

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**AMELİYATHANE VE DERLENME ÜNİTESİ PERSONELİNDE
GENOTOKSİK MARUZİYET RİSKİNİN MİKROÇEKİRDEK YÖNTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Deren ERAYDIN

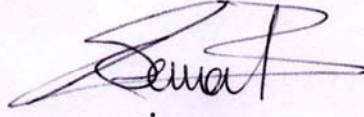
Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sema BURGAZ

ANKARA
Eylül 2009

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

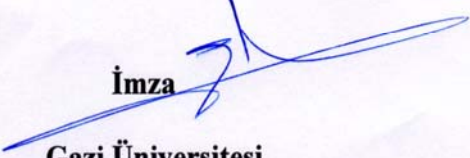
**Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi : 30/09/2009



İmza

**Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı
Prof. Dr. Sema BURGAZ**



İmza

**Gazi Üniversitesi
Doç. Dr. Lale KARABIYIK**



İmza

**Gazi Üniversitesi
Prof. Dr. İsmet ÇOK**

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I
Şekiller, Grafikler,	IV
Resimler, Tablolar	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Genel Anestezi	5
2.1.1. Genel Anestezinin tanımı ve tarihçesi	5
2.2. İnhalasyon anestezisi	6
2.2.1. İnhalasyon anesteziğlerinin tarihçesi	6
2.2.2. İnhalasyon anesteziğlerinin genel özellikleri	8
2.2.3. İnhalasyon anesteziğlerinin ortam havasından uzaklaştırma yöntemleri	11
2.2.4. İnhalasyon anesteziğlerinin ortam havasındaki konsantrasyonlarını düşürmek için alınması gerekli önlemler	16
2.2.5. İnhalasyon anesteziğlerinin ortam havasındaki güvenli düzeyleri	17
2.2.6. İnhalasyon anesteziğlerine mesleki maruziyet	18
2.2.7. Derlenme ünitesinde inhalasyon anesteziğlerine maruziyet	20
2.2.8. İnhalasyon anesteziğ gazların sağlık personeli üzerine etkileri	21
2.2.9 Ameliyathane ortamında en sık kullanılan inhalasyon anesteziğleri	23
2.2.9.1. Nitroz Oksit	23
2.2.9.1.1. Genel Özellikleri	23
2.2.9.1.2. Biyotransformasyonu	23
2.2.9.1.3. Klinikte Kullanım	24
2.2.9.1.4. Sistemler üzerine etkileri	24
2.2.9.1.5. Toksik etkileri	25

2.2.9.1.6. Nitroz oksit ile ilgili genotoksisite çalışmaları	26
2.2.9.2. Desfluran	27
2.2.9.2.1. Genel Özellikleri	27
2.2.9.2.2. Biyotransformasyonu	28
2.2.9.2.3. Klinikte Kullanım	28
2.2.9.2.4. Sistemler üzerine Etkisi	29
2.2.9.2.5. Toksik etkileri	31
2.2.9.2.6. Desfluran ile ilgili genotoksisite çalışmaları	32
2.2.9.3. Sevofluran	32
2.2.9.3.1. Genel Özellikleri	32
2.2.9.3.2. Biyotransformasyonu	33
2.2.9.3.3. Klinikte Kullanım	35
2.2.9.3.4. Sistemler Üzerine Etkisi	36
2.2.9.3.5. Toksik etkileri	38
2.2.9.3.6. Sevofluran ile ilgili genotoksisite çalışmaları	39
2.3. Mikroçekirdek testi	40
2.3.1. Mikroçekirdek testinin insan biyoizleme çalışmalarındaki yeri	41
2.3.2. Eksfoliyte epitel hücrelerinde mikroçekirdek testi	43
2.3.2.1. Bukkal epitel hücrelerinde Mikroçekirdek testi	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Deney ve kontrol grubunun seçimi	52
3.2. Deneklerden biyolojik materyallerin alınması	56
3.3. Bukkal epitel hücrelerinde mikroçekirdek yöntemi	56
3.3.1. Analiz için kullanılan kimyasal maddeler	56
3.3.2. Analiz için kullanılan çözeltiler	56
3.3.3. Analiz için kullanılan alet ve malzemeler	58
3.3.4. Preparatların hazırlanması ve boyanması	58
3.3.5. Mikroskopik değerlendirme kriterleri	58
3.4. İstatiksel Analiz	59

4. BULGULAR	60
4.1. Demografik bilgiler	60
4.2. Deney ve kontrol grubundaki bireylerin bukkal epitel hücre mikroçekirdek sıklıkları	64
4.3. Ameliyathanede çalışan bireylerin bukkal epitel hücre mikroçekirdek sıklıkları	66
4.4. Derlenme ünitesinde çalışan bireylerin bukkal epitel hücre mikroçekirdek sıklıkları	
4.5. Ameliyathane personelinin farklı meslek gruplarına göre bukkal epitel hücre mikroçekirdek sıklıkları	69
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	80
7. ÖZET	81
8. SUMMARY	83
9. KAYNAKLAR	85
10. EKLER	95
11. ÖZGEÇMİŞ	97

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. N ₂ O'un metabolizması	24
Şekil 2.2. Desfluranın fiziksel ve kimyasal özellikleri	27
Şekil 2.3. Sevofluranın fiziksel ve kimyasal özellikleri	32
Şekil 2.4. Normal bukkal mukozanın diyagramatik gösterimi	46

GRAFİKLER

Grafik 2.1. Bukkal Hücrelerde Mikroçekirdek yönteminin kullanıldığı laboratuvar çalışmaları ve yayınlardaki artış	44
Grafik 2.2. Mikroçekirdek oluşumu, maruziyetin tipine göre değişimi	46
Grafik 4.1. Kontrol ve deney grubu mikroçekirdek sıklıkları	65
Grafik 4.2. Çalışma grubu mikroçekirdek sıklıkları	66

RESİMLER

Resim 3.1. Bukkal Epitel Hücrelerinde MÇ anomalileri	59
--	----

TABLolar

Tablo 2.1. İnhalasyon anesteziplerinin gelişimi	7
Tablo 2.2. Modern inhalasyon anesteziplerinin özellikleri	10
Tablo 2.3. Ameliyathane havalandırması ile ilgili parametreler	11
Tablo 2.4. Aktif atık gaz sistemi bulunmadığında ameliyathane ortamı N ₂ O ve halotan konsantrasyonları	14
Tablo 2.5. Aktif atık gaz sistemi mevcut olan ameliyathane ortamı N ₂ O ve halotan konsantrasyonları	14
Tablo 2.6. Atık anestezi gazlar için izin verilen güvenlik sınır değerleri	18
Tablo 2.7. Anestezi ajanlar ve ilgili semptomlar	19
Tablo 2.8. Kansere gelişim riski yüksek bireylerin mikroçekirdek	

testinde kullanılan eksfoliye hücre örnekleri	48
Tablo 2.9. Ağız mukozası epitel hücrelerinde yapılan çalışmalar	49
Tablo 4.1. Bireylerin genel özellikleri	60
Tablo 4.2. Deney ve kontrol grubuna ait genel bulgular	62
Tablo 4.3. Deney ve kontrol grubundaki bireylerin bukkal epitel hücrelerindeki mikroçekirdek sıklık ortalamalarının (+ SS) karşılaştırılması	64
Tablo 4.4. Ameliyathane personeline yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı ve maruziyet süresine göre mikroçekirdek sıklığı ortalamalarının (+ SS) karşılaştırılması	67
Tablo 4.5. Derlenme ünitesi personeline yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı ve maruziyet süresine göre mikroçekirdek sıklığı ortalamalarının (+ SS) karşılaştırılması	68
Tablo 4.6. Ameliyathane personeli alt meslek gruplarının ve kontrol grubundaki bireylerin bukkal epitel hücrelerindeki (‰) MÇ ortalamalarının (+ SS) karşılaştırılması	69
Tablo 5.1. Son 5 yılda ameliyathane personeline atık anestezi gazlara maruziyetin biyogöstergesi olarak mikroçekirdek yönteminin kullanıldığı çalışmalardan örnekler	74

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ülke ekonomilerinin hizmet sektöründe sağlık endüstrisinin çok önemli bir rolü vardır. Dünya’da yaklaşık 35 milyon sağlık çalışanı olduğu ve bunun 18.5 milyonunu hekim ve hemşirelerin oluşturduğu tahmin edilmektedir ¹. Ülkemizde yaklaşık 355.000 sağlık çalışanı olduğu ve sadece Sağlık Bakanlığı’na bağlı hastanelerde yaklaşık 84.000 sağlık çalışanı (hekim, hemşire, hasta bakıcı, ebe, eczacı, diş hekimi, anestezi, radyoloji ve laboratuvar teknisyenleri vb.) bulunduğu bilinmektedir ².

Sağlık çalışanlarının büyük bir kısmı özellikle hastanelerde çalışan sağlık personeli başta kimyasal tehlikeler (*etilen oksit, formaldehit, anestezi atık gazları, antineoplastik ilaçlar gibi.*) olmak üzere, biyolojik tehlikeler, fiziksel tehlikeler, psikolojik tehlikeler, çevresel ve mekanik tehlikeler gibi çeşitli mesleki tehlikeler ile karşılaşmaktadır ³.

Sağlık çalışanlarının mesleki güvenlik ve sağlık risklerinin gerçek boyutuna ilişkin uluslararası düzeyde bilgi azdır ². Sağlık Emekçileri Sendikası Genel Merkezi tarafından 1985- 2001 yılları arasında yapılmış bibliyografya çalışmasında Türkiye’de sağlık çalışanlarında yapılmış 2074 çalışma olduğu, bu çalışmaların %26.4’ ünü tez çalışmaları, diğerlerinin ise çeşitli ulusal ve uluslararası dergilerde basılmış araştırma, kongre sunumları ve raporlardan oluştuğu görülmektedir. Bu çalışmaların % 5 ‘ini kimyasal tehlikelerin, büyük bir kısmını ise eğitim ve psikolojik etkenlerin oluşturduğu dikkat çekmektedir ⁴.

Hastanelerde yapılmış araştırmada potansiyel karsinogenik, mutajenik ve teratojenik etkileri olan 135, deri ve gözde irritasyon oluşturan 159 kimyasal maddenin kullanıldığı saptanmıştır ⁵.

Hastane ortamında yapılan cerrahi operasyonlarda, anestezi sonrası bakım ünitelerinde, diş cerrahisi işlemlerinde ve veterinerlik ile ilgili bölümlerde çalışanların uzun süreli olarak maruz kaldığı kimyasal maddelerin başında *azot oksit, halotan, izofluran, enfluran, sevofluran ve desfluran* gibi anestezi gazları önemli bir yer tutmaktadır. Sağlık iş yerlerindeki daha etkin havalandırma sistemleri ve gaz süpürme sistemleri geliştirilip kullanılmasına karşın bu atık gazlara mesleki maruziyetin halen devam ettiği bilinmektedir. Sağlık sektöründe 200.000 den fazla kişinin anestezi atık gazlarına maruz kaldığı ve mesleki hastalık riski taşıdığı tahmin edilmektedir ⁶.

Anestezi sonrası bakım ünitelerinde (PACU; post anesthesia care unit) çalışanların hastaların solunum havasındaki anestezi gazlarına maruz kaldığı ve bu maruziyet düzeylerinin Amerikan Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü'nün (NIOSH) önerdiği limit değerlerin üstünde olduğu bilinmektedir ^{7,8}. Anestezi sonrası derlenme ünitelerinde atık gaz uzaklaştırma sistemi olmadığından atık gaz düzeylerinin çalışanlar açısından sağlık riski taşıyacağı düşünülmektedir.

Anestezi gazlarının genotoksik etkisi ve karsinogenisitesine ilişkin yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Byhahn ve arkadaşları (2001), Nilsson ve arkadaşları (2005) ve Fodale ve arkadaşları (2008) de çeşitli veri tabanlarında bulunan anestezi gazlarına mesleki maruziyet ve sağlık riskleri ve özellikle

genotoksisite konusundaki çalışmaları incelendiğinde nitröz oksit ve halojenli anestezi­lere maruziyet ile genel sağlık ve genotoksisite riski arasında bir ilişki olduğunu gösteren veriler bulunduğu, ancak bu konuda çelişkili sonuçlar olduğu ve genelde ilişki bulunan çalışmaların ABD ve Batı Avrupa'da anestezi­ gazlar için önerilen maruziyet düzeylerinin üstünde olduğu belirtilmiştir ⁹⁻¹¹.

Uluslararası Kanseri Araştırma Kurumu (IARC) uçucu anestezi­leri insandaki karsinojenik etkisi yönünden Grup 3'de (İnsanda karsinojenik etki yönünden sınıflandırılmayan) sınıflandırmaktadır. Ancak piyasaya giren daha yeni anestezi­lerin (sevofluran, desfluran gibi) genotoksik etkileri konusundaki veriler de giderek artmaktadır ¹²⁻¹⁶.

Anestezi­lere maruz kalan bireylerde yapılan biyoizleme çalışmalarında elde edilen çelişkili sonuçların, maruziyetteki farklılıklar (anestezi uzmanı, hekim, hemşire, teknisyen), kullanılan anestezi­ madde, alınan koruyucu önlemler ve değerlendirme için kullanılan genotoksik biyog stergelerdeki farklılıklar rol oynamaktadır ^{13,14}.

Türkiye'de de son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalarda anestezi gazlarının ameliyathane personeli üzerine etkileri araştırma konusu olmuştur^{16,17}. Son olarak 2006'dan bu yana yapılan çalışmalarda da aynı hastanede çalışan ameliyathane personeli ile diğer hastane personeli arasında kardeş kromatid değişimi, periferik lenfositlerde Comet yöntemi ve plazmada toplam antioksidant seviyeleri ölçümü yapılarak oksidatif stres seviyelerinin karşılaştırılması ile atık anestezi­ gazlarının muhtemel sağlık riskleri yaratma olasılığı araştırılmıştır. Her iki çalışmanın

bulgularına göre de, DNA hasarının atık anestezi gazlara maruz kalan kişilerde anlamlı derecede arttığı belirtilmektedir ^{18,19}.

Mikroçekirdek testi hem klastojenik hem de anojenik etkili kimyasalların teşhisine olanak veren önemli bir genotoksik biyogöstergedir. Periferik lenfositlerde Mikroçekirdek sıklığının sağlıklı bireylerde kanser riskini öngörmeye iyi bir biyogösterge olabileceğine ilişkin ilk veriler ortaya konmuştur ¹⁵. Mikroçekirdek testinin eksfoliyatif epitel hücrelerine adapte edilerek uygulanmasıyla genotoksik maddelere maruz kalan topluluklarda genetik hasarın izlenmesinde yararlı bir gösterge olarak giderek artan biçimde kullanılmaya başlanmıştır ²⁰⁻²⁵.

Elimizdeki son verilere göre Türkiye’de ameliyathane personeli ve ameliyathane sonrası bakım ünitelerinde (derlenme ünitesi) çalışan personelin atık anestezi gazlara maruziyetin araştırılmasında Mikroçekirdek yöntemi kullanılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, Nitroz Oksit, Desfluran, Sevofluran gibi atık anestezi gazlara potansiyel maruziyeti olan ameliyathane ve derlenme ünitelerinde çalışan sağlık personelinde, eksfoliyatif bukkal (yanak) epitel hücrelerinde meydana gelen olası genotoksik hasarı araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Anestezi

2.1.1. Genel Anestezinin tanımı ve tarihçesi

Anestezi sözcüğü bugünkü anlamda ilk kez Yunanlı filozof, Dioscorides tarafından mandragora bitkisinin narkotik-benzeri etkilerini tanımlamak için kullanılmıştır. Ağrısız cerrahiyi mümkün kılan uyku benzeri durumun ifade edilmesi için terimin şimdiki kullanılış şekli, ilk başarılı eter uygulamasından sonra Oliver Wendell Holmes tarafından Morton'a yazılan mektupta eterin oluşturduğu durumun tanımlanması için teklif edilmiştir ²⁶.

Anestezi, AN (olumsuzluk) eki ve ESTEZİ (duyu, his) sözcüğünden oluşur ve duyarsızlık, hissizlik anlamına gelir. Genel anestezi ise vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan geçici olarak; bilinç kaybı (mental blok), analjezi (sensoryel blok), arefleksi (refleks blok) ve motor blok oluşturulmasıdır. Bu durum, genel anestezik ilaçların santral sinir sisteminde (SSS) yaptığı, kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezler sırasını izleyen inici bir depresyonun sonucudur ²⁷.

Anestezi uygulamaları çok eski zamanlardan beri mevcut olsa da bu uzmanlık alanının gelişimi 19. yüzyıl ortalarında başlamış ve son 60 yıldan daha az zamandır da daha sağlam temellere oturtulmuştur. Cerrahların ameliyat yapmasına izin vermek için antik medeniyetler afyon haşhaşı, koka yaprakları, kankurutan kökü, alkol ve hatta flebetomi (bilinçsizlik noktasına kadar) kullanmışlardır. Eski Mısırlılar'ın afyon haşhaşı (morfin) ve hyoscyamus (hyoscyamine ve skopolamin)

kombinasyonunu kullanmış olmaları ilginçtir; morfin ve skopolaminin benzer bir kombinasyonu halen premedikasyonda parenteral olarak kullanılmaktadır. O zamanlar yapılan cerrahi işlemlerin büyük bir bölümü kırıkların tedavisi, travmatik yaralar, amputasyonlar ve mesane taşlarının alınması ile sınırlanmaktaydı. Şaşırtıcı olarak, bazı uygarlıklar kafatasına trepanasyon yapma yeteneğine sahiptiler. Başarılı bir cerrah için en önemli meziyet ise hızlı olmaktı. Modern cerrahinin gelişimi sadece hastalık seyrinin, anatominin ve cerrahi asepsinin az anlaşılması ile değil, fakat ayrıca güvenilir ve emniyetli anestezi tekniklerinin eksikliği ile de engellenmiştir. Bu teknikler ilk kez inhalasyon anestezikleri, takibinde lokal ve rejyonel anestezi ve son olarak intravenöz anestezi ile gelişmiştir ²⁶.

2.2. İnhalasyon anestezi

Solunum yolu ile alınan anestezi gaz ve buharlar alveollere oradan da kana diffüze olur. Beyine ulaşan anestezi miktarı belirli seviyeye ulaştığında genel anestezi meydana gelir ²⁶.

2.2.1 İnhalasyon anesteziklerinin tarihçesi

Bilinen ilk inhalasyon anesteziği olan "diethyl eter" Prusyalı bir botanikçi olan Valerius Cordus tarafından 1540 yılında hazırlanmış ama 1842 yılına kadar insanlarda anestezi ajanı olarak kullanılmamıştı. 16 Ekim 1846'da, Boston'da William T. G. Morton, eter kullanarak ilan edilmiş ilk genel anestezi gösterisini yapmıştır ²⁶.

1950'li yıllardan önce kullanılmakta olan anestezi maddelerin çoğu patlayıcı özelliğe sahipti. II. Dünya savaşı sırasında

halojenlendirmenin maddelerin patlayıcı özelliğini kaldırdığı anlaşılmış ve halotan, metoksifluran, enfluran ve izofluran geliştirilmiştir. 1992’ de piyasaya çıkan desfluran birçok özelliği bakımından tercih edilir olmasına karşın toksik yıkım ürünleri ile ilgili endişelerden dolayı Amerika’da piyasaya çıkışı 1994’e kadar geciktirilmiştir ^{26,27}.

Tablo 2.1. İnhalasyon anesteziklerinin gelişimi ²⁹

Genel/Kimyasal adı	Ticari adı	Piyasaya çıkış tarihi	Şimdi Kullanılma durumu
Dietil eter	Eter	1842	Hayır
Nitroz oksit	Nitrous oxide	1844	Evet
Kloroform	Chloroform	1847	Hayır
Siklopropan	Cyclopropane	1933	Hayır
Trikloroetilen	Trilene®	1934	Hayır
Fluroksen	Fluoromar®	1954	Hayır
Halotan	Fluothane®	1956	Evet
Metoksifluran	Penthrane®	1960	Nadiren
Enfluran	Ethrane®	1974	Evet
Isofluran	Forane®	1980	Evet
Desfluran	Suprane®	1992	Evet
Sevofluran	Ultane®	1995	Evet

2.2.2 İnhalasyon anesteziklerinin genel özellikleri

İnhalasyon anestezikleri, oda ısısı ve basıncındaki fizik durumlarına göre gaz ve sıvı olarak ikiye ayrılabilir:

A. Gaz şeklinde olanlar: Dietileter, trikloretilen, siklopropan, N₂O, xenon bu grupta yer alırlar.

B. Sıvı şeklinde olanlar: Bu gruptaki ilaçlara volatil anestezikler de denilmektedir. Belli ısı ve basınç altında vaporizatör denilen özel buharlaştırıcılar ile buhar haline getirildikten sonra uygulanırlar. Halotan, enfluran, metoksifluran, isofluran, sevofluran ve desfluran bu grupta yer alırlar. Halotan dışındakilerin hepsi yapısında eter bağı taşımaktadır ²⁷.

İnhalasyon anesteziklerinin alveollerden absorpsiyonları ve sistemik dolaşıma katılmaları pasif diffüzyonla olur. Alveoller vücutta en hızlı absorpsiyona olanak veren biyolojik membranlardır. Kandaki çözünürlük derecesi olan **Ostwald katsayısı (kan:gaz partision katsayısı)** yüksek olan ilaçlar (örnek: halotan için 2.30) hızlı absorbe edilirler; ancak bunlarda indüksiyon ve ayılma nispeten yavaştır. Kan:gaz partision katsayısı düşük olan ilaçların (örnek: N₂O için 0.47) kandaki seviyeleri hızla eşitlenir ve hızla beyine geçerek etkilerini oluşturlar ²⁸.

Genel anesteziklerin etkilerinin sonlanmasında en önemli mekanizma redistribüsyondur. Başlangıçta beyindeki yüksek konsantrasyon, zamanla (0.5-1 saat içinde) yağ dokusuna geçme yani

redistribisyon sonucu azalır. Kandaki anestezi ajan akciğerlerden atılarak vücuttan uzaklaştırılır. Kan:gaz partisyon katsayısı düşük olan ilaçlarda, anesteziden çıkış; yüksek kan eriyirlik katsayısına sahip ilaçlara göre daha hızlıdır. Bu önemli özellik sayesinde (desfluran, sevofluran gibi yeni inhalasyon anesteziikleri kullanıma girmiştir. Bunlar eski ajanlara göre çok daha hızlı derlenme zamanına sahiptir ²⁸.

Halotan (%15-20) ve metoksifluran (%50) karaciğer enzimlerince yüksek oranda metabolize olurlar. Bunların metabolizması derlenme süresi üzerinde küçük bir etkiye sahip olmakla birlikte bu anesteziiklerin potansiyel toksisitesinde önemli rol oynar. Metabolizma sonucu reaktif ara ürünler meydana geldiği için, metabolizma oranının artması ilacın hepatotoksisite potansiyelini artırmaktadır ^{26,28}.

Inhalasyon anesteziiklerinin etki gücü minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değerleri ile belirlenir. MAK, bir inhalasyon anestezisinin, hastaların %50'sinde standart bir uyarıya (örn. Cerrahi kesi) yanıt olarak gelişen hareketi önleyen alveolar konsantrasyonudur. MAK yararlı bir ölçüdür, çünkü beyin parsiyel basıncının aynasıdır, ajanların güçlerinin karşılaştırılmasına imkan verir ve deneysel değerlendirmeler için bir standart oluşturur (Tablo 2.2) ²⁶.

Tablo 2.2. Modern inhalasyon anesteziklerinin özellikleri ²⁶

Ajan	Yapı	%MAK *	Buhar Basıncı (mm Hg 20° C'de)
Nitröz oksit	$\begin{array}{c} \text{N} = \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$	105 **	-----
Halotan	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Cl} \\ \quad \\ \text{F} - \text{C} - \text{C} - \text{H} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{Br} \end{array}$	0.75	243
İzofluran	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \quad \text{H} \quad \text{F} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} - \text{C} - \text{O} - \text{C} - \text{C} - \text{F} \\ \quad \quad \quad \\ \text{F} \quad \quad \text{Cl} \quad \text{F} \end{array}$	1.2	240
Desfluran	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \quad \text{H} \quad \text{F} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} - \text{C} - \text{O} - \text{C} - \text{C} - \text{F} \\ \quad \quad \quad \\ \text{F} \quad \quad \text{F} \quad \text{F} \end{array}$	6.0	681
Sevofluran	$\begin{array}{c} \quad \quad \quad \text{F} \\ \quad \quad \quad \\ \text{F} \quad \text{F} - \text{C} - \text{F} \\ \quad \\ \text{H} - \text{C} - \text{O} - \text{C} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{F} - \text{C} - \text{F} \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{F} \end{array}$	2.0	160

* Bu minimum alveoler konsantrasyon değerleri (MAK) 30-55 yaş içindir ve 1 atmosfer basınçta yüzde olarak ifade edilmiştir. Daha yüksek rakımlarda aynı parsiyel basınçları elde etmek için daha yüksek inspirasyon konsantrasyonları gerekir.

**%100'den daha yüksek konsantrasyon, 1.0 MAK elde etmek için hiberbarik şartlar gerektiği anlamına gelir.

2.2.3. İnhalasyon anesteziyelerinin ortam havasından uzaklaştırma yöntemleri

Modern ameliyathanelerde sıklıkla tercih edilen yerleşim planı ameliyat odalarının merkezde yer alması ve ofis, giyinme, dinlenme, bekleme alanları ve derlenme ünitelerinden (Postanesthesia Care Unit-PACU) koridorlar aracılığı ile ayrılmasıdır. Ameliyat odalarında koridorlara ve diğer komşu alanlara göre pozitif basınç sağlanmalıdır. Pozitif basınç, daha az temiz alanlardan temiz alanlara hava akımı olmasını önler. Ameliyathaneler dahil hastanelerdeki tüm havalandırma sistemlerinde iki ayrı filtre sisteminin bulunması, bunlardan birincisinin etkinliğinin %30 veya üzerinde, ikincisinin etkinliğinin ise %90 veya üzerinde olması gerekmektedir ³⁰.

Konvansiyonel ameliyathane havalandırma sistemleri saatte en az 15 filtre edilmiş hava değişimi yapmalı ve bunlardan en az üçü (%20) temiz hava ile olmalıdır. Hava tavandan verilmeli ve ameliyathaneyi yere yakın bir noktadan terk etmelidir. Ameliyathaneler için ayrıntılı havalandırma parametreleri “American Institute of Architects” ve “United States Department of Health and Human Services” işbirliği ile yayınlanmıştır (Tablo 2.3) ³⁰.

Tablo 2.3. Ameliyathane havalandırması ile ilgili parametreler ³⁰

Sıcaklık	20 -22.7 °C, normal ortam sıcaklığına göre değişebilir
Rölatif nem	% 30-60
Hava akımı	Temiz alandan daha az temiz alana
Hava değişimi	Saatte en az 15 hava değişimi, Saatte en az üç kez temiz hava ile değişim

Yıllar geçtikçe sağlık hizmetleri tesisatlarında anestezi gaz kirliliğinin kontrolünde önemli gelişmeler olmuştur. Bunlar arasında gelişmiş tasarımlı temizleme sistemlerinin kullanımı, daha etkin genel havalandırma sistemlerinin kurulumu ve ekipman bakımında ve kaçak algılamada artan özen anestezi uygulamalarında dikkat çeken uygulamalar olmuştur. Bununla birlikte, atık gazlara mesleki maruziyet hala oluşmaktadır. İnhalasyon anestetiklerinin klinik uygulaması sırasında ameliyathane personeline alınan maruziyet ölçümleri, atık gazların anestezi dağıtım sisteminin çeşitli bölümlerinden ameliyathane odası havasına kaçak yapabileceğini göstermektedir ²⁹.

Potansiyel sızıntı kaynakları anestezi devreleri, yüksek ve düşük basınç makine bağlantıları, nefes alma çevrimi, lastik ve plastik borular, hortum, rezervuar keseler ve havalandırmada hasar sonucu oluşmaktadır ²⁹.

Bununla birlikte anestezi makinaları ve sistemlerinde kullanılan inhalasyon anesteziğinin akım hızlarının metabolizma ve uptake ile kompanse edilebilenden fazla olması, ameliyathanenin büyüklüğünün uygunsuzluğu, kullanılan anestezi teknik (maske anestezi, pediatrik anestezi, intravenöz anestezi indüksiyonu sırasında inhalasyon anesteziğinin açılması gibi) ve anestezi devresi (pediatrik anestezi açık devre kullanılması), sıvı anesteziği anestezi makinasına doldururken uygun olmayan teknik kullanılması, anestezi sonrası ayılma odalarında hastaların nefesleriyle çıkan anestezi gazın atık gaz sistemleri mevcut olmadığı için tam olarak temizlenememesi, hastaların ciltlerinden, ameliyat yerinden çıkan inhalasyon anesteziği, uygun havalandırma ve ameliyathane aktif atık gaz sistemleri olsa bile ortam havasında kirlenmeye neden olmaktadır ^{29,31}.

Havalandırma ve açık sistemler dışındaki sistemler için geliştirilen, atık gaz temizleyici sistemleri ameliyathane ortamından ekspire edilen veya fazla olan inhalasyon anestezi gazlarını bina dışına, güvenli bir şekilde uzaklaştırabilen sistemlerdir. Amerikan Ulusal Standartları Enstitüsü (ANSI) 1981’ de “Fazla Anestezi Gazları için Uzaklaştırma Sistemleri” isimli bir rehber hazırlamıştır ³¹.

Atık gazlar toplandıktan sonra üç şekilde uzaklaştırılır;

1. Aktif kömür filtreler ile absorpsiyon; bunlar N₂O’yu uzaklaştıramadığı için kullanılmamaktadır ³¹.

2. Pasif atık gaz sistemi: Mekanik olarak akım oluşturan bir araç kullanılmaz. Bunun yerine atık gazın kendi basıncı, sistemde akım oluşturur. Duvar, tavan veya yerdeki oda egzoz ızgarasına atık gazları taşıyan hortum atık gazları taşır ve buraya atık gazlar atılır ya da sirküle etmeyen bir havalandırma sistemi ile atılma sağlanabilir. Havalandırma çok önemlidir. Saatte hacminin 15 katı hava ile havalandırılan normal bir ameliyat odasında atık gazlar dilüe edilemeyebilir. 210 m³’lük standart ameliyat odasında 5 L/dk N₂O’un bu tip uzaklaştırma kullanılıyorsa, oda havasındaki seviyesi 100 ppm’dir. Saatte hacminin 1,5 katı havalandırılan bu odada atılan havanın 1:10’undan fazlası resirküle ediliyorsa, 25 ppm’lik N₂O seviyesi aşılmış olur ³¹.

3. Aktif atık gaz sistemi: Modern ameliyathanelerde havayı resirküle etmeyen havalandırma sistemi ile birlikte, gazları yok etmek için en çok kullanılan yöntemdir. Atık gazların anestezi makinasından çıkış yerleri, sadece atık anestezi gazları için yapılmış merkezi bir vakum sistemi ile devamlı olarak aspire edilir. Vakum atık gazları hareket ettiren,

mekanik olarak akım oluşturan bir araçtır. Atık gaz her nefesde atılan havada daha geniş hacime sahip rezervuar benzeri bir yarı açık hacime akar. Bu da, ortalama akış hızından daha fazla olan 8-10 L/dk'lık sabit emme hızı ile boşaltılır. Sonuçta çatısından atmosfere karışır ³¹.

Tablo 2.4. Aktif atık gaz sistemi bulunmadığında ameliyathane ortamı N₂O ve halotan konsantrasyonları ³¹

	Havalandırma yok	Havalandırma var
N ₂ O	1000–3000 ppm	200–500 ppm
Halotan	10–35 ppm	2–5 ppm

Tablo 2.5. Aktif atık gaz sistemi mevcut olan ameliyathane ortamı N₂O ve halotan konsantrasyonları ³¹

	Havalandırma yok	Havalandırma var
N ₂ O konsantrasyonu	100- 300 ppm	15–35 ppm
Halotan konsantrasyonu	1–4 ppm	0,2–0,5 ppm

Derlenme ünitelerinde ve yoğun bakımlarda atık gaz sistemi yoktur. Havalandırma iyi bile olsa, hem uyanma hem de yoğun bakımda anestezi gaz konsantrasyonları, hastanın bir saatlik uyanma periyodunun sonunda, N₂O konsantrasyonu 900 ppm'i, izofluran konsantrasyonu da 800 ppm'i geçer. Beş dakika ve 35 dakika N₂O konsantrasyonlarının, önerilen konsantrasyona (25 ppm) düşmesi için sırasıyla 2 ve 4 saat gerekmektedir. Uyandırma odasında 7,7 saatlik çalışma periyodu sonucunda hem sevofluran hem de desfluran konsantrasyonları Ulusal

Mesleki Güvenlik ve Hastalık Enstitüsü (NIOSH)'in önerisi olan 2 ppm konsantrasyonu aşmaktadır ³¹.

Ameliyathane personelinden farklı olarak derlenme üniteleri personeli (anestezi sonrası bakım ünitesi olarak da bilinir-PACU-) anestezi dağıtım sisteminden değil, hastalardan kaynaklanan atık anestezi gazlara maruz kalmaktadır. Ameliyathanede, hastalar anestezi süresince ajan özellikleri ve ajan çözünürlüğüne bağlı olarak değişen miktarlarda inhalasyon anesteziğini alırlar ve fizyolojik olarak ameliyata hazırlanırlar. PACU' da ise bu gazlar hastanın solunum sistemi tarafından çevresel ortama elimine edilir. Ameliyathane odasından farklı olarak derlenme ünitesindeki ortam havası nitroz oksit, halotan, enfluran, isofluran, desfluran ve sevofluran gibi birçok anestezi gaz içerebilir ²⁹.

Derlenme ünitesi hemşireleri hastanın yaşam fonksiyonlarını izlemek için hastaya fiziksel olarak yakın olmak zorundadırlar ve belirli konsantrasyonlarda atık anestezi gazlara maruz kalabilmektedirler. Rastgele alınan oda örnekleri atık gaz seviyelerinin nisbeten düşük seviyelerde olduğunu gösterebilirken hemşirelerin nefes alma bölgesinde daha yüksek seviyelerde atık gaz seviyeleri ölçülebilmektedir. Dolayısıyla yatakbaşı bakım yapan hemşirelerin nefes alma bölgesinden elde edilen hava örnekleri gaz konsantrasyonlarının gerçekten hemşireler tarafından inhale edildiğini göstermektedir ²⁹.

Genel olarak halojenik anestezi ajanlar yüksek seviyelerde bulunduklarında kokuları ile tanınırlar, ancak düşük konsantrasyonlarda kuvvetli kokuları yoktur. Örneğin, yüksek seviyelerdeki halotanın algılanması derlenme ünitesi hemşireleri için zor olabilmektedir. Konu ile

yapılan bir çalışmada (Hallen et al. 1970) populasyonun %50 sinden azı halotan varlığını tespit edebilmiştir ²⁹.

2.2.4. İnhalasyon anesteziklerinin ortam havasındaki konsantrasyonlarını düşürmek için alınması gerekli önlemler

1. Etkin bir havalandırma ve aktif atık gaz sistemlerinin kullanılması;
Atık gazların etkin bir şekilde uzaklaştırılması için, anestezi makinasına bağlı aktif atık sisteminin kapasitesi 40-60 L/dk olması gerekmektedir ³¹.
2. Anestezi personeli tarafından anestezi cihazı kullanılmadan önce anestezi makinasındaki ve solunum devresindeki kaçakların kontrol edilmesi ;
Kaçak 150 ml/dk'dan az olmalıdır ³¹.
3. Maske ile inhalasyon anestezi tekniklerinin sadece etkin havalandırma sistemi ve atık gaz sistemleri olduğu durumlarda kullanılmaması;
Bu teknikler kullanılırken maruziyetin düşürülmesi için çift yüz maskesi (bir ucu atık sistemine bağlanmış) veya hastanın başının yakınına yerleştirilmiş lokal atık sistemlerinin kullanılması gereklidir ³¹.
4. İnhalasyon anestezi kullanımı azaltılması;
Yüksek akımlı anestezi yerine düşük akımlı anestezi uygulamak hastanın ve personelin maruziyet seviyesini düşürmektedir. Etkin havalandırma ve atık gaz sisteminin olmadığı durumlarda inhalasyon anestezi yerine, total intravenöz anestezi veya uygun durumlarda

rejyonel tekniklerini uygulamak önemlidir. Anestezi personelinin anestezi gazların potansiyel etkileri konusunda eğitilmesi ve maruziyet düzeylerinin izlenmesi ile maruziyet seviyelerini kontrol altına almak mümkündür ³¹.

5. Derlenme ünitelerinde etkin havalandırma sistemlerinin kullanılması:

Resirkülasyon yapmayan ve her hasta için 500 m³/saat hava değişim hızına sahip havalandırma sistemlerinin kullanılması, hastanın ağız kenarının yakınında lokal atık gaz sistemlerinin bulunması ile personelin maruziyet düzeyleri sınırlandırılabilir ³¹.

2.2.5. İnhalasyon anesteziplerinin ortam havasındaki güvenli düzeyleri

Ulusal Mesleki Güvenlik ve Hastalık Enstitüsü (NIOSH) atık anestezi gazlara maruziyetin mümkün olan en yüksek derecede minimize edilmesini önermektedir ³².

NIOSH tarafından önerilen güncel limitler halojenli ajan seviyesinin 1 saatlik örneklerde 2 ppm ve 25 ppm nitroz oksit seviyesi, veya halojenli ajanlar ve 25 ppm nitroz oksit ile 0.5 ppm olması gerekli limitlerdir. Mesleki Güvenlik ve Sağlık Yönetimi için mühendislik kontrolleri ve uygulama kontrollerinin tamamlanması ile atık anestezi gazlara mesleki maruziyetin kontrol edilebileceğini belirtmektedir ³³.

Desfluran diğer inhalasyon anesteziplerinden daha yüksek konsantrasyonlarda kullanılmasına rağmen etkin havalandırma ve aktif

atık gaz sistemini bulunduğu ortamlarda 2 ppm'i aşmamaktadır. Bu durum desfluran, membran oksijenaratöründe (atık sistemi ile birlikte) kullanıldığında da geçerlidir. Sevofluran, desfluranın 1:3 konsantrasyonunda kullanıldığı için genel önlemlerle birlikte risk yaratmamaktadır ³¹.

İnhalasyon anesteziklerinin bazı uluslararası kuruluşlarca belirlenen iş yeri ortamında bulunmasına izin verilen değerleri Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Atık anestezik gazlar için izin verilen güvenlik sınır değerleri ³⁴

	N₂O (ppm)	Halojenize gazlar (ppm)
HSE (TWA)	100	50
ACGIH (TLV,TWA)	50	-
NIOSH (REL,TWA)	25	2 (N ₂ O ile 0,5)

ppm (parts per million) :mg m⁻³

TWA (Time Weighted Average –8 hours): zaman ağırlıklı ortalama

TLV (Threshold Limit Values) : Eşik Sınır Değerleri

REL (Recommended Exposure Limit) : Önerilen Maruziyet Sınırı

2.2.6. İnhalasyon anesteziklerine mesleki maruziyet

Ameliyathane personeli içinde yer alan anestezi uzmanları, anestezi teknikerleri ve ameliyathanede görevli hemşireler herhangi bir grup doktordan daha fazla zamanı ameliyathanede geçirmektedirler. Bu anestezi gazların eser miktarlarının uzun vadeli potansiyel etkileri gibi, ameliyathane ortamındaki risklere daha fazla maruz kalma demektir. Anestezi ajanların eser miktarlarına maruz kalmanın ameliyathane personelinin sağlığına tehlikeli olduğuna ilişkin açık kanıtlar yoktur ancak

konuyu inceleyen eski çalışmalar çelişkili sonuçlar ileri sürdüklerinden, Birleşik Devletler Mesleki Sağlık ve Güvenlik İdaresi, nitroz oksit için 25 ppm'den az ve halojenli anestetikler için 0.5 pmm (halojenli anestetik tek başına kullanılıyorsa) konsantrasyonu kabul edilebilir en fazla eser konsantrasyon olarak bildirmektedir. Bu düşük düzeyli konsantrasyonların sağlanması etkili atık sistemi, yeterli ameliyathane havalandırması ve bilinçli anestezi tekniğine bağlıdır. Çoğu kişi 30 ppm'den az konsantrasyonda bir volatil anesteziğin kokusunu (nitroz oksit esasen kokusuzdur) algılayamaz. Düzgün fonksiyon gören atık sistemleri olmadığında, anestetik gaz konsantrasyonları nitroz oksit için 3000 ppm ve volatil ajanlar için 50 ppm civarındadır ²⁶.

Tablo 2.7. Anestezik ajanlar ve İlgili Semptomlar ³⁵

Ajan	Semptomlar
Nitroz oksit	Nefes darlığı, baş dönmesi, baş ağrısı, nefes alamama, üreme etkileri
Halotan	Gözlerde, deride ve solunum sisteminde iritasyon, bilinç kaybı, baş dönmesi, mide bulantısı, analjezi, uyuşma, kalp ritim bozukluğu, karaciğer ve böbrek hasarı, görsel-işitsel performansta azalma ve hayvanlarda üreme etkileri
İsofluran	Gözlerde, deride ve solunum sisteminde iritasyon ve kızarıklık, ağız ve boğazda iritasyon, baş dönmesi, baş ağrısı ve lm
Sevofluran	Kalp ritim bozukluğu, kuşkulu böbrek ve karaciğer hasarı, kötü huylu hipertermi

Anestezistlerin alışma koşulları hakkında ilk defa Sovyetler Birliğinde 1967 yılında yapılan bir araştırmada bayan anestezistlerin

hamileliklerinin spontan abortus ile sonlanması rapor edilmiştir. Bu araştırmada uzun ve düzensiz saatler boyunca stresli çalışma koşullarının veya eser miktarda anestezi gazlarına uzun süreli maruziyetin olası sebepler olduğu belirtilmiştir ³⁶.

2.2.7. Derlenme ünitesinde inhalasyon anesteziklerine maruziyet

Derlenme ünitesindeki atık anestezi gazlara temel maruziyet kaynağı hastalar olduğu için bu bölgede çalışan sağlık çalışanlarının bu atık gazlara maruziyetinin kontrol edilmesi daha güç olmaktadır.

Derlenme ünitesinde atık anestezi gazların birikmesi hasta tarafından dışarı verilen soluk havası oran ve miktarına bağlıdır. Soluk havası ile dışarı verilen anestezi gaz konsantrasyonunu çeşitli değişkenler (hastanın vücut ağırlığı-obesite, yaş, çocuk sayısı, operasyon süresi, MAK saati değeri, hastanın soluk alma oranı ve anestezinin bitiminden derlenmede izlenmeye alınincaya kadar olan süre gibi) etkilemektedir. Sağlık çalışanının mesleki maruziyetinin şiddetini etkileyen en önemli faktör bu ortamdaki çalışma süresidir ⁶. Ameliyathane dışında kalan ortamlarda yetersiz havalandırma sistemlerinin olması nedeniyle bu ortamlarda çalışan personelin NIOSH'un önerdiği limitlerin üstünde azot oksit ve halojenli anesteziğe (İzofluran, desfluran ve sevofluran gibi) maruz kalabildikleri bazı çalışmalarla ortaya konmuştur ^{7, 8}.

Bueck ve ark. (2001) tarafından yapılan çalışmada inhalasyon anesteziğinin eser konsantrasyonları derlenme ve yoğun bakım ünitelerinde personelin nefes alma bölgesinden infrared spektrometre ile ölçülmüştür. Saatte hava değişim hızı 15,6 kez olan ve

resirkülasyon yapmayan havalandırma sistemi bulunan derlenme ünitesinde 8 saati aşan çalışma günü sonunda desfluran ve sevoflurana mesleki maruziyet seviyelerinin NIOSH limitlerini aştığı, ancak nitroz oksit ve isofluran için önerilen limitler arasında olduğu bulunmuştur. Özel bir havalandırma sistemi olmayan ve solunum cihazları atık gaz boşaltım sistemlerine bağlı olmayan yoğun bakım ünitesinde ise 6 saati aşan çalışma süresi sonunda ölçülen sonuçlarda desfluran için önerilen limitlerin 3 kat, isofluran için 2.3 kat aşıldığı görülmüştür. Nitroz oksit seviyeleri ise NIOSH tarafından önerilen limitler arasındadır. Bu çalışmaya göre yoğun bakım ünitelerindeki havalandırma koşulları sebebiyle personel daha yüksek seviyelerde atık inhalasyon anestezi ajanlarına maruz kalmaktadır ³⁷.

2.2.8. İnhalasyon anestezi gazların sağlık personeli üzerine etkileri

Anestetik gazların olumsuz etkileri üç grupta sınıflandırılabilir;

1. Tutum ve davranış değişiklikleri: Anestetik gazlara maruz kalan kişilerde algılama değişiklikleri, bilişsel değişiklikler, öğrenme ve motor becerilerde azalma, yorgunluk, baş ağrısı, irritabilite, kaşıntı ve baş dönmesi olduğu gözlenmiştir ³⁸.

2. Organ değişiklikleri: Anestetik gaz atıklarına sürekli maruz kalan ameliyathane çalışanlarında, sarılık, karaciğer ve böbrek fonksiyon değişiklikleri gözlenmektedir. Erkek çalışanlarda varikosel ve üriner sistem enfeksiyonları sık görülmektedir. Merkezi sinir sistemi ve kas iskelet sistemi, etkilenen diğer organlardır. Gebelik döneminde anestetiklere maruz kalan annelerin bebeklerinde, motor becerilerde azalma, dikkatsizlik ve hiperaktivite gözlenmiştir. Anestetiklere maruziyetin, kanser insidansını artırdığını gösteren araştırmalar da mevcuttur ^{38,39}.

3. Hücresel değişiklikler: Gebelik öncesinde ve sırasında anestezi gazlarına maruz kalan kadınlarda, özellikle gebeliklerin ilk döneminde spontan abortus, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve kongenital anomali (organ ve iskelet anomalileri) görülebilmektedir. Bu anomalilerin mutasyon, kromozomal değişiklikler, membran yapılarındaki bozukluklar ve teratojen mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir. Anestetik gazlar, erkeklerde sperm plazma membranda peroksidatif hasar oluşturarak sperm hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Antioksidan kapasitenin düşmesi ile ilişkilendirilen bu durum, gonadal fonksiyonlarda ve fertilité potansiyelinde bozukluklara neden olmaktadır. Nitroz oksit ile çalışılan ortamlarda uzun süre maruziyete bağılı olarak, kemik iliğı depresyonu, metionin sentezinde azalma ve vitamin B12 eksikliğine benzer bulgular gözlenmektedir. Özellikle hastanın entübe edilemediğı ortamlarda; örneğın dış ameliyatlarında bu risk daha da artmaktadır^{26,38,40}.

Mesleki olarak sürekli düşük konsantrasyonlarda anestezi gazlarına maruziyeti ile ilgili yapılan birçok araştırmada, karsinojenik etkilerinin olduğı belirtilmiştir^{16,17}.

Uluslar arası Kansér Araştırma Kurumu (IARC), halojenli anesteziikleri, incelenmesi gerekli bileşikler olarak göstermekte ve insanlardaki karsinojenitesi sınıflandırılmamış bileşikler (Grup 3) içinde incelemektedir¹².

Anesteziikler ile kimyasal karsinojenler arasındaki yapısal benzerlikler olması, anesteziiklerin karsinojenik özellik taşıyabileceğinin göstergesi olabileceğinden birçok araştırmacı tarafından konu uzun

zamandır araştırılmaktadır. Bununla beraber elde edilen veriler kesin sonuçlar ortaya koymamaktadır ³⁶.

2.2.9 Ameliyathane ortamında en sık kullanılan inhalasyon anestezikleri;

2.2.9.1. Nitroz Oksit

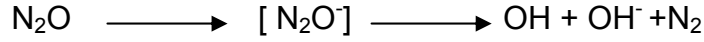
2.2.9.1.1. Genel Özellikleri

Klinikte kullanılan tek inorganik bileşiktir. Amonyum nitratın ısıtılması ile elde edilir. Potent volatil anesteziklerin aksine, oda ısısında ve atmosfer basıncı altında gaz halinde bulunur. Basınç altında sıvı olarak korunur, çünkü kritik ısısı oda ısısının altındadır. İyi bir analjezik, zayıf bir anesteziiktir. Hastaların çoğunda tek başına anestezi sağlayamaz. Genellikle %50-70 konsantrasyonda diğer anesteziklerle birlikte kullanılır. Solübilitesi azottan 35 kez daha fazla olduğu için kapalı boşluklara süratle geçerek basıncı artırır. Ancak güvenliği konusunda şüpheler bulunmaktadır ²⁶.

2.2.9.1.2. Biyotransformasyonu

Ayılma sırasında, hemen tüm nitroz oksit akciğerler yolu ile atılır. Küçük bir kısmı deri yoluyla dışarıya difüze olur. Gastrointestinal yolda anaerobik bakteriler tarafından redüktif metabolizmayla oluşan biyotransformasyon, %0.01'den daha azdır ²⁶.

Karsinojenik ve teratojenik nitroso bileşikler ve serbest radikal ara ürünleri de oluşabilmektedir ²⁶.



Şekil 2.1. N₂O'un metabolizması

2.2.9.1.3. Klinikte Kullanım

Klinik kullanımdaki tek inorganik gazdır. Muhtemel teratojen etkisinden dolayı hamile hastalarda nitroz oksitten kaçınılır. **MAK** değeri **%105** olduğundan nitroz oksitin tam bir genel anestezik olarak kullanılmasını önler, genellikle daha potent volatil anesteziklerle birlikte kullanılır ²⁶.

2.2.9.1.4. Sistemler üzerine etkileri

A-Santral Sinir Sistemi: Serebral kan akımı ve serebral kan volümünü arttırarak intrakranial basınçta hafif artışa neden olur. Serebral oksijen tüketimi arttırır. Analjezi oluşturur ve diğer inhalasyon anesteziklerine göre daha az çözünür. Buna rağmen kanda nitrojenden 35 kez daha fazla erir⁴¹.

B- Solunum Sistemine Etkisi: Santral Sinir Sistemi stimülasyonu ve pulmoner gerilim reseptörlerinin aktivasyonu sonucu, solunum sayısını artırır ve tidal volümü düşürür. Belirgin etkisi dakika ventilasyonunda ve istirahat halindeki arteriyel karbondioksit düzeyinde minimal bir değişiklik oluşturmasıdır ⁴¹.

C- Kardiyovasküler Sistemine Etkisi: Sempatik sinir sistemini stimüle etme eğilimindedir. İn vivo olarak kan basıncını ve kalp atım sayısını değiştirmez. Pulmoner vasküler düz kasları kasar ve sağ atrium basıncında ve pulmoner vasküler rezistansda artış yapar ⁴¹.

D- Hepatik Etkisi: N₂O, hepatik kan akımını inhalasyon anesteziğine göre daha az olmak üzere azaltır ⁴¹.

E- Renal Etkisi: Renal vasküler rezistansı artırarak, renal kan akımını azaltır. Bu da glomerüler filtrasyonu ve üriner output'u düşürür ⁴¹.

2.2.9.1.5. Toksik etkileri

Nitröz oksit, vitamin B12' deki kobalt atomunu geri dönüşsüz olarak okside ederek vitamin B12 bağımlı enzimleri inhibe eder. Bu enzimler miyelin formasyonu için gerekli olan metionin sentetaz ve DNA sentezi için gerekli olan timidilat sentetazdır. Anestezi konsantrasyonlarda nitröz okside uzun süre maruz kalma kemik iliği depresyonu (megaloblastik anemi) ve nörojenik yetersizlik (periferik nöropatiler ve pernisiyöz anemi) ile sonuçlanabilir. Bununla beraber, kemik iliği toplanması için nitröz oksit uygulamasının kemik iliğinin mononükleer hücrelerinin canlılığını etkilediği düşünülmektedir. Muhtemel teratojenik etkisi nedeni ile hamile hastalarda nitröz oksitten çoğunlukla kaçınılmaktadır. Nitröz oksit ayrıca kemotaksiyi ve polimorfnükleer lökositlerin hareketlerini etkileyerek infeksiyonlara immünolojik yanıtları da değiştirebilir ⁴¹.

2.2.9.1.6. Nitroz oksit ile ilgili genotoksisite çalışmaları

N_2O ' ya kronik olarak mesleki maruziyetin spontan düşüklere, konjenital anomalilere ve kansere yol açtığı bildirilmiştir ancak bu yöndeki kanıtlar az sayıdadır. Daha sonra yapılan çalışmalarda, N_2O 'un konjenital anomalileri başlatma kapasitesi hakkında şüpheler oluşmuştur. Günümüzde modern ameliyathanelerde N_2O ve diğer inhalasyon anesteziğine mesleki maruziyet sonucu muhtemel sağlık etkileri tam olarak gösterilememektedir ⁴².

N_2O 'un teratojenik etkisi kemirgenlerde gösterilmiştir ancak insanlardaki teratojenik etkileri hala izlenmektedir ³¹.

N_2O , methionin sentetaz enziminde inaktivasyona neden olur, bu da DNA yapımını azaltabilir. Halotan ve N_2O kombinasyonunun *Drosophila melanogaster*'de cinsiyete bağlı resesif lethal mutasyonları arttırdığı bilinmektedir. Coate ve arkadaşları düşük konsantrasyonlarda halotan ve N_2O 'ya maruz bıraktıkları sıçanların kemik iliklerinde ve spermatogonial hücrelerinde kromozomal hasar oluştuğunu gözlemlemişlerdir ⁴².

Şimdiye kadar yapılan mesleki maruziyet ile ilgili çalışmalarda etkin aktif atık gaz sistemleri olan ortamlarda N_2O ile çalışan personelin herhangi bir sağlık riski ile karşı karşıya olmadığı belirtilmektedir ⁴³.

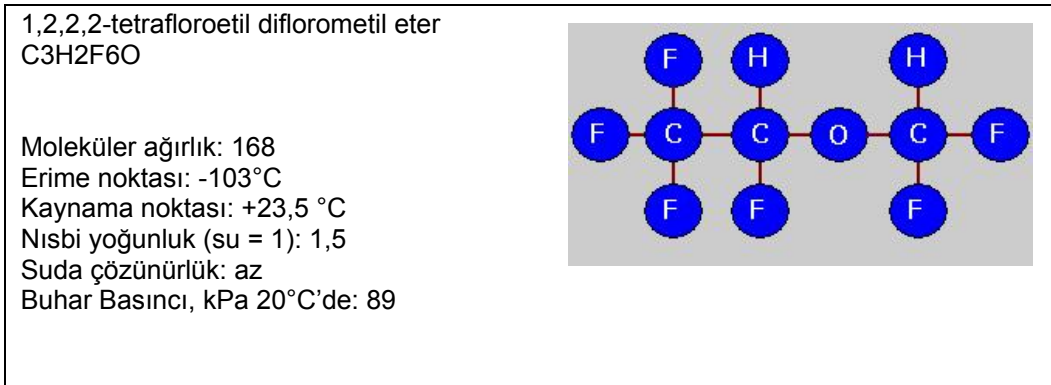
2.2.9.2. Desfluran

2.2.9.2.1. Genel Özellikleri

Desfluran bir metil etil eterdir. İlk kez 1990'da kullanılmıştır. Buhar basıncı yüksek olduğu için bu anesteziğin çok hızlı yılanma ve temizlenmesine yol açar. Bundan dolayı desfluranın alveolar konsantrasyonu diğer volatil ajanlara olandan daha hızlı olarak inspire edilen konsantrasyona yaklaşma eğilimindedir, bu özellik anesteziğin anestezi düzeyi daha hassas kontrolünü sağlar ²⁶.

Desfluran diğer volatil ajanların dörtte biri kadar potant olmakla beraber nitroz oksitten 17 kez daha etkindir. Yüksek buhar basıncı, çok kısa etki süresi ve orta derecedeki etkinliği desfluranın en karakteristik özelliğidir ²⁶.

Şekil 2.2. Desfluranın fiziksel ve kimyasal özellikleri ⁴⁴.



2.2.9.2.2. Biyotransformasyonu

Desfluran insanlarda çok az metabolizmaya uğrar. Desfluran anestezisini takiben serum ve idrar inorganik florür düzeyleri preanestezik değerlere göre esas olarak değişmez. Önemsiz derecede deri yoluyla kaybedilir. Desfluran, kurutulmuş karbondioksit absorbanları (özellikle baryum hidroksit lime, fakat aynı zamanda sodyum ve potasyum hidroksid) tarafından klinik olarak önemli düzeylerde karbonmonokside, diğer volatil anesteziklerden daha fazla parçalanır²⁶.

% 0.02'den daha az bir oranda metabolitleri üriner sistemle atılır. Desfluran diğer potent inhalasyon anesteziklerine göre en düşük çözünürlüğe sahiptir. Düşük kan gaz çözünürlüğü sayesinde alveoler konsantrasyonu hızla değiştirilebilir. Düşük doku çözünürlüğü sayesinde ise daha hızlı vücuttan atılır. Sonuç olarak, desfluranla derlenme daha hızlıdır. Bilinç daha hızlı döner ve bazı çalışmalarda gösterildiği gibi bu hastaların uyanma odasında kalma süreleri daha kısadır²⁶.

2.2.9.2.3. Klinikte Kullanım

Desfluran, keskin kokusu nedeniyle anestezinin indüksiyon döneminde salgı artışı, öksürük, nefes tutma ve laringospazm gibi solunum belirtilerine yol açarak indüksiyon hızını sınırlayabilir. Erişkinlerde olmamakla birlikte çocuklarda solunumla ilgili bu etkiler hipoksemiye yol açabilir ve desfluranın çocuk hastalarda anestezisi indüksiyonu için kullanılması önerilmez²⁶.

2.2.9.2.4. Sistemler üzerine Etkisi

A- Solunum Sistemine Etkisi: Volatil anestezik ajanların; solunum fizyolojisi, solunum sayısı, tidal volüm, karbondioksit ve hipoksik yanıt, bronş düz kas tonusu ve mukosiliyer fonksiyon üzerine birçok etkisi vardır. Tüm volatil anestezik ajanlar tidal volümü azaltır, dakika ventilasyonunu solunum sayısındaki artış nedeniyle daha az etkiler. 1.2 MAC'ın altındaki değerlerde bu artış enfluran > desfluran = izofluran > sevofluran =< halotan şeklindedir. Subanestezik konsantrasyonlarda hipoksik sensitivite üzerine en az etkili volatil ajanın desfluran ve sevofluran olduğu belirtilmektedir. Volatil anestezikler hava yolu düz kasında kontraktiletiyi deprese ederek gevşemeye neden olur⁴⁵.

B- Kardiyovasküler Sisteme Etkisi: Desfluranın etkisi yüzeyel anesteziye hafifken anestezi derinleştğinde artar. Yüksek doz desfluran taşikardiye yol açabilir. Ve artmış kalp atım sıklığı yetersiz anesteziye ait bir belirti olmayabilir (bu durum desfluranın alveolar konsantrasyonunun yükselmesiyle daha da artabilir). Kalp atım hızındaki artışın bir bölümü geçicidir; anestezinin derinleştirilmesiyle birlikte aniden ortaya çıkar ve birkaç dakika içinde azalır. Kalp atım hızındaki artışa kan basıncında geçici artış oluşması eşlik edebilir. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekte ama bu ajanların kokusunun neden olduğu hava yolu reseptör aktivasyonunun refleks taşikardi ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda desfluranın, sevofluran ve izofluranda olduğu gibi miyokardiyal fonksiyon üzerine ekokardiyografik değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. Yine de tüm bu ajanların direkt etkisi doza bağımlı miyokardiyal depresyondur^{46,47}.

C- Hepatik Etkileri: Postoperatif karaciğer disfonksiyonu, volatil anesteziiklerle ilişkilidir. Bu hasara hepatosit hipoksisi neden olur. Karaciğerin kanlanması oksijenden zengin hepatik arter kanı ve oksijenden fakir portal ven kanı ile olmaktadır. Desfluran ve sevofluran hepatik arter kan akımını korumakta ve/veya artırırken, portal ven kan akımını etkilemez ve/veya azaltırlar. Desfluran, sevofluran, izofluran anesteziisinde, geçici plazma alanin aminotransferaz (ALT) artışı görülmez. Volatil anesteziiklerin metabolizmasına bağılı hepatit, halotanla çok sık görülür. Bunun nedeni açığa çıkan trifloroasetil antijenine (TFA) karşı humoral ve hücresele sensitizasyondur. Serumda anti TFA albumin aktivitesi Eliza yöntemi ile izlenir ⁴⁸.

D- Santral Sinir Sistemine Etkileri: Desfluran elektroensefalografik aktiviteyi doza bağımlı bir şekilde azaltır, anesteziinin derin dönemlerinde elektriksel sessizliğe yol açar. Anesteziinin hiçbir döneminde Elektroensefalografi (EEG)'de diken görünümü ya da konvulsif aktivite görülmez. Desfluran, kan basıncı sabit tutulduğunda serebral damar direncini azaltabilir ve beyin kan akımını artırabilir ^{31,45}. MAK değeri 0.8'e kadar olan desfluran konsantrasyonları kafa içi basıncı çok az etkiler ancak daha yüksek konsantrasyonlar özellikle beyin tümörlerinin varlığında kafa içi basıncını artırabilir.

E- Otonom Sinir Sistemine Etkileri: Yapılan çalışmalar volatil anesteziiklerin; parasempatik ve sempatik sinir sisteminin efferent aktivitesi üzerine, doza bağımlı depresyon yaptıklarını göstermiştir. Desfluran özellikle % 5-6'nın üzerindeki konsantrasyonlarda nöroefektör sistemi uyarak geçici sempatik deşarj, hipertansiyon ve taşikardiye neden olur. En keskin kokulu anesteziik ajan olan desfluranın, iritan hava yolu reseptörlerini aktive ettiğı bildirilmektedir ⁴⁵.

G- Renal Etkileri: Doza bağımlı olarak kan akımını, glomerüler filtrasyon hızını düşürür ⁴⁵.

H-Nöromüsküler Sisteme Etkileri: Sinir-kas kavşağını deprese, kas gevşetici ajanları potansiyalize eder ⁴⁵.

I-Kontrendikasyonları:Desfluran diğer halojenli ajanlara duyarlı hastalarda, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda, hipovolemide, intrakraniyal hipertansiyonda kullanılmamalıdır ⁴⁵.

2.2.9.2.5. Toksik etkileri

Desfluran organizmada çok az metabolize olduğu için toksik etkileri de sınırlıdır. Gaz kromatografik-kitle spektrofotometresi ile desfluran anestezisi sonrası, serum ve idrarda TFA'nın arttığı gösterilmiştir. Desfluranın TFA'a degrade olmuş en düşük miktarı bile immünite ile ilgili hepatit için önemli olabilmektedir ²⁶.

Desfluran, kurutulmuş karbondioksit absorbanları (özellikle baryum hidroksit lime, fakat aynı zamanda sodyum ve potasyum hidroksid) tarafından klinik olarak önemli düzeylerde karbonmonoksit, diğer volatil anesteziklerden daha fazla parçalanır. Karbonmonoksit zehirlenmesinin genel anestezisi altında klinik olarak tanınması güçtür, fakat karboksihemoglobin varlığı arteriyel kan analizleri veya beklenenden daha düşük puls oksimetri değerleri ile saptanabilir ²⁶.

2.2.9.2.6. Desfluran ile ilgili genotoksisite çalışmaları

Desfluranın mutasyona neden olup olmadığını araştırmak için; Ames testi, kardeş kromatid değişimi yöntemi, insan lenfosit metafaz testi ve fare mikroçekirdek testi uygulanmış ve 4 test de negatif sonuç vermiştir³¹.

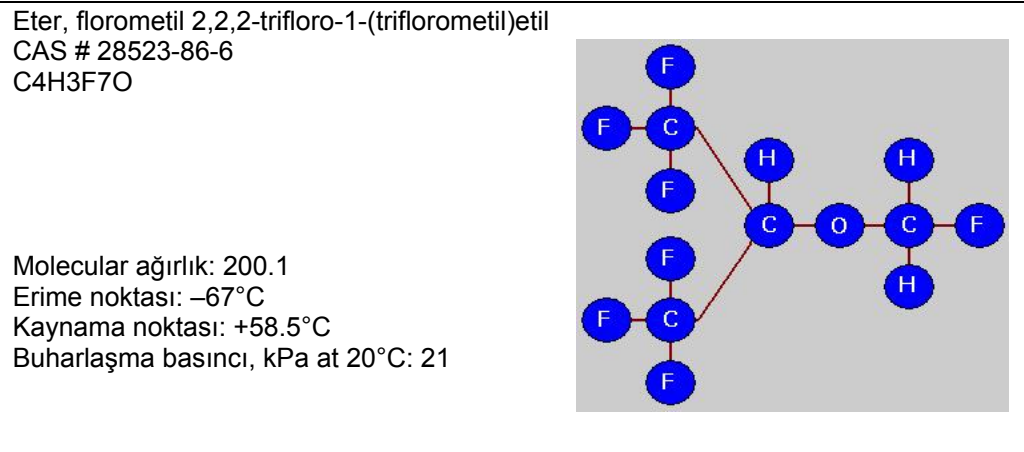
Desfluran anestezisinin genotoksik etkisi ile ilgili yapılan ve kardeş kromatid değişimi yönteminin kullanıldığı bir başka çalışmada, uzun süreli (ortalama 120 dakika) N₂O kullanmadan uygulanan desfluran anestezisinin 60. dakika'da başlayan ve anesteziden sonra 7 gün devam eden genotoksik etki oluşturduğunu bildirmiştir³¹.

2.2.9.3. Sevofluran

2.2.9.3.1. Genel Özellikleri

1975'te ilk kez kullanılmış bir metil propil eterdir. Mevcut inhalasyon anesteziklerinden daha hızlı etkili, kardiyovasküler ve solunum sistemine istenmeyen etkileri daha azdır²⁶.

Şekil 2.3. Sevofluranın fiziksel ve kimyasal özellikleri⁴⁴.



Sevofluran desflurandan biraz daha fazla ($\lambda_{b/g}$ 0.65 e karşı 0.42) bir kan solubilitesine sahiptir. Keskin olmayan kokusu ve alveoler konsantrasyonun hızlı yükselmesi sevofluranı pediatrik ve erişkin hastalarda sakin ve hızlı inhalasyonel indüksiyon için uygun olduğu belirtilmektedir. Desfluranda olduğu gibi hızlı uyandırma, bazı pediatrik hastalarda deliryum insidansının daha yüksek olmasına yol açmıştır ve deliryum, 1.0-2.0 µg/kg fentanil ile başarı ile tedavi edilebilmektedir²⁶.

2.2.9.3.2. Biyotransformasyonu

Karaciğer mikrozomal enzim P-450 sevofluranı izofluran veya desfluranınkinin 10-25 katı kadar metabolize eder ve etanol veya fenobarbital ön tedavisi ile indüklenebilir. Kan/gaz partiyon katsayısının düşük bir değeri olması nedeniyle hızlı uptake ve eliminasyona uğrar. Sevofluranın alveoler dengesi izofluran ve halotana göre daha hızlı ama desflurana göre daha yavaştır. Sevofluran kan/doku partiyon katsayısının yüksek olmasına rağmen izoflurandan daha hızlı elimine olur. Anestezi uygulamasının sonlandırılmasından sonraki ikinci saatte sevofluranın atılımı izoflurandan 1.6 kat daha hızlı, ancak desflurandan daha yavaştır⁴⁹.

Kandaki düşük çözünürlük nedeniyle, indüksiyon aşamasında alveol havası konsantrasyonunun, inspirasyon havası konsantrasyonuna oranının hızla yükseldiği, anestezi uygulaması sonlandırıldığında bu oran hızla azaldığı gözlenir⁴⁵.

Inhalasyon anestezikleri primer olarak oksidasyon reaksiyonu ile metabolize olurlar. Anestezik gazların metabolizmasından

başlıca sorumlu tutulan reaksiyonlar dehalojenizasyon ve oksidohalojenizasyondur ⁴⁵.

Bütün inhalasyon ajanları bir derecede metabolik dönüşüme uğrarlar. Sevofluranın sınırlı biyotransformasyonu inorganik flor (F^-) ve karbondioksitin salınmasıyla heksafloro izopropanol (HFIP) üretir. Bir kez oluştuğunda, HFIP hızla glukuronik asitle konjuge edildikten sonra hızla idrar metaboliti olarak elimine edilir. İnsanda eksojen yoldan verilen HFIP 15 dakikada konjuge olurken serbest HFIP konsantrasyonları ölçülebilir düzeyde değildir. Sevofluran metabolik ürünlerinin daha ileri metabolizma ve ekskresyonu için Faz II biyotransformasyon (glukuronidasyon) gerektiren yegane halojenli inhalasyon anestezisi ajanıdır ⁴⁵.

İnsan karaciğer mikrozomlarında sitokrom P450'nin 2E1 izoformu sevofluran, izofluran ve enfluran defluronizasyonundan sorumlu olmakla birlikte 2A6 ve muhtemelen 3A izoformu da sevofluran defluronizasyona katkıda bulunmaktadır. Ancak 2E1 yolağı insan böbreğinde anlamlı değildir. Sevofluran bu organda sadece minimal olarak deflorine edilmekte ve deflorinasyonun büyük bölümü karaciğerde gerçekleşmektedir. Buna karşılık, metoksifluran sitokrom P450 izoformları olan 2E1, 2A6, 2B, 2C9/10 ve 3A tarafından deflorine edilmekte ve karaciğerde olduğu kadar böbrekte de anlamlı deflorinasyon gerçekleşmektedir. Dolayısıyla sevofluran metabolizması kalitatif ve kantitatif olarak metoksifluran metabolizmasından farklı görünmektedir. Sitokrom P450 sisteminin fenobarbital ve izoniazid gibi ajanlarla indüksiyonu sevofluran dahil florlu anestezik ajanların deflorinasyonunu artırmaktadır. Tüm florlanmış anesteziklerde renal yetmezliğin patogenezinde inorganik florürün potansiyel rolü belirlenmiş olup, plazma florür konsantrasyonun 50 μM 'den fazla olmasını gerektirir ^{26,45}.

Sevofluran CO₂ absorbanlarıyla reaksiyonu değişik bileşikler olan ve Compound A,B,C,D,E,F diye adlandırılan bileşiklere yol açar. Compound A dışındakilerin miktarı anlamlı değildir. Ratlarda Compound A renal tübüler asidozu indükleyen kortikomedüller toksisite ile ilişkilidir. Hayvanların % 50'sinde letal dozun uygulama süresiyle değiştiği bulunmuştur. İnsanlarda Compound A pik seviyeleri uzamış sevofluran anestezisinden sonra bile 40 ppm'den daha düşük düzeyde kalır. İnsanlarda düşük akımlı uzamış sevofluran anestezisi sırasında CO₂ absorbanı olarak sodalime kullanıldığında oluşan Compound A miktarı 7.6 ppm'in altında olup renal bozukluk bildirilmemiştir. Düşük akımlı anestezi devrelerini inceleyen çalışmaların hiçbirinde karaciğer ya da böbrek toksisitesi bulgusuna rastlanmamıştır^{26,45}.

İnsanlarda inhalasyon ajanlarının terapötik konsantrasyonlarda hepatik mikrozomal florür üretimi şu şekilde sıralanmıştır: Metoksifluran > sevofluran > enfluran > izofluran > desfluran⁴⁵.

2.2.9.3.3. Klinikte Kullanım

Sevofluran itici olmayan bir kokuya sahiptir ve bilinci açık hastalar için inhale edilmesi hoştur; bu nedenle, kokusu, indüksiyon üzerinde ters bir etkiye yol açmaz. Sevofluran ile alveoler/inspire edilen konsantrasyondaki hızlı artış, hızlı bir anestezi indüksiyonu sağlar. Sevofluran hızlı bir anestezi indüksiyonu için hem çocuklarda hem de erişkinlerde kullanılabilir. Salivasyon, nefes tutma, öksürük veya laringospazm insidansı halotandan daha düşüktür. Anestezi indüksiyonu yumuşaktır ve inspire edilen sevofluran konsantrasyonu kademeli olarak artırılarak (0.5 MAK, ~% 1) hızla tamamlanabilir⁴⁵.

2.2.9.3.4. Sistemler Üzerine Etkisi

A- Solunum Sistemine Etkileri: Sevofluran 1 MAK ve üzerindeki konsantrasyonlarda halotan ve enflurandan daha belirgin şekilde solunumu deprese eder ve bronkospazmı düzeltir^{26,45}. Anestezi derinliği arttıkça, tidal volüm ve karbondioksit cevap eğrisi düşer. Sevofluran bronkospazmın düzeltilmesinde etkin olmakla birlikte, histaminin neden olduğu bronkospazmı azaltmadaki etki mekanizması bilinmemektedir. Sevofluran ve halotanın santral respiratuar merkezler üzerine olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sevofluran ile solunum siklusunun süresinin daha uzun olduğu, oklüzyon basınç dalgalarına bakıldığında iki ajanın diafragma ve göğüs kafesi kaslarını farklı etkiledikleri görülmüş ve iki ajanın santral respiratuar merkezleri farklı etkiledikleri sonucuna varılmıştır⁴⁵.

Sevofluran, izofluran gibi pulmoner vazokonstrüksiyonu doza bağımlı olarak inhibe eder. Tek nefes inhalasyon indüksiyonu için uygun olduğu tespit edilmiştir. Özellikle çocuklarda hava yolu irritasyonu yapmadığı ve öksürük refleksini uyarmadığı için, iyi bir inhalasyon indüksiyonu sağlanabilmektedir⁴⁵.

B- Kardiyovasküler Sisteme Etkileri: Sevofluran, doza bağımlı olarak periferik ve negatif inotropik etki yoluyla kardiyovasküler sistemi deprese eder, sistemik vasküler rezistansı azaltır. Kardiyak output, atım volümü ve yaşamsal organlara kan akımını devam ettirir. Sevofluranın kardiyovasküler sisteme etkileri birkaç farklılık dışında desfluran ve izoflurana benzeyip stabil hemodinamiğe sahiptir. Kalp hızında, desfluran ve daha az olarak da izofluran da artışa neden olabilir. Kalp hızındaki bu artış miyokard iskemisi olan hastalarda iskemiye tetikleyebilir^{26,45}.

Sevofluranın vazodilatatör etkisinin, koroner çalma sendromuna neden olup olmayacağını araştırdığı çalışmada; iskemik miyokarddaki kollateral dolaşımın azalmadığı sonucuna varılmıştır. Eşdeğer konsantrasyonda, izofluran ve desfluran gibi miyokard kontraktilitesini azaltır. Epinefrinin neden olduğu kardiyak aritmileri potansiyalize etmez. Sevofluranın neden olduğu kan basıncındaki düşme, desfluran ve izofluran ile oluşandan belirgin derecede azdır. Sevofluranda doza bağlı olarak kardiyak output, atım hacmi, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, aort, pulmoner arter ve sol atrium basıncı değişmez. Kalp hızı ve kardiyak output % 50 N₂O ilavesi ile etkilenmez, fakat ortalama aort basıncı düşer ⁴⁵.

C- Hepatik Etkileri: Sevofluran, trifluoroasetik asitle ilgili bileşiklerle metabolize olmayan ilk bileşiktir. Bundan dolayı immünolojik hepatit yüksek bir oranda olanak dışıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karaciğer kan dolaşımının etkilenmediği ve klinik uygulamalar karaciğer üzerine olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir ⁴⁵.

Sevofluran karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda kullanıldığında izofluran kadar iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ajanın kendisi veya yıkım ürünleri karaciğerde hasara neden olmaz. İzofluran ve desfluranın kardiyovasküler depresyon (ortalama arteriyel kan basıncında ve kardiyak outputta azalma) oluşturacak dozlarda hepatik dolaşımı baskıladığı gösterilmiştir. 1.5 MAK sevofluran, eşdeğer izoflurana portal kan akımında daha az depresyon oluşturmuştur. Sevofluran karaciğer kan akımını koruma özelliği nedeniyle, sirozlu hastalarda kabul edilebilir bir inhalasyon anesteziği olabilir ⁴⁵.

D-Renal Etkileri: Sevofluran anestezisi sırasında, inorganik florid düzeyi yükselse de böbrekte deflorinizasyonun az olması nedeniyle nefrotoksisite görülmediği bildirilmiştir. Sevofluran metabolizması ürünlerinden Compound A, sodalime ile etkileşerek böbrek korteks-medulla bileşkesindeki hücrelerde mikroskopik hasar oluşturmaktadır. İdrar konsantrasyon yeteneğini etkilediği bildirilmemiştir. İnsanda kullanıldığı yoğunluklarda henüz bu tür toksik etkiler bildirilmemiştir⁴⁵.

E-Santral Sinir Sistemine Etkileri: Diğer inhalasyon ajanları ile benzer etkiye sahiptir. Sevofluran serebral vasküler rezistansı ve serebral metabolik hızı azaltır. Artan anestezik dozlarda verildiğinde, kafa içi basıncı artırmayacağı görülmüştür. Kısaca, sevofluran serebral otonöregülasyonu sağlar⁴⁵.

F. Nöromüsküler Sisteme Etkileri: Diğer inhalasyon ajanları gibi sevofluran yeterli derecede kaslarda gevşeme meydana getirir. Ek olarak, nondepolarizan nöromüsküler blokerlerin etkisini potansiyalize eder⁴⁵.

G- Kontrendikasyonları: Sevofluran ve diğer halojenli ajanlara duyarlı hastalarda, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda kullanılmamalıdır⁴⁵.

2.2.9.3.5. Toksik etkileri

Birçok çalışmada sevofluran ile ilgili, toksisite veya hasara işaret eden herhangi bir saptanabilir postoperatif renal fonksiyon bozukluğu bulunmamıştır. Bununla birlikte bazı klinisyenler birkaç saatten

uzun süren anestezielerde 2 litre/dakika daha az taze gaz akımı kullanılmamasını ve daha önceden renal fonksiyon bozukluğu olanlarda sevoflurandan kaçınılmasını önerirler ²⁶.

2.2.9.3.6. Sevofluran ile ilgili genotoksisite çalışmaları

Baden ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, sevofluranın mutajenik etkisi Ames testi ile araştırılmış ve sevoflurana ait herhangi bir genotoksik etki saptanmamıştır. Buna karşılık Robbiano ve arkadaşlarının 1998'de yaptıkları çalışmada, halotan, kloroform, triklor etilen, izofluran, enfluran ve sevofluran uygulanan sıçanların böbrek hücrelerinde genotoksik etki araştırılmış, sevofluranın mikroçekirdek sıklığını arttırdığı bulunmuştur. Karabıyık ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da, abdominal cerrahi için ortalama 141 dakika süre ile sevofluran uyguladıkları hastalarda anestezi öncesi, anestezi sırası ve anestezi sonrasında DNA hasarı comet yöntemi ile incelendiğinde sevofluranın insan periferik lenfositlerinin DNA'sında hasar meydana getirdiği gösterilmiştir ³⁴.

Anestezi alan hastalarda yapılan genotoksisite çalışmalarında Karabıyık ve arkadaşları N₂O kullanmadan izofluran ve sevofluran anestezisi uygulanmış cerrahi hastalarda, comet yöntemi ile 1-3 gün devam eden DNA hasarı belirlemişlerdir. Bu DNA hasarının izofluran ve sevofluranda farklı olmadığını bildirmişlerdir ³¹.

2.3. Mikroçekirdek testi

Mikroçekirdek adı verilen ve sıradan bir ışık mikroskopi ile rahatlıkla gözlenebilen bu küçük çekirdekçik ilk olarak 1886 yılında Howell'ın anemik kedilerin kırmızı kan hücrelerini gözlemesi sırasında ortaya çıkmıştır. 1907'de Jolly mikroçekirdeklerin varlığını bir kez daha bildirmiş ve bu sebeple hematolojide Howel-Jolly cisimleri olarak anılır olmuştur. Countryman ve Heddle, 1976 yılında insan lenfositlerini kullanarak mikroçekirdek yöntemini ilk kez kromozomal aberasyona alternatif bir genotoksisite testi olarak önermişlerdir. Ancak mevcut metodun daha sonra belirtilen birtakım dezavantajları nedeniyle geniş çapta kabul görmemiştir⁵¹.

Mikroçekirdekler (MÇ) hücrenin mitoz bölünmesi sırasında ortaya çıkan, esas çekirdeğe dahil olmayan, tam kromozom veya asentrik kromozom fragmanlarından köken alan oluşumlardır. MÇ sayısındaki artış, çeşitli ajanların hücrelerde oluşturduğu sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin indirekt göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Anöploidiyi uyaran ajanlar, sentromer bölünme hatalarına ve iğ iplikçiklerinde fonksiyon bozukluklarına yol açarak; klastojenler ise kromozom kırıkları oluşturarak MÇ oluşumuna katkıda bulunmaktadır⁵¹.

1985 yılında Fenech ve Morley'in yönteme getirdiği yenilik sayesinde insan lenfositlerinde MÇ testi, insan popülasyonlarında DNA hasar oranını ölçmek amacıyla en sık kullanılan yöntemlerden biri haline almıştır. Bunun en önemli sebeplerinden birisi, kromozomal aberasyonlara kıyasla mikroçekirdeğin sayımının daha kolay olmasıdır. Test, hem yapısal ve sayısal kromozomal değişimlerin hem de toksisite ve hücre proliferasyonunun değerlendirilebilmesi açısından basit ve güçlü bir

yöntemdir. İn-vitro kromozomal aberasyon yerine geçebileceği düşünülerek, anöploidiyi indükleyen kimyasalların tespitinde kullanılan bir metod veya ön-tarama (pre-screening) testi olarak görülerek mutajenite testleri içine dahil edilmiştir ^{51,52}.

2.3.1. Mikroçekirdek testinin insan biyoizleme çalışmalarındaki yeri

Mikroçekirdek, karsinojenleri tespit etmede, genotoksik ajanların transplasental etkisini izlemeye, protein eksikliğinin etkisini incelemeye, alkol ve sigara kullanımının sinerjik etkisini değerlendirmeye, kromozomal instabilite sendromuna sahip hastaları incelemeye, karsinojene maruz kalan kanser riski yüksek insan dokularını tespit etmede, lenfositik olmayan lösemilerin prognozunda, antilösemik ajanlara verilen cevabın değerlendirilmesinde, klinik çalışmalarda koruyucu ajanlara verilen cevabın takip edilmesinde bir gösterge olarak kullanılmıştır⁵³.

Tıpta, kan örneklerinde mikroçekirdeğin gözlenmesi dalağın fonksiyonundaki anormalliklerin teşhisi için kullanılmaktadır. Hipospleni ve aspleni periferel eritrositlerdeki mikroçekirdek artışı ile ilişkili olarak ortaya çıkan ciddi rahatsızlıklardır. Hematolojik preparatlarda gözlenen mikroçekirdek sıklığındaki artışlar, bu tip hastalıkların teşhisini doğrulamada yararlı göstergelerdir ⁵³.

Radyoterapi ya da kemoterapi alan hastalarda kemik iliği hücrelerindeki mikroçekirdek sıklığı, bu tedavilerin potansiyel genetik etkilerinin incelenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca çevresel ve mesleki maruziyet, radyoterapi, kimyasal ilaçlar, vitamin takviyesi deneyleri yaşam

biçimi alışkanlıkları, kanser ve diğer hastalıkların genotoksik etkilerinin incelenmesinde de giderek artan sıklıkta mikroçekirdek yöntemi uygulanmaktadır ⁵⁴.

İnsan kemik iliği hücresi elde etmedeki güçlükler nedeniyle insan çalışmalarında kan lenfositleri alternatif hücre kaynağı olarak önerilmiştir. Daha sonra Högstedt' in insanda lenfositlerin sitoplazmasını muhafaza ederek uyguladığı yöntem ile mikroçekirdeğin tespisi daha kesinlik kazanmıştır. Fenech ve Morley de lenfositleri sitokalazin B ile mitozda in vitro olarak durdurup çoğalmakta olan hücreleri çift çekirdekli görünümünde kolaylıkla tanımlanmasına izin veren bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yılları takiben insan biyoizleme çalışmalarında lenfositlerdeki mikroçekirdek testi giderek artan sayıda kullanılmaya başlanmıştır. İyonize radyasyona in vitro maruz kalan insan lenfositlerinde mikroçekirdek artışının tespit edilmesine yönelik orijinal çalışmalar Högstedt ve arkadaşları tarafından modifiye edildikten sonra sigara içenlerin lenfosit kültürlerinde mikroçekirdek sıklığındaki artışlar gösterilmiştir ⁵³.

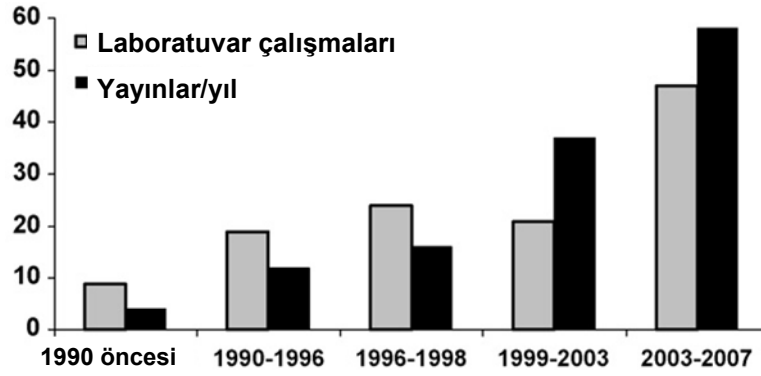
Akut lenfotik lösemili çocukların kemoterapisinde kullanılan vinkristin, metotreksat, daunomisin gibi sitotoksik ilaçların oluşturduğu sitogenetik hasarı periferik kan lenfositlerindeki mikroçekirdek sıklığı değişiklikleriyle gösterilmiştir. Çeşitli herbisit, fungusit ve insektiside maruz kalan sera çalışanlarının mesleki maruziyetinin yarattığı genotoksik etkinin belirlenmesinde de periferik kan lenfositlerindeki mikroçekirdek sayısının artışı ortaya konmuştur. Periferik kan materyalinin kültürünün gerekmesi ve bireylerden almadaki zorluklar mikroçekirdek testinde yeni materyel arayışına gidilmesini gerektirmiştir. Kromozomal hasarın çeşitli epitelyal

hücrelerde tanımlanmasıyla mikroçekirdek testinin uygulandığı alanlarda artış gözlenmiştir ⁵³.

2.3.2. Eksfoliy epi tel hücrelerinde mikroçekirdek testi

Kanserlerin %92 sinin kaynağı olduğu bilinen epitelyal hücrelerde genotoksik hasarı incelemeye yönelik ilk çalışmalar, 1983 yılında lenfositlerde uygulanan mikroçekirdek testinin eksfoliy epi tel hücrelerine uyarlanması ile başlanmıştır. Bukkal hücrelerin toplanması, Özellikle lenfosit ve eritrosit yöntemleri için kan örnekleri ve doku biyopsileri ile karşılaştırıldığında İnsanlarda DNA hasarının ölçülmesi için uygulanabilir olan kuşkusuz en az hasar verici metoddur. Bukkal hücre mikroçekirdek yöntemi ilk defa 1983’ de öne sürülmüş ve çeşitli uygulamalar ile genetik hasarın biyogöstergesi olarak popülerlik kazanmıştır. Bugün pek çok ülkede 40 dan fazla laboratuarda kullanılmakta ve yıldan yıla düzenli olarak artan sayıda bir çok makalede yayınlanmaktadır. Bukkal mikroçekirdek yöntemi ile ilgili son on yılda birkaç yayında farklı konular gözden geçirilmiştir. Mikroçekirdek oluşumu ve kanser ile ilgili diğer göstergeler, sigara içme veya formaldehit gibi özel maruziyet tiplerinin etkileri için çeşitli eksfoliy epi tel hücrelerde kullanılmaktadır⁵⁴.

Grafik 2.1. Bukkal Hücrelerde Mikroçekirdek yönteminin kullanıldığı laboratuvar çalışmaları ve yayınlardaki artış⁵⁴.



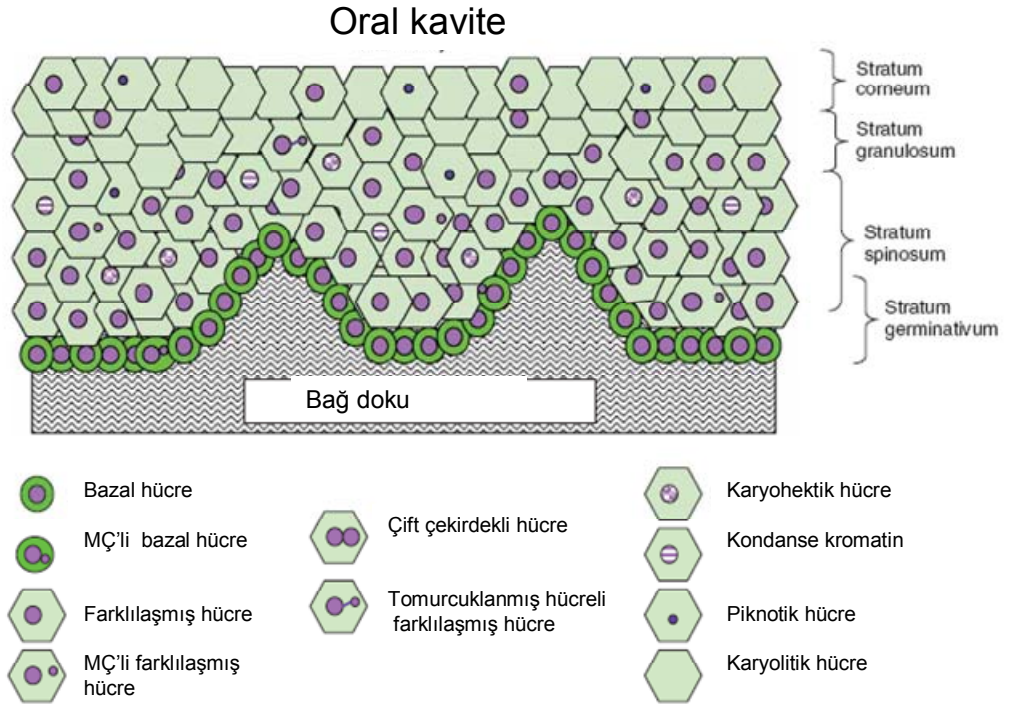
Epitel dokular, tüm vücut yüzeylerini, vücut boşluklarını ve bezlerin etrafını saran hücresel, vasküler tabakalardan oluşmuştur. Çevre ile devamlı olarak temasta olan ve hızlı bir şekilde çoğalan dokulardır. Bu dokulardaki hücreler, karsinojenlere maruz kalan insanlarda oluşabilecek genotoksik hasarı incelemek için uygundur. Şimdiye kadar, analiz yapmak üzere örneklerin elde edilmesindeki zorluklardan dolayı, bu hücreler çok az incelenmiştir. Eksfoliye hücrelerde genotoksik hasarı ölçmenin mümkün olduğunu bilmek, epitel dokularda ilk karsinojenik değişiklikleri incelemeye yeni bir ilgi odağı oluşturmuştur⁵³.

Eksfoliye hücreler; serviks, vajina, burun, dil, damak ve yanaktan küçük fırçalar, tahta çubuklar ya da ucuna pamuk sarılı çubuklarla kolayca toplanabilir. İstenen sıklıkta da numune almak mümkündür. Özofagus ve bronş dokularından numune almak zordur ve

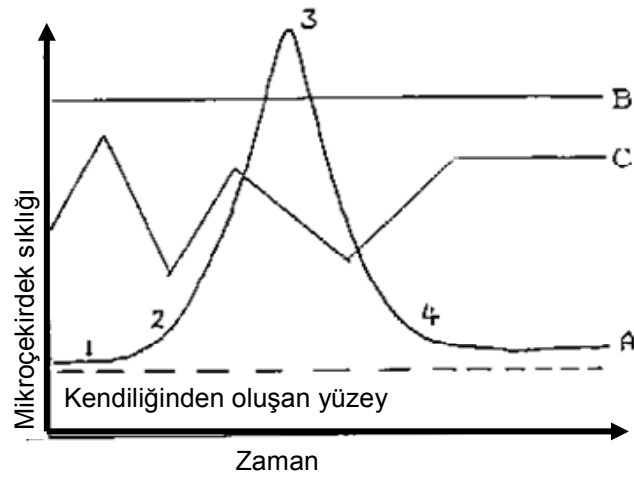
tekrar numune almak için belli bir süre geçmesi gerekir. İdrardan ise santrifüj yolu ile eksfoliye epitel hücresi elde edilebilir⁵³.

Epitel dokularda mikroçekirdek testi uygulanmadan önce o dokuda mikroçekirdek oluşum kinetiklerini bilmek gerekir. Epiteller, dokuda bulunan hücrelerin tabaka sayısına ve yüzeysel hücrelerin şekline göre sınıflandırılır. **Örneğin Şekil 2.4.** serviks ve ağız boşluğu gibi dokulara özel çok tabakalı skuamöz epitelleri göstermektedir. Bu dokular bazal, ara, yüzeysel hücrelerden oluşur. Bazal tabaka, kendi kendini yenileyebilen kök hücrelerinden meydana gelir. Bu hücreler, kardeş hücreleri oluşturmak üzere yüzeye doğru ilerlerler. Hücrelerin bölünmesi, olgunlaşması ve yüzeysel tabakalara doğru göç etmesi için gerekli süre incelenen dokuya göre değişir. Her doku için bu süre yaklaşık 25 gündür. Ayrıca fiziksel, kimyasal veya enfeksiyöz, ajanların neden olduğu irritasyon dokuların yenilenme oranını etkileyebilir^{53,55}.

Mikroçekirdek, epitelin bazal hücrelerinde meydana gelen kromozomal hasar sonucu oluşur. Hücre bölünmesi sonucunda sitoplazmada hücre çekirdeğinden ayrı olarak etrafı membran ile çevrili bu yapı daha sonra olgunlaşıp atılır⁵³.



Şekil 2.4. Normal bukkal mukozanın diyagramatik gösterimi⁵⁵.



A-Kısa süreli maruziyet ; B- Uzun süreli maruziyet; C- Uzun süreli farklı dozlarda maruziyet

Grafik 2.2. Mikroçekirdek oluşumu, maruziyetin tipine göre değişimi⁵³.

A eğrisinde kısa süreli ve sınırlı maruziyet görülmektedir. A eğrisindeki zaman noktaları: 1, maruziyet, 1-2. Kromozomal hasara uğramış bazal hücrelerin bölünmesi, mikroçekirdek oluşumu ve bu hücrelerin yüzeye göç etmesi için gerekli süre. 3. Hasara uğramış hücrelerin çoğunluğu yüzeye göç etmiştir. 4. Hasara uğramış tüm hücrelerin atılmasıyla mikroçekirdek sıklığı spontan seviyeye düşmüştür ve artık bazal hücrelerde kromozomal kırıklar meydana gelmez. B eğrisi, devamlı ve kronik maruziyet, C eğrisinde ise tekrar eden ve düzensiz bir maruziyet söz konusudur. Maruziyetler arasında zaman aralıkları vardır. Mikroçekirdek sıklıkları devamlı olarak değişir. Tekrarlanan maruziyetlerde karsinogen dozunda büyük değişiklikler varsa bu durum söz konusudur⁵³.

Hedef doku, epitel dokusu olduğu zaman eksfoliyasyon hücrelerinde mikroçekirdek testi, lenfositlere uygulanan mikroçekirdek testinden daha avantajlıdır. Doku tipleri arasında ekstrapolasyon önlenerek direk olarak hedef doku incelenebilir. Lenfositlerin mitoz bölünme için uyarılması gerekirken, epitel hücrelerinin uyarılmasına gerek yoktur. Ayrıca kısa süreli sitogenetik ettkiler ile uzun süreli karsinogenik ettkiler arasındaki ilişki epitel hücrelerde daha iyi incelenebilmektedir⁵³.

Kanser riski yüksek olan kişilerden elde edilen epitel hücrelerinde mikroçekirdek testi, spesifik dokularda meydana gelen kromozomal hasarı saptamak için 30'u aşkın populasyon grubuna uygulanmıştır. Herbir durumda, kanser riski yüksek olan hedef dokularda mikroçekirdek sıklığında artış görülmüştür (Tablo 2.8)⁵³.

Tablo 2.8. Kanser gelişim riski yüksek bireylerin mikroçekirdek testinde kullanılan eksfoliye hücre örnekleri⁵³.

Risk faktörü	İncelenen Çalışma Grupları	Doku
Yaşam Biçimi	Betel quid çiğneyenler Khaini tütününü kullananlar Sigara içenler Nass kullananlar Enfiye kullananlar Sigara / alkol kullananlar Reverse içiciler Körili yiyecekler tüketenler	Bukkal mukoza Dudak içi Bukkal mukoza Ağzın tabanı Diş eti Akciğer Serviks Özofagus İdrar kesesi Bukkal mukoza Dil, damak Bukkal mukoza
Meslek	Pestisite maruz kalanlar Etilen oksite maruz kalanlar	İdrar kesesi Nazal mukoza
Genetik	Ataxia-telangiectasia hastaları Bloom sendromlu hastaları Xeroderma pigmentosum hastaları	Ağız mukozası, idrar kesesi Ağız mukozası, idrar kesesi, Dil

2.3.2.1. Bukkal epitel hücrelerinde Mikroçekirdek testi

Son yıllarda mikroçekirdek testi karsinojen ve mutajenlerin hedef organ dokularındaki genotoksik etkisini ortaya çıkarmak amacıyla eksfoliye epitel hücrelerinde uygulanmaya başlamasından sonra eksfoliye bukkal hücreleri üzerinde de çalışmalar yapılmıştır.

Yaşam biçimi alışkanlıkları ve çeşitli hastalıklar sonucu oluşan maruziyet, bukkal epitel hücrelerinde mikroçekirdek sıklığının

artmasına neden olmuştur. Ayrıca korunma yöntemlerinin yetersiz veya yokluğundan dolayı inhalasyon yolu ile mesleki maruziyet sonucu mikroçekirdek sıklığının artabileceği ortaya konmuştur (Tablo 2.9) ⁵³.

Tablo 2.9 . Ağız mukozası epitel hücrelerinde yapılan çalışmalar ⁵⁶.

İncelenen Çalışma Grupları	Doku
Betel quid çiğneyenler (Areka cevizi+ betel yaprağı+kireç tütün)	Bukkal mukoza
Khaini tütünü kullananlar (tütün+kireç)	Alt dudak mukozası
Sigara içenler	Bukkal mukoza
Sigara / alkol kullananlar	Bukkal mukoza
Reverse içiciler	Dil, damak
Bloom sendromlu hastalar	Ağız mukozası
Körili yiyecekler tüketenler	Bukkal mukoza
Üst sindirim yolu kanserine sahip kişiler	Bukkal mukoza
Nass kullananlar (Kireç+ pamuk tohumu yağı+ pamuk bitkisi tozu+ tütün)	Ağız tabanı
Parasetamol kullananlar	Bukkal mukoza
Ataxia-telangiectasia hastaları	Ağız mukozası
Antiblastik kemoterapi gören hastalar	Bukkal mukoza
Etilen oksit ve kromik asite maruz kalan işçiler	Bukkal mukoza
Küba boya endüstrisi işçileri	Ağız mukozası
Enfiye kullananlar	Dişeti mukozası
Tütün işleme endüstrisinde çalışanlar	Bukkal mukoza
Antineoplastik ajanlara maruz kalan hemşireler	Bukkal mukoza
Xeroderma pigmentosumlu hastalar	Dil

Çeşitli popülasyon grupları üzerinde yapılan çalışmalar, mikroçekirdek sıklığının hedef dokulardaki bölgeye göre değişebileceğini göstermiştir. Karsinojen maruziyetinin ve kanser gelişim riskinin yüksek olduğu bölgelerde mikroçekirdek sıklığı artar. Örneğin, Hindistan'da khaini

tütünü kullananlar tütün ve kireç karışımını alt dudaklarının iç kısmına yerleştirdiklerinden dolayı bu bölgede mikroçekirdek sıklığında artış gözlenmiştir. Benzer şekilde, Filipinler’de reverse içicilerin yani sigaranın yanan ucunu dil ve damak arasına yerleştirenlerin damak ve dilin arka ucunda elde edilen epitel hücrelerinde mikroçekirdek sıklığı yüksek bulunmuştur. Her iki populasyon grubunda kanserin çoğunlukta geliştiği bölgede mikroçekirdek sıklığında artış saptanmıştır. Dolayısıyla, mikroçekirdek testi için hedef organda eksfoliyasyon hücrelerinin alındığı yer önemlidir⁵⁶.

Mikroçekirdeğin lokal olarak artışı, kromozomal instabilite sendromlu hastalarda (Bloom sendromlu, Ataxia telangiectasia) gözlenmiştir. Bloom sendromu hastaların tüm ağız mukozasında artış gözlenirken, Ataxia telangiectasia hastalarının bir kısmında artış gözlenmiştir. Ağız mukozasında mikroçekirdek sıklığının artmasına neden olan diğer bir maruziyet ise sigara ve alkol kullanımıdır. Sigara ve alkolün sinerjistik etkisi nedeniyle mikroçekirdek sıklığında artış saptanmıştır. Bir diğer çalışmada Kuzey Amerikan populasyonunda sigara ve alkolün yalnız başına kullanılması mikroçekirdek sıklığını etkilememiştir. Fontham ve arkadaşları, sigara içen ve içmeyen bireylerin bukkal epitellerine mikroçekirdek testini uygulamış, sigara içenlerin mikroçekirdek sıklığında artış gözlemişlerdir⁵³.

Körili yiyecekleri tüketenlerin bukkal mukozalarında mikroçekirdek sıklığında artış gözlenirken, etilen oksit ve kromik asite maruz kalan kişilerin bukkal mukoza hücrelerinde negatif sonuçlar elde edilmiştir⁵³.

Antineoplastik ajanlara maruz kalan hemşirelerin ve antiblastik kemoterapi gören hastaların bukkal mukozalarında, Küba’da boya endüstrisinde çalışan işçilerin ve Hindistan’da tütün işleme işini yapan işçilerin ağız mukozalarında mikroçekirdek sıklığı yüksek bulunmuştur. Dumansız tütün kullanan bir grup ğrenci üzerinde yapılan çalışma sonucu sağ ve sol bukkal mukoza epitel hücrelerinde mikroçekirdek sıklığında önemli bir artış gözlenmezken, dudak mukozasında artış saptanmıştır ⁵³.

Parasetamol’n muhtemel genotoksik etkisini saptamak amacıyla bir grup sağlıklı kişinin bukkal epitel hücrelerinde mikroçekirdek testi uygulanmıştır. İlacın verilmesinden 72 saat sonra mikroekirdekli hücrelerin sayısında artış gözlenmiştir. st sindirim yolu kanserlerine sahip hastaların bukkal epitel hücrelerinde ve xeroderma pigmentosumlu hastaların dilin arka ucundaki epitel hücrelerinde mikroçekirdek sıklığı yüksek bulunmuştur ⁵³.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney ve kontrol grubunun seçimi

Bu çalışmada T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde görev yapmakta olan ameliyathane personeli (8 anestezi teknisyeni, 13 anestezi uzmanı ve 13 hemşire) ve derlenme ünitesi personeli (12 hemşire) deney grubu olarak seçildi.

Ameliyathane personeli kapalı havalandırma sistemi (AGS) bulunan aynı ameliyathane ortamında (gastroenterolojik cerrahi ve üroloji ameliyathanesi) haftanın 7 günü ortalama 8 saat çalışmaktadır, çalışma ortamında atık anestezi gaz düzeyleri yönünden rutin ölçümler yapılmamaktadır. Ameliyathane havalandırma sistemi 16000 m³ hacme sahip olan ameliyathane ortam havası günde 20 kez değiştirmektedir. Atık gaz süpürücü sistemin emiş gücü ise 876.6 L/dk, 106/4 mbar, 79/7 mmHg'dır.

Derlenme ünitesi personeli ise özel bir havalandırma sistemi mevcut olmayan ortamda haftanın 7 günü ortalama 8 saat görev yapmaktadır. Havalandırma klima ve çoğunlukla pencerelerin açılması ile sağlanmaktadır.

Bu çalışmada ameliyathane ve derlenme ünitelerinde ortam havasındaki atık anestezi gazlarının ölçümü yaptırılmamıştır.

Ameliyathane ve anestezi derlenme ünitesi dışındaki birimlerde çalışan ve deney grubu ile yaş, cinsiyet ve sigara içme alışkanlıkları yönünden benzer 22 hastane personeli kontrol grubu olarak seçildi. T.C. Sağlık Bakanlığı Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Sağlık İşletmesi yerel etik kurul onayı (17.04.2007 tarih, B.10.4.İSM.4.06.00.15-PER.ŞB.722.0 sayılı EPK kararı) alınan çalışmada, deney grubu ve kontrol grubu bireylere Gönüllü Beyan Formları onaylatıldı ve Ek-1 de verilen anket formları dolduruldu.

Ek-1

ANKET FORMU

1- Adı Soyadı:

2- Yaşı:

3- Doğum yeri:

4- Cinsiyeti:

5- Kilosu:

6- Boyu:

7. Medeni durumu:

8. Çocukları var mı? Sayısı?

9. Gebelik/ laktasyon döneminde çalıştınız mı? Evet İse;

Gebelik döneminde olumsuz etkiler (düşük, düşük doğum ağırlığı, anomali vb.) var mıydı?

10- Mesleğiniz ? :

11- Ne kadar süredir bu işte çalışıyorsunuz ?

12- Hastanenin hangi biriminde çalışıyorsunuz ?

13- Şu an çalıştığınız birimde ne kadar süredir çalışıyorsunuz? yıl

14- Çalışma programınız nedir?

- Haftanın her günü çalışıyorum. () Günde saat çalışıyorum.
 - Haftanın belli günleri çalışıyorum. () Kaç gün ?
Gece () Gündüz () Bütün gün ()
- 15- Sigara içme alışkanlığınız;
- Hiç içmedim. ()
 - Halen içiyorum. () Günde () adet sigara içiyorum.
 - () Ay / () yıl dır sigara içiyorum.
 - Eskiden içerdim () () Ay / () yıl önce bıraktım.
- 16- Bulunduğum ortamda sigara içiliyor () içilmiyor ()
17. Rutin sağlık kontrolleri yaptırıyor musunuz?
- Evet ise Nedir?
- 18- Bundan önce çalıştığınız iş ve işyerleriniz?
- 19- Çalışmanızdan arta kalan zamanda başka bir işte çalışıyor musunuz?
- 20- Günde ne kadar süreyi ev içerisinde geçiriyorsunuz?
- 21- Yaşadığınız evde ısınma aracı olarak ne kullanılıyor?
- Elektrik sobası () Kömür sobası ()
Doğal Gaz () Kalorifer (fuel oil) ()
Diğer
- 22- Alkol kullanıyor musunuz?
- Evet () Hangi sıklıkta
 - Hayır ()
- 23- Kahve içme alışkanlığınız var mı?
- Var () Günde fincan
 - Yok ()
- 24- Çay içme alışkanlığınız var mı?
- Var () Gündebardak Yok ()
- 25- Aile bireylerinizde ve sizde herhangi bir genetik hastalık var mı?(Şeker hastalığı, kanser gibi)
- Evet () Nedir?.....

- Hayır()

26- Son 1 yılda herhangi bir viral enfeksiyon geçirdiniz mi?(Sarılık, kızamık, kızamıkçık, su çiçeği, kabakulak, menenjit, sarılık)

- Evet() Nedir?.....
- Hayır()

27- Son bir yılda herhangi bir aşı oldunuz mu?

- Evet() Nedir?.....
- Hayır()

28- Son bir ayda röntgen çektirdiniz mi? (Diş dahil)

- Evet()
- Hayır()

29- Son bir yılda ilaç aldınız mı? (Vitamin dahil)

- Evet() Nedir?.....Ne kadar süredir alıyorsunuz?.....
- Hayır()

30- En çok tercih ettiğiniz gıda grubu nedir?

- Sebze() Et kızartması() Mangal()

3.2. Deneklerden biyolojik materyallerin alınması

Kontrol ve deney grubu bireylerin ağzının su ile çalkalanmasını takiben ıslak abeslang yardımıyla bukkal epitel hücreleri her iki yanağın iç yüzeyinden sürterek alındı. Distile su ile ıslatılmış ikişer lam üzerine yayıldı ve oda sıcaklığında kurutuldu. Daha sonra lamlar % 80 Metanol içinde 10 dakika tutularak fiksasyon yapıldı ve oda sıcaklığında kurutuldu.

3.3. Bukkal epitel hücrelerinde mikroçekirdek yöntemi

3.3.1. Analiz için kullanılan kimyasal maddeler

- Metanol (Merck)
- HCl (Merck)
- Sodyumbisülfid (Merck)
- Etanol (Merck)
- Ksilen (Merck)
- Aktif kömür
- Pararosanilin(Merck)
- Fast Green (Merck)
- Distile su

3.3.2. Analiz için kullanılan çözeltiler

- % 80 lik Metanol özeltisi
- 1 N HCl özeltisi
- Feulgen Boyası
- Fast Green özeltisi

Fiksatif : % 80 Metanol Çözeltisinin Hazırlanması:

80 ml Metanol üzerine distile su ile 100 ml ye tamamlanır ve iyice karışması sağlanır.

1 N HCl Çözeltisinin Hazırlanması:

83 ml % 37 lik HCl üzerine 917 ml distile su eklenerek 1000 ml ye tamamlanır.

Feulgen Boyasının Hazırlanması:

Feulgen Boyasının hazırlanması karanlıkta yapıldı. 1 gr Pararosanilin 100 ml distile kaynar su ile karıştırıldı. 60 °C ye soğutulduktan sonra önceden distile su ile ıslatılmış olan süzgeç kâğıdı ile süzüldü. 20 ml 1N HCl 2gr NaBisülfid karıştırılarak süzüntüye eklendi ve parafinle kapatılarak iyice çalkalandıktan sonra 48 saat karanlıkta bekletildi. Bekleme süresi sonunda çözeltiye 300 mg Aktif kömür eklenip 1 dak. kuvvetlice çalkalandı (Bu aşamada çözelti şeffaf olduğu gözlemlendi). Son çözelti koyu renkli şişeye süzgeç kağıdı ile süzülerek alındı ve buzdolabında saklandı.

Fast Green Çözeltisinin Hazırlanması:

0.5 gr Fast Green tartılır ve 100 ml % 95 Etanol'de iyice çalkalanarak tamamen çözülmesi sağlanır.

3.3.3. Analiz için kullanılan alet ve malzemeler

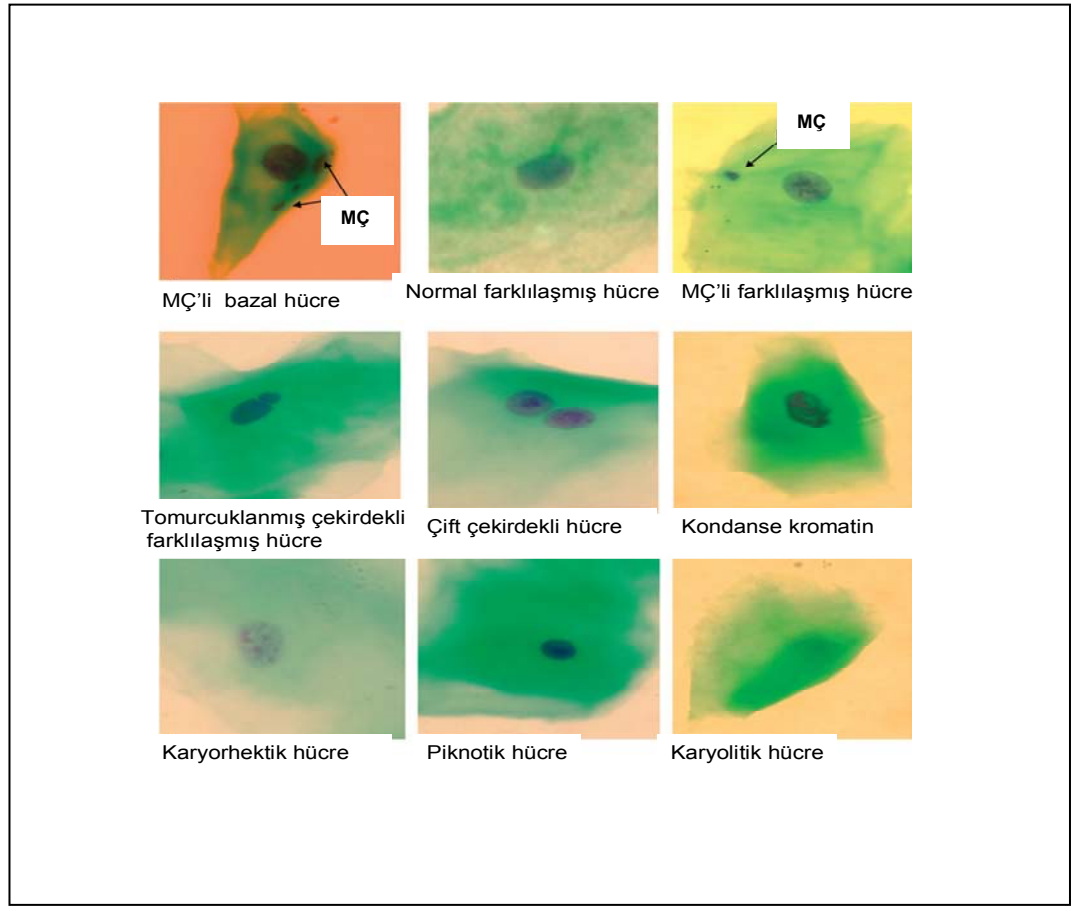
- Tahta spatül
- Lam
- Lam saklama kabı
- Şale
- Renkli şişe

3.3.4. Preparatların hazırlanması ve boyanması

Lamlar 1N HCl'de oda sıcaklığında 2 dakika tutulma işlemlerinden sonra 60°C'de su banyosunda 1N HCl'de 10 dakika bekletilir, oda sıcaklığında 10 dak. soğutulur, tekrar 1N HCl'de 2 dakika oda sıcaklığında bekletilir, distile su ile yıkanır, kurutulur. Lamlar boyama kabına dizilir ve üzerine Feulgen reaktifi konulup karanlıkta oda sıcaklığında 90 dakika bekletilir, distile su ile yıkanır ve 10–15 dak. distile suda bekletilir, kurutulur, daha sonra lamlar karşıt boyama işlemi için Fast Green çözeltisinde 5–10 sn. tutulup etanol ile yıkanır, kurutulur. Son olarak kuruyan lamlar çeker ocak altında, ksilen içinde 10 dak. bekletilir ve kurutulur⁵⁷.

3.3.5. Mikroskopik değerlendirme kriterleri

Her birey için 1000 hücre sayıldı ve mikroçekirdekli hücreler için değerlendirme kriteri Tolbert ve arkadaşları'na göre ışık mikroskobu altında yapıldı (Resim 3.1). Sonuçlar ‰ sıklık cinsinden ifade edildi⁵⁸.



Resim 3.1. Bukkal Epitel Hücrelerinde MÇ anomalileri ⁵⁹.

3.4. İstatiksel Analiz

Ameliyathane ve derlenme ünitesinde çalışan ve kontrol grubu bireylerin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara içme alışkanlığı, maruziyet süresi) için t testi ve Fisher's exact testleri uygulandı. Çalışma grubundaki bireylerin bukkal epitel hücrelerindeki mikroçekirdek sıklığı ortalamaları± standart sapmaları (SS) ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Ortalamaların gruplar arasındaki farklılıklarının analizi için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi olarak $P \leq 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik bilgiler

Ameliyathane, derlenme ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları, cinsiyetleri, vücut kitle indeksi (BMI), sigara içme alışkanlıkları, alkol tüketimlerine ilişkin anket sonucundaki veriler Tablo 4.1 de verilmiştir.

Tablo 4.1. Bireylerin genel özellikleri

Parametreler	Kontrol n= 22	Ameliyathane personeli n=34	Derlenme ünitesi personeli n= 12
Yaş (yıl) ortalama + SS ^a	33,81 ± 6.05	32,88 ± 6.05	31,08 ± 4.29
Maruziyet (yıl) ortalama± SS	--	7,43	8,33
Kadın(%) ^b	15 (68,18)	26 (76,47)	11 (91,67)
Erkek (%)	7 (31,82)	8 (23,53)	1 (8,33)
Sigara içen (%) ^c	10 (45,46)	17 (50)	4 (33,34)
Sigara içmeyen (%)	12 (54,54)	17 (50)	8 (66,66)
BMI ^d	47,59 ± 8,36	47,41 ± 6.94	43,66 ± 6.45
Alkol tüketimi (%) Evet Hayır	4 (18,19) 18 (81,81)	4 (11,76) 30 (88,24)	0 (0) 12 (100)

^a p>0,05 (t testi) ; ^{b,c} p>0.05 (Fisher's exact testi) ^d p>0.05 (t testi)

Tablo 4.1'den de anlaşılacağı üzere deney ve kontrol grubundaki bireyler yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı, BMI ve alkol kullanma durumu yönünden benzer özellikler göstermektedir.

Anket sonuçlarına göre laktasyon döneminde ameliyathanede çalışan 10 ameliyathane personelinden 6 birey, derlenme

 nitesinde görevli ve laktasyon döneminde aynı birimde çalışan 4 personelden 2 bireyde gebelik dönemlerinde olumsuz etki yaşadıklarını bildirmişlerdir. Tablo 4.2’ de deney ve kontrol grubuna ait bulguların dökümü verilmiştir.

Tablo 4.2. Deney ve kontrol grubuna ait genel bulgular

NO	KOD	MÇ (%)	YAŞ	CİNSİYET (K=1,E=0)	BMI (kg/m ²)	SİGARA ALIŞKANLIĞI (0/1) 0=sigara yok 1=sigara var	İÇİLEN SİGARA MİKTARI (ADET/GÜN)	SİGARA İÇME SÜRESİ (AY/YIL)	ALKOL TÜKETİM MİKTARI	AMELİYATHANE=1 DERLENME ÜNİTESİ=2 KONTROL=0	ÇALIŞILAN BİRİM	MARUZİYET SÜRESİ (yıl)
1	D-1	0	38	1	4,91	1	4	12	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	15
2	D-2	6	31	1	4,25	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	2
3	D-3	9	27	1	4,25	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	2
4	D-4	0	38	1	4,49	1	6	5	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	16
5	D-5	0	28	1	4,74	1	2	0,42	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	5
6	D-6	0	36	1	4,41	1	11	10	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	12
7	D-7	1	30	1	4,49	1	10	8	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	5
8	D-8	2	33	1	4,49	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	0,33
9	D-9	1	30	1	4,17	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	4
10	D-10	3	39	1	4,91	1	1	16	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	10
11	D-11	0	31	1	3,94	1	10	12	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	2,5
12	D-12	4	42	1	4,83	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	15
13	D-13	0	43	1	3,72	0	ESKİDEN	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	24
14	D-14	0	39	1	3,94	0	0	0	0	2	Derlenme	1
15	D-15	0	30	0	5,45	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	2
16	D-16	3	26	1	4,10	1	6	4	0	2	Derlenme	6
17	D-17	0	49	1	3,94	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	32
18	D-18	1	30	0	6,54	1	15	10	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	3
19	D-19	0	32	1	4,57	0	0	0	0	2	Derlenme	6
20	D-20	0	37	0	5,55	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	0,25
21	D-21	0	26	1	4,49	0	0	0	0	2	Derlenme	2
22	D-22	2	37	1	4,91	1	10	12	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	10
23	D-23	3	28	1	5,45	1	20	10	1	1	GEC –üroloji Ameliyathane	2
24	D-24	5	28	1	4,10	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	1,5
25	D-25	0	30	1	4,10	0	0	0	0	2	Derlenme	10
26	D-26	0	30	0	6,23	1	10	5	0	2	Derlenme	1,5
27	D-27	2	25	1	4,10	0	0	0	0	2	Derlenme	1,5
28	D-28	0	30	1	4,33	0	0	0	0	2	Derlenme	13
29	D-29	0	23	1	4,33	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	2
30	D-30	0	27	1	4,25	1	10	7	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	1,5
31	D-31	0	26	1	4,74	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	2
32	D-32	0	34	1	3,65	1	10	16	0	2	Derlenme	15

Tablo 4.2 Deney ve kontrol grubuna ait genel bulgular (devam)

NO	KOD	MÇ (%)	YAŞ	CİNSİYET (K=1,E=0)	BMI (kg/m ²)	SİGARA ALIŞKANLIĞI (0/1)	İÇİLEN SİGARA MİKTARI (ADET/GÜN)	SİGARA İÇME SÜRESİ (AY/YIL)	ALKOL TÜKETİMİ	AMELİYATHANE=1 DERLENME ÜNİTESİ=2 KONTROL=0	ÇALIŞILAN BİRİM	MARUZİYET SÜRESİ (yıl)
33	D-33	0	37	1	4,02	0	0	0	0	2	Derlenme	18
34	D-34	0	39	1	5,83	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	15
35	D-35	0	28	1	3,44	0	ESKİDEN	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	8
36	D-36	0	42	0	4,33	1	3	10	1	1	GEC –üroloji Ameliyathane	22
37	D-37	1	28	0	5,64	1	10	1	1	1	GEC –üroloji Ameliyathane	5
38	D-38	0	36	0	4,74	1	15	16	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	15
39	D-39	2	31	1	4,74	0	0	0	0	2	Derlenme	10
40	D-40	9	30	1	5,45	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	2
41	D-41	2	24	1	4,41	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	0,16
42	D-42	2	33	1	4,17	1	4	10	0	2	Derlenme	16
43	D-43	2	28	1	5,18	0	0	0	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	0,2
44	D-44	0	31	0	6,03	1	20	10	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	2,5
45	D-45	1	35	0	5,18	1	5	8	1	1	GEC –üroloji Ameliyathane	10
46	D-46	2	36	1	4,33	1	10	7	0	1	GEC –üroloji Ameliyathane	6
47	K-1	1	33	1	4,41	2	ESKİDEN	0	0	0	Ameliyathane dışı anestezi	10
48	K-2	0	23	1	4,91	2	0	0	0	0	Posta	13
49	K-3	4	39	1	3,51	2	ESKİDEN	0	0	0	Ameliyathane dışı anestezi	21
50	K-4	0	32	1	4,25	2	0	0	0	0	Temizlik	2
51	K-5	0	43	0	5,64	3	12	5	1	0	Temizlik	12
52	K-6	0	33	0	4,91	3	10	7	1	0	Temizlik	2
53	K-7	0	32	1	3,72	2	0	0	0	0	Memur	5
54	K-8	1	38	1	4,74	3	5	8	0	0	Özel Güvenlik	1,5
55	K-9	0	33	1	4,10	2	0	0	0	0	Kalp Damar C	13
56	K-10	0	43	1	4,66	2	0	0	1	0	Fizyoterapist	21
57	K-11	0	33	1	4,10	2	0	0	0	0	Kardiyoloji	16
58	K-12	0	48	0	4,91	3	13	15	0	0	Memur	24
59	K-13	0	37	1	4,10	3	8	4	0	0	Ameliyathane dışı anestezi	18
60	K-14	0	39	0	7,08	3	1	20	1	0	Biyokimya	12
61	K-15	0	17	1	4,83	2	0	0	0	0	Laboratuvar	1
62	K-16	0	18	1	4,25	2	0	0	0	0	Laboratuvar	1
63	K-17	0	30	0	5,83	3	20	6	0	0	Biyokimya	4
64	K-18	2	30	1	4,91	3	10	10	0	0	Sekreterlik	3
65	K-19	0	37	1	4,91	3	4	8	0	0	KVC servisi personel	15
66	K-20	2	35	0	3,65	3	10	7	0	0	Sekreterlik	11
67	K-21	0	36	0	5,55	2	ESKİDEN	0	0	0	KVC servisi personel	11
68	K-22	0	35	1	5,83	2	0	0	0	0	KVC servisi personel	10

4.2. Deney ve kontrol grubundaki bireylerin bukkal epitel mikroçekirdek sıklıkları

Deney ve kontrol grubundaki bireylerin bukkal epitel hücrelerindeki mikroçekirdek sıklık ortalamaları ($\pm$ SS) Tablo 4,3'de gösterilmiştir.

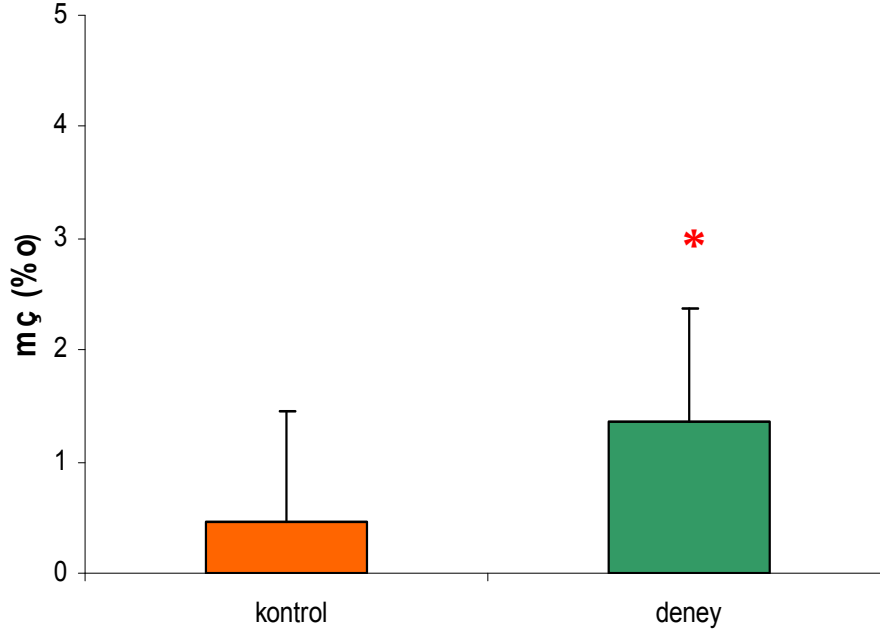
Tablo 4.3. Deney ve kontrol grubundaki bireylerin bukkal epitel hücrelerindeki mikroçekirdek sıklık ortalamalarının ($\pm$ SS) karşılaştırılması

Grup	n	Mikroçekirdek sıklığı (‰)	Minimum- Maksimum
Deney grubu ^a Toplam	46	1,37 $\pm$ 2,19	0-9
<i>Ameliyathane personeli</i> ^b	34	1,59 $\pm$ 2,44	0- 9
<i>Derlenme ünitesi personeli</i> ^c	12	0,75 $\pm$ 1,14	0 - 3
Kontrol	22	0,45 $\pm$ 1,01	0 - 4

^a p > 0.05 (kontrol ile karşılaştırıldığında) ; ^b p < 0.05 (kontrol ile karşılaştırıldığında) ^c p > 0.05 (kontrol ile karşılaştırıldığında) ^{b,c} p > 0.05 (Ameliyathane personeli ile derlenme ünitesi personeli karşılaştırıldığında)

Deney grubundaki toplam bireylerin bukkal epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı ortalamaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MÇ sıklığındaki artış 3 kat olarak bulunmasına karşın istatistiksel açıdan anlamlılığı sınırda (p=0.052) bulundu (Grafik 4.1).

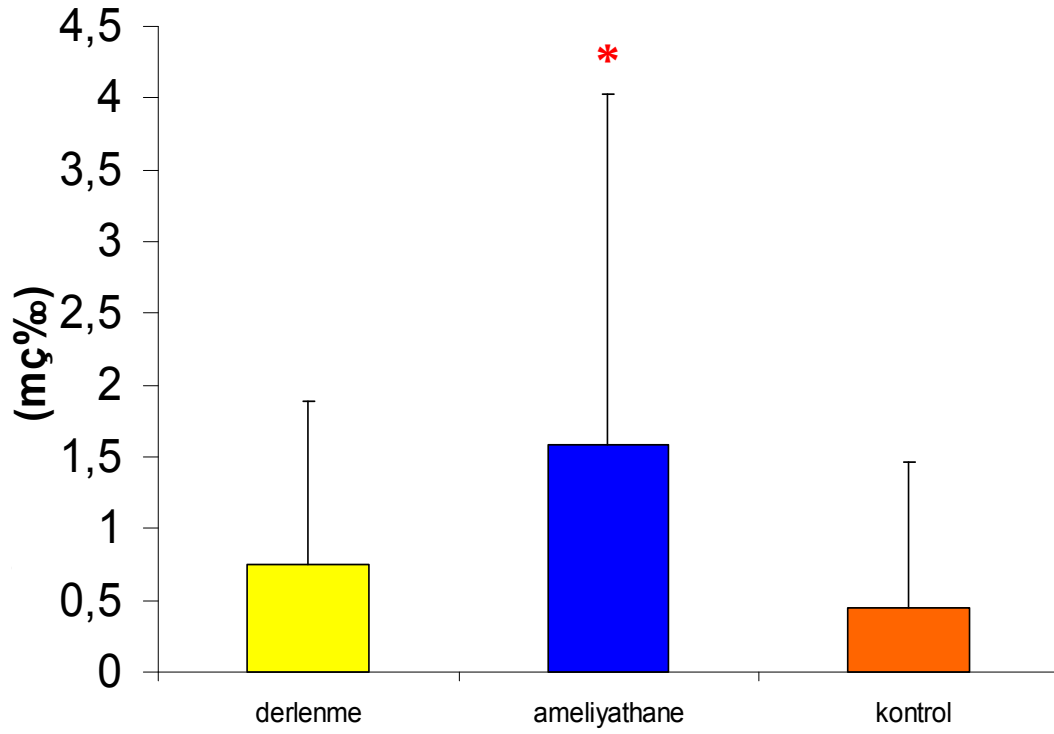
Ameliyathane personeli MÇ sıklıkları, kontrol grubu MÇ sıklıkları ile karşılaştırıldığında yaklaşık 3.5 katlık artış istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur (p=0.028; Grafik 4.2).



* $p = 0,052$; kontrole karşı

Grafik 4.1. Kontrol ve deney grubu mikroçekirdek sıklıklarının karşılaştırılması

Derlenme ünitesi personeli MÇ sıklıkları, kontrol grubu MÇ sıklıkları ile karşılaştırıldığında %67 oranında bir artış olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Ameliyathane personeli MÇ sıklıkları derlenme ünitesi personeli MÇ sıklıklarından 2 kat yüksek bulunmuştur, ancak aralarındaki fark istatistiksel açıdan önemli değildir ($p > 0.05$).



* $p < 0,05$; kontrole karşı

Grafik 4.2. Çalışma grubu mikroçekirdek sıklıkları

4.3. Ameliyathanede çalışan bireylerin bukkal epitel hücre mikroçekirdek sıklıkları

Ameliyathane personelinin yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı ve maruziyet süresi bakımından MÇ sıklıkları Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Ameliyathane personelinde yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı ve maruziyet süresine göre mikroçekirdek sıklığı ortalamalarının ($\pm$ SS) karşılaştırılması

Parametre	n	Kontrol Grubu MÇ sıklığı (‰)	n	Ameliyathane Personeli MÇ sıklığı (‰)
Yaş > 35 ≤ 35*	9 13	0,55 ± 1,33 0,38 ± 0,77	13 21	0,85 ± 1,41 2,05 ± 2,83
Cinsiyet Erkek Kadın	7 15	0,25 ± 0,70 0,57 ± 1,15	8 26	0,37 ± 0,52 1,96 ± 2,68
Sigara İçme Evet Hayır	10 12	0,50 ± 0,85 0,42 ± 1,16	17 17	0,82 ± 1,07 2,35 ± 3,14
Maruziyet süresi (yıl) ≥ 5 < 5		--	17 17	0,82 ± 1,24 2,35 ± 3,08

*p<0.05, Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Ameliyathane personelinin MÇ sıklıklarını yaş, cinsiyet, sigara içme ve maruziyet süresi gibi parametreler etkilememiştir ($p>0.05$). Ancak 35 yaş altındaki ameliyathane personeli MÇ sıklıkları kontrol grubu MÇ sıklıkları ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubu MÇ sıklıklarının da yaş, cinsiyet, sigara içme gibi parametrelerden etkilenmediği tespit edilmiştir ($p>0.05$, Tablo 4.4).

4.4. Derlenme ünitesinde çalışan bireylerin bukkal epitel hücre mikroçekirdek sıklıkları

Derlenme ünitesi personelinin yaş, cinsiyet, maruziyet süresi bakımından MÇ sıklıklarının Kontrol grubu MÇ sıklıkları ile karşılaştırılması Tablo 4.5 da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Derlenme ünitesi personelinde yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı ve maruziyet süresine göre mikroçekirdek sıklığı ortalamalarının ($\pm$ SS) karşılaştırılması

Parametre	n	Kontrol Grubu MÇ sıklığı (%)	n	Derlenme Personeli MÇ sıklığı (%)
Yaş > 35 ≤ 35	9 13	0,55 $\pm$ 1,33 0,38 $\pm$ 0,77	1 11	0,00 0,82 $\pm$ 1,17
Cinsiyet Erkek Kadın	7 15	0,25 $\pm$ 0,70 0,57 $\pm$ 1,15	1 11	0,00 0,82 $\pm$ 1,17
Sigara İçme Evet Hayır	10 12	0,50 $\pm$ 0,85 0,42 $\pm$ 1,16	4 8	1,25 $\pm$ 1,50 0,50 $\pm$ 0,93
Maruziyet süresi (yıl) ≥ 5 < 5		--	8 4	0,87 $\pm$ 1, 25 0,50 $\pm$ 1,00

Derlenme ünitesi yaş, cinsiyet, maruziyet süresi, sigara içme parametreleri bakımından kendi içinde MÇ sıklıkları karşılaştırması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Derlenme ünitesi personeli MÇ sıklıkları yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlıklarına göre Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 4.5).

4.5. Ameliyathane personelinin farklı meslek gruplarına göre bukkal epitel hücre mikroçekirdek sıklıkları

Çalışmamızda ayrıca, ameliyathane personelinin MÇ sıklıklarının farklı meslek gruplarına göre dağılımı Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Ameliyathane personeli alt meslek gruplarının ve kontrol grubundaki bireylerin bukkal epitel hücrelerindeki (%) MÇ ortalamalarının ($\pm$ SS) karşılaştırılması

Grup	n	Mikroçekirdek sıklığı (%)	Minimum- Maksimum
<i>Ameliyathane personeli</i> ^a Toplam	34	1,59 $\pm$ 2,44	0 - 9
<i>Ameliyathane Hemşiresi</i> ^b	14	1,50 $\pm$ 2,50	0 - 9
<i>Anestezi Teknisyeni</i>	7	0,00 $\pm$ 0,00	0
<i>Anestezi uzmanı</i> ^c	13	2,54 $\pm$ 2,67	0 - 9
Kontrol	22	0,45 $\pm$ 1,01	0 - 4

^{a,c} p < 0.05 (kontrol ile karşılaştırıldığında), ^b p > 0.05 (kontrol ile karşılaştırıldığında)

Tablo 4.6.' deki verilere göre, anestezi uzmanlarının MÇ sıklıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (p=0.001). Öte yandan ameliyathane hemşirelerinin MÇ sıklıkları kontrol grubundan kabaca 3 kat yüksek olmasına karşın istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Anestezi teknisyenlerinin ise MÇ sıklıkları (0.0) kontrol grubu değerleri aralığı içerisinde (0-4) yer almaktadır.

5. TARTIŞMA

Anestezik maddeler ve özellikle yeni piyasaya sürülenler (sevofluran, desfluran gibi) ile ilgili genotoksisite çalışmaları bir çok ülkede olduğu gibi ülkemizde ve halen devam etmektedir^{11,13,19}.

Bu çalışmadaki amacımız, atık anestezik gazlara potansiyel maruziyeti olan ameliyathane ve derlenme ünitelerinde çalışan sağlık personelinde, olası genotoksik hasarı değerlendirmektir. Bunun için çalışmamızda inhalasyon ile alınan kimyasallarda ilk temas yerlerinden biri olan bukkal epitel hücrelerinde mikroçekirdek testi (MÇ) uygulanmıştır.

Bukkal epitel hücrelerde MÇ testinin, mesleki maruziyet gruplarında genotoksisitenin güvenilir bir göstergesi olması ve örneklem kolaylığı nedeniyle popüler bir yöntem olarak giderek artan bir kullanımı bulunmaktadır. Günümüzde çevresel ve mesleki maruziyet, radyoterapi, kimyasal ilaçlar, vitamin takviyesi deneyleri, yaşam biçimi alışkanlıkları, kanser ve diğer hastalıklar ile ilgili genotoksisite çalışmalarında biyoizleme yöntemi olarak sıklıkla kullanılmaktadır⁵⁴.

Çalışmamızda deney (ameliyathane ve derlenme ünitesi personeli) ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ameliyathane personelindeki MÇ sıklığında anlamlı artışlar bulmamız, atık anestezik gazlara (nitroz oksit, sevofluran, desfluran) maruziyetin genotoksik etkiyi indüklediğini ortaya koymaktadır. Nitekim gerek ülkemizde ve gerekse Slovenya, Romanya, Hırvatistan ve Hindistan'da yapılan diğer çalışmalarda ölçülen Kardeş Kromatid değişimi, Comet yöntemi, Kromozomal aberasyon yöntemi ve Mikroçekirdek yöntemi diğer

genotoksisite parametrelerinde de bu sonuçları destekleyen veriler bulunmaktadır^{13,18,19,59-63}.

İsviçre’de 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada ise “The Cochrane Library”, “Medline”, “Pubmed” ve “CINAHL” gibi veri tabanlarından seçilen, anestezi gazlarının neden olduğu sağlık riskleri ve mesleki maruziyet konulu 31 çalışma incelenmiştir. Araştırmada mesleki maruziyet ve sağlık riskleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların çoğunun, ABD ve Batı Avrupa’da önerilen maruziyet seviyelerinin aşıldığı araştırma koşullarında (nitroz oksit 170 ppm, halotan veya isofluran 4 ppm) yapıldığı belirtilmektedir. İncelenen çalışmalardan sadece birinde maruziyet seviyeleri bu önerilen değerler arasında olduğu ve anestezi gazlara mesleki maruziyet ile sağlık etkileri arasındaki ilişkinin tam olarak gösterilemediği ileri sürülmektedir¹⁰.

Amerikan Anestezistler Birliği tarafından ise günümüzde yeterli derecede havası boşaltılan ve havalandırılan modern ameliyathane ortamındaki düşük seviyelerdeki maruziyetin advers sağlık etkileri ile sonuçlanması hakkında bir kanıt bulunmadığı belirtilmiştir⁴³. Ancak gelişmekte olan çoğu ülkede her ameliyathanede ve diğer bakım birimlerinde aktif bir atık gaz sistemleri bulunmamaktadır. Yeterli düzeyde havalandırma ve aktif atık gaz sistemi kullanılmadığında anestezi gaz konsantrasyonlarının yükseldiği ve özellikle buharlaşma basıncı yüksek olan NO₂’in konsantrasyonunun kısa sürede 1000 ppm’e kadar ulaştığı bilinmektedir³¹.

Pratikteki uygulamalar sırasında yüz maskesi, laringeal maske, çocuklar için yarı açık sistemlerin, kafsız endotrakeal tüplerin

kullanılması nedeniyle ortam kirliliği artmakta ve etkin atık sistemi kurulmasına rağmen, önerilen dozların üstüne çıkılması söz konusu olmaktadır. Sezen ve arkadaşlarının çalışmasında; subanestezi konsantrasyonlarda halotan ve isofluranın sıçan davranışlarını etkilediği ve karaciğerlerinde klinik önemi olmayan histopatolojik değişikliklere neden olduğu tespit edilmiştir⁶⁴.

Bu çalışmada uygun havalandırma ve aktif atık gaz sistemi olmayan ortamlarda çalışan bireylerde MÇ yöntemi ile genotoksik hasar incelenmektedir.

Literatür araştırmalarımıza göre ameliyathanede çalışan sağlık personellerinin atık anestezi gazlara maruziyetinin ölçülmesi amacıyla yapılan ve bukkal epitel hücrelerinde MÇ yönteminin uygulandığı yalnızca 2 çalışma bulunmaktadır^{61,62}. Chandrasekhar ve arkadaşları, bukkal mukozada MÇ sıklığı ameliyathane personelinde 1.03 ± 0.56 , kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (deney grubu MÇ sıklığı 1.03 ± 0.56 , kontrol grubu MÇ sıklığı 0.40 ± 0.11 , $p < 0.05$). Danulescu ve arkadaşları da 2006'da yaptıkları çalışmada ameliyathane personelinde MÇ sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (Deney grubu %9.4, Kontrol grubu %2.3, $p = 0.04$) bulunmuşlardır. Çalışma sonuçlarımız bu çalışma sonuçları ile uyumludur (ameliyathane personeli MÇ sıklığı (‰) 1.59 ± 2.44 , kontrol grubu MÇ sıklığı (‰) 0.45 ± 1.01 , $p = 0.028$).

Son 5 yılda ameliyathane personelinde atık anestezi gazlara maruziyetin biyogöstergesi olarak MÇ yönteminin kullanıldığı çalışmalardan bazı örnekler Tablo 5.1'de gösterilmiştir. Bu tablo verileri

incelendiğinde ameliyathane ortam havasında anestezi gaz konsantrasyonlarının ölçümü yapılan çalışmalarda bulunan genotoksisite sonuçları ile pozitif bir ilişki olduğu söylenebilir. Ölçülen değerler önerilen limitlerin altında ya da sınır değerlerdedir.

Bu çalışmada biyolojik örneklerin alımı esnasında havada atık gaz düzeyleri ölçülmemiştir. Bu nedenle gerçek bir doz-etki ilişkisi gösterilemese de yukarıdaki çalışmalarla karşılaştırıldığında ortamdaki atık gazların TLV'in üstünde ya da yakınında olabileceği konusunda tahminde bulunabiliriz.

Tablo 5.1. Son 5 yılda ameliyathane personelinde atık anestezi gazlarına maruziyetin biyogöstergesi olarak mikroçekirdek yönteminin kullanıldığı çalışmalardan örnekler

Çalışma	Öneklem	Yöntem	Sonuç	Ortam konsantrasyonu
Wiesner G. et al. 2008	15 Deney grubu (anestezist) 15 kontrol grubu (internist)	Lenfositlerde Kardeş Kromatid değişimi (SCE) ve Mikroçekirdek Yöntemi (MÇ)	SCE ↗ MÇ ↔	Sevofluran konsantrasyonu 0.2 ppm ölçülmüş.
Rozgaj R. et al. 2007	50 Deney grubu (26 anestezist, 13 anestezisi teknikeri, 11 ameliyathane hemşiresi) 50 Kontrol	Lenfositlerde Comet yöntemi ve Mikroçekirdek Yöntemi	Kuyruk momenti ↗ (Teknisyenlerde) MÇ ↗	Ortam ölçümü yapılmamış.
Danulescu E. et al. 2006	128 Sağlık personeli (33 anestezist ve cerrah) 87 Kontrol	Bukkal epitel hücrelerde Mikroçekirdek testi ve Oksidatif stres göstergeleri ölçümü Superoksit dismutaz (SOD) Thiobarbitik Asit Reaktif Maddesi(TBARS) Periferik lenfositlerde NK hücre yüzdesi ölçümü	MÇ ↗ SOD aktivitesi ↗ TBARS serum seviyesi ↗ NK ↔	Halotan, Enfluran ve Isofluran konsantrasyonları TLV altında ancak TLV 'ye yakın olarak ölçülmüş.
Chandrasekhar M. et al. 2006	45 Deney Grubu (20 kadın- 25 erkek) 7 anestezist, 12 cerrah, 15 hemşire, 11 teknisyen. 45 Kontrol grubu (20 kadın- 25 erkek)	Periferik kan lenfositlerinde COMET, ve Kromozomal aberasyon yöntemi (CA) Bukkal epitel hücrelerde Mikroçekirdek testi.	Kuyruk uzunluğu ↗ CA ↗ MÇ ↗	Ortam ölçümü yapılmamış.
Bilban M. et al. 2005	Grup A (153 kadın) anestezi bölümünde Çalışanlar Grup R (197 kadın) Radyolojist Grup S (kontrol)	Lenfositlerde CA, SCE, ve Mikroçekirdek testleri not: havadaki Isofluran, halotan ve nitrik oksit miktarı IR spektrofotometre ile ölçülmüş.	CA, SCE ↗ MÇ ↗	1. havalandırma sonrası NO ₂ ve Isofluran konsantrasyonları < PEL 2. havalandırma olmadan Isofluran PEL 'den 3-4 kat fazla, 3. 4 ameliyattan 45 dakika sonra Halotan konsantrasyonu uygun limitler arasında ölçülmüş.

Derlenme ünitelerinde çalışan hemşireler sürekli periyotlarla hastalarla yakın temasta bulundukları zamanlarda hastalar tarafından nefes ile dışarı verilen uçucu anesteziğe maruz kalmaktadırlar ⁶⁵.

Nitroz oksit ve uçucu anesteziğin (desfluran ve sevofluran) eser konsantrasyonlarına uzun süreli maruziyet ameliyathane personelinde olduğu gibi derlenme ünitelerinde çalışan personelin sağlığı üzerinde de advers etkilere neden olmaktadır. Birçok ülkede yerel halk sağlığı merkezleri tarafından Nitroz oksitin muhtemel advers sağlık etkileri sebebiyle hangi konsantrasyonda olursa olsun hamile çalışanlar için riskli olduğu bildirilmektedir ³⁷.

Derlenme ünitelerinin çoğunda aktif atık gaz sistemleri bulunmamaktadır. Bu da maruziyet seviyelerinin artmasına neden olmaktadır. Birkaç çalışmada, derlenme ünitelerindeki atık anesteziğin gaz seviyelerinin, ameliyathaneler ve yoğun bakım gibi diğer cerrahi sonrası bakım birimlerindeki seviyelerden yüksek (NIOSH standartları üzerinde) olduğu gösterilmiştir ⁶⁶⁻⁷⁰. Ayrıca eser konsantrasyonlarda halotanın da hemşirelerin nefesinde ve toplardamarlarında bulunduğu gösterilmiştir ^{69,71}. Gazi Üniversitesi'nde Karabıyık ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir ön çalışma sonuçlarına göre ameliyathanelerde N₂O ölçüm değerleri KBB ve Pediatrik cerrahi de NIOSH değerlerinden yüksek olduğu koridor ve derlenme birimlerinde daha önerilen değerlerin altında olduğu, İzofluran ölçüm değerleri ise tüm birimlerde önerilen değerlerin altında bulunmuştur ⁷².

Bununla birlikte etkin atık gaz süpürücü sistemleri olan derlenme ünitelerinde de nitroz oksit ölçümleri yapıldığında NIOSH

tarafından önerilen limitlerin altında maruziyet seviyelerinin olduğu gösterilmiştir⁷³.

Bizim çalışmamızda mikroçekirdek yöntemi ile genotoksik hasarı incelediğimiz bireyler uygun havalandırma ve aktif atık gaz sistemi olmayan derlenme ünitelerinde çalışan personellerdi. Bu sebeble ortam havasındaki muhtemel atık gaz konsantrasyonlarının önerilen maruziyet seviyelerinden yüksek olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak derlenme ünitesindeki anestezi gazlarının maruziyet düzeylerini ölçemememiz bu çalışmanın zayıf kalan yönlerinden biridir.

Araştırma sonuçlarımıza göre literatürde derlenme ünitesinde çalışanlar ile ilgili genotoksisite çalışmaları az sayıdadır ve Türkiye’de bu gruptaki sağlık personelinin atık anestezi gazlarına maruziyetin bukkal epitel hücrelerde mikroçekirdek yöntemi ile araştırılması ile ilgili bir genotoksisite çalışması bulunmamaktadır.

Bu çalışmamızda derlenme ünitesi personelinde (n=12) MÇ sıklığında kontrol grubuna (n=22) göre artış olmasına rağmen fark anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç derlenme ünitelerindeki atık gaz konsantrasyonunun daha az olmasından ya da derlenme personeli sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Ancak derlenme ortam havasında anestezi gaz konsantrasyonlarının ölçümü ve personel sayısının artırılması ile sonuçların doğrulanması sağlanabilir.

Yaşam biçimi alışkanlıkları ve çeşitli hastalıklar sonucu oluşan maruziyetin, bukkal epitel hücrelerinde mikroçekirdek sıklığının

artmasına neden olduğu birçok araştırmada g sterilmiřtir⁵³. Bu  alışmamızda bukkal mukozada M  sıklığını etkileyen faktörler arasında yer alan sigara içme alışkanlığı, maruziyet süresi, alkol tüketimi bakımından kontrol ile ameliyathane ve derlenme ünitelerindeki bireylerin benzer olması nedeniyle çalışmamızda üç grupta da sigara kullanımı, cinsiyet, maruziyet sürelerinin M  sıklığını etkilemediği gözlenmiştir.

Bireylerin sigara içme alışkanlığına göre bukkal mukoza epitel hücrelerindeki mikroçekirdek sıklığı arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Ayrıca, yaş, cinsiyet, vücut-kütle indeksi ve maruziyet süresi parametrelerine göre de her grup kendi içinde M  sıklıkları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Bununla birlikte 35 yaş ve altındaki ameliyathane personeli ($n= 21$) M  sıklıkları 35 yaş ve altı kontrol grubu ($n=13$) M  sıklıkları ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bu sonuç belki de genç bireylerin atık anestezi  gazlara maruziyette daha hassas olduklarını d ş nd rebilir. Ancak  alışma grubu sayısı arttırılarak daha net sonuçlar ortaya konulabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışma grubumuzda, maksimum genotoksisite, ameliyathane personeline tespit edilmiştir. Derlenme  nitesi personeline  l  len M  sıklığı ise kontrol grubu M  sıklığından yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç ameliyathane personeli ile derlenme  nitesi personeline genotoksik maruziyet seviyelerinin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte aktif bir atık gaz süpürücü sistemleri olmayan derlenme ünitelerinde de

atık anestezi gaz karışımlarına genotoksik maruziyet riski olabileceğine dikkat çekilmektedir.

Çalışmamızda, ameliyathane personeli MÇ sıklıkları alt meslek gruplarına göre incelendiğinde en fazla maruziyetin anestezi uzmanları için olduğunu ve ameliyathane hemşirelerinin maruziyetinin daha az olduğu görülmektedir (Tablo 4.6). Chandrasekhar ve arkadaşlarının 2006’ da yaptıkları çalışmada MÇ sıklığı ve Comet testi sonuçlarına göre anestezi uzmanlarında, anestezi teknisyenleri, hemşire ve cerrahlardan daha fazla maruziyet olduğu bulunmuş ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamıştır⁶². Bununla birlikte Rozgaj ve arkadaşlarının 2007’de yaptıkları diğer bir araştırma sonuçlarına göre ise ameliyathane personeline lenfosit MÇ sıklıkları en fazla sıklıkta hemşirelerde bulunmuş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlılık bulunmuştur⁶⁰. Çalışmalardaki farklı sonuçların ameliyathanelerdeki farklı çalışma saatleri, ameliyat sırasında atık anestezi gazlarına maruziyet süresindeki farklılıklar, kullanılan koruyucu önlemler nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.

Sevoflurana mesleki maruziyet ile ilgili yapılan Wiesner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 0,2 ppm ölçülen maruziyet seviyesinde çalışma grubunda kardeş kromatid değişimi sıklığı anlamlı olarak kontrol grubu sonuçlarından yüksek bulunmuştur. Lenfositlerde mikroçekirdek yöntemi sonuçlarının deney ve kontrol grubu karşılaştırmasında ise fark anlamsız bulunmuştur¹³. İki yöntem arasındaki bu sonuç genotoksisite düzeyindeki farklılıklar olduğunu göstermektedir. Genotoksisite düzeylerindeki farklılıklar ortam atık konsantrasyon düzeyleri, yetersiz koruyucu önlemler, kişisel farklılıklar, davranışsal stres gibi bir çok nedenden ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte Wiesner’in çalışma

sonuçlarına göre düşük seviyelerde sevoflurana maruziyette genotoksisite göstergesi olarak kardeş kromatid değişimi yönteminin daha hassas bir yöntem olduğu söylenebilir.

Son yıllarda yapılan atık anestezi gazlara mesleki maruziyet ile ilgili çalışmalarda mikroçekirdek yöntemi; Comet yöntemi, kardeş kromatid değişimi testleri gibi diğer genotoksik ölçüm yöntemleri ile beraber çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda bukkal epitel hücrelerde MÇ yöntemi sonuçları ile diğer genotoksik test sonuçlarının çoğu zaman benzer yönde olması, bukkal hücreler MÇ yöntemi ile de atık anestezi gazlara maruziyetin genotoksisitesinin ölçülebileceğini ortaya koymaktadır.

Öte yandan insan lenfositlerinde mikroçekirdek sıklığında artış kanser riskinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir¹⁵. Bukkal hücreler için de bu yönde validasyon çalışmaları yapılmaktadır⁵⁴. Bu çalışmadaki bireylerden alınan kan örneklerinde MÇ sıklığının incelemesine yönelik diğer bir çalışmada daha sonra bu iki dokunun karşılaştırmalı olarak incelenmesi planlanmıştır. Çalışmamız bu yönden de önem taşımaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Devam etmekte olan genotoksisite çalışmalarının çoğunda olduğu gibi bu çalışma sonuçlarına göre, anestezi madde karışımlarına mesleki olarak maruz kalan bireylerde kromozomal hasar düzeyinin indüklendiği bukkal epitel hücrelerinde mikroçekirdek yöntemi ile ortaya konmuştur.

Bu çalışmanın sonucu ameliyathanelerin yanı sıra derlenme ünitelerinde de atık anestezi gazlara maruziyet riskinin mevcut olabileceğini göstermektedir.

Atık gaz süpürücü sistem ve havalandırma sistemleri sıklıkla kontrol edilmesi ve yeterli havalandırmanın sağlanması gerekmektedir. Tüm bunlara ilave olarak ameliyathane ve derlenme ünitesi ortam havasında atık anestezi gazları ölçümü yapılarak, Maruziyet seviyeleri NIOSH tarafından belirlenen seviyelerin altında tutulmalıdır. Ayrıca personelin periyodik olarak genel sağlık kontrolleri yapılmalı ve tüm koruyucu önlemleri aldıklarından emin olunmalıdır.

Tüm bunlara ilave olarak eser miktarda inhalasyon anesteziplerinin DNA üzerindeki advers etkileri ve muhtemel teratojenik etkilerinin de izlenmesi gerekmektedir.

7. ÖZET

Ameliyathane ve Derlenme Ünitesi Personelinde Anestezik Gazlara Maruziyetin Bukkal Mikroçekirdek Yöntemi ile İncelenmesi

Günümüzde anestezik maddeler sadece cerrahi ağrıyı ortadan kaldırmanın yanısıra, ağrı tedavisi, yoğun bakım, reanimasyon üniteleri ve derlenme üniteleri gibi ameliyathane dışı uygulamalarda da sıklıkla kullanılmaktadır. Ameliyathane ve derlenme ünitelerinde çalışan sağlık personeli de uygun havalandırma sistemi olmayan koşullarda çalıştığında bu anestezik gazlara uzun süre maruz kalmaktadır.

Bu çalışmaya Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde inhalasyon anestezisinde yaygın olarak kullanılan Nitroz Oksit, Desfluran, Sevofluran gibi atık anestezi gazlarına potansiyel maruziyeti olduğu düşünülen ve yaş ortalaması $32,88 \pm 6.05$ olan 34 (26 kadın, 8 erkek) ameliyathane personeli ile derlenme ünitelerinde çalışan ve yaş ortalaması $31,08 \pm 4.29$ olan 12 (11 kadın, 1 erkek) sağlık personeli dahil edildi. Kontrol grubu olarak da aynı hastanede fakat farklı birimlerde çalışan ve benzer yaş grubundan 22 sağlık personeli ile çalışıldı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin bukkal epitel örnekleri alındı ve Mikroçekirdek yöntemi uygulandı. Ameliyathane personeli MÇ sıklıkları ile Kontrol grubu MÇ sıklıkları karşılaştırıldığında istatistiksel fark anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Derlenme ve Kontrol grubu Mikroçekirdek sıklıkları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı

bir fark gözlenmedi (Kontrol MÇ sıklığı $0,45 \pm 1,01$; Derlenme MÇ sıklığı $0,75 \pm 1,14$, $p>0.05$).

35 yaş altı Kontrol grubu MÇ sıklıkları ile 35 yaş altı Ameliyathane personeli MÇ sıklıkları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca, yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı ve maruziyet süresi parametrelerine göre her grup kendi içinde MÇ sıklıkları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar, atık anestezi gazlar karışımına (nitroz oksit, sevofluran ve desfluran) mesleki maruziyetin ameliyathane ve derlenme ünitesi personeline kromozomal hasar seviyesinde artışa sebep olduğunu bukkal mikroçekirdek yöntemi ile gösterilmektedir. Ancak atık anestezi gazlarına kronik maruziyetin etkilerinin daha belirgin şekilde ortaya çıkarılabilmesi için daha detaylı ve kapsamlı çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Atık anestezik gazlar, ameliyathane ve derlenme ünitesi çalışanları, mikroçekirdek testi, bukkal epitel hücreleri.

8. SUMMARY

An examination of exposure to anesthetic gases at operating room and recovery unit personnel by buccal micronuclei method

Nowadays besides of only removing surgical pain, the anesthetic materials are often used out-of operating room implementations like pain management, intensive care, reanimation units and recovery units. The personnel who worked in operating room and recovery units, if they work in a condition that there is not any appropriate ventilating system, they also are exposed to these anesthetic gases a long time.

To this study included of High Expertise Training and Research Hospital 34 (26 women, 8 men) operating room personnel with a $32,88 \pm 6.05$ average of age who thought that they have potential to be exposed to waste anesthetic gases, which used widespreadly during inhalation anesthesia like Nitrous oxide, Desfluran and Sevofluran, and 12 health personnel (11 women, 1 man) who work in recovery units with a $31,08 \pm 4.29$ average of age. As a control group also we collaborated with 22 health personnel who work in the same hospital but in different units and at similar age groups.

All persons who participated to the study, of their buccal epithelial samples were taken and the micronuclei method was implemented. When compared the MN frequencies of operating room and control group, the statistical difference meaningfully was founded high ($p=0.33$). When compared as for the MN frequencies of Recovery and Control groups, then it was not observed a meaningfully difference. (MN

frequency of control $0,45 \pm 1,01$; MN frequency of recovery $0,75 \pm 1,14$, $p>0.05$). The MN frequencies of control group when they compared by age with the MN frequencies of Operating room personnel, then the difference was founded statistically meaningful ($p= 0,028$). Also the age, sex, smoking status and duration of exposure parameters when they compared separately in every group with the MN frequencies, then was not observed statistically meaningful a difference ($p>0.05$).

In conclusion, our results suggest that occupational exposure to the mixture of anesthetic gases (nitrous oxide, sevoflurane and desflurane) induce increases in the level of chromosomal damage in operating room and recovery unit personnel by buccal micronuclei method. However, to reveal the effects of chronic exposure to anesthetic gases, it is needed to support it with making more detailed and comprehensive studies.

Keywords: Waste anesthetic gases, operating room and recovery unit personel, micronuclei test, buccal epithelial cells

9. KAYNAKLAR

1. International Labour Organization: Terms of Employment and Working Conditions in Health Sector Reforms, Geneva, ILO,1998.
2. Burgaz S, Türkiye’de Sağlık Çalışanlarının Mesleki Riskleri-Kimyasal Tehlikeler, Sağlık ve Toplum, 14(1),16-25, 2004.
3. Healthcare Facilities [online] 2008 [cited 2009 18 Feb]. Available from: URL:
<http://osha.gov/SLTC/healthcarefacilities/index.html>
4. SES Genel Merkezi Araştırma Yayınları Dizisi-I: Türkiye’de sağlık çalışanlarının bibliyografyası (1985-2001). Ö.Özkan(Ed.), Panajans, Ankara, 205 sayfa, 2003.
5. Health Hazard Evaluations [online] 2008 [cited 2009 18 Feb]. Available from: URL:
<http://www.cdc.gov/niosh/healthpg.html>
6. OSHA, (2000) Anaesthetic gases: guidelines for workplace exposure. Occupational safety and health administration. Directorate for Technical support. Office of Science and Technical Assessment. Government Printing Office. Washington, DC.
7. Sessler DI, Badgwell JM. Exposure of postoperative nurses to exhaled anesthetic gases, Anesthesia and Analgesia, 87(5): 1083-88,1998.
8. Krenzischek DA, Schaefer J, Nolan M, Bukowski J, Twilley M, Bernacki E, Dorman T, et al. Phase I collaborative pilot study: Waste anesthetic gas levels in the PACU. J Perianesth Nurs. 17(4):227-39, 2002.

9. Byhahn C, Wilke HJ, Westphal K, et al. Occupational exposure to volatile anaesthetics, *CNS Drugs*, 15(3):197–215,2001.
10. Nilsson R, Björdal C, Andersson M, Björdal J, Nyberg A, Welin B, Willman A, et al. Health risks and occupational exposure to volatile anaesthetics a review with a systematic approach. *J Clin Nurs*. 14(2):173–86, 2005.
11. Fodale V, Mondello S, Aloisi C, Schifilliti D, Santamaria L. Genotoxic effects of anaesthetic agents. *Expert Opin Drug Saf*. ,7(4): 447- 58, 2008.
12. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (1987) Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, Supplement 7, IARC, Lyon, France.
13. Wiesner G, Schiewe-Langgartner F, Lindner R, Gruber M. Increased formation of sister chromatid exchanges, but not of micronuclei, in anaesthetists exposed to low levels of sevoflurane, *Anaesthesia*, 63(8):861-4, 2008.
14. Chandrasekhar M, Rekhadevi PV, Sailaja N, Rahman MF, Reddy J P, Mahboob M, Grover P. Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic gases, *Mutagenesis* 21(4) :249–254, 2006.
15. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, Kirsch-Volders M, Zeiger E, et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis*, 28 (3): 625–631, 2007.

16. Karabıyık L, Şardaş S, Polat U, Kocabaş NA, Karakaya AE. Comparison of genotoxicity of sevoflurane and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay. *Mutation Res.* 492: 99–107, 2001.
17. Şardaş S, Aygün N, Gamlı M, Unal Y, Unal N, Berk N, Karakaya AE. Use of alkaline comet assay (single cell gel electrophoresis technique) to detect DNA damages in lymphocytes of operating room personnel occupationally exposed to anaesthetic gases *Mutation Res.* 418, 93–100, 1998.
18. Eroglu A, Celep F, Erciyes N. A Comparison of Sister Chromatid Exchanges in Lymphocytes of Anesthesiologists to Nonanesthesiologists in the Same Hospital. *Anesth Analg* 2006;102:1573–7)
19. Baysal Z, Cengiz M, Ozgonul A, Çakır M, Çelik H, Koçyiğit A. Oxidative status and DNA damage in operating room personnel, *Clin Biochem.* 2009;42: 189–193.
20. Stich HF, San RH and Rosin MP. Adaptation of the DNA-repair and micronucleus tests to human cell suspensions and exfoliated cells, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 407: 93–105, 1983.
21. Majer BJ, Laky B, Knasmuller S and Kassie F. Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials, *Mutation Res.* 489: 147–172, 2001.
22. Burgaz S, İşcan A, Büyükbingöl ZK, Bozkurt A, Karakaya AE. Evaluation of micronuclei in exfoliated urothelial cells and urinary thioether excretion of smokers. *Mutation Res.*, 335:163-169, 1995.

23. Burgaz S, Erdem O, Çakmak G, Erdem N, Karakaya A, Karakaya A.E. Cytogenetic analysis of buccal cells from shoe-workers, pathology and anatomy laboratory workers. *Biomarkers*, 7(2),151-161,2002.
24. Burgaz S. Karahalil B,Bayrak P, Taşkın L, Yavuzaslan F, Bökesoy I, Anzion R.B.M, Bos R.P, Platin N. Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. *Mutation Res.* 439: 97-104 ,1999.
25. Burgaz S, Demircigil G.Ç, Yilmazer M, Ertaş N, Kemaloğlu Y, Burgaz Y. Assessment of cytogenetic damage in lymphocytes and in exfoliated nasal cells of dental laboratory technicians exposed to chromium, cobalt, and nickel, *Mutation Res.* 512(1-2), 47-56, 2002.
26. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. Tunulay M, Cuhruk H (Çev) 4. Basım, Ankara, The McGraw-Hill Companies, 2008; 164–173.
27. Dogru K, Genel Anestezi [cited 2009 04 May]. Available from: URL : http://tip.erciyes.edu.tr/Ders_Notlari/Cerrahi_Tip/Anesteziyoloji/Kudret_Dogru/Genel%20Anestezi.pdf
28. Genel Anestezik İlaçlar [cited 2009 02 March]. Available from: URL : web.inonu.edu.tr/~eolmez/genelanestezikler.doc
29. Anesthetic Gases: Guidelines for Workplace Exposures. [online] 2009. [cited 2009 18 July]. Available from: URL : www.osha.gov/dts/osta/anestheticgases/index.html

30. Şardan ÇY, Ameliyathanenin Yapılanması Nasıl Olmalıdır? 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi - 2005. [online] 2006. [cited 2009 18 July]. Available from: URL :
www.das.org.tr/dosya/kongre/kong2005/2-05.pdf
31. İzdeş S, Kronik Olarak Atık Atestezik Gazlara Maruz Kalan Anestezi Personelinde Glutation, Total Antioksidan Düzeylerinin DNA Hasarı ile İlişkisinin Araştırılması. Doktora Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
32. OSHA [online] 2005 [cited 2009 May 15] Available from: URL:
[http:// www.oshasl.gov/dts/osta/anestheticgases/anesthetic-gases.html](http://www.oshasl.gov/dts/osta/anestheticgases/anesthetic-gases.html)
33. Krenzichek DA, Schaefer J, Nolan M, Bukowski J, Twilley M, et al. Phase I Collaborative Pilot Study: Waste Anesthetic Gas Levels in the PACU. J Perianesth. Nurs. Vol 17, No 4 (August), 2002: pp 227-239.
34. Karabıyık L. Desfluranın Genotoksik Etkisinin Alkali Comet Yöntemiyle İnsan Lenfositlerinde İncelenmesi ve Tavşan Lenfositlerinde Sevofluran ile Karşılaştırılması, Doktora Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
35. NIOSH: Request for Assistance in Controlling Exposures to Nitrous Oxide During Anesthetic Administration. [online] 1994 [cited 2008 May 10] Available from: URL:
<http://www.cdc.gov/niosh/noxidalr.html>
36. Brodsky JB, Maze M. Injury to the Anesthetist, Anesthesia and Perioperative Complications, 572, 1992.

37. Bueck M, Westphal K, Lischke V, Eiden U, Byhahn C, et al. Occupational Exposure of Anesthesia of Post Anesthesia Care Unit and Intensive Care Unit Staff to Nitrous Oxide and Volatile Anesthetics, *Anesthesiology* 2001; 95:A1081
38. Martin JL, Njoku DB. Metabolism and Toxicity of Modern Inhaled Anesthetics. *Miller's Anesthesia*, Editör: Miller R.D. s.256-263
39. Ratson NZ, Ornoy A, Pardo A, Rachel M, Hatcah M. Developmental evaluation of children born to mothers occupationally exposed to waste anesthetic gases; *Brith. Defects Res. Part A. Clin. Mol. Teratol.*, 2004 Jul; 70 (7):476-482.
40. Yeni E, Erel Ö, Ünal D, Verit A, Çiftçi H, Kılıç IH, Anestezi Çalışanlarında Semen Analizi Parametreleri ve Seminal Plazma Oksidatif Stres Arası İlişki. *Türk Üroloji Dergisi* 2004; 30(1): 58-62.
41. Morgan GE, Mikhail SM. Clinical Pharmacology Inhalational Anesthetics, in 'Clinical Anesthesiology', Third edition, Stanford, Connecticut: Apleton&Lange, 2002. p: 127-150.
42. McGregor DG, Senjem DH. Mazze RI. Trace Nitrous Oxide Levels in the Postanesthesia Care Unit. *Anesth Analg* 1999;89:472-5.
43. Polk SL, Katz JD, Berry AJ, McGregor DG, et al. Does Inhaled Ambient Fentanyl Enhance the Susceptibility of Anesthesiologists to Addiction? *ASA Newsletter* [online] 2007 [cited 2009 June 08] Available from: URL:
http://www.asahq.org/Newsletters/2007/02-07/polK02_07.html

44. Anesthetic Gas Reclamation LLC, Moving towards a cleaner future. [online] 2006 [cited 2008 02 March]. Available from: URL : www.gasrecycler.com/Information.html
45. Mukul EÖ. Desfluran ve Sevofluran ile Uygulanan Düşük Akımlı Anestezinin Derlenme Üzerine Etkilerinin Araştırılması. [online] 2007 [cited 2008 June 20] Available from: URL: www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/.../dr_omer_ercument_mukul.pdf
46. Malan TP, DiNardo JA et al. Cardiovascular Effects Of Sevoflurane Compared With Those Of Isoflurane In Volunteers. *Anesthesiology*, 83:918,1995.
47. Ebert TJ, Muzi M et al. The Neurocirculatory Responses To Sevoflurane Anesthesia In Humans: A Comparison To Desflurane. *Anesthesiology*, 83:88-95,1995.
48. Eger EI. Desflurane, An Overview Of Its Properties. *Clinical Drug Appraisal*.1993;3:87-91.
49. Yasuda N, Lockart SH, Eger EI. II. Comparison Of Kinetics Of Sevoflurane And Isoflurane In Humans, *Anesth. Analg.* 72:311-324, 1991.
50. Baden JM, Rice SA. Metabolism and Toxicity. *Anesthesia*, (ed) Miller, R.D. 3rd. Edition, Churchill Livingstone Inc. New York, 1990, 135-170.
51. Coşkun E. Baş-Boyun Kanserli Hastalarda Bazal ve Radyasyonla İndüklenmiş DNA Hasarının Mikroçekirdek Yöntemi ile Araştırılması, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2005.

52. Coşkun M, Coşkun M. Biological dosimeter and related developments. Cerrahpaşa J Med 2003; 34: 207-218.
53. Tecimer B. Krom ve Nikel Metaline Maruz Kalan Kaynak İşçilerinin Bukkal Epitelyum Hücrelerinde Genotoksik Etkilerin Araştırılması, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 1997.
54. Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, Fenech M, The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps MUTREV-7892; p: 16
55. Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, et al. Buccal Micronucleus Cytome Assay, Nature Protocols, Vol.1, No.1, 2009.
56. Rosin MP. The use of the Micronukleus Test on Exfoliated Cells to Identify Anti-Clastogenic Action in Humans: A Biological Marker for the Efficacy of Chemopreventive Agents, Mutat. Res. 267, 265-276 (1992).
57. Sarto F, Finotto, S, Giacomelli L, Mazzetti D, Tomanin R, Levin AG, The micronucleus assay in exfoliated cells of the human buccal mucosa. Mutagenesis 1987;2:11-17.
58. Tolbert PE, Shy CM, Allen JW, Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development, Mutation Res.,271, 69-77,1992.
59. Thomas P, Hecker J, Faunt J, Fenech M. Buccal micronucleus cytome biomarkers may be associated with Alzheimer's disease, Mutagenesis vol. 22 no. 6 pp. 371–379, 2007.

60. Rozgaj R, Kasuba V, Brozovic G, Jazbec A, Genotoxic effects of anaesthetics in operating theatre personel evaluated by the comet assay and micronucleus test, *Int. J. Hyg. Environ. Health* (2007)
61. Danulescu E, Ghitescu M, Constantinescu D, Cozmei C, Havarneanu D, Gradinariu F, Alexandrescu I, Cazuc V, Ivanovici D, Danulescu R, Potential Health Effects Within Occupational Exposure to Anesthetics of Health Care Workers, *Journal of Preventive Medicine* 2006; 14 (3-4):17-25
62. Chandrasekhar M, Rekhadevi PV, Sailaja N, Rahman MF, Reddy J P, Mahboob M and Paramjit Grover. Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic gases, *Mutagenesis* 21(4) :249–254, 2006.
63. Bilban M, Bilban C J, Ogrinc D. Cytogenetic tests performed on operating room personel (the use of anaesthetic gases) *Int Arch Occup Environ Health* (2005) 78: 60–64.
64. Sezen G, Demiraran Y, Kocaman B, Aksoy KA, Subanestezik Konsantrasyonlarda Solutulan Desfluran ve Sevofluranın Sıçanlarda; Karaciğer ve Böbrek Toksisitesi ile Davranışları Üzerine Etkileri *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2007; 35(2):83-89.
65. Cope KA, Merrit WT, Krenzichek DA, Schafer J, Bukowski J, Foster M, Bernacki E, Dorman T, Risby T, Phase II Collaborative Pilot Study: Preliminary Analysis of Central Neural Effects From Exposure to Volatile Anesthetics in PACU. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, Vol 17, No 4 (August), 2002: pp 240-250.

66. Allen A, Badgwell JM. The post anesthesia care unit: Unique contribution, unique risk. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, (1996). 11 (4), 248-258.
67. Moore BL, Wehmeyer MS, Walton SB, Badgwell JM. Exhaled N₂O from PACU patients may produce ambient concentrations exceeding NIOSH standards one hour after surgery. *American Society of Anesthesiologists Abstracts*, (1996).V85 (3A), A427.
68. Nikki P, Pfaffli P, Ahlman K, Ralli R. Chronic exposure to anesthetic gases in the operating theatre and recovery room. *Annals of Clinical Research*, (1972). 4, 266 - 272.
69. Pfaffli P, Nikki P, Ahlman, K. Concentrations of anaesthetic gases in recovery rooms. *British Journal of Anaesthesia*, 1972, 44, 230.
70. Wehmeyer MS, Moore BL, Walton SB, Badgwell JM. Exhaled isoflurane from PACU patients may produce ambient concentrations exceeding NIOSH standards one hour after surgery. *American Society of Anesthesiologists Abstracts*, 1996, V85 (3A), A361.
71. Nayebyzadeh A, Exposure to Exhaled Nitrous Oxide in Hospitals Post-Anesthesia Care Units, *Industrial Health* 2007,45,334-337.
72. Karabıyık L, Ozdemir S, Sardas S, Oztok U, Karadenizli Y. Risk Assessment in the Operating Room. 12 th World Congress of Anaesthesiologists, June 4-9, 2000, Montreal Canada, Abstract Book, p: 78
73. McGregor DG, Senjem DH, Mazze RI. Trace Nitrous Oxide Levels in the Postanesthesia Care Unit. *Anesth Analg* 1999;89:472–5.

10. EKLER



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Sağlık İşletmesi



Sayı :B.10.4.İSM.4.06.00.15-PER.ŞB.722.04
Konu :EPK Kararı

17/04/2007

01.05.2007 4358

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ ŞEFLİĞİNE

İlgi: 04.04.2007 tarihli yazınız.

Kliniğiniz Uzmanı Dr.Seyhan YAĞAR'ın ilgi yazınızda belirtilen (Ameliyathane ve anestezi derlenme ünitesinde anestezik gazlara maruz kalan personelde genetik hasarın karşılaştırılması) konulu araştırma projesi Eğitim Plan ve Koordinasyon Kurulumuzun 17.04.2007 tarihli ve 192 sayılı toplantısında görüşülmüş olup, araştırma projesinin yürütülmesinin uygun olduğuna karar verilmiştir.
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr.Mustafa PAÇ
Baştabip

27.4/2007 Mem. : M.KARTAL
.../.../2007 Şef : Z.POLAT
.../.../2007 İşl.Md.Yrd. : Uzm.S.BENER
.../.../2007 İşl.Md. : C.DEMİRDAŞ

Koordine:

.../.../2007 Başhek.Yrd. : Uzm.Dr.S.ŞEN

Kızılay Sokak No:4 06100 Sıhhiye/ANKARA
Telefon : (0312) 306 10 12
e-posta : personel@tyih.gov.tr
TYİH-FRM-TKY-018/12.12.2006/01

Belge Geçer : (0312) 312 41 20
Elektronik Ağ : www.tyih.gov.tr

Bilgi için: Personel ve Evrak Birimi
Pers.Şefi Zikri POLAT

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bilgisi ve desteği ile çalışmalarına yön veren, yakınlığı ve ilgisini her zaman hissettiğim, çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Sema BURGAZ'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgilerinden faydalandığım hocalarım sayın Prof Dr. Ali Esat KARAKAYA'ya, sayın Prof. Dr. İsmet ÇOK'a ve sayın Prof Dr. Bensu KARAHALİL'e,

Çalışmam ve deneylerim süresince her zaman yardımlarını esirgemeyen hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Gonca ÇAKMAK DEMİRCİGİL'e, Çalışma grubunun oluşturulması ve numunelerin alınmasında ve her zaman yardımlarını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Seyhan YAĞAR'a,

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi her konuda en büyük desteği sağlamış olan değerli annem Elmas ERAYDIN, babam Haluk ERAYDIN ve abim Semih ERAYDIN'a, ayrıca çalışmalarım süresince yanımda olan arkadaşım Uzm. Ecz. Selen POLAT'a,

Bu çalışmaya gönüllü olarak katılan tüm sağlık çalışanlarına,

En içten duygularımla teşekkürlerimi sunuyorum.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve soyadı : Deren Eraydın
Ünvanı : Biyolog/
Kalite Asistanı
Doğum yeri, tarihi : Marmaris, 25 Mart 1982
Yabancı dili : İngilizce
Medeni hali : Bekar
İş adresi : Sofra Grup Ankara Bölge
Direktörlüğü Dikmen Cad.
Tezel sok 2/7
Yukarı Ayrancı/ANKARA
Ev adresi : Fatih cad. Baldıran Sok. Ufuk
Apt. 12/5 Keçiören/ Ankara
Telefon : (iş) 0312 426 41 14
: (ev) 0312 380 48 74
: (cep) 0505 476 16 06
e-posta : dereneraydin@gmail.com
deren.eraaydin@sofragrup.com
Eğitim:
1987-1992 : İlköğrenim
Atatürk İlkokulu, Marmaris
1992-1995 : Kenan Evren İlköğretim Okulu,
Marmaris
1995-1999 : Sabancı Lisesi, Marmaris
2000-2005 : Pamukkale Üniversitesi Fen
Edebiyat Fakültesi Biyoloji
Bölümü, Denizli
2006- : Gazi Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi Farmasötik Toksikoloji
Anabilim Dalı, Ankara.