1.5-2 isofluran (İsoflurane®) + % 0,6 O2], ikinci guruba anestezi prosedürüne ek olarak penisilin (kristal penisilin 40.000 IÜ/kg İM) uygulaması, üçüncü guruba anestezi ve laparotomi uygulaması, dördüncü guruba ise anestezi, laparotomi ve penisilin uygulanması yapıldı. Diğer anestezik ajan gurubunda alt guruplara yapılan işlemler aynı olup sadece kullanılan anestezik ajan [thiopental 30mg/kg + %3-4 sevofluran (Sevorane® likid-Abbott) + % 0,6 O2] farklıydı.

Tavşanlardan operasyona başlamadan önce toplam 3cc kan örneği (a. auricularis) alındı (Resim 2.1). Alınan kan örneğinin 0,5cc'si ANAE tespiti için

heparinli enjektöre, geriye kalan miktar ise vakumlu steril tüplere alınarak ELİSA için serum çıkarıldı.

Çalışmaya başlamadan önce hayvanlar bir gün öncesi akşam yem verilmeyerek aç bırakıldı. Anestezi prosedürüne başlamadan hayvanlar tartılarak indüksiyon için doz hesaplamaları yapıldı. Operasyon masasına yatırılmadan önce, beden ısılarının anestezi sırasında düşmemesi için örtü serilerek gerekli önlemler alındı. İndüksiyon için v. auricularis cranialis' ten 30mg/kg dozunda thiopental yapılarak hayvan entübasyona hazır hale getirildi (Resim 2.2).



Resim 2.1. A. Auricularis' ten kan örneğinin alınması.



Resim 2.2. V. Auricularis Cranialis' e enjeksiyon uygulaması.

Daha sonra hayvan sırt üstü pozisyona getirilerek ağız yutak bölgesi düz bir konuma getirildi. Üst kesici dişlere sargı bezi ile yapılan ilmik geçirildikten sonra dil premolar ve insisiv dişler arasında kalacak şekilde yana doğru çekildi. Pediatride kullanılan Miller tip (0 numara laringoskop ucu) laringoskop ile (Resim 2.3) dil tabanına doğru gidilerek vokal kortlar görüldü. Daha sonra hayvanın trakea çapına uygun olarak 1, 2 veya 3 numara kafsız entübasyon tüpü trakea içine yerleştirildi (Resim 2.5).



Resim 2.3. Miller tip laringoskop ve uçları.

Endotrakeal tüpün trakea da olduğunun doğrulanmasında, tüpün ucuna tutulan küçük bir pamuk parçacığının solunum sırasındaki hareketlerinin izlenmesinden yararlanıldı.

İlk gruba anestezik ajan, uygun dozda oksijenle birlikte anestezi cihazı ile (AMS 200 Anaesthesia Workstation) hayvana verildi (Resim 2.4). Bu şekilde 45 dakika süre ile hayvana anestezik ajan uygulandı. Süre dolduktan sonra gaz kesilerek hayvanın uyanma belirtileri görülene kadar oksijen verilmeye devam edildi. Hayvanda yutkunma belirtileri görüldüğü an ekstübasyon yapılarak rahat uyanmaları için denekler çok soğuk olmayan, sessiz bir yere alındı.

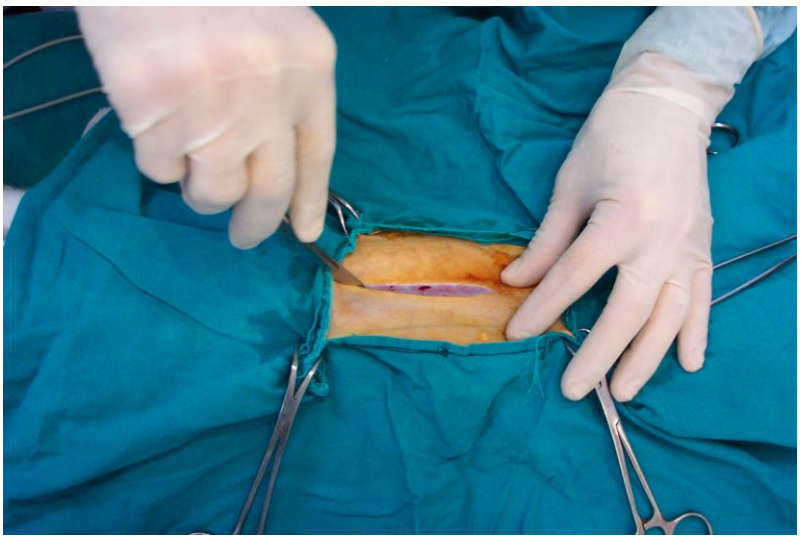


Resim 2.4. AMS 200 anestezi cihazı.

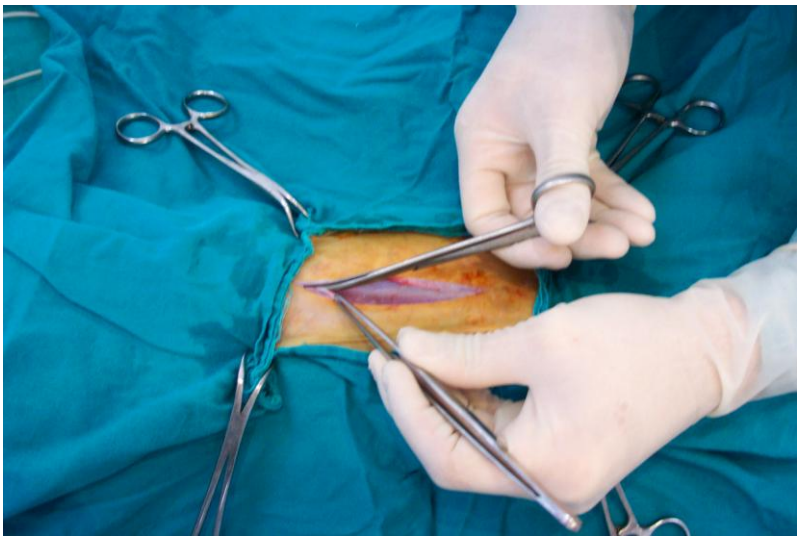
İkinci guruba tüm bu işemlere ek olarak 3 gün süresince 40.000 IÜ/kg dozunda penisilin uygulaması yapıldı. Üçüncü guruba anestezi işlemine ek olarak laparotomi uygulandı. Hayvanın tıraşı anestezi öncesi yapıldığı için idame gaz uygulamasından hemen sonra bölgenin dezenfeksiyonu yapıldı ve daha sonra linea alba üzerinde uzunluğu 10 cm olan bir ensizyon (Resim 2.6) yapılarak karın boşluğuna ulaşana kadar deri altı bağ dokusu (Resim 2.7) ve karın kasları (Resim 2.8), (Resim 2.9) ensize edildi. Kesilen katmanlar yine sırayla karın kasları (Resim 2.10), (Resim 2.11) deri altı bağ doku (Resim 2.12), (Resim 2.13) deri (Resim 2.14), (Resim 2.15) kapatılarak operasyon sonrası hayvanın kendi yarasına zarar vermemesi için dikişler koruyucu pansumana alındı. Dördüncü guruba ise anestezi ve laparotomi işlemine ek olarak 40.000 IÜ/kg dozunda penisilin (intramuskuler) uygulaması yapıldı.



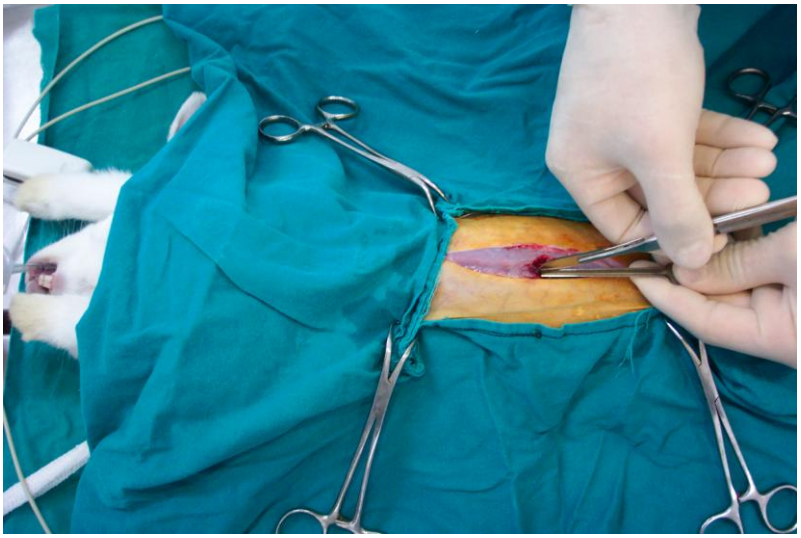
Resim 2.5. Hayvana entübasyon işleminin uygulanması.



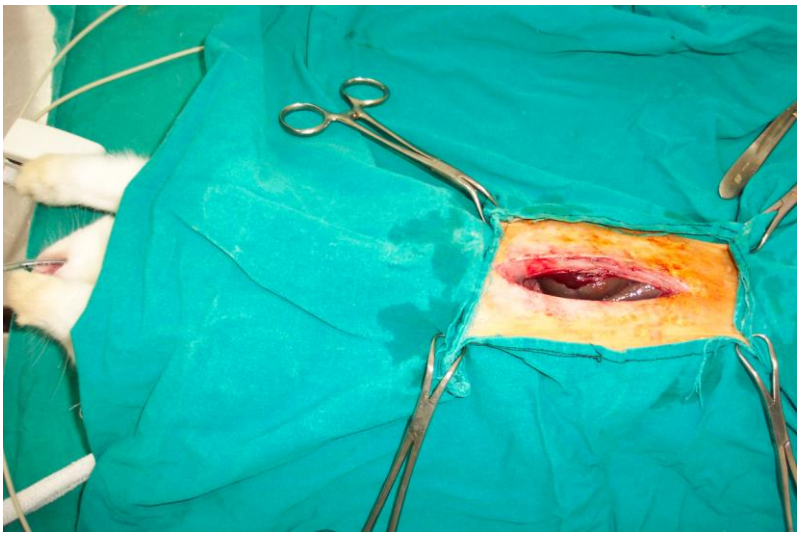
Resim 2.6. Abdominal bölgede ensizyon uygulaması.



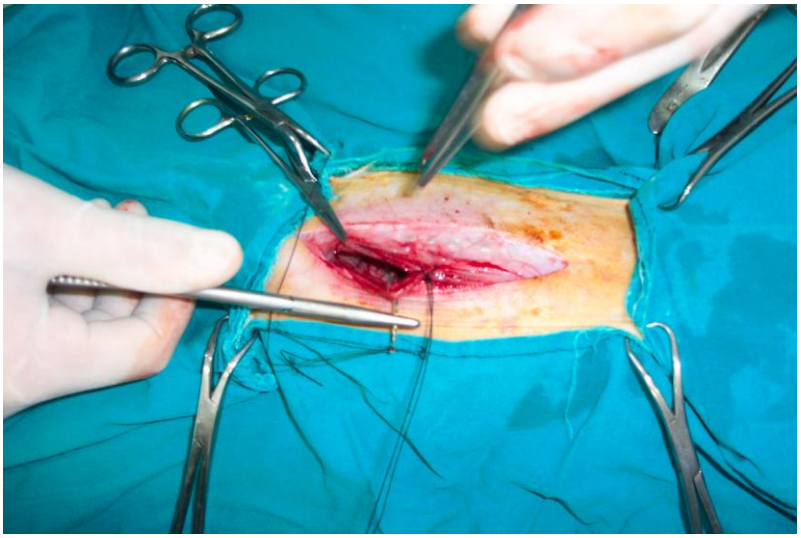
Resim 2.7. Deri altı bağ dokusunun ensizyonu.



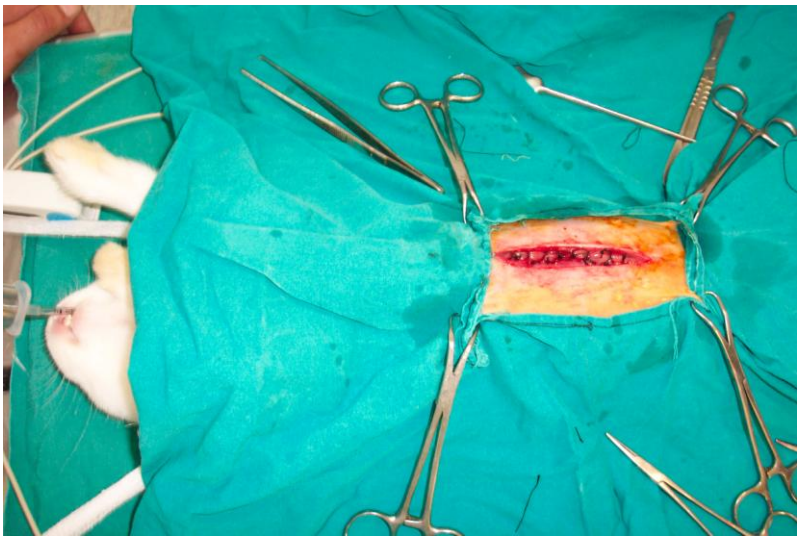
Resim 2.8. Abdominal kasların oluklu sonda yardımı ile ensizyonu.



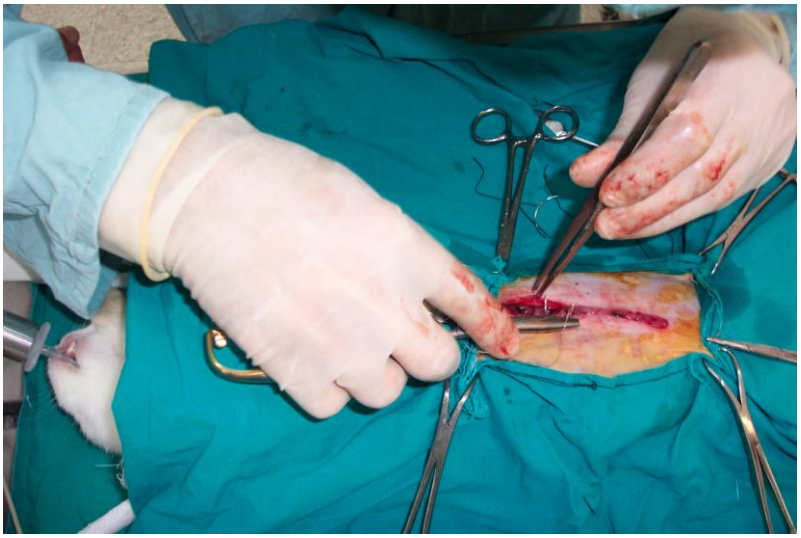
Resim 2.9. Abdomendeki ensizyonun tamamlanması.



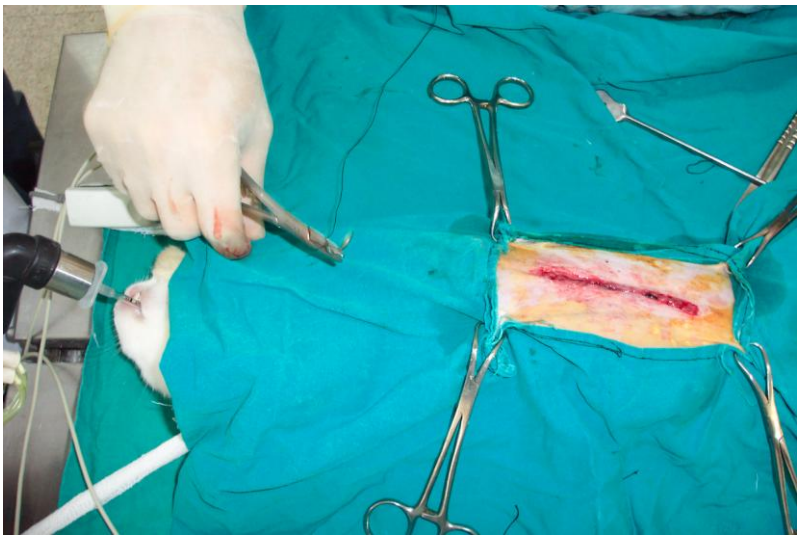
Resim 2.10. Abdominal kaslara basit ayrı dikişin uygulanması.



Resim 2.11. Abdominal dikişin tamamlanması.



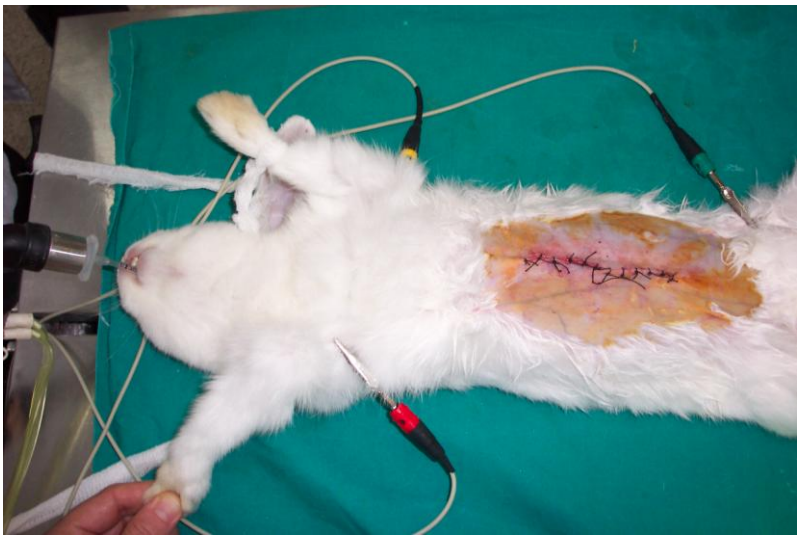
Resim 2.12. Deri altı bağ dokusuna basit sürekli dikişin ugulanması.



Resim 2.13. Deri altı bağ dokusu dikişinin tamamlanması.



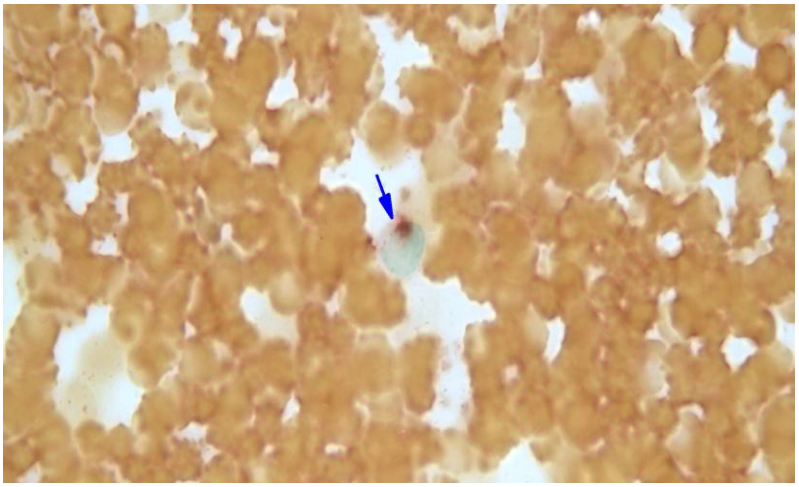
Resim 2.14. Deride basit ayrı dikiş uygulaması.



Resim 2.15. Deri dikişinin tamamlanması.

Çalışmada postoperatif dönemde, herhangi bir komplikasyon oluşmaması için kullanılan kristal penisilinin immun sistem üzerine etkisini ortaya koymak için guruplardan sadece iki tanesine 3 gün süre ile uygulandı.

Hayvanlardan anestezi öncesi bir tane, anestezi sonrası ise 1. saat, 2. saat, 24. saat, 48. saat, 1. hafta, 2. hafta ve 3. hafta zaman aralıklarında kan örnekleri alındı. Sürme froti yapılan preparatlara ANAE enzim boyası uygulanarak hücreler ışık mikroskobunda incelendi (Resim 2.16). Kalan kan örneğinden serum çıkarıldı. Elde edilen serum ile (ELİSA) IgG ve IgM kitleri işlendi.



Resim 2.16. ANAE pozitif T lenfosit hücresi.

Çalışmada elde edilen değerlerin gurup içi karşılaştırılması tekrarlı ölçüm varyans analizi, guruplar arasındaki değerlerin karşılaştırılması Duncan ve iki anestezik ajanın karşılaştırılması ise T testi ile değerlendirilerek postoperatif dönemin immun sistem açısından yorumu yapıldı.

3. BULGULAR

3.1. İmmunglobulin G ve İmmunglobulin M Sonuçları

İsofluran ve sevofluran uygulanan hayvanların serum IgG ve IgM değerlerinin gurup içi karşılaştırılması ortalama değerleri ve önem dereceleri çizelge 3.1' de, guruplar arası karşılaştırmaları çizelge 3.2'de, isofluran ve sevofluranın karşılaştırılması ise çizelge 3.3'de verilmiştir.

Sevofluran uygulanan gurubun gurup içi karşılaştırılmasında tüm alt guruplarında IgM değerlerindeki değişimler istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur. IgG' de A, AP ve APL gurupları arasındaki değişimler istatistiki açıdan anlamsız bulunmuştur. AL alt gurubunda ise tüm zaman dilimlerinde istatistiki açıdan anlamlı artışlar tespit edilmiştir ($P<0,05$). (Çizelge 3.1).

İsofluran uygulanan gurubun tüm alt guruplarında IgM değerlerindeki değişimler istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur. IgG' de A gurubunda 3. hafta değerinde görülen yükselme, anesteziden 1, 2, 24, 48 saat ve 1, 2 hafta sonraki değerlerindeki düşme istatistiki açıdan önemli bulunmuştur ($P<0,05$). AP, AL, APL alt guruplarında ise tüm zaman dilimlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. İsofluran ve Sevofluran Uygulanan Farklı Guruplarda Serum Ig G ve IgM Düzeylerinin Guruplar İçi Karşılaştırılması ve Ortalama Değerleri (Ortalama ± Standart Sapma) (n=6)

İsofluran	Zaman	AÖ	A1	A2	A24	A48	A1H	A2H	A3H
IgM	A	0,02 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,02 ± 0,00
(mg/ml)	AP	0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,00	0,07 ± 0,00	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,00
	AL	0,05 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,06 ± 0,03	0,08 ± 0,02	0,08 ± 0,03	0,05 ± 0,03	0,06 ± 0,03	0,09 ± 0,02
	APL	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,00	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,00	0,03 ± 0,01
IgG	A	51,99 ± 16,24 ab	26,32 ± 4,00 b	24,00 ± 6,70 b	28,94 ± 7,04 b	26,26 ± 3,82 b	41,26 ± 13,48 ab	32,30 ± 3,64 b	63,79 ± 10,16 a
(mg/ml)	AP	35,66 ± 10,74	26,80 ± 4,55	33,28 ± 5,48	27,18 ± 5,34	32,91 ± 8,40	26,45 ± 7,23	31,54 ± 3,09	37,38 ± 6,43
	AL	46,46 ± 7,07	37,92 ± 6,38	49,10 ± 7,85	61,66 ± 16,54	37,84 ± 4,09	46,43 ± 6,29	39,75 ± 7,61	47,65 ± 10,32
	APL	40,77 ± 6,31	30,33 ± 4,54	28,69 ± 3,65	32,94 ± 3,51	30,47 ± 9,66	31,10 ± 4,27	38,53 ± 11,81	40,22 ± 3,28

Sevofluran	Zaman	AÖ	A1	A2	A24	A48	A1H	A2H	A3H
IgM	A	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,10 ± 003	0,13 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,11 ± 0,02	0,13 ± 0,02
(mg/ml)	AP	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,05 ± 0,02	0,07 ± 0,01
	AL	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,15 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02
	APL	0,09 ± 0,01	0,08 ± 0,02	0,10 ± 0,01	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,08 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,09 ± 0,02
IgG	A	38,45 ± 9,18	35,50 ± 5,91	32,04 ± 6,13	31,94 ± 5,70	25,27 ± 4,19	31,26 ± 5,13	26,77 ± 3,59	52,98 ± 15,53
(mg/ml)	AP	27,39 ± 7,12	43,03 ± 2,95	27,40 ± 2,51	29,05 ± 3,65	29,00 ± 3,27	26,16 ± 4,46	38,43 ± 5,83	43,84 ± 9,99
	AL	23,21 ± 4,58 b	33,01 ± 7,56 b	32,52 ± 4,96 b	40,52 ± 9,69 b	24,68 ± 5,61 b	31,13 ± 10,08 b	44,80 ± 13,78 b	73,45 ± 14,45 a
	APL	34,99 ± 7,24	45,56 ± 10,75	36,10 ± 5,18	36,53 ± 9,45	38,42 ± 9,15	31,43 ± 4,08	50,80 ± 12,10	47,23 ± 6,35

ab : Aynı satırda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (P<0,05).

A: Anestezi
AP : Anestezi ve Antibiyotik
AL : Anestezi ve Operasyon
APL : Anestezi, Antibiyotik ve Operasyon

AÖ : Anestezi Öncesi
A1 :Anesteziden 1 Saat Sonra
A1H : Anesteziden 1 Hafta Sonra

Sevofluran uygulanan gurubun, alt guruplar arası karşılaştırılması IgM açısından değerlendirildiğinde anestezi öncesi, anesteziden 1 saat ve 1, 2, 3 hafta sonraki değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$). Diğer zaman dilimlerindeki değişimler istatistiki açıdan önemsiz bulunmuştur (Çizelge 3.2).

IgG değerlendirildiğinde alt gurupların tüm zaman dilimlerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Çizelge 3.2).

İsofluran uygulanan gurubun, alt guruplar arası karşılaştırılması IgM açısından değerlendirildiğinde anesteziden 2, 24, 48 saat ve 3 hafta sonraki değerlerindeki değişim istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($P<0,05$). Diğer zaman dilimlerindeki değişimler istatistiki açıdan önemsiz bulunmuştur (Çizelge 3.2).

IgG değerlendirildiğinde anesteziden 2 saat sonra meydana gelen değişimler istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($P<0,05$). Diğer zaman dilimlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. İsofluran ve Sevofluran Uygulanan Farklı Guruplarda Serum Ig G ve IgM Düzeylerinin Guruplar Arası Karşılaştırılması ve Ortalama Değerleri (Ortalama ± Standart Sapma) (n=6)

İsofluran	Zaman	AÖ	A1	A2	A24	A48	A1H	A2H	A3H
Ig M (mg/ml)	A	0,02 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,01 b	0,02 ± 0,01 b	0,02 ± 0,01 b	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,02 ± 0,00 b
	AP	0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01 a	0,06 ± 0,01 ab	0,07 ± 0,00 a	0,07 ± 0,00	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,00 a
	AL	0,05 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,06 ± 0,03 a	0,08 ± 0,02 a	0,08 ± 0,03 a	0,05 ± 0,03	0,06 ± 0,03	0,09 ± 0,02 a
	APL	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01 ab	0,02 ± 0,00 b	0,04 ± 0,01 ab	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,00	0,03 ± 0,01 b
IgG (mg/ml)	A	51,99 ± 16,24	26,32 ± 4,00	24,00 ± 6,70 b	28,94 ± 7,04	26,26 ± 3,82	41,26 ± 13,48	32,30 ± 3,64	63,79 ± 10,16
	AP	35,66 ± 10,74	26,80 ± 4,55	33,28 ± 5,48 ab	27,18 ± 5,34	32,91 ± 8,40	26,45 ± 7,23	31,54 ± 3,09	37,38 ± 6,43
	AL	46,46 ± 7,07	37,92 ± 6,38	49,10 ± 7,85 a	61,66 ± 16,54	37,84 ± 4,09	46,43 ± 6,29	39,75 ± 7,61	47,65 ± 10,32
	APL	40,77 ± 6,31	30,33 ± 4,54	28,69 ± 3,65 b	32,94 ± 3,51	30,47 ± 9,66	31,10 ± 4,27	38,53 ± 11,81	40,22 ± 3,28
Sevofluran	**Zaman**	**AÖ**	**A1**	**A2**	**A24**	**A48**	**A1H**	**A2H**	**A3H**
Ig M (mg/ml)	A	0,13 ± 0,02 a	0,13 ± 0,02 a	0,10 ± 003	0,13 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,12 ± 0,03 ab	0,11 ± 0,02 a	0,13 ± 0,02 a
	AP	0,06 ± 0,01 b	0,06 ± 0,02 b	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,06 ± 0,02 b	0,05 ± 0,02 b	0,07 ± 0,01 b
	AL	0,13 ± 0,02 a	0,13 ± 0,02 a	0,13 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,15 ± 0,02 a	0,13 ± 0,02 a	0,13 ± 0,02 a
	APL	0,09 ± 0,01 ab	0,08 ± 0,02 ab	0,10 ± 0,01	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,08 ± 0,01 ab	0,10 ± 0,01 ab	0,09 ± 0,02 ab
IgG (mg/ml)	A	38,45 ± 9,18	35,50 ± 5,91	32,04 ± 6,13	31,94 ± 5,70	25,27 ± 4,19	31,26 ± 5,13	26,77 ± 3,59	52,98 ± 15,53
	AP	27,39 ± 7,12	43,03 ± 2,95	27,40 ± 2,51	29,05 ± 3,65	29,00 ± 3,27	26,16 ± 4,46	38,43 ± 5,83	43,84 ± 9,99
	AL	23,21 ± 4,58	33,01 ± 7,56	32,52 ± 4,96	40,52 ± 9,69	24,68 ± 5,61	31,13 ± 10,08	44,80 ± 13,78	73,45 ± 14,45
	APL	34,99 ± 7,24	45,56 ± 10,75	36,10 ± 5,18	36,53 ± 9,45	38,42 ± 9,15	31,43 ± 4,08	50,80 ± 12,10	47,23 ± 6,35

ab : Aynı satırda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (P<0,05).

A: Anestezi
AP : Anestezi ve Antibiyotik
AL : Anestezi ve Operasyon
APL : Anestezi, Antibiyotik ve Operasyon

AÖ : Anestezi Öncesi
A1 : Anesteziden 1 Saat Sonra
A1H : Anesteziden 1 Hafta Sonra

İsofluran ve sevofluran uygulanan grupların karşılaştırılmasında IgM değeri göz önüne alındığında A gurubunda anestezi öncesi, anestezi sonrası 1, 2, 24, 48 saat ve 1,2, 3 hafta sonraki değerler arasında (Grafik 3.1), AL gurubunda 2 saat, 1 ve 2 hafta sonraki değerleri arasında (Grafik 3.3), APL gurubunda anestezi öncesi, anestezi sonrası 1, 2, 24, 48 saat ve 1,2, 3 hafta sonraki değerler arasında (Grafik 3.4) istatistiki olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($P<0,05$). AL ve AP gurubunun (Grafik 3.2) diğer zaman aralıklarındaki değerler arasındaki değişim istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (Çizelge 3.3).

IgG değeri incelendiğinde AP gurubunun anesteziden 1 saat sonra (Grafik 3.6) ve AL gurubunun anestezi öncesi değerleri istatistiki açıdan önemli bulunmuştur ($P<0,05$), (Grafik 3.7). Bu grupların diğer zaman aralıkları ve A (Grafik 3.5), APL guruplarının (Grafik 3.8) tüm değerleri istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. İsofluran ve Sevofluran Uygulanan Farklı Guruplarda Serum Ig G ve IgM Düzeylerinin Guruplar Arası Karşılaştırılması ve Ortalama Değerleri (Ortalama ± Standart Sapma) (n=6)

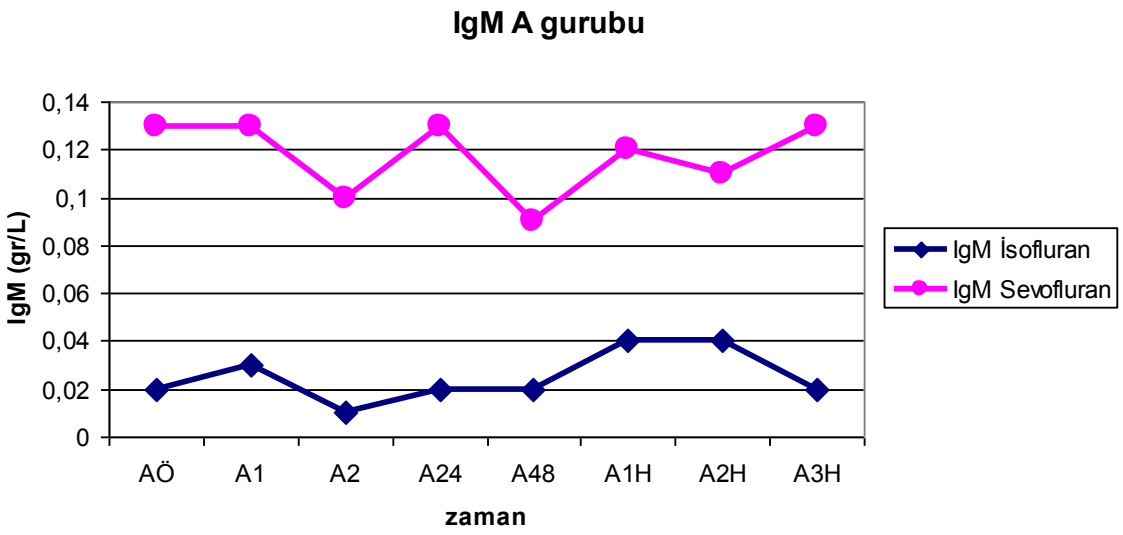
Ig	Alt Gurup	Anestezik Ajan	AÖ	A1	A2	A24	A48	A1H	A2H	A3H
IgM (mg/ml)	A	İsofluran	0,02 ± 0,02 b	0,03 ± 0,01 b	0,01 ± 0,01 b	0,02 ± 0,01 b	0,02 ± 0,01 b	0,04 ± 0,01 b	0,04 ± 0,01 b	0,02 ± 0,00 b
		Sevofluran	0,13 ± 0,02 a	0,13 ± 0,02 a	0,10 ± 003 a	0,13 ± 0,02 a	0,09 ± 0,02 a	0,12 ± 0,03 a	0,11 ± 0,02 a	0,13 ± 0,02 a
	AP	İsofluran	0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,00	0,07 ± 0,00	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,00
		Sevofluran	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,05 ± 0,02	0,07 ± 0,01
	AL	İsofluran	0,05 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,06 ± 0,03 b	0,08 ± 0,02	0,08 ± 0,03	0,05 ± 0,03 b	0,06 ± 0,03 b	0,09 ± 0,02
		Sevofluran	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02 a	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,15 ± 0,02 a	0,13 ± 0,02 a	0,13 ± 0,02
	APL	İsofluran	0,02 ± 0,01 b	0,03 ± 0,01 b	0,03 ± 0,01 b	0,02 ± 0,00 b	0,04 ± 0,01 b	0,05 ± 0,01 b	0,04 ± 0,00 b	0,03 ± 0,01 b
		Sevofluran	0,09 ± 0,01 a	0,08 ± 0,02 a	0,10 ± 0,01 a	0,09 ± 0,02 a	0,09 ± 0,02 a	0,08 ± 0,01 a	0,10 ± 0,01 a	0,09 ± 0,02 a
IgG (mg/ml)	A	İsofluran	51,99 ± 16,24	26,32 ± 4,00	24,00 ± 6,70	28,94 ± 7,04	26,26 ± 3,82	41,26 ± 13,48	32,30 ± 3,64	63,79 ± 10,16
		Sevofluran	38,45 ± 9,18	35,50 ± 5,91	32,04 ± 6,13	31,94 ± 5,70	25,27 ± 4,19	31,26 ± 5,13	26,77 ± 3,59	52,98 ± 15,53
	AP	İsofluran	35,66 ± 10,74	26,80 ± 4,55 b	33,28 ± 5,48	27,18 ± 5,34	32,91 ± 8,40	26,45 ± 7,23	31,54 ± 3,09	37,38 ± 6,43
		Sevofluran	27,39 ± 7,12	43,03 ± 2,95 a	27,40 ± 2,51	29,05 ± 3,65	29,00 ± 3,27	26,16 ± 4,46	38,43 ± 5,83	43,84 ± 9,99
	AL	İsofluran	46,46 ± 7,07 a	37,92 ± 6,38	49,10 ± 7,85	61,66 ± 16,54	37,84 ± 4,09	46,43 ± 6,29	39,75 ± 7,61	47,65 ± 10,32
		Sevofluran	23,21 ± 4,58 b	33,01 ± 7,56	32,52 ± 4,96	40,52 ± 9,69	24,68 ± 5,61	31,13 ± 10,08	44,80 ± 13,78	73,45 ± 14,45
	APL	İsofluran	40,77 ± 6,31	30,33 ± 4,54	28,69 ± 3,65	32,94 ± 3,51	30,47 ± 9,66	31,10 ± 4,27	38,53 ± 11,81	40,22 ± 3,28
		Sevofluran	34,99 ± 7,24	45,56 ± 10,75	36,10 ± 5,18	36,53 ± 9,45	38,42 ± 9,15	31,43 ± 4,08	50,80 ± 12,10	47,23 ± 6,35

ab : Aynı satırda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (P<0,05).

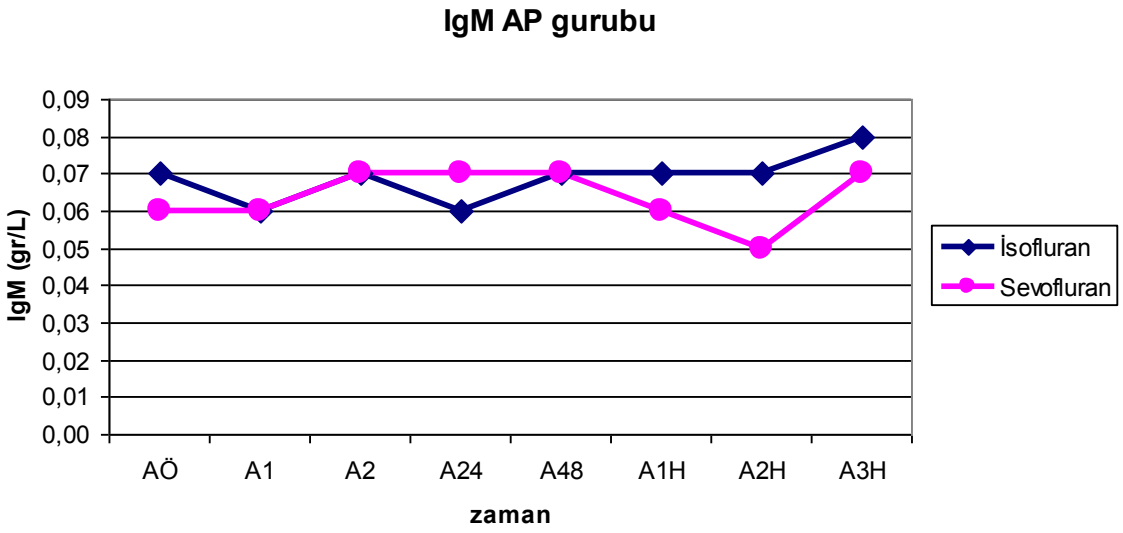
A: Anestezi
AP : Anestezi ve Antibiyotik
AL : Anestezi ve Operasyon
APL : Anestezi, Antibiyotik ve Operasyon

AÖ : Anestezi Öncesi
A1 : Anesteziden 1 Saat Sonra
A1H : Anesteziden 1 Hafta Sonra

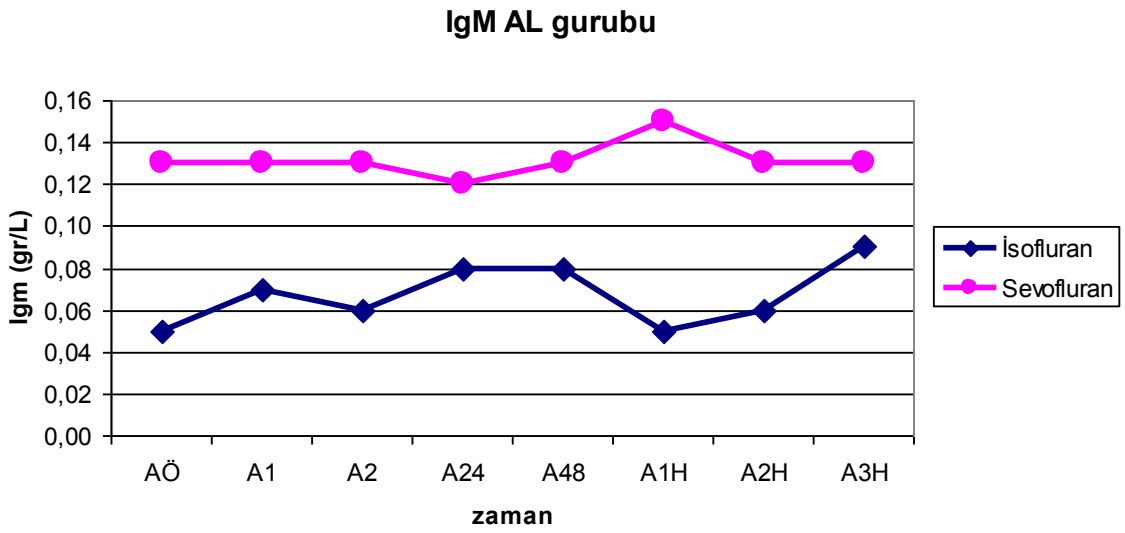
Grafik 3.1. İsofluran ve sevofluran guruplarının A alt gurupları arasındaki IgM düzeylerinin zamana göre değişimleri.



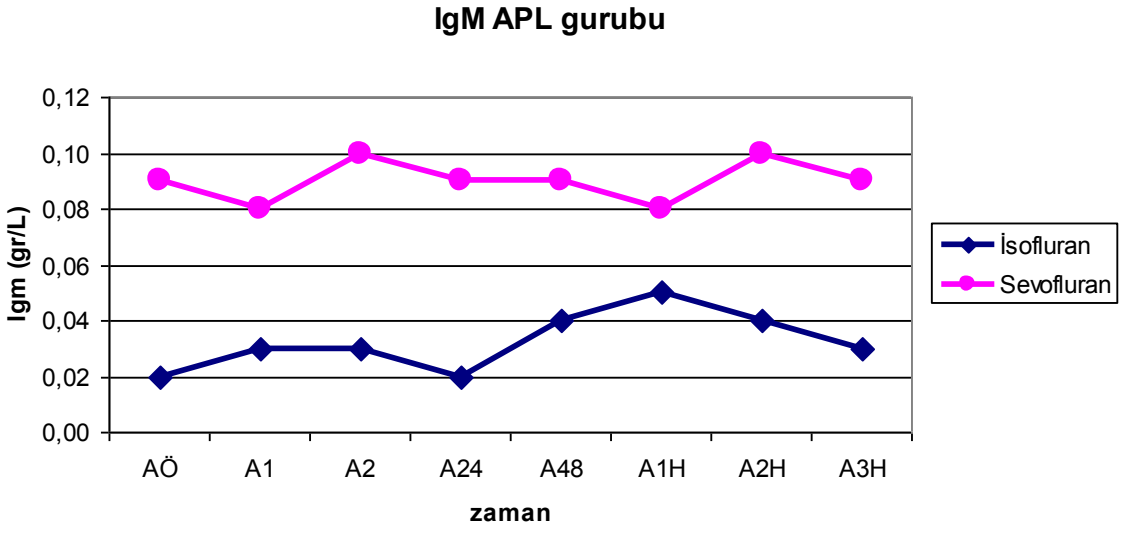
Grafik 3.2. İsofluran ve sevofluran guruplarının AP alt gurupları arasındaki IgM düzeylerinin zamana göre değişimleri.



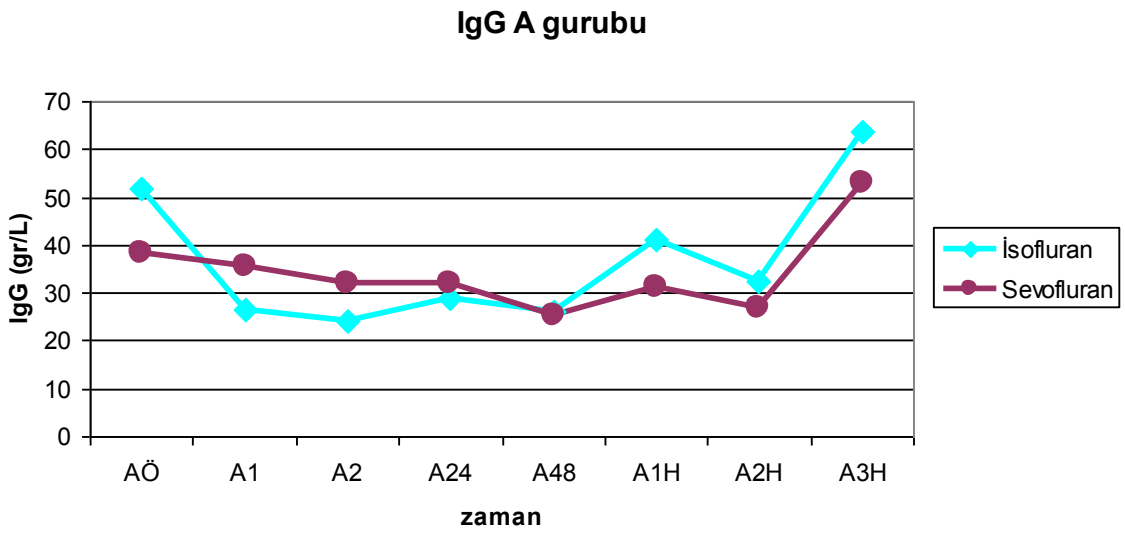
Grafik 3.3. İsofluran ve sevofluran guruplarının AL alt gurupları arasındaki IgM düzeylerinin zamana göre değişimleri.



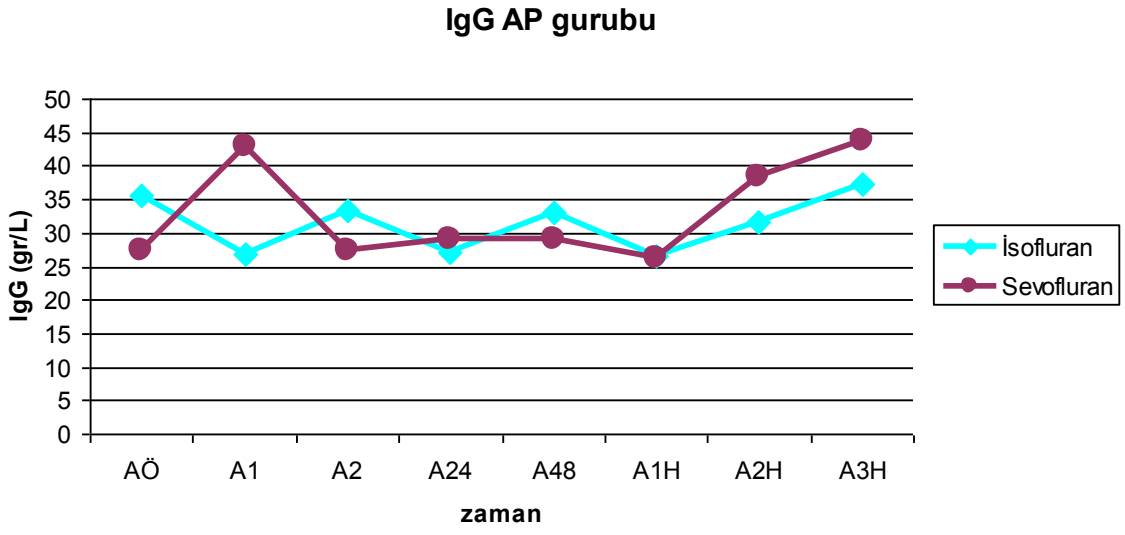
Grafik 3.4. İsofluran ve sevofluran guruplarının APL alt gurupları arasındaki IgM düzeylerinin zamana göre değişimleri.



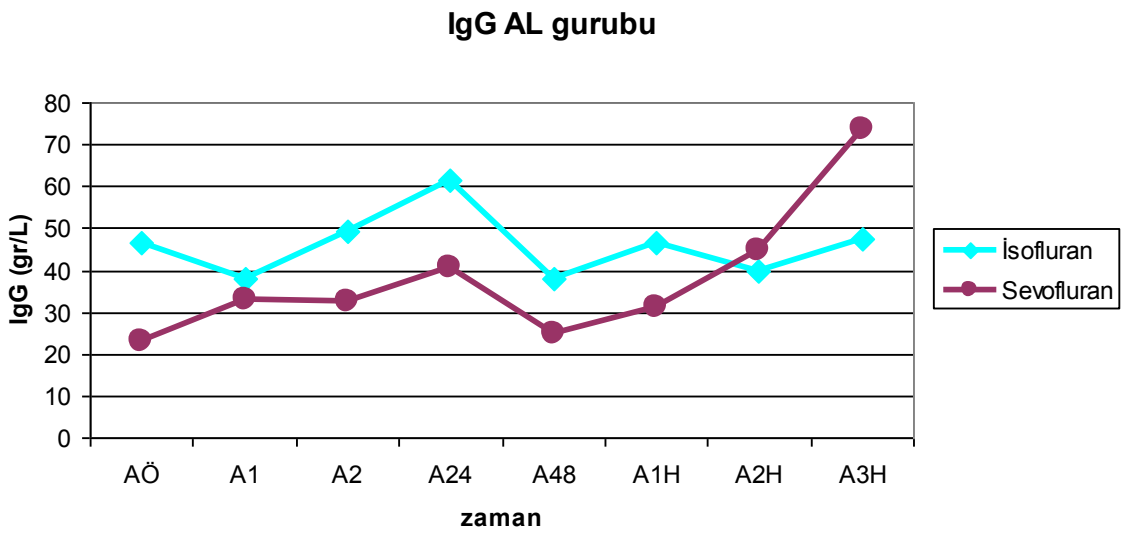
Grafik 3.5. İsofluran ve sevofluran guruplarının A alt gurupları arasındaki IgG düzeylerinin zamana göre değişimleri.



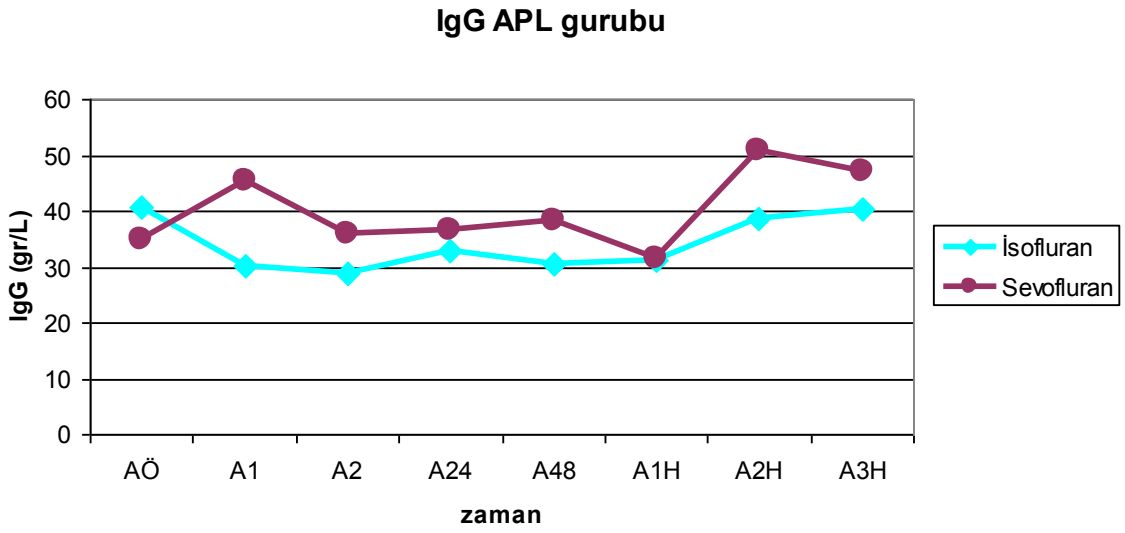
Grafik 3.6. İsofluran ve sevofluran guruplarının AP alt gurupları arasındaki IgG düzeylerinin zamana göre değişimleri.



Grafik 3.7. İsofluran ve sevofluran guruplarının AL alt gurupları arasındaki IgG düzeylerinin zamana göre değişimleri.



Grafik 3.8. İsofluran ve sevofluran guruplarının APL alt gurupları arasındaki IgG düzeylerinin zamana göre değişimleri.



3.2. ANAE Sonuçları

Sevofluran uygulanan gurubun ANAE pozitif değerlerinin gurup içi karşılaştırmaları incelendiğinde A gurubunda anesteziden sonra 1., 2., 24., 48. saat ve 3. hafta değerlerindeki azalma, 1. ve 2. hafta değerindeki yükselme istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$). AP, AL ve APL guruplardan elde edilen sonuçlar istatistiki açıdan önemsiz bulunmuştur (Çizelge 3.4).

Sevofluran uygulanan gurupta ANAE negatif değerleri gurup içi karşılaştırılmaları incelendiğinde A, AP, AL ve APL guruplarında meydana gelen değişimler istatistiki açıdan önemsiz bulunmuştur (Çizelge 3.4).

İsofluran uygulanan gurubun ANAE pozitif ve negatif değerlerinin gurup içi karşılaştırmaları incelendiğinde A, AP, AL ve APL guruplarında meydana gelen değişimler istatistiki açıdan önemsiz bulunmuştur (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. İsofluran ve Sevofluran Uygulanan Farklı Guruplarda ANAE Pozitif ve Negatif Değerlerinin Guruplar İçi Karşılaştırılması ve Ortalama Değerleri (Ortalama ± Standart Sapma) (n=6)

İsofluran	Zaman	AÖ	A1	A2	A24	A48	A1H	A2H	A3H
Pozitif	**A**	67,00 ± 1,69	70,33 ± 2,50	68,67 ± 4,78	65,67 ± 7,29	60,33 ± 9,54	69,33 ± 3,53	67,33 ± 2,56	70,33 ± 1,74
	AP	68,33 ± 3,28	64,33 ± 0,95	67,00 ± 1,98	60,00 ± 3,14	64,00 ± 2,73	68,33 ± 1,20	65,33 ± 3,41	66,00 ± 2,63
	AL	72,00 ± 1,63	70,33 ± 1,67	73,00 ± 1,13	68,33 ± 2,50	69,67 ± 1,31	71,00 ± 1,53	72,67 ± 0,67	66,67 ± 7,02
	APL	72,33 ± 1,20	68,00 ± 2,07	70,00 ± 1,15	68,33 ± 1,58	69,33 ± 1,33	70,00 ± 1,15	62,67 ± 8,14	63,67 ± 7,22
Negatif	**A**	33,00 ± 1,69	29,67 ± 2,50	31,33 ± 4,78	34,33 ± 7,29	39,67 ± 9,54	30,67 ± 3,53	32,67 ± 2,56	29,67 ± 1,74
	AP	31,67 ± 3,28	35,67 ± 0,95	33,00 ± 1,98	40,00 ± 3,14	36,00 ± 2,73	31,67 ± 1,20	34,67 ± 3,41	34,00 ± 2,63
	AL	28,00 ± 1,63	29,67 ± 1,67	27,00 ± 1,13	31,67 ± 2,50	30,33 ± 1,31	29,00 ± 1,53	27,33 ± 0,67	33,33 ± 7,02
	APL	27,67 ± 1,20	32,00 ± 2,07	30,00 ± 2,13	31,67 ± 1,58	30,67 ± 1,33	30,00 ± 1,15	37,33 ± 8,14	36,33 ± 7,22
Sevofluran	**Zaman**	**AÖ**	**A1**	**A2**	**A24**	**A48**	**A1H**	**A2H**	**A3H**
Pozitif	**A**	32,67 ± 4,02 b	25,00 ± 3,30 b	22,00 ± 3,14 b	30,00 ± 4,29 b	27,33 ± 3,37 b	34,00 ± 5,16 b	50,67 ± 8,21 a	26,00 ± 3,43 b
	AP	39,33 ± 10,79	38,67 ± 10,91	40,00 ± 8,79	41,00 ± 8,88	41,33 ± 9,35	50,67 ± 9,94	49,00 ± 8,85	52,00 ± 7,88
	AL	55,33 ± 6,34	59,67 ± 6,23	59,33 ± 8,39	51,67 ± 7,16	49,67 ± 9,76	59,00 ± 6,51	53,33 ± 7,19	45,00 ± 8,34
	APL	54,33 ± 6,56	53,67 ± 10,60	47,67 ± 8,75	57,67 ± 8,75	65,67 ± 5,96	63,33 ± 6,19	65,00 ± 5,39	58,33 ± 8,09
Negatif	**A**	67,33 ± 4,02	75,00 ± 3,30	70,00 ± 6,95	70,00 ± 4,29	72,67 ± 3,37	66,00 ± 5,16	52,67 ± 7,07	74,00 ± 3,43
	AP	60,67 ± 10,79	61,33 ± 10,91	60,00 ± 8,79	59,00 ± 8,88	58,67 ± 9,35	47,67 ± 10,06	51,00 ± ,85	49,67 ± 7,72
	AL	44,67 ± 6,34	40,33 ± 6,23	40,67 ± 8,39	48,33 ± 7,16	50,33 ± 9,76	41,00 ± 6,51	46,67 ± 7,19	55,00 ± 8,34
	APL	45,67 ± 6,56	46,33 ± 10,60	52,33 ± 8,75	42,33 ± 8,75	34,33 ± 5,96	36,67 ± 6,19	35,00 ± 5,39	41,67 ± 8,09

ab : Aynı satırda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (P<0,05).

A: Anestezi
AP : Anestezi ve Antibiyotik
AL : Anestezi ve Operasyon
APL : Anestezi, Antibiyotik ve Operasyon

AÖ : Anestezi Öncesi
A1 : Anesteziden 1 Saat Sonra
A1H : Anesteziden 1 Hafta Sonra

Sevofluran uygulanan gurubun alt grupları ANAE pozitif yönünden guruplar arası karşılaştırılma sonuçlarına göre incelendiğinde anesteziden 1, 2, 48 saat ve 1, 3 hafta sonraki değerleri arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($P<0,05$). Anestezi öncesi, 24 saat ve 2 hafta sonraki değerler arasında istatistiki açıdan önemli bir fark bulunmamıştır (Çizelge 3.5).

ANAE negatif hücreler açısından guruplar arası karşılaştırılmalar incelendiğinde anesteziden 1, 48 saat ve 1, 3 hafta sonraki değerler arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($P<0,05$). Anestezi öncesi, anesteziden 2, 24 saat ve 2 hafta sonraki değerler istatistiki açıdan önemsiz bulunmuştur (Çizelge 3.5).

İsofluran uygulanan gurubun grupları ANAE pozitif ve negatif hücreler yönünden guruplar arası karşılaştırma sonuçları incelendiğinde tüm zaman aralıklarındaki değerlerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5. İsofluran ve Sevofluran Uygulanan Farklı Guruplarda ANAE Pozitif ve Negatif Değerlerinin Guruplar Arası Karşılaştırılması ve Ortalama Değerleri (Ortalama ± Standart Sapma) (n=6)

İsofluran	Zaman	AÖ	A1	A2	A24	A48	A1H	A2H	A3H
Pozitif	**A**	67,00 ± 1,69	70,33 ± 2,50	68,67 ± 4,78	65,67 ± 7,29	60,33 ± 9,54	69,33 ± 3,53	67,33 ± 2,56	70,33 ± 1,74
	AP	68,33 ± 3,28	64,33 ± 0,95	67,00 ± 1,98	60,00 ± 3,14	64,00 ± 2,73	68,33 ± 1,20	65,33 ± 3,41	66,00 ± 2,63
	AL	72,00 ± 1,63	70,33 ± 1,67	73,00 ± 1,13	68,33 ± 2,50	69,67 ± 1,31	71,00 ± 1,53	72,67 ± 0,67	66,67 ± 7,02
	APL	72,33 ± 1,20	68,00 ± 2,07	70,00 ± 1,15	68,33 ± 1,58	69,33 ± 1,33	70,00 ± 1,15	62,67 ± 8,14	63,67 ± 7,22
Negatif	**A**	33,00 ± 1,69	29,67 ± 2,50	31,33 ± 4,78	34,33 ± 7,29	39,67 ± 9,54	30,67 ± 3,53	32,67 ± 2,56	29,67 ± 1,74
	AP	31,67 ± 3,28	35,67 ± 0,95	33,00 ± 1,98	40,00 ± 3,14	36,00 ± 2,73	31,67 ± 1,20	34,67 ± 3,41	34,00 ± 2,63
	AL	28,00 ± 1,63	29,67 ± 1,67	27,00 ± 1,13	31,67 ± 2,50	30,33 ± 1,31	29,00 ± 1,53	27,33 ± 0,67	33,33 ± 7,02
	APL	27,67 ± 1,20	32,00 ± 2,07	30,00 ± 2,13	31,67 ± 1,58	30,67 ± 1,33	30,00 ± 1,15	37,33 ± 8,14	36,33 ± 7,22
Sevofluran	**Zaman**	**AÖ**	**A1**	**A2**	**A24**	**A48**	**A1H**	**A2H**	**A3H**
Pozitif	**A**	32,67 ± 4,02	25,00 ± 3,30 b	22,00 ± 3,14 b	30,00 ± 4,29	27,33 ± 3,37 b	34,00 ± 5,16 b	50,67 ± 8,21	26,00 ± 3,43 b
	AP	39,33 ± 10,79	38,67 ± 10,91 ab	40,00 ± 8,79 ab	41,00 ± 8,88	41,33 ± 9,35 b	50,67 ± 9,94 ab	49,00 ± 8,85	52,00 ± 7,88 a
	AL	55,33 ± 6,34	59,67 ± 6,23 a	59,33 ± 8,39 a	51,67 ± 7,16	49,67 ± 9,76 ab	59,00 ± 6,51 a	53,33 ± 7,19	45,00 ± 8,34 ab
	APL	54,33 ± 6,56	53,67 ± 10,60 a	47,67 ± 8,75 a	57,67 ± 8,75	65,67 ± 5,96 a	63,33 ± 6,19 a	65,00 ± 5,39	58,33 ± 8,09 a
Negatif	**A**	67,33 ± 4,02	75,00 ± 3,30 a	70,00 ± 6,95	70,00 ± 4,29	72,67 ± 3,37 a	66,00 ± 5,16 a	52,67 ± 7,07	74,00 ± 3,43 a
	AP	60,67 ± 10,79	61,33 ± 10,91 ab	60,00 ± 8,79	59,00 ± 8,88	58,67 ± 9,35 a	47,67 ± 10,06 ab	51,00 ± ,85	49,67 ± 7,72 b
	AL	44,67 ± 6,34	40,33 ± 6,23 b	40,67 ± 8,39	48,33 ± 7,16	50,33 ± 9,76 ab	41,00 ± 6,51 b	46,67 ± 7,19	55,00 ± 8,34 ab
	APL	45,67 ± 6,56	46,33 ± 10,60 b	52,33 ± 8,75	42,33 ± 8,75	34,33 ± 5,96 b	36,67 ± 6,19 b	35,00 ± 5,39	41,67 ± 8,09 b

ab : Aynı satırda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (P<0,05).

A: Anestezi
AP : Anestezi ve Antibiyotik
AL : Anestezi ve Operasyon
APL : Anestezi, Antibiyotik ve Operasyon

AÖ : Anestezi Öncesi
A1 : Anesteziden 1 Saat Sonra
A1H : Anesteziden 1 Hafta Sonra

İsofluran ve sevofluran uygulanan grupların karşılaştırılmasında ANAE pozitif hücreler göz önüne alındığında; A gurubunda anestezi öncesi, anestezi sonrası 1, 2, 24, 48 saat ve 1, 3 hafta sonraki değerler (Grafik 3.9), AP gurubunda anestezi öncesi, anestezi sonrası 1, 2, 48 saat sonraki değerleri (Grafik 3.10), AL gurubunda anestezi öncesi, anesteziden 2 hafta sonraki değerler (Grafik 3.11), APL gurubunda anestezi öncesi, anesteziden 2 saat sonraki değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$), (Grafik 3.12). Diğer zaman aralıklarındaki değerler istatistiki açıdan önemsiz bulunmuştur (Çizelge 3.6).

ANAE negatif hücrelerin isofluran ve sevofluran arasındaki değerlendirilmesinde A gurubunda anestezi öncesi, anestezi sonrası 1, 2, 24, 48 saat ve 1, 2, 3 hafta sonraki değerleri arasında bulunan faklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Grafik 3.13). AP gurubunda anestezi öncesi, anestezi sonrası 1, 2, 48 saat sonraki değerler arasındaki fark istatistiki açıdan önemli bulunmuştur (Grafik 3.14). AL alt gurubunda anestezi öncesi ve 2 hafta sonraki değerler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Grafik 3.15). APL alt gurubunda anestezi öncesi ve 2 saat sonraki değerler istatistiki açıdan önemli bulunmuştur ($P<0,05$) (Grafik 3.16). Diğer zaman aralıklarındaki değerler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. İsofluran ve Sevofluran Uygulanan Farklı Guruplarda ANAE Pozitif ve Negatif Değerlerinin Guruplar Arası Karşılaştırılması ve Ortalama Değerleri (Ortalama ± Standart Sapma) (n=6)

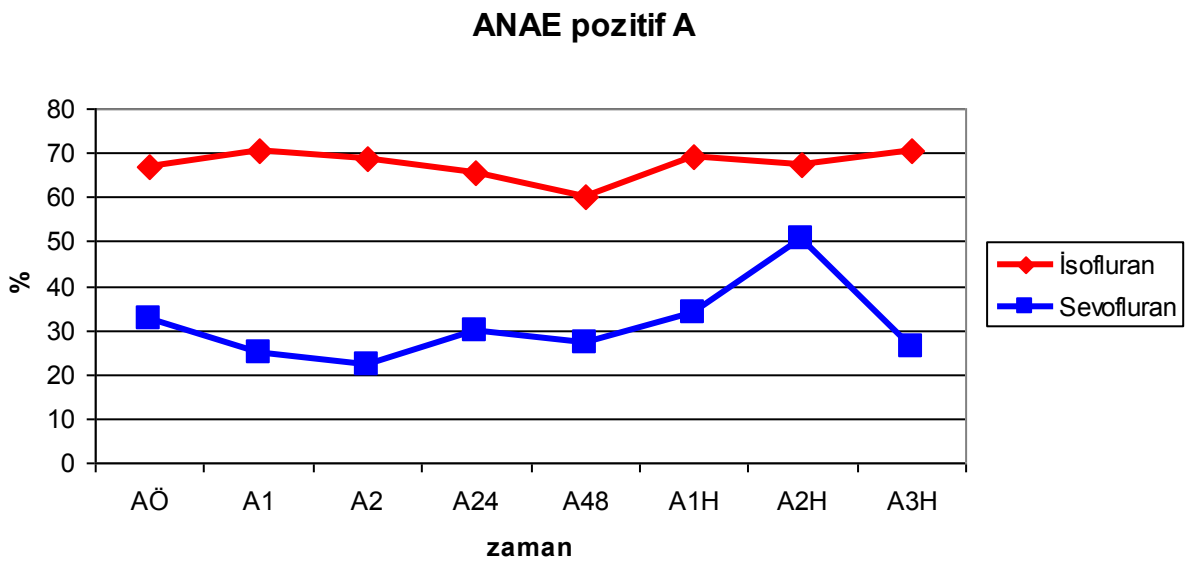
ANAE	Alt Gurup	Anestezik Ajan	AÖ	A1	A2	A24	A48	A1H	A2H	A3H
	A	**İsofluran**	67,00 ± 1,69 a	70,33 ± 2,50 a	68,67 ± 4,78 a	65,67 ± 7,29 a	60,33 ± 9,54 a	69,33 ± 3,53 a	67,33 ± 2,56	70,33 ± 1,74 a
		Sevofluran	32,67 ± 4,02 b	25,00 ± 3,30 b	22,00 ± 3,14 b	30,00 ± 4,29 b	27,33 ± 3,37 b	34,00 ± 5,16 b	50,67 ± 8,21	26,00 ± 3,43 b
	AP	**İsofluran**	68,33 ± 3,28 a	64,33 ± 0,95 a	67,00 ± 1,98 a	60,00 ± 3,14	64,00 ± 2,73 a	68,33 ± 1,20	65,33 ± 3,41	66,00 ± 2,63
		Sevofluran	39,33 ± 10,79 b	38,67 ± 10,91 b	40,00 ± 8,79 b	41,00 ± 8,88	41,33 ± 9,35 b	50,67 ± 9,94	49,00 ± 8,85	52,00 ± 7,88
Pozitif	**AL**	**İsofluran**	72,00 ± 1,63 a	70,33 ± 1,67	73,00 ± 1,13	68,33 ± 2,50	69,67 ± 1,31	71,00 ± 1,53	72,67 ± 0,67 a	66,67 ± 7,02
		Sevofluran	55,33 ± 6,34 b	59,67 ± 6,23	59,33 ± 8,39	51,67 ± 7,16	49,67 ± 9,76	59,00 ± 6,51	53,33 ± 7,19 b	45,00 ± 8,34
	APL	**İsofluran**	72,33 ± 1,20 a	68,00 ± 2,07	70,00 ± 1,15 a	68,33 ± 1,58	69,33 ± 1,33	70,00 ± 1,15	62,67 ± 8,14	63,67 ± 7,22
		Sevofluran	54,33 ± 6,56 b	53,67 ± 10,60	47,67 ± 8,75 b	57,67 ± 8,75	65,67 ± 5,96	63,33 ± 6,19	65,00 ± 5,39	58,33 ± 8,09
	A	**İsofluran**	33,00 ± 1,69 b	29,67 ± 2,50 b	31,33 ± 4,78 b	34,33 ± 7,29 b	39,67 ± 9,54 b	30,67 ± 3,53 b	32,67 ± 2,56 b	29,67 ± 1,74 b
		Sevofluran	67,33 ± 4,02 a	75,00 ± 3,30 a	70,00 ± 6,95 a	70,00 ± 4,29 a	72,67 ± 3,37 a	66,00 ± 5,16 a	52,67 ± 7,07 a	74,00 ± 3,43 a
	AP	**İsofluran**	31,67 ± 3,28 b	35,67 ± 0,95 b	33,00 ± 1,98 b	40,00 ± 3,14	36,00 ± 2,73 b	31,67 ± 1,20	34,67 ± 3,41	34,00 ± 2,63
		Sevofluran	60,67 ± 10,79 a	61,33 ± 10,91 a	60,00 ± 8,79 a	59,00 ± 8,88	58,67 ± 9,35 a	47,67 ± 10,06	51,00 ± 4,85	49,67 ± 7,72
Negatif	**AL**	**İsofluran**	28,00 ± 1,63 b	29,67 ± 1,67	27,00 ± 1,13	31,67 ± 2,50	30,33 ± 1,31	29,00 ± 1,53	27,33 ± 0,67 b	33,33 ± 7,02
		Sevofluran	44,67 ± 6,34 a	40,33 ± 6,23	40,67 ± 8,39	48,33 ± 7,16	50,33 ± 9,76	41,00 ± 6,51	46,67 ± 7,19 a	55,00 ± 8,34
	APL	**İsofluran**	27,67 ± 1,20 b	32,00 ± 2,07	30,00 ± 2,13 b	31,67 ± 1,58	30,67 ± 1,33	30,00 ± 1,15	37,33 ± 8,14	36,33 ± 7,22
		Sevofluran	45,67 ± 6,56 a	46,33 ± 10,60	52,33 ± 8,75 a	42,33 ± 8,75	34,33 ± 5,96	36,67 ± 6,19	35,00 ± 5,39	41,67 ± 8,09

ab : Aynı satırda farklı harfi taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, (P<0,05).

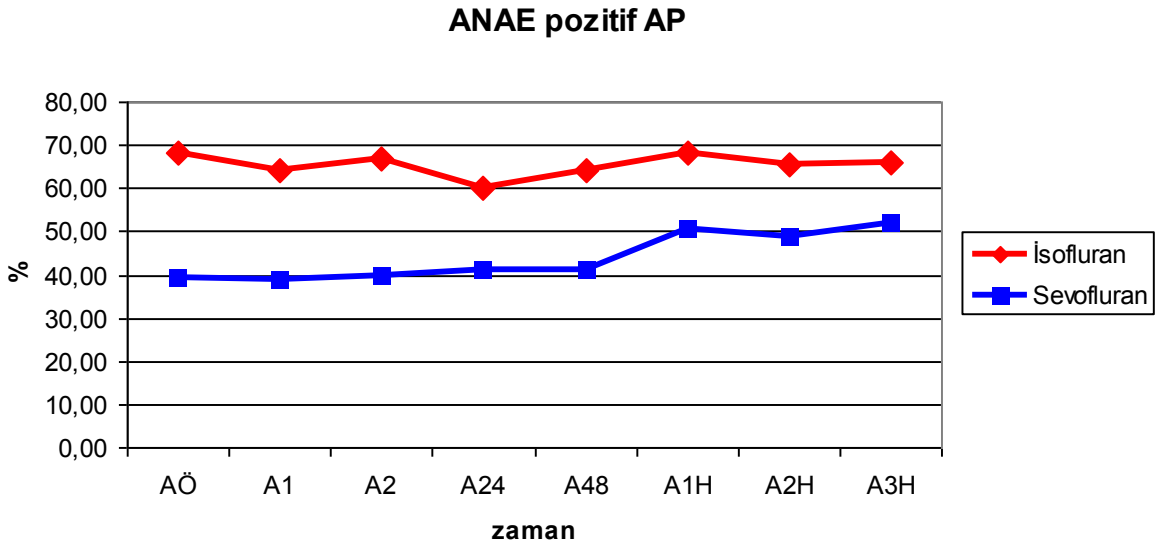
A: Anestezi
AP : Anestezi ve Antibiyotik
AL : Anestezi ve Operasyon
APL : Anestezi, Antibiyotik ve Operasyon

AÖ : Anestezi Öncesi
A1 : Anesteziden 1 Saat Sonra
A1H : Anesteziden 1 Hafta Sonra

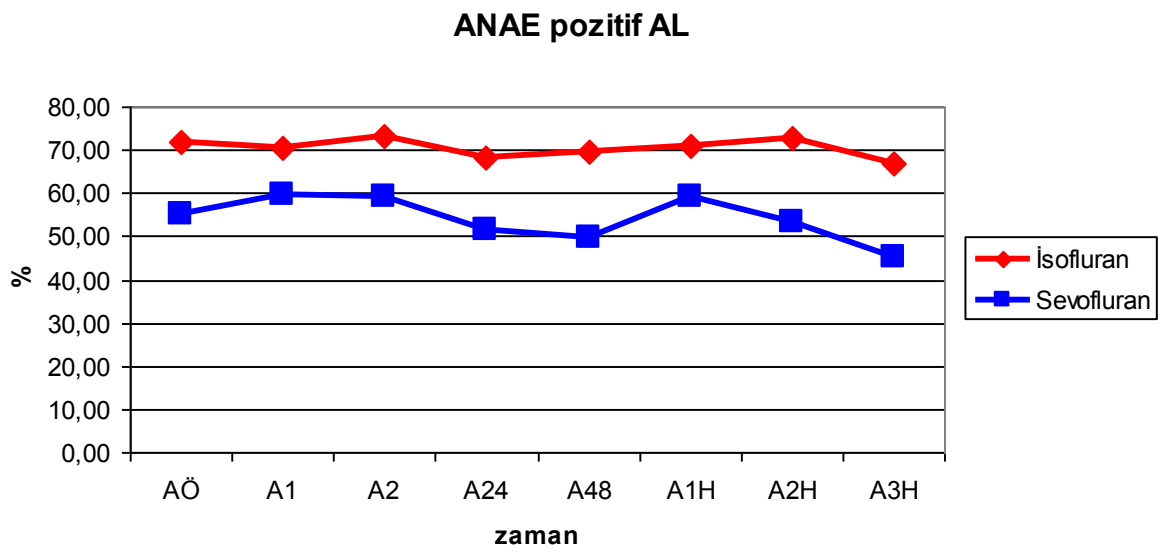
Grafik 3.9. İsofluran ve sevofluran guruplarının A alt gurupları arasındaki ANAE pozitif hücre değerlerinin zamana göre değişimleri.



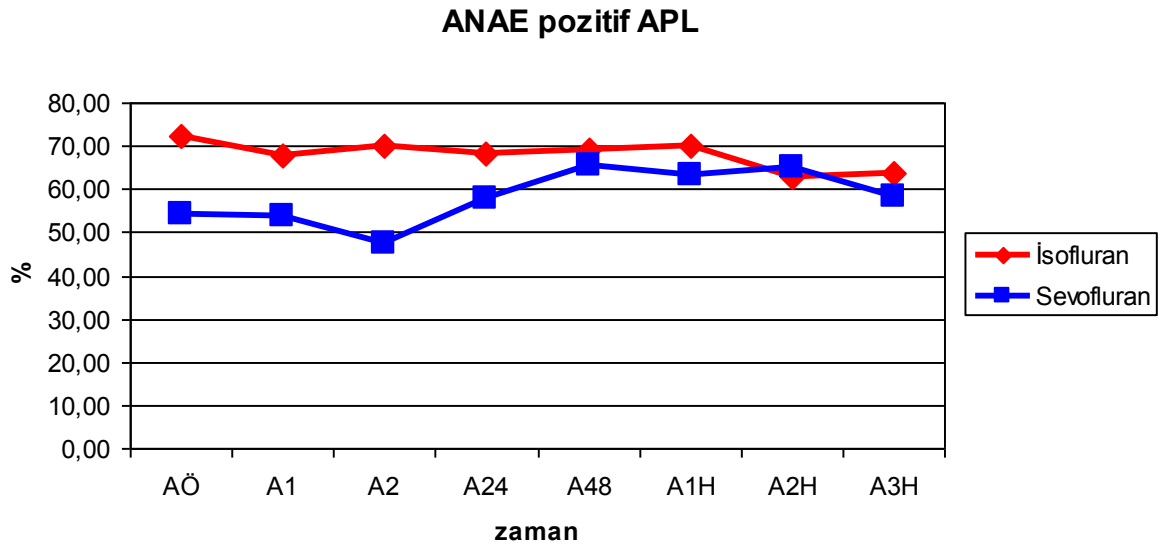
Grafik 3.10. İsofluran ve sevofluran guruplarının AP alt gurupları arasındaki ANAE pozitif hücre değerlerinin zamana göre değişimleri.



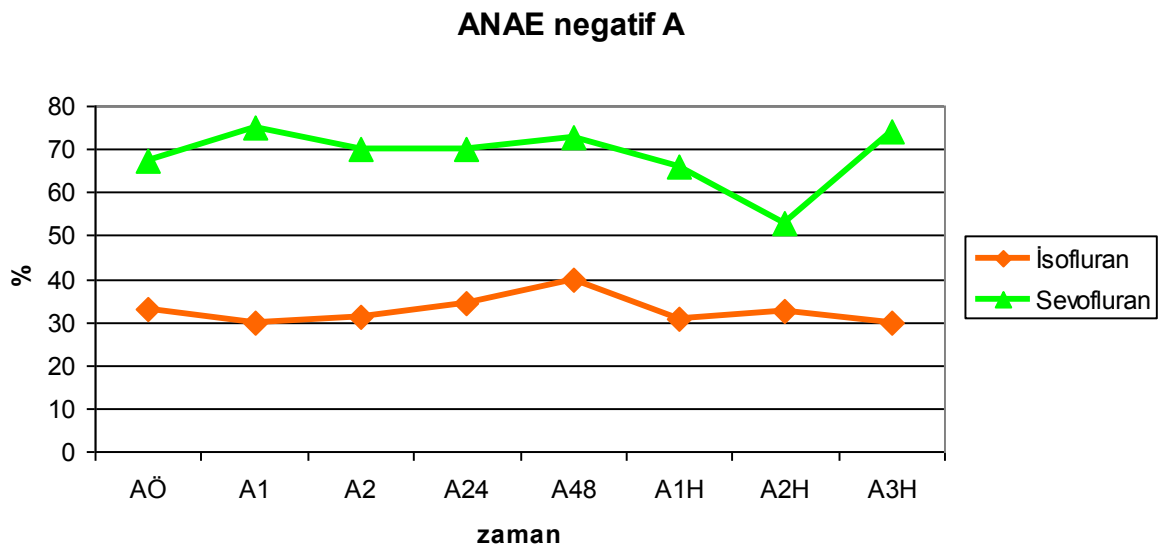
Grafik 3.11. İsofluran ve sevofluran guruplarının AL alt gurupları arasındaki ANAE pozitif hücre değerlerinin zamana göre değişimleri.



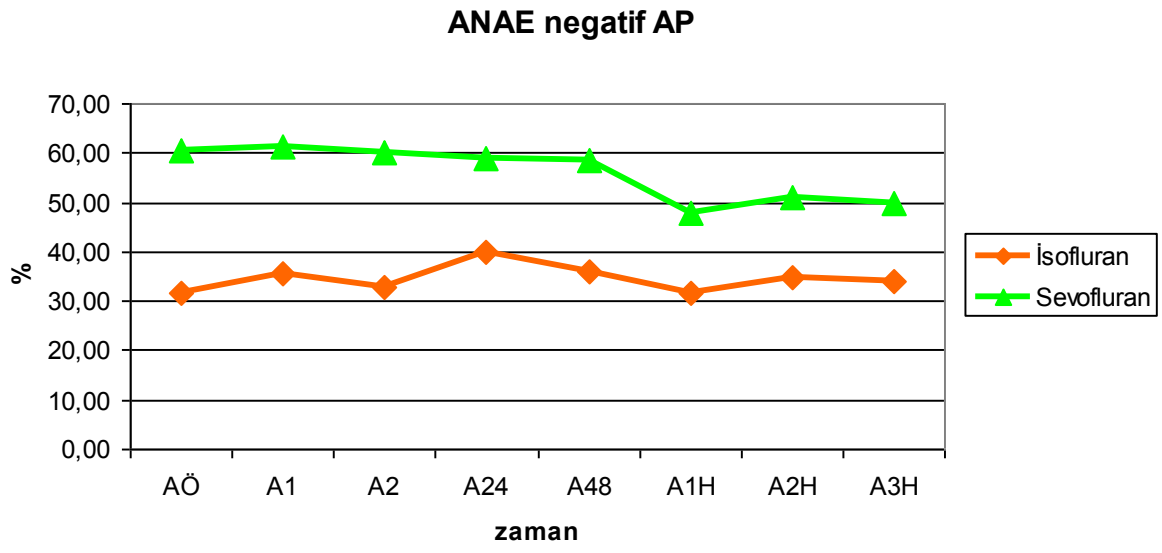
Grafik 3.12. İsofluran ve sevofluran guruplarının APL alt gurupları arasındaki ANAE pozitif hücre değerlerinin zamana göre değişimleri.



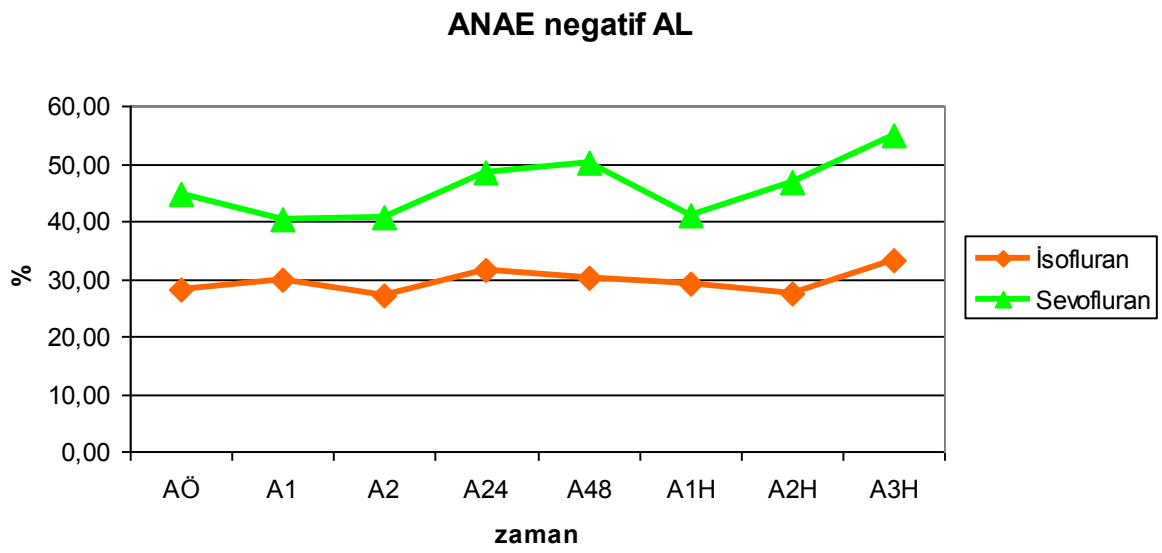
Grafik 3.13. İsofluran ve sevofluran guruplarının A alt gurupları arasındaki ANAE negatif hücre değerlerinin zamana göre değişimleri.



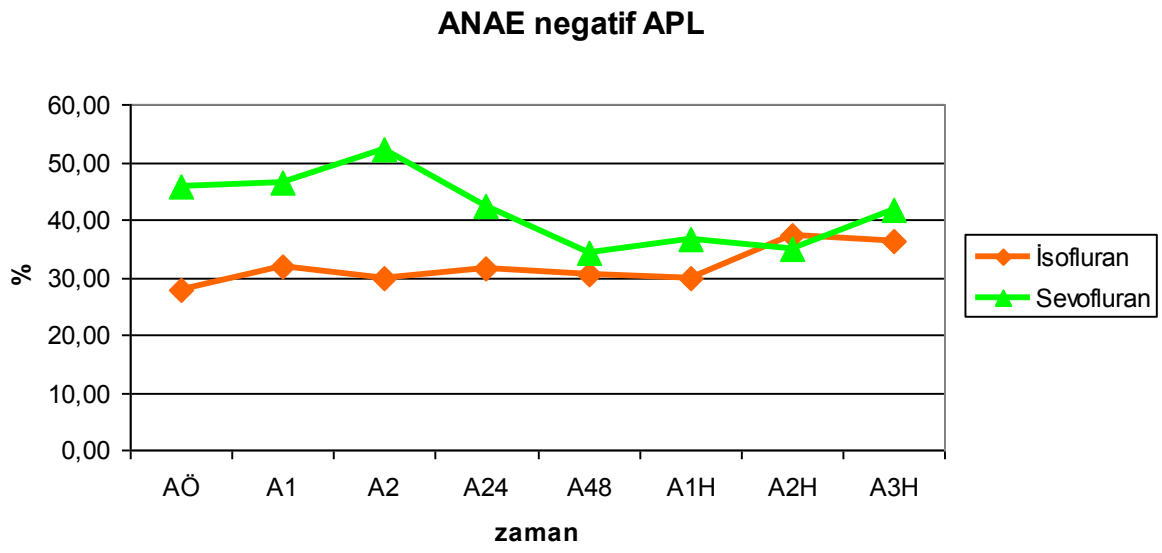
Grafik 3.14. İsofluran ve sevofluran guruplarının AP alt gurupları arasındaki ANAE negatif hücre değerlerinin zamana göre değişimleri.



Grafik 3.15. İsofluran ve sevofluran guruplarının AL alt gurupları arasındaki ANAE negatif hücre değerlerinin zamana göre değişimleri.



Grafik 3.16. İsofluran ve sevofluran guruplarının APL alt gurupları arasındaki ANAE negatif hücre değerlerinin zamana göre değişimleri.



5. TARTIŞMA

Anestezi öncesi normal olan, ancak anestezi sırasında ve sonrasında kullanılan anestezik ajanların etkisine bağlı olarak değişen, klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin bilinmesi, yapılacak operasyonların özelliklerinin dikkate alınarak en uygun anestezik ajanın seçilmesine olanak sağlayacaktır.

Sevofluran uygulanan gurupta, gurup içi karşılaştırmasında, IgG'nin AL gurubunda tüm zaman aralıklarındaki artışlar, istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur. Antibiyotik kullanılmayan bu guruptaki IgG sayısının artması, APL gurubunda ise artış görülmemesi, penisilin G'nin kullanılması durumunda in vitro immun yanıtın baskılanmasına neden olduğunu destekler niteliktedir (Çizelge 3.1). (Koponen ve ark 1986).

İsofluran uygulanan gurupta gurup içi karşılaştırmada IgG' de A gurubunda anesteziden 1, 2, 24, 48 saat ve 1, 2 hafta sonra değerlerindeki düşmenin istatistiki açıdan önemli bulunması anestezik ajanların immun yanıtı baskıladığını doğrular niteliktedir (Moudgil 1992, Brand ve ark 1997, Bargellini ve ark. 2001, Kelbell ve Weiss 2001, Bahadır ve ark 2003, Schneemilch ve ark 2005). Bunun yanında, 3. hafta değerinde görülen yükselme, IgG'nin en yoğun sekonder immun yanıtta üretilmesi ile açıklanabilir (Diker 1998). (Çizelge 3.1).

İmmunglobulinlerin guruplar arası karşılaştırılmasında sevofluran uygulanan gurup IgM açısından değerlendirildiğinde, anestezi öncesi değerlerde önemli farklılığın bulunması, hayvanların barınma yerlerinden operasyon salonuna taşınması sırasında ani çevre değişikliği sonucu stresin artmasından kaynaklanabilir (Bouncher ve ark 1986, Kress ve Eberlein 1992, Sales ve ark 1997, Brand ve ark 1997, Salo ve ark 2001, Puig ve ark 2002, Çelebioğlu ve Özer 2003). APL gurubunda anesteziden 1 saat sonraki değerlerde görülen azalma antibiyotik ve laparotomi uygulamalarının sinerjik etkisinden kaynaklanabilir. A gurubunda anestezi sonrası 1. ve 2. hafta değerlerinde görülen azalma anestezik ajanların postoperatif immun sistem düzensizliklerini arttırmasından kaynaklanabilir (Schneemilc ve Schilling 2004). AP gurubundaki azalma antibiyotiğin etkisinden kaynaklanabilir. AL gurubunda artış bedenin hemostatik dengeyi tekrar eski haline getirmesi için olabileceği diğer

araştırma ile de desteklenmiştir (Ogawa ve ark 2000). APL grubundaki artış sinerjik etkiden kaynaklanabilir. (Çizelge 3.2).

İsofluran uygulanan gurubun guruplar arası karşılaştırılması IgM açısından değerlendirildiğinde, A gurubunda görülen anestezi sonrası 2., 24., 48. saatteki azalma anestezinin immun sistem üzerine olan negatif etkisinden (Bargellini ve ark. 2001, Schneemilc ve Schilling 2004), AP gurubundaki aynı saatlerdeki azalma penisilinin immun sistem üzerine olan baskılayıcı etkisinden (Koponen ve ark 1986), AL gurubundaki yine aynı saatlerdeki yükselme bedenin homeostatik dengeyi sağlamak için olan çabasından (Ogawa ve ark 2000) olabileceği çeşitli araştırmalarca destelenmiştir. APL gurubundaki yükselme ise bedenin homeostatik denge için oluşturduğu çabanın antibiyotiğin baskılayıcı etkisinden daha fazla olduğunun göstergesidir. IgG dikkate alındığında anesteziden 2 saat sonra meydana gelen düşüşler volatil anesteziklerin immun sistem üzerine geçici ve kısa süreli baskılayıcı etkisinden ve IgG 'nin sekonder immun yanıtta daha fazla üretilmesi ile açıklanabilir (Diker 1998, Puig ve ark 2002, Elena ve ark 2003), (Çizelge 3.2).

İsofluran ve sevofluran uygulanan gurupların karşılaştırılmasında IgM değeri göz önüne alındığında A gurubunda tüm zaman aralıklarında görülen farklılık, sevofluran ve isofluranın benzer etki gösterdiği ancak isofluranın sevoflurana göre immun sistemi daha az etkileme derecesine sahip olduğu söylenebilir (Grafik 3.1). AL gurubundaki artışlar anestezik ajana ek olarak bedenin savunma mekanizması sonucu oluşabilir. (Grafik 3.3). APL gurubundaki değerlerin değişimi ise isofluranın antibiyotik kullanılmasına rağmen bedenin homeostatik dengesini yeniden oluşması için sarf ettiği çaba sevoflurana göre daha fazla olduğunun göstergesidir. Yani isofluran uygulanan gurup tüm işlemlerden daha az etkilenmiştir (Çizelge 3.3), (Grafik 3.4).

İki anestezi gurubunun guruplar arası karşılaştırılmasında, IgG değeri incelendiğinde, AP gurubunda anesteziden 1 saat sonra isofluran gurubunda azalma, antibiyotik ve anestezinin beraber immun sistemi baskılamasından olurken, sevoflurandaki artış ise anestezi ve penisilinin birlikte uygulanması ile bedenin savunma tepkisini daha fazla harekete geçirebileceği ile açıklanabilir. Bu durum

literatür veriye göre penisilinin immun sistemi göreceli olarak etkilemesine (Koponen ve ark 1986) bağlanabilir (Çizelge 3.3), (Grafik 3.6).

Sevofluran uygulanan gurubun ANAE pozitif (T Lenfosit) değerlerinin gurup içi karşılaştırmalarında A gurubunda ilk saatlerde meydana gelen düşüşlerin anestezik ajandan etkilenildiğinde, hormonal etkiler ile ilgili olarak meydana geldiği literatür verileri destekler niteliktedir (Walton 1979). (Çizelge 3.4).

Sevofluran uygulanan gurubun ANAE pozitif yönünden guruplar arası karşılaştırılmasında A gurubunda görülen lenfopeninin (Hunter 1999), AP gurubunda yükselmesi antibiyotiğe hassas olan hayvanlarda bunu yabancı protein olarak algılayarak immun yanıtı harekete geçirebilmesi literatür veri ile desteklenmektedir (Haan ve ark 1986). AL gurubundaki ilk saatlerdeki yükselme, operatif stres nedenli kortizolün yüksek seviyede salgılanması sonucu Th2 hücresini aktive ederek antikor miktarının artması sonucu oluşur. Sonraki saatlerdeki düşüş ise kortizolün aşırı salgılanmasından Th1/Th2 oranını alt üst etmesi sonucu hücresel immunite de sapmalar meydana getirmesi ile açıklanabilir (Inada ve ark 2004). APL gurubundaki ilk saatlerdeki düşüşler daha sonraki yükselmelere göre operatif stresin etkilerinin oluşmasını belirgin ölçülerde baskılamaktadır (Çizelge 3.5).

Sevofluran anestezisinde ANAE negatif (B lenfosit) hücreler açısından guruplar arası karşılaştırılmalar incelendiğinde A gurubunda B lenfosit sayısındaki artış bedenin anestezik ajana karşı oluşturduğu tepki sonucu antikor üretimini arttırması sonucu olabilir (Diker 1998). AL gurubundaki ilk saatlerdeki düşüş, operasyon kaynaklı oluşan ağrı ve operatif strese bağlı adrenal kortikosteroidler ve kateşölaminler tarafından immun sistemin baskılanması sonucu, yükselme ise bunların etkilerinin ortadan kalkması sonucu meydana gelmektedir (Ogawa ve ark 2000). APL gurubunda antibiyotik ve operasyonun sinerjik etkisinden dolayı B lenfositlerde belirgin azalma görülmüştür (Çizelge 3.5).

İsofluran ve sevofluran uygulanan grupların karşılaştırılmasında ANAE pozitif hücreler göz önüne alındığında A gurubunda isofluranda meydana gelen düşüşün sevoflurana göre oldukça az olması, anestezi ve operasyonun hormonal etkileri ile ilgili olan postoperatif görülen lökositozisin aksine anestezik ajandan

etkilenildiğinde lökopeni oluşabilmesi ile açıklanabilir (Walton 1979), (Grafik 3.9). Penisilin uygulaması yapılan AP gurubunda, hücresel immunitenin azalması isofluran anestezisinde daha belirgindir. Bu durum anestezik ajanlardan kaynaklanabilir (Grafik 3.10). APL gurubunda iki anestezik ajanda da anesteziden 2 saat sonraki düşüşler, stres ve yapılan anestezinin metabolik, immun ve endokrin sistemde değişiklikler oluşturabileceği ile açıklanabilir (Grafik 3.12), (Slade ve ark 1975, Stevenson 1990, Brand ve ark 1997, Ho ve ark 2001, Kelbell ve Weiss 2001, Procopio ve ark 2001, Hori ve ark 2003), (Çizelge 3.6).

ANAE negatif hücrelerin isofluran ve sevofluran arasındaki değerlendirilmesinde A gurubunda sevofluranda B lenfosit sayısının daha uzun süre artış göstermesi, hemodilüsyon ve Ig sentezindeki değişikliklerden kaynaklanabilir (Hunter 1999), (Grafik 3.13). İsofluran uygulanan grubun AP alt gurubunda anesteziden sonra 1., 2. ve 48. saatlerdeki artış antibiyotik kullanım süresine paralel olarak değişim göstermiştir (Grafik 3.14). AL gurubunda anesteziden sonra 2. hafta değerlerindeki isoflurandaki düşüş, dolaşımdaki hormon düzeyinin isofluran tarafından daha etkili şekilde tutulması ile ilgili olabilir (Ogawa ve ark 2000, İnada ve ark 2004), sevoflurandaki yükselme ise anestezi ve operasyon stresinin birlikte etki etmesinden kaynaklanabilir (Grafik 3.15). APL gurubundaki değişimler, operatif stresin (endokrin, metabolik) etkisinin antibiyotik uygulamasından daha etkili olduğunun göstergesidir (Çizelge 3.6), (Grafik 3.16)

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda, sevofluran anestezik ajanının solunum yollarını irrite etmeyen, indüksiyonda rahatlıkla kullanılabilen, anestezi derinliğinde hızlı değişim ve hızlı uyanma sağlayan yeni dönem anestezik ajan olmasına rağmen, immun sistemi isoflurana göre daha fazla baskıladığı sonucuna varılmıştır.

Bu bilgilerin ışığında sevofluran kullanılarak yapılan operasyonlarda post operatif dönemde hastanın takibinde ve komplikasyonlara karşı alınan tedbirlerde daha dikkatli davranılması tavsiye edilmektedir.

6.ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tavşanlarda Sevofluran ve İsofluran' ın Selüler ve Humoral İmmun Sisteme ait Bazı Parametreler (Anae, Ig G, Ig M) Üzerine Etkisinin Araştırılması

Ayşen Erpolat

Cerrahi Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ-KONYA 2008

Sunulan araştırma ile İsofluran ve Sevofluran anestezik ajanların immun sistem üzerine olan etkilerinin belirlenerek post operatif dönemin komplikasyonsuz geçmesi için alınabilecek önlemlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 48 tavşan isofluran ve sevofluran olmak üzere iki, bu iki gurubunda anestezi, anestezi/antibiyotik, anestezi/operasyon, anestezi/antibiyotik/operasyon olmak üzere 4 alt guruptaki kombinasyonları denenerek immun sistem üzerine olan etkileri IgG, IgM ve ANAE enzimi bazında değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak sevofluranın klinikte kullanımı sırasında avantajlarının daha fazla olmasına rağmen immun sistem üzerine isoflurana göre daha fazla etki ettiği belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: ANAE; immunglobulin; isofluran; sevofluran; tavşan.

7. SUMMARY

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

The Investigation of The Effects of Sevoflurane & Isofluorane on Some Parameters (ANAE, Ig G, Ig M) of The Immune System Both Cellular and Humoral in Rabbits

Ayşen Erpolat

Cerrahi Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ-KONYA 2008

The aim of this study was to determine precautions in order to have uncomplicated post operative time following isofluran and sevofluran anesthesia affecting immunologic system.

Total of 48 rabbits were used in this study as in isofluran and sevofluran groups. These two groups were divided to 4 sub groups including anesthesia, anesthesia/antibiotic, anesthesia/surgery and anesthesia/antibiotic and surgery. IgG, IgM and ANAE enzymes were evaluated as to determine the differences among groups.

As a result, although the use of sevofluran is more advantages clinically, it is more adverse reactions on immunological system compared to isoflurane.

Keyword: ANAE, immunglobuline, isoflurane, sevoflurane, rabbit.

8.KAYNAKLAR

1.Aslanbey D. Veteriner Operasyon Bilgisi. İkinci baskı. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1986; 25-45.

2.Aydın MF, Telatar T, Öznurlu Y, Çelik İ, Sur E. Angora Tavşanlarının Perifer Kan Lenfositlerin Alfa-Naftil Asetat Esteraz (ANAE) Aktivitelerinin Belirlenmesi. VIII. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi 6: 240, 2006, Malatya.

3.Bahadır B, Başgül E, Çeliker V, Karagöz H, Aypar Ü. Halotan, izofluran ve sevofluran anesteziklerinin immun yanıta etkisi. Anestezi Dergisi. 2003; 11, 4: 260-64.

4.Bargellini A, Rovesti S, Barbieri A, Vivoli R, Roncaglia R, Righi E, Borella P. Effects of chronic exposure to anaesthetic gases on some immune parameters. The Science Of The Total Environment. 2001; 270: 149-56.

5.Becker P, Ungemach J, Knab G. Differences in serum IgM increases after operations in general or epidural anaesthesia. Anasth. Intensivther Notfallmed. 1984; 19: 245-49.

6.Brand JM, Kirchner H, Poppe C, Schmucker P. The effects of general anesthesia on humon peripheral immune cell distribution and cytokine production. Clinical Immunology and Immnopathology. 1997; 83, 2: 190-94.

7. Canpolat İ,Bulut S. Köpeklerde yeni bir inhalasyon anesteziği olan isoflurane ile halothane'ın karşılaştırılması. F.Ü.Sağlık Bil. Dergisi. 1992; 6, 1-2: 35-51.

8. Canpolat İ, Karabulut E, Dinç M. Tavşanlarda genel anestezi. Dördüncü Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi. 35. 1994.

9.Chu AC, Morgan EW and Macdonald DM. Evaluation of acid α-naphthyl acetate esterase activity as a marker of T lymphocytes in benign and neoplastic cutaneous infiltrates. British Journal of Dermatology. 1981; 104: 31-36.

10.Conlon KC, Corbally MT, Bading JR, Brennan MF. Atraumatic endotracheal intubation in small rabbits. Laboratory Animal Science. 1990; 40, 2: 221-22.

11.Corleta O, Habazettl H, Kreimeier U, Vollmar B. Modified retrograde orotracheal intubation technique for airway access in rabbits. European Surgical Research. 1992; 24, 2; 129-32.

12.Crozier TA, Morawietz A, Drobnik L, Rieke H, Sydow M, Radke J, Ketler D. The influence of isoflurane on peri-operative endocrine and metabolic stress. European Journal of Anaesthesiology. 1992; 9: 55-62.

13.Çelebioğlu B, Özer E. Anestezik ajanlar ve immun sistem. Anestezi Dergisi. 2003; 11, 4: 235-41.

14.Çelik İ, Aştı RN, Boyraz MÜ. Sığır fötal perifer kan lenfositlerinin alfa-naftil asetat esteraz aktivitesi üzerinde ışık mikroskopik çalışmalar. S.Ü.Vet. Fak. Derg. 1992; 8, 2: 41-44.

15. Çelik İ, Aştı RN, Kadak R, Işık MK. Farklı yaşlardaki sığırların perifer kan T-lenfosit oranlarında görülen değişiklikler. Hayvancılık Araştırma Dergisi. 1994; 4, 2: 68-72.

16. Çelik İ, Vural Ö, Dönmez HH, Sandıkçı M. Determination of percentages in peripheral blood and tissue localization of T-Lymphocytes in fetal and adult lymhoid tissues of cattle by the histochemical demonstration of alpha-naphthyl acetate esterase. Veterinarium. 1993; 4, 1: 10-15.

17.Dagan O, Segal S, Tzehoval. Effect of anesthesia on the immune system: suppression of the immunogenic capacity. Immunological Investigations. 1989; 18: 975-85.

18.Davidson JAH, Boom SJ, Pearsall FJ, Zhang P, Ramsay G. Comparison of the effects of four i.v. anaesthetic agents on polymorphonuclear leucocyte function. British Journal of Anaesthesia. 1995; 74: 315-18.

19.Davies A, Dallak M, Moores C. Oral endotracheal intubation of rabbits (Oryctolagus cuniiculus). Laboratory Animals. 1996; 30, 2: 182-83.

20.Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, Spencer RL. Effects of stress on immune celI distribution. Journal of Immunology. 1995; 154: 5511-27.

21.Diker S. İmmunoloji. Birinci Baskı. Ankara, Medisan Yayınevi, 1998; 113-25.

22.Elcock DH, Sweeney BP. Sevoflurane vs. isoflurane: a clinical comparison in day surgery. Anaesthesia. 2002; 57, 1: 53-58.

23.Elena G, Amerio N, Ferrero P, Bay ML, Valenti J, Colucci D, Puig NR. Effects of repetitive sevoflurane anaesthesia on immune response, select biochemical parameters and organ histology in mice. Laboratory Animals Ltd. Laboratory Animals. 2003; 37: 193-03.

24.Erengül A. Anesteziyoloji ve Reanimasyon. İkinci Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, Yazı Ofset, 1992; 45-80.

25.Erganiş O, İstanbulluoğlu E. İmmunoloji. Birinci Baskı. Konya, Mimoza Yayınları, 1993; 65-77.

26.Esener KZ. Klinik Anestezi. İkinci Baskı. Ankara, Logos Yayıncılık, 1997; 56-30.

27. Flecknell PA. Laboratory Animal Anaesthesia. Second Edition. London, Academic Press, 1987; 15-75.

28.Galley HF, DiMatteo MA, Webster NR. Immunomodulation by anaesthetic, sedative and analgesic agents: Does it matter. Intensive Care Med. 2000; 26: 267-74.

29.Güzel Ö, Perk EC, Aktaş M, Devecioğlu Y. Tavşanlarda endotrakeal entübasyon tekniği kullanılarak inhalasyon anestezisi uygulaması. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg. 2005; 31, 1: 139-48.

30.Haan P, Bruynzkel DP, Ketel WG. Onset of penicillin rashes: relation between type of penicillin administered and type of ımmune reac. Allergy. 1986; 41, 1: 75-78.

31.Hall LW,Clarke KW. Veterinary Anaesthesia. Eight Edition. London, Bailliere Tindal, 1983; 355-67.

32.Herve M, Saurat JH, Paupe J. Cellular ımmunıty to penıcıllın ın newborns. Acta Allergologica. 1977; 32, 1: 8-14.

33.Ho CSK, Lopez JA, Vuckovic S, Pyke CM, Hockey RL, Hart DNJ. Surgical and physical stress increases circulating blood dendritic cell counts independently of monocyte counts. Blood. 2001; 98, 1: 140- 45.

34.Hori Y, Ibuki T, Hosokawa T, Tanaka Y. The effects of neurosurgical stress on peripheral lymphocyte subpopulation. Journal of Clinical Anesthesia. 2003; 15: 1-8.

35.Hovmark A. Acid alpha-naphthyl acetate esterase staining of lymphocytes in human skin. Acta Dermato-Venereologica. 1977; 57, 6: 497-02.

36.Hunter JD. Effects of anaesthesia on the human immune system. Hospital Medicine. 1999; 60: 658-63.

37.Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, Sakamoto S, Takahashi M, Kambara T, Shingu K. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. Anaesthesia. 2004; 59: 954-59.

38.Kajikawa O, Koyama H, Yoshikawa T, Tsubaki S, Saito H. Use of alpha-naphthyl acetate esterase staining to identify T lymphocytes in cattle. American Journal Of Veterinary Research. 1983; 44, 8: 1549-52.

39.Kelbel I, Weiss M. Anaesthetics and immune functions. Current Opinion in Anaesthesiology. 2001; 14: 685-91.

40.Koç B, Sarıtaş ZK. Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon. Birinci Baskı. Malatya, Medipres Matbacılık, 2004; 94-01.

41.Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. Birini Baskı. USA, Academic Pres, 1997; 205-33.

42.Koponen M, Pichler WJ, Alain L. T cell reactivity to penicillin: Phenotypic analysis of in vitro activated cell subsets. Journal of Allergy And Clinical Immunology. 1986; 78, 4, 1 : 645-52.

43.Kress HG, Eberlein T. Wirkung von anasthesie und operation auf wesentliche ımmunfunktionen. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.1992; 27: 393-02.

44.Kurtdede A. Tavşan Hastalıkları. Birinci Baskı. Ankara, Barışcan Ofset, 2001; 8-16.

45.Lecky JH. Anesthesia and the immune system. Surgical Clinics Of North America. 1975; 55: 795-99.

46.Lumb WV, Jane EW. Veterinary Anaesthesia. Second Edition. Philedelphia. Lea-Febier, 1986; 35-56.

47.Macrae DJ, Guerreiro D. A simple laryngoscopic technique for the endotracheal intubation of rabbits. Laboratory Animals. 1989; 23, 1: 59-61.

48.McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ. Immunomodulation: an important concept in modern Anaesthesia. Anaesthesia. 1996; 51: 465-73.

49.Morisaki H, Aoyama Y, Shimada M, Ochiai R, Takeda J. Leucocyte distribution during sevoflurane anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 1998; 8: 502-03.

50.Moudgil GC. Anaesthesia and leucocyte locomotion. Can J Anaesth. 1992; 39, 9: 899-04.

51.Ogawa K, Hirai M, Katsube T. Suppression of cellular immunity by surgical stress. Surgery. 2000; 127: 329-36.

52.Oyama T, Murakawa T, Matsuki A. Endocrine evaluation of sevoflurane, a new inhalation anesthetic agent. Acta Anaesthesiologica Belgica. 1989; 40: 269-74.

53.Özcan Z. Determination of alpha naphthyl acetate esterase activity in the peripheral blood leukocytes in angora rabbits. Turk J Vet Anim Sci. 2005; 29: 881-84.

54.Platt MP, Lovat PE, Watson JG. The effects of anesthesia and surgery on lymphocyte populations and function in infants and children. Journal of Pediatric Surgery. 1989; 24: 884-87.

55.Procopio MA, Rassias AJ, DeLeo JA, Pahl J, Hildebrandt L, Yeager MP. The in vivo effects of general and epidural anesthesia on human immune function. Anesth Analg. 2001; 93: 460-65.

56.Puig NR, Ferrero P, Bay ML, Hidalgo G, Valenti J, Amerio N. Effects of sevoflurane general anesthesia: immunological studies in mice. International Immunopharmacology. 2002; 2: 95-04.

57.Puri P, Brazil J, Reen DJ. Immunosuppressive effects of anesthesia and surgery in the newborn: I short-term effects. Journal of Pediatric Surgery. 1984; 19: 823-28.

58.Sales CC, Tosta CE, Rizzo LV. The effects of anesthesia with thiopental on t lymphocyte responses to antigen and mitogens in vivo and in vitro. Int J Immunopharmac. 1997; 19, 2: 117-28.

59.Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. Acta Anaesthesiol Scand. 1992; 36: 201-20.

60. Salo M, Halsey M, Moudgil GC. Frontiers in anaesthesia: Allergy, immunology and anaesthetic actio. Acta Anaesthesiol Scand. 2001; 45: 1193–95.

61.Salt Ş, Salt S. Modern Çağda Anestezi Biliminin Tarihçesi, Veteriner Cerahi Kongresi, 5-10, 1996, Kars.

62.Schneemilc CE, Hachenberg T, Ansorge S, Ittenson A, Bank U. Effects of different anaesthetic agents on immune cell function in vitro. European Journal of Anaesthesiology. 2005; 22: 616-23.

63.Schneemilc CE, Schilling T. Effects of general anaesthesia on inflammation. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2004; 18, 3: 493-07.

64.Short JA, Van Der Walt JH, Zoanetti DC. Immunization and anaethesia-an international survey. Pediatric Anaesthesia. 2006; 16: 514-22.

65.Slade MS, Simmons RL, Yunis E, Greenberg LJ. Immunodepression after major surgery in normal patients. Surgery. 1975; 78: 363-72.

66.Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane a long awaited volatile anaesthetic. British Journal of Anaesthesia. 1996; 76: 435-45.

67.Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S, Seleny FL, Stevenson HC. The effect of anesthetic agents on the human immune response. Anesthesiology. 1990; 72: 542-52.

68. Sur E. Yumurtaya verilen aflatoksin B_1 (AF B_1) 'in tavukların lenfoid organlarının embriyonal gelişimi üzerindeki etkilerinin enzim histokimyasal yöntemlerle araştırılması. Selçuk Üniversitesi. Doktora Tezi. 2001; 26- 29.

69. Sur E, Çelik İ, Öznurlu Y, Aydın MF. Genç ve ergin sülünlerin (phasianus colchicus) perifer kan lökosit oranları ile lenfositlerin alfa naftil asetat esteraz (ANAE) aktivitelerinin belirlenmesi. Vet. Bil. Derg. 1994; 20, 3: 87- 93.

70.Takeda T, Makita K, Ishikawa S, Kaneda K, Yokoyama K, Amaha K. Uptake and elimination of sevoflurane in rabbit tissues an in vivo magnetic resonance spectroscopy study, Can J Anesth, 2000; 47, 6: 579- 84.

71.Topal A. Veteriner Anestezi. Birinci Baskı. Bursa, Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 2005; 131-47.

72.Tran HS, Puc MM, Tran JL, Del Rossi AJ, Hewitt CW. A method of endoscopic endotracheal intubation in rabbits. Laboratory Animals. 2001; 35, 3: 249- 52.

73.Tuffery AA. Laboratory Animals. Second Edition. England, John Wiley & Sons Ltd, 1995; 321-51.

74.Vuori AM, Salo M, Iısalo E, Pajulo O, Viljanto J. Local and systemic immune response to surgery under balanced anaesthesia in children. Paediatric Anaesthesia. 2000; 10: 381-88.

75.Walton B. Effects of anaesthesia and surgery on immune status. Br J Anaesth.1979; 51: 37-43.

76.Yanai A, Harii K, Okabe K, Yamada A. An original method for endotracheal intubation of rabbits. Research In Experimental Medicine. 1986; 186, 2: 117-19.

77.Zheng XH, Begay C, Lind RC, Gandolfi AJ. Humoral immune response to a sevoflurane degradation product in the guinea pig following inhalation exposure. Drug and Chemical Toxicology. 2001; 24, 4: 339-46.

9.ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Artvin'de doğdu. İlk, orta, lise eğitimini Tokat ve İzmir' de tamamladı. 2000 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun oldu. Aralık 2001 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açmış olduğu sınavı kazanarak Cerrahi (Vet.) Anabilim Dalı'nda doktoraya başladı. 2001 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açmış olduğu sınavı kazanarak Cerrahi (Vet.) Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. 2008 yılında Konya İl Kontrol Laboratuarı' nda Veteriner Hekim olarak göreve başladı. Halen aynı görevde olup, evli ve bir çocuk annesidir.