

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

PEDİYATRİK CERRAHİ AMELİYATHANE
ÇALIŞANLARINDA GENOTOKSİK ETKİNİN
MİKRO ÇEKİRDEK YÖNTEMİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. NESLİHAN USLU KARATAŞ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. LALE KARABIYIK

ANKARA
HAZİRAN 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık
Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / /

BAŞKAN
Prof. Dr. Mehmet AKÇABAY

ÜYE
Prof. Dr. Hülya ÇELEBİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE
Prof. Dr. Kadir KAYA
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE
Prof. Dr. Avni Babacan
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE
Doç. Dr. Lale KARABIYIK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

KISALTMALAR

ASA	: Amerikan Anestezistler Birliği
NIOSH	: Uluslararası Mesleki Sağlık ve Güvenlik Enstitüsü
OSHA	: Mesleki Korunma ve Sağlık Örgütü
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
MAK	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
N₂O	: Azot protoksit
ppm	: Parts per million
KKD	: Kardeş Kromatid Değişimi
KA	: Kromozomal Aberasyon
MÇ	: Mikro Çekirdek
N	: Normalite
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ONAY	i
KISALTMALAR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Genel Anestezi.....	3
2.1.1. Genel anestezinin tanımı.....	3
2.1.2. Genel anestezinin tarihçesi	3
2.2. İnhalasyon anestezisi.....	5
2.2.1. İnhalasyon anesteziğlerinin tarihçesi	5
2.2.2. İnhalasyon anesteziğlerinin genel özellikleri.....	6
2.2.3. İnhalasyon anesteziğlerini ortamdan uzaklaştırma yöntemleri.....	8
2.2.4. İnhalasyon anesteziğlerinin ortam havasındaki konsantrasyonlarını azaltan önlemler	10
2.2.5. İnhalasyon anesteziğlerinin ortam havasındaki güvenli düzeyleri.....	11
2.2.6. İnhalasyon anesteziğlerine mesleki maruziyet.....	12
2.2.7. Ameliyathane ortamında sık kullanılan inhalasyon anesteziğleri	14
2.2.7.1. Azot protoksit	14
2.2.7.1.1. Genel özellikleri.....	14
2.2.7.1.2. Klinikte kullanım	15
2.2.7.1.3. Sistemler üzerine etkileri	15

2.2.7.1.4. Biyotransformasyonu.....	16
2.2.7.1.5. Toksik etkileri.....	17
2.2.7.2. Sevofluran.....	17
2.2.7.2.1. Genel özellikleri.....	17
2.2.7.2.2. Klinikte kullanım.....	17
2.2.7.2.3. Sistemler üzerine etkileri.....	18
2.2.7.2.4. Biyotransformasyonu.....	18
2.2.7.2.5. Toksik etkileri.....	19
2.3 Genotoksik etki.....	20
2.3.1. Genotoksisite.....	20
2.3.2. Genotoksik etkinin belirlenmesinde biyogöstergeler.....	21
2.3.3. Mikro çekirdek testi ve kullanım alanları.....	22
2.3.3.1. Eksfoliye epitel hücrelerinde mikroçekirdek testi.....	24
2.3.4. İnhalasyon anesteziklerinin genotoksik etkileri.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Ameliyathane ve kontrol grubunun seçimi.....	26
3.2. Biyolojik materyalin alınması.....	30
3.3. Bukkal epitel hücrelerinde mikro çekirdek yöntemi.....	30
3.3.1. Analiz için kullanılan kimyasal maddeler.....	30
3.3.2. Analiz için kullanılan çözeltiler.....	30
3.3.3. Analiz için kullanılan alet ve malzemeler:.....	32
3.3.4. Preparatların hazırlanması ve boyanması.....	32
3.3.5. Mikroskopik değerlendirme kriterleri.....	32
3.4. İstatistiksel analiz.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Demografik özellikler.....	34

4.2. Bukkal epitel mikro çekirdek sıklıkları	35
4.3. Bireylerin bukkal epitel hücre mikro çekirdek sıklıkları	36
4.3.1. Bireylerin yaşlarına göre mikro çekirdek sıklıkları	38
4.3.2. Bireylerin cinsiyetlerine göre mikro çekirdek sıklıkları	38
4.3.3. Bireylerin mesleklerine göre mikro çekirdek sıklıkları	39
4.3.4. Bireylerin sigara içme alışkanlıklarına göre mikro çekirdek sıklıkları	40
4.3.5. Bireylerin alkol kullanma alışkanlıklarına göre mikro çekirdek sıklıkları	41
4.3.6. Bireylerin maruziyet sürelerine göre mikro çekirdek sıklıkları ...	42
4.3.7. Bireylerin çalışma şekline göre mikro çekirdek sıklıkları	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	54
7. ÖZET.....	55
8. SUMMARY	57
9. KAYNAKLAR	59
10. EKLER.....	69
11. ÖZGEÇMİŞ	71

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Ameliyathane havalandırma özellikleri.....	10
Tablo 2. Atık anestezi gazları için izin verilen güvenli sınır değerleri.....	12
Tablo 3. Atık anestezi gazlarına maruz kalan ameliyathane çalışanlarında reproduktif etkileri.....	13
Tablo 4. Atık anestezi gazlarına maruz kalanlarda karsinojenite/mortalite.....	14
Tablo 5. Gruplardaki bireylerin demografik özellikleri, meslek, sigara, alkol alışkanlıkları ve maruziyet süresi	34
Tablo 6. Bukkal epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı	35
Tablo 7. Yaş, cinsiyet, meslek, sigara, alkol alışkanlığı, maruziyet süresi ve çalışma şekli ile mikro çekirdek sıklığı ilişkileri.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. İnhalasyon anesteziikleri.....	7
Şekil 2. Gruplarda mikro çekirdek sıklığı.....	35
Şekil 3. Gruplarda yaş ile mikro çekirdek sıklığı ilişkisi.....	38
Şekil 4. Gruplarda meslek ile mikro çekirdek sıklığı ilişkisi.....	40
Şekil 5. Gruplarda sigara içme ile mikro çekirdek sıklığı ilişkisi.....	41

1. GİRİŞ

Anestezik gazlar anestezi uygulamaları sırasında çalışma koşullarına göre değişen miktarlarda ameliyathane ortam havasına karışırlar. Başta atık gaz uzaklaştırma sistemlerinin kullanılması olmak üzere, etkin önlemlerin alınmasıyla anestezik gazların ameliyathane havasındaki miktarları azaltılabilir. Volatil anesteziklere bağlı ameliyathane hava kirliliğinin, ameliyathane içinde çalışanların sağlığını bozduğu bilinmektedir (1-3). Düşük düzeyde atık anestezik gazlara kronik olarak maruz kalmanın; spontan düşük, konjenital malformasyonlar, kanser insidansında artış, karaciğer hastalıkları, hematopoetik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, psikomotor bozukluklar ve davranışsal değişikliklere yol açabildiği belirlenmiştir (4).

Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu'na göre halojenli inhalasyon anestezikleri, insanlarda karsinojenitesi sınıflandırılmamış (Grup III) bileşikler arasında yer almaktadır ve karsinojenite bakımından yeterince güvenli olmadıkları kabul edilmektedir (5). Bu bilgilerin ışığında, inhalasyon anesteziklerinin ameliyathanede çalışanların tamamı için mesleki maruziyet riski oluşturduğu dikkati çekmektedir. Ortamdaki inhalasyon anesteziklerinin konsantrasyonlarının ölçülmesi sonucunda, en yüksek anestezik gaz düzeylerinin Kulak Burun Boğaz ve Çocuk Cerrahisi ameliyathanelerinde meydana geldiği daha önce belirlenmiştir (6). Pediyatrik anestezi uygulamalarında; anestezi indüksiyonunun inhalasyon yöntemiyle uygulanması, yüz maskesi, laringeal maske, kafsız endotrakeal tüp ve

açık sistemlerin rutinde sıklıkla kullanılması, ortamda atık anestezi gaz miktarlarının yüksek düzeylere ulaşmasına neden olmaktadır (7).

Genotoksik etki, hücre DNA'sında meydana gelen yapısal değişikliklere bağlı olarak oluşan hücresel disfonksiyonlardır. Günümüze kadar yapılan bazı çalışmalarda atık anestezi gazlara maruz kalan kişilerde DNA hasarının belirlenerek anestezi gazların genotoksik etkisi gösterilmiştir (8-10). Kardeş Kromatid Değişimi (KKD), Tek Hücre Jel Elektroforez (THJE), Kromozomal Aberasyon (KA) ve Mikro Çekirdek (MÇ) testleri DNA hasarını ortaya çıkarabilmek için en sık kullanılan genotoksik testleridir. Bu testlerden MÇ yöntemiyle, inhalasyon anestezi gazlarının neden olduğu genotoksik etki periferik kan lenfositlerinde daha önce gösterilmiştir (8, 11, 12). Bu çalışmalardan birinde, pediatrik anestezi hemşirelerinde periferik kan lenfositlerinde MÇ sıklığının arttığı gösterilmiştir (8). Biz ise farklı meslek gruplarında gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, inhalasyonla maruziyet sırasında potansiyel toksik etkili madde ile ilk karşılaşma bölgesinin solunum sistemi olması nedeniyle, MÇ oluşumunu yanak bölgesinden alınan bukkal epitelde araştırarak, sitogenetik hasarı daha etkin olarak açığa çıkarabileceğimizi düşündük.

Bu çalışmada pediatrik cerrahi ameliyathanelerinde kronik olarak atık anestezi gazlara maruz kalan çalışanlarda bukkal epitelde MÇ yöntemiyle genotoksik etkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Anestezi

2.1.1. Genel anestezinin tanımı

Genel anestezi, santral sinir sisteminin tüm fonksiyonlarının geri dönüşümlü bir şekilde baskılanmasıyla dışarıdan gelen uyarıların algılanmaması ve bu uyarılara yanıt verilmemesidir. Anestezi kelimesi duyu ve his kelimesinin karşılığı olan *estezi* kelimesine olumsuzluk eki olan *an* takısının gelmesiyle oluşturulup, *hissizlik* ve *duyarsızlık* anlamında kullanılmıştır. Genel anestezi vital fonksiyonlarda değişiklik olmadan geçici bilinç ve duyu kaybı, refleks aktivitede azalma ve kas gevşekliğiyle karakterizedir. Genel anestezi etkili ilaçların santral sinir sisteminde yaptığı bu etki, kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp, bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medullar merkezler sırasını izleyen “*inici bir depresyon*” sonucudur (13). Genel anestezi uygulamasında organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına en az zarar verecek koşulların sağlanması amaçlanır. İndüksiyon, idame ve derlenme dönemlerinden oluşan genel anestezi; inhalasyon, intra venöz, intra müsküler ve rektal yollarla ya da bu uygulamaların kombinasyonlarıyla sağlanabilir.

2.1.2. Genel anestezinin tarihçesi

Anestezinin tarihi antik uygarlıklarda ağrıyı dindirme çabaları şeklinde başlar. Anestezi tanımı ilk kez Yunan hekim *Dioscorides* tarafından adamotu (Mandragora) bitkisinin narkotik benzeri etkilerini tanımlamak için kullanılmıştır.

Modern anlamda ilk anestezi uygulamalarının başladığı 1840'lı yıllarda eteri başarıyla kullanan Morton'a Oliver Wendall Holmes'un 1846'da yazdığı mektupta; ağrısız cerrahi mümkün kılan uyku benzeri durum için *anestezi* terimini önermesiyle modern tıptaki yerini almıştır (14). Anestezide kullanılan maddenin tanımlanmasında da *anestetik* kelimesi önerilmiştir. Cerrahların ameliyat yapmasına izin vermek için antik medeniyetler; afyon haşhaşı, koka yaprağı, kankurutan kökü, alkol ve hatta bilinçsizlik noktasına ulaşınca kadar flebotomi uygulamışlardır. Eski Mısırlılar, afyon haşhaşı (morfin) ve hyoscyamus (hyoscyamin ve skopolamin) kombinasyonunu kullanmışlardır. Antik çağlarda anestezi sağlamak amacıyla sinir gövdeleri sıkıştırılarak sinir iskemisi meydana getirilmesi, soğuk uygulamalarıyla kriyoanaljezi meydana getirilmesi gibi fiziksel uygulamalar da oldukça ilgi çekicidir. İnkalarda, cerrahların koka yapraklarını çiğnedikten sonra cerrahi yaraya tükürmeleri ve bu şekilde lokal anestezi sağlamaları da ilginç uygulamalara örneklerdendir. O yıllarda yapılabilen cerrahi girişimlerin büyük bölümü; kırıkların tedavisi, travmatik yaralar, amputasyonlar ve mesane taşlarının alınması gibi basit birkaç işlemle sınırlı kalmıştı. Güvenilir modern anestezi yöntemlerinin gelişimi ise; ilk olarak inhalasyon anesteziklerinin, daha sonra da lokal anestezi, rejyonal anestezi ve intra venöz anestezinin gelişimiyle gerçekleşmiştir. Bu şekilde cerrahi anestezinin bulunuşu, insanlık tarihindeki en önemli gelişmelerden biri olarak kabul edilir (15).

2.2. İnhalasyon anestezi

Eterden başlayıp günümüze kadar kullanılan tüm inhalasyon anesteziklerinin ortak özelliği solunum yoluyla alınması ve alveolo-kapiller membranı geçtikten sonra kanda erirliklerine göre dakikalar içinde hedef organ olan beyinde etkilerini gösterebilmeleridir (16).

2.2.1. İnhalasyon anesteziklerinin tarihçesi (15, 16)

İnhalasyon anesteziklerinin kullanımı 18. yüzyılda kimya alanındaki gelişmelerden sonra başlamıştır. Joseph Priestley 1772 yılında azot protoksiti tanıttıktan sonra 1800 yılında Humphry Davy analjezik özelliklerini belirtmiştir. Gardner Colton ve Horace Wells 1844 de insanlar üzerinde ilk kez azot protoksiti anestezik olarak kullanmışlardır.

Bir botanikçi olan Valerius Cordus tarafından 1540 da etil alkol ve sülfirik asitten elde edilen *eter*, Crawford W. Long ve William E. Clark'ın birbirlerinden habersiz olarak hastalarına uyguladıkları 1842 yılında insanlarda anestezik ajan olarak kullanılmıştır. Kayıtlara geçen ilk eter anestezi ise 16 Ekim 1846 yılında T.G. Morton tarafından gerçekleştirilmiştir.

Anestezik olarak 1847 de Holmes Coote tarafından insanlar üzerinde kullanılan *kloroform*, klinik pratiğe J.Y. Simpson tarafından sokulmuştur. Kullanım kolaylığı, etkisinin güçlü olması ve hoş kokusu nedeniyle eterin yerini almıştır. Ancak kloroforma bağlı kardiyak aritmiler, solunum depresyonu ve hepatotoksisite bildirimleri giderek kullanımının azalmasına neden olmuştur.

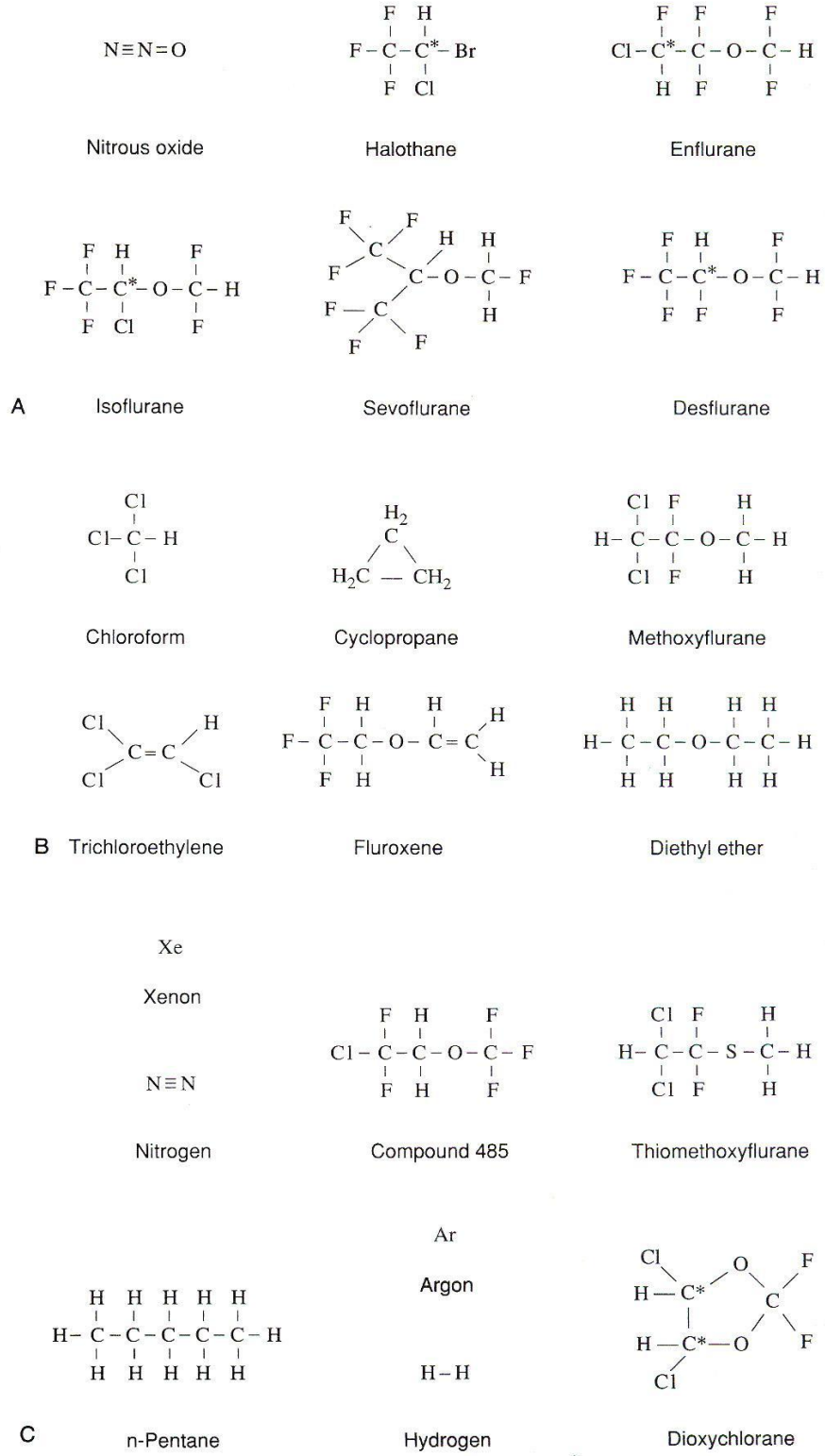
Etil klorür, etilen, vinil eter, siklopropan, trikloretilen ve fluroksen gibi diğer inhalasyon anesteziğlerinin tanınmasından sonra bile 1960'lı yıllara kadar eter standart genel anesteziğ olarak kullanımını sürdürmüştür.

Gelişen teknolojiyle birlikte cerrahide ve anesteziyolojide elektrikli araç kullanımının artması patlayıcı olmayan yeni anesteziğ madde arayışını hızlandırmıştır. 1950 yılında halojenli hidrokarbon *halotan*ın sentezi gerçekleştirilmiş, daha sonra *metoksifluran, enfluran, izofluran, sevofluran* ve *desfluran* izlemiştir.

2.2.2. İnhalasyon anesteziğlerinin genel özellikleri (16)

İnhalasyon anesteziğleri, santral sinir sisteminin spesifik olmayan genel depresanlarıdır. Azot protoksit hariç hemen hemen tamamı “halojenli hidrokarbon” yapısındadır ve H, C, O ve Cl, Br, F gibi atomlar içerirler (Şekil 1). İnhalasyon anesteziğleri günümüzde kendi fizikokimyasal yapılarına göre hazırlanmış özel buharlaştırıcı cihazlar yardımıyla uygulanır.

İnhalasyon anesteziğlerinin anesteziğ etkinliği *Minimum Alveolar Konsantrasyon* (MAK) ile ifade edilir. 1 MAK; 1 atm basınç altında uygulandıkları hastaların %50'sinde cerrahi kesi gibi standart bir uyarıya yanıt olarak gelişen hareketi önleyen minimum alveolar konsantrasyonudur. MAK inhalasyon anesteziğlerinin beyin parsiyel basınçlarının yansıması olduğundan, ajanların güçlerinin karşılaştırılmasını sağlayan ölçülebilir yararlı bir göstergedir.



Şekil 1. İnhalasyon anesteziikleri (17)

A: Günümüzde kullanılanlar, B: Önceki yıllarda kullanılanlar, C: Deneysel kullanımı olanlar

2.2.3. İnhalasyon anesteziklerini ortamdan uzaklaştırma yöntemleri

Anestezi makineleri ve sistemlerinde kullanılan inhalasyon anesteziklerinin akım hızlarının metabolizma ve uptake ile kompanse edilebilenden fazla olması, anestezi devrelerinden kaçaklar, ameliyathanenin yeterince büyük olmaması, kullanılan anestezi tekniği (maske anestezisi, pediyatrik anestezi, intravenöz anestezi indüksiyonu sırasında inhalasyon anesteziklerinin açılması gibi), anestezi devresi (pediyatrik anestezide açık devre kullanılması), sıvı anestezikleri anestezi makinesine doldururken uygun olmayan tekniklerin kullanılması, anestezi sonrası ayılma odalarında hastaların soluklarıyla çıkan anestezik gazlar, uygun havalandırma ve ameliyathane aktif atık gaz sistemleri olsa bile ortam havasının kirlenmesine neden olmaktadır (18-20).

Ameliyathanedeki standart hava akım sistemleri anestezik gazların atılması için genellikle yeterli değildir. Atık gaz temizleyici sistemleri (AGTS) ameliyathane ortamında anestezik gazlarla oluşan kirliliği azaltmada önemlidir. AGTS, solunum sistemi tarafından ekspire edilen veya fazla olan inhalasyon anesteziklerini bina dışına, güvenli bir şekilde uzaklaştırabilen sistemlerdir. Amerikan Ulusal Standartları Enstitüsü (ANSI) 1981’de “Fazla anestezik gazlar için uzaklaştırma sistemleri” isimli bir rehber hazırlayarak üreticilere güvenilir ve etkin araçlar üretebilmeleri için yol göstermiştir. Atık gazlar toplandıktan sonra üç şekilde uzaklaştırılır (19, 20);

- 1- Aktif kömür filtrelerle absorpsiyon; N_2O ’yu uzaklaştıramadığından kullanılmamaktadır.

- 2- Pasif atık gaz sistemi: Mekanik olarak akım oluşturan bir araç kullanılmaz. Bunun yerine atık gazın kendi basıncıyla sistemde akım oluşturur. Fazla atık gaz pek çok yoldan elimine edilebilir. Duvar, tavan veya yerdeki oda egzoz ızgarasına atık gazları taşıyan hortum atık gazları taşır ya da sirküle etmeyen bir havalandırma sistemiyle atılma sağlanabilir.
- 3- Aktif atık gaz sistemi: Modern ameliyathanelerde havayı resirküle etmeyen havalandırma sistemiyle birlikte, gazları yok etmek için en çok kullanılan yöntemdir. Atık gazların anestezi makinesinden çıkış yerleri, sadece atık anestezi gazları için yapılmış merkezi bir vakum sistemiyle devamlı olarak aspire edilir.

Aktif atık gaz sistemi bulunmadığında N_2O konsantrasyonu, havalandırılmayan ameliyathanede 1000-3000 ppm, havalandırılan ameliyathanede 200-500 ppm'e, halotan ise havalandırılmayanda 10-35 ppm'e ve havalandırılarda ise 2-5 ppm'e ulaşmaktadır. Aktif atık gaz sistemi olduğunda ise havalandırılmayan ameliyathanede; N_2O konsantrasyonu 100-300 ppm, halotan konsantrasyonu 1-4 ppm, havalandırılan ameliyathanede N_2O konsantrasyonu 15-35 ppm, halotan konsantrasyonu ise 0.2-0.5 ppm olarak bildirilmektedir (3).

Ameliyathaneler için ayrıntılı havalandırma parametreleri "American Institute of Architects" ve "United States Department of Health and Human Services" işbirliği ile yayınlanmıştır (Tablo 1). 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 en az %30, ikincisinin etkinliğinin ise en az %90 olması gerekmektedir. 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 bölgeden terk etmelidir (21, 22).

Tablo 1. Ameliyathane havalandırma özellikleri (American Institute of Architects, 1996).

Sıcaklık	20-22.7 °C, normal ortam sıcaklığına göre
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 havayla değişim

2.2.4. İnhalasyon anesteziğinin ortam havasındaki konsantrasyonlarını azaltan önlemler (3, 20, 23-25)

İnhalasyon anesteziğinin ortam havasındaki konsantrasyonlarını düşürmek için gerekli en önemli önlem etkin bir havalandırma sistemi ve aktif atık gaz sistemi kullanmaktır. Saatte 10 hava değişim hızı olan havalandırma ameliyathanelerdeki anesteziğ gaz konsantrasyonunu %75 kadar düşürür. Atık gazları etkin bir şekilde uzaklaştırabilmesi için, anestezi makinesine bağlı aktif atık sisteminin kapasitesi ise 40-60 L/dk olmalıdır. Rutin olarak anestezi makinesindeki ve solunum devresindeki kaçaklar kontrol edilmeli, kaçak 150 mL/dk'dan az olmalıdır. Aktif atık gaz sisteminin düzgün çalışıp çalışmadığı

düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Ayrıca anestezi makinelerinin periyodik bakım ve kontrollerinin yapılması sağlanmalıdır.

Etkin havalandırma ve/veya aktif atık gaz sistemine rağmen uygulanan anestezi tekniğine bağlı olarak da ortam havası kirlenebilir. Maskeyle inhalasyon indüksiyonu ve açık veya yarı açık anestezi sistemleri ortam havasının anestezi gazlarla kontaminasyonuna neden olan anestezi yöntemleridir.

Inhalasyon anestezisinin kullanımının azaltılması veya yüksek akımlı anestezi yerine düşük akımlı anestezi uygulanması hem hastanın hem de personelin anestezi gazlara maruziyetini azaltabilir. Etkin havalandırma ve atık gaz sisteminin bulunmadığı ortamlarda, inhalasyon anestezisi yerine total intravenöz anestezi veya uygun durumlarda rejyonel anestezi tekniklerini uygulamak önemlidir.

Ameliyathane çalışanlarının bu konuyla ilgili olarak eğitimleri ve bilinçlendirilmeleri sağlanmalıdır. Pasif dozimetrelerin ve özel koruyucu solunum maskelerinin kullanımının sağlanması, DNA hasarının başlıca nedenlerinden biri olduğu bilinen sigara içme alışkanlığının varsa bırakılması alınacak kişisel önlemlerdir.

2.2.5. Inhalasyon anesteziyelerinin ortam havasındaki güvenli düzeyleri

Atık anestezi gazlara maruziyette güvenli sınırlar aşılmamalıdır. Mesleki Sağlık ve Güvenlik konusunda çalışan; HSE (Health and Safety Executive, UK), ACGIH (American Conference Governmental Industrial Hygienists, USA), NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health, USA) gibi uluslararası

kuruluşlar, atık anestezi gazlarıyla ilgili olarak Tablo 2’de sunulan güvenli limitleri önererek gerekli önlemin alınmasını sağlamışlardır. Maruziyet limitleri, NIOSH’un önerileri ve literatür incelemesi sonucunda 1999 yılında Amerikan Anestezistler Derneği (American Society of Anesthesiologists; ASA) tarafından da belirlenmiştir (26, 27).

Tablo 2. Atık anestezi gazları için izin verilen güvenli sınır değerleri (26, 28).

	N₂O (ppm)	Halojenize gazlar (ppm)
HSE (TWA)	100	50
ACGIH (TLV, TWA)	50	-
NIOSH (REL, TWA)	25 (diş hek-tek başına: 50)	2 (N ₂ O ile 0.5)

ppm (parts per million): mg m³

TWA (Time Weighted Average-8 hours): Zaman Ağırlıklı Ortalama.

TLV (Threshold Limit Values): Güvenli Sınır Değerleri.

REL (Recommended Exposure Limit): Önerilen Maruziyet Sınırı

2.2.6. İnhalasyon anesteziyelerine mesleki maruziyet

İnhalasyon anesteziyelerinin, atık anestezi gazlarına maruz kalan sağlık personeli ve inhalasyon anestezi verilen hastalarda olumsuz etkiler oluşturma potansiyeli vardır. Atık gazlara maruziyet anestezi sistemindeki kaçaklar nedeniyle oluşur. Bu kaçakların temel olarak üç kaynağı; maskeler, yüksek basınçlı bağlantı parçaları ve ekshalasyon valfleridir. İyi çalışma uygulamaları ve kapalı tüplerle trakeal entübasyon anestezi gazlarına maruziyetin azalmasıyla sonuçlanır. Anestezi sonrası bakım üniteleri ve yoğun bakım ünitelerinde de ekzale edilen atık anestezi gazlarına maruziyet devam etmektedir. Atık anestezi gazlarına mesleki maruziyeti kontrol etmek için ameliyathanelerde atık sistemlerinin kullanılması yeterli değildir, perioperatif süre boyunca çevresel koşulların kontrolü ve mesleki düzenlemeler gereklidir (17). Literatürde atık gazlara maruz

kalan ameliyathane personelinin reproduktif performansını değerlendiren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (4, 29). Bu araştırmaların genel sonuçları Tablo 3'te listelenmiştir.

Anestezi gazlarının mutajenik ya da karsinojenik olduğuna dair kesin kanıt olmamakla birlikte bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir. Tablo 4'te bazı araştırmalarda atık anestezi gazlarına maruz kalan bireylerde saptanan kanser insidansı ve ölüm oranları özetlenmiştir. Eser konsantrasyonlarda anestezi gazlarına kronik olarak maruziyetin ameliyathanelerde çalışanların sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 3. Atık anestezi gazlarına maruz kalan ameliyathane çalışanlarında reproduktif etkileri (17).

<i>ÇALIŞMA (yıl)</i>	<i>MARUZ KALAN KADIN</i>		<i>MARUZ KALAN ERKEKLERİN EŞLERİ</i>	
	Spontan düşük	Anomalili bebek	Spontan düşük	Anomalili bebek
Askrog ve Harvald (1970)	-		+	
Cohen ve ark (1971)	+	-		
Knill-Jones ve ark (1972)	-	+		
Rosenberg ve Kirves (1973)	+	-		
Corbett ve ark (1974)		+		
ASA (1974)	+	+	-	+
Knill-Jones ve ark (1975) 1	+	-		-
Knill-Jones ve ark (1975) 2	+	+	-	+
Cohen ve ark (1975)	+	+	+	-
Pharoah ve ark (1977)	+	+		

Tablo 4. Atık anestezi gazlara maruz kalanlarda karsinojenite/mortalite (24).

<i>ARAŞTIRILAN GRUP</i>	<i>SONUÇ</i>	<i>KAYNAK</i>
ASA çalışanları	(-)	Bruce ve ark.(1968) (30)
Hemşireler	3.3 kat artış	Corbett ve ark. (1973) (31)
ASA çalışanları	Kadınlarda (+), Erkeklerde (-)	ASA (1974) (4)
ASA çalışanları	(-)	Bruce ve ark. (1974) (32)
Anestezistler	(-)	Doll ve Peto (1977) (33)
Anestezistler	(-)	Tomlin (1979) (34)
Diş hekimleri	Kadınlarda (+), Erkeklerde (-)	Cohen ve ark. (1980) (35)
Anestezi hemşireleri	(-)	Husum ve ark (1985) (36)
Ameliyathane çalışanları	(-)	Husum ve ark (1987) (37)
Anestezistler	(-)	Neil ve ark. (1987) (38)
Ameliyathane çalışanları	(-)	Guirguis ve ark. (1990) (2)
Ameliyathane çalışanları	(+)	Şardaş ve ark (1992) (39)
Ameliyathane çalışanları	(+)	Şardaş ve ark (1998) (40)
Anestezistler	Yüksek doz (+), düşük doz (-)	Wiesner ve ark (2001) (41)
Anestezistler	(-)	Bozkurt ve ark (2002) (42)
Anestezistler	(+)	Eroğlu ve ark (2006) (43)
Ameliyathane çalışanları	(+)	İzdeş (2007) (20)

2.2.7. Ameliyathane ortamında sık kullanılan inhalasyon anesteziikleri

2.2.7.1. Azot protoksit

2.2.7.1.1. Genel özellikleri

Azot Protoksit (N_2O) oda sıcaklığında renksiz, kokusuz bir gazdır. Patlayıcı ve yanıcı değildir. Kaynama noktası $-88.5^{\circ}C$, kritik ısısı $36.4^{\circ}C$, molekül ağırlığı 44'tür. Basınç altında sıvı olarak korunur, kritik ısısı oda ısısının altındadır. Kan ve diğer dokulardaki erirliği çok düşüktür. Bunun sonucunda hastaya verilenle alveolar anestezi konsantrasyonları hızla dengeye ulaşır ve anestezi indüksiyonu ve uygulamanın sonlandırılmasıyla uyanma çok hızlı gerçekleşir (44, 45).

N₂O kanda nitrojenden 35 kez daha fazla eridiğinden hava içeren boşluklara daha hızlı şekilde diffüze olur. Kaviteyi çevreleyen duvarlar rijitse volüm yerine basınç yükselir. Hava embolisi, pnömotoraks, akut intestinal tıkanıklık, intrakraniyal hava, intraoküler hava, timpanik membran greftleme azot protoksit kullanımından kaçınılması gereken klinik durumlardır.

2.2.7.1.2. Klinikte kullanım

Klinik kullanımdaki tek inorganik gazdır. İyi bir analjezik ancak zayıf bir anesteziktir. MAK değeri 104 olup hastaların çoğunluğunda tek başına anestezi sağlayamaz. Genellikle %50-70 konsantrasyonda diğer anesteziklerle birlikte kullanılır. N₂O'in alveolar havadan hızla emilmesi birlikte verilen halojenli anestezik ajanın da konsantrasyonunu arttırmaya yardımcı olur, bu "ikinci gaz etkisi" anestezi indüksiyonunu hızlandırır. N₂O uygulamasının sonlandırılmasıyla N₂O kandan alveole difüze olur ve akciğerlerdeki oksijenin oranını düşürür. Bu durum *difüzyon hipoksisi* denen bir etkiye yol açar. Bu nedenle N₂O verildiğinde hipoksinin engellenmesi için %100 oksijen verilmelidir (46).

2.2.7.1.3. Sistemler üzerine etkileri

Kardiyovasküler: İn vitro şartlarda kalp kası üzerinde negatif inotropik etki göstermesine rağmen, sempatik sinir sistemi üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle hastalarda kardiyak fonksiyonlarda genellikle depresan etki görülmez. Pulmoner vasküler düz kasların konstriksiyonuyla pulmoner vasküler rezistans artışı yapar (46).

Solunum: Santral Sinir Sistemi stimölasyonu ve pulmoner gerilim reseptörlerinin aktivasyonu sonucu, solunum sayısını artırır ve tidal volümü düşürür. N₂O'in orta düzey konsantrasyonları bile hipoksiye olan ventilasyon yanıtını bozar. Bu nedenle arteriyel oksijen saturasyonunun izlenmesi gereklidir (46).

Serebral: Serebral kan akımı ve serebral kan volümünü arttırarak intrakranial basınçta hafif artış yapar, serebral oksijen tüketimini de artırır. Bir halojenli inhalasyon anestetigine eklenmesiyle serebral vazodilatasyon etkisi azalabilir (44, 46).

Nöromüsküler: Kas gevşemesi oluşturmaz. Hiperbarik kabinlerde yüksek konsantrasyonlarda iskelet kası rijiditesine yol açar. Halojenli inhalasyon anesteziklerinin aksine malign hipertermiyi tetiklemez (44).

Renal: Renal vasküler rezistansı artırarak renal kan akımını azaltır. Bu da glomerüler filtrasyonu ve idrar debisini azaltır.

Hepatik: Hepatik kan akımı düşer fakat bu diğer inhalasyon anestezikleri ile olan düşmeden daha az derecededir.

Gastrointestinal: Postoperatif bulantı ve kusmaya neden olabilir.

2.2.7.1.4. Biyotransformasyonu

Kan:gaz erime katsayısı düşük olduğu için alınımlı ve eliminasyonu hızlı olan ajan biyotransformasyona uğramadan ekzalyon yolu ile atılmaktadır.

2.2.7.1.5. Toksik etkileri

N₂O, vitamin B₁₂ deki kobalt atomunu irreversibl olarak okside ederek vitamin B₁₂'ye bağımlı enzimleri (metionin sentetaz, timidilat sentetaz) inhibe eder. Uzun süreli N₂O uygulanmasının ardından kemik iliği depresyonu (megaloblastik anemi) ve nörojenik yetersizlik (periferik nöropatiler, pernisiyöz anemi) görülebilir (44).

N₂O'nun reproduktif fonksiyon üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir. Ameliyathane çalışanlarında uzun süreli düşük düzeyde maruz kalma ile spontan düşük olasılığının arttığı epidemiyolojik olarak belirlenmiştir (4). Ayrıca N₂O polimorfonükleer lökositlerin hareketlerini etkileyerek enfeksiyonlara immünolojik yanıtları da değiştirebilir (44).

2.2.7.2. Sevofluran

2.2.7.2.1. Genel özellikleri

Fluorometil 2,2,2 trifluoro1 (trifluorometil) etil eterdir. Buhar basıncı 20 °C 160 mmHg, kaynama noktası 58.5 °C, partisyon katsayıları kan:gaz için 0.69, yağ:gaz için 47.2 dir. MAK değeri %2'dir. Hızlı etkili, hoş kokulu ve iritan olmayışı nedeniyle gerek çocuklar gerek se yetişkinlerde inhalasyon yoluyla indüksiyonu iyi tolere edilir.

2.2.7.2.2. Klinikte kullanım

Sevofluran ile anestezi indüksiyonu kolay ve hızlıdır. Öksürük, laringospazm gibi sorunlar görülmez. Hızlı derlenme özelliği nedeniyle en çok gününbirlik anesteziye olmak üzere yaygın kullanılmaktadır.

2.2.7.2.3. Sistemler üzerine etkileri (44, 46)

Kardiyovasküler: Doza bağlı kardiyovasküler deprese edici etkisi vardır. Sistemik vasküler rezistansı ve arteriyel kan basıncını diğer inhalasyon anesteziğine göre daha az düşürür. Kalp hızında çok az artış yapar. EKG’de QT intervalini uzatabilir.

Solunum: Solunumu deprese eder, inhalasyon anesteziği içinde en etkin bronkodilatördür. Tidal volümü düşürür, solunum sayısını artırır. Artan solunum frekansı düşen solunum hacmini kompanse edemez ve dakika solunumunda azalma ve PaCO₂’de artış olur.

Serebral: SKA ve İKB normokapnik şartlarda hafifçe artırır. Yüksek sevofluran konsantrasyonları serebral kan akımının otoregülasyonunu bozabilir. Serebral metabolik oksijen gereksinimini azaltır, epileptik aktivite bildirilmemiştir.

Nöromusküler: Sevofluran inhalasyonu ile yapılan indüksiyondan sonra çocukların entübasyonu için yeterli kas gevşemesi sağlar. Nondepolarizan nöromusküler blokerlerin etkisini potansiyalize eder. Malign hipertermiyi tetikleyebilir.

Renal: Renal kan akımını önemsiz derecede düşürür.

Hepatik: Portal ven kan akımını azaltır, fakat hepatik arter kan akımını artırır. Böylece total karaciğer kan akımı ve oksijen sunumu korunur.

2.2.7.2.4. Biyotransformasyonu (44)

Sevofluranın biyotransformasyonu karaciğerde P450 2E1 tarafından yaklaşık %5 oranında gerçekleşir. Metabolizasyonu sonucu bir organik florür olan

hekzofloroizopropanol (HFIP) ve inorganik florür açığa çıkar. Oluşan HFIP karaciğerde konjuge olur ve idrarla atılır. Açığa çıkan diğer bir ürün olan inorganik florür ise anestezi süresi uzadıkça serumdaki konsantrasyonu artar ancak sevofluranın böbreklerdeki metabolizması minimal olduğu için nefrotoksisite yapma riski düşüktür.

Sevofluranın karbondioksit absorbanları ile etkileşimi sırasında farklı bileşikler oluşur. Oluşan bileşiklerin içinde Compound A olarak adlandırılan florometil-2,2-difloro-1-(triflorometil) vinil eter nefrotoksisitesi kanıtlandığı için önemlidir. Kuru karbondioksit absorbanlarının kullanılması, düşük akımlı anestezi, yüksek sevofluran konsantrasyonu, uzun süreli anestezi ve solunum gazlarının ıslısının yüksek oluşu Compound A birikimini artırır (44).

2.2.7.2.5. Toksik etkileri

Sevofluranın metabolize olmasıyla oluşan inorganik florürün nefrotoksisite için kritik sınır 50 $\mu\text{mol/L}$ 'dir (17, 44).

Sevofluran ve metabolitlerinin renal toksisiteye yol açabileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir ancak insan çalışmalarında tartışmalı olan bir konudur. Karbondioksit absorbanlarıyla reaksiyonu sonucu oluşan Compound A'nın toksisite potansiyeli ratlarda gösterilmiştir (47). Ciddi hepatik hasar oluşması oldukça nadirdir (16).

2.3. Genotoksik etki

2.3.1. Genotoksisite (17)

Genetik bilgidaki kalıtsal değişimlere *mutasyon* denir. Mutasyonlar DNA hasarını ve genetik değişiklikleri içerirler. Bu değişiklik gamet hücrelerinde ya da somatik hücrelerde olabilir. Germ hücrelerindeki onarılmamış mutasyonlar nesilden nesile geçebilir. Somatik hücrelerdeki onarılmamış mutasyonlar ise kanser dahil çeşitli hastalıkların oluşmasıyla sonuçlanabilir. Mutasyon, kimyasallara ya da radyasyona normalden daha fazla dozda ve yoğunlukta maruz kalınması ve DNA ile etkileşme sonucu gerçekleşir ve bir toksisite çeşiti olarak kabul edilir. Dolayısıyla mutasyon, *genotoksik etki* olarak da adlandırılır. Kimyasal karsinogenezis malign tümörlerin oluşumuna yol açan çok aşamalı bir süreçtir. Karsinojenler *genotoksik olan* ve *genotoksik olmayanlar* olarak sınıflandırılırlar. Genotoksik tip direkt olarak DNA ile etkileşir. Kimyasal karsinogenezis; başlatma (*inisiasyon*), ilerleme (*promosyon*) ve gelişme (*progresyon*) olarak adlandırılan üç aşamada meydana gelir.

Genotoksik karsinojenler, DNA ile etkileşip normal hücrelerdeki süreci başlattıklarından dolayı *başlatıcı* olarak adlandırılırlar. Mutasyonun oluşması ve sabitlenmesi için bir ya da daha fazla hücre bölünmesi gerekir. Mutasyon sabitlenmeden önce DNA hasarı hala onarılabilir. Mutasyon sabitlendikten sonra inisiasyon başarılmış olur. İniasyon meydana geldikten sonrada hala defektif DNA'nın karsinogenezis sürecini devam ettirebilecek kadar uzun süre yaşayacağını garanti yoktur, çünkü başlangıç hücreleri aynı zamanda apoptozise maruz kalmaktadırlar.

Genotoksik olmayan karsinojenler hücreleri harekete geçirmezler ve başlatıcı değildirler. Başlangıç hücrelerinin büyümesini destekleyen bir takım mekanizmalarla hareket ederler, *ilerleticidirler*.

Başlatıcı ve ilerletici terimleri bir kimyasalın ilk olarak aktif olduğu karsinogenez durumunu belirtmek için kullanılır. Başlatıcı aynı zamanda ilerletici aktivitesine sahip olabilir. Gelişme aşaması ise klinik olarak tümörün ortaya çıktığı dönemdir. Fenotipik ve genotipik değişiklikler mevcuttur ve karyotip instabilitesiyle sonuçlanır.

2.3.2. Genotoksik etkinin belirlenmesinde biyogöstergeler

Genotoksisitenin değerlendirilmesinde uygun biyogösterge kullanımı, sonuçların doğru yorumlanması bakımından önemlidir. Biyogöstergeler deneysel ve epidemiyolojik araştırmalarla saptanabilen biyomoleküler değişiklikler arasında bağ kurmada yardımcı olan biyolojik sistemde oluşan değişikliklerdir. Biyogöstergeler; maruziyet, duyarlılık ve etki biyogöstergeleri olmak üzere sınıflandırılırlar. Maruziyet biyogöstergeleri bir ksenobiyotiğin ya da metabolitin ya da ksenobiyotik ile hedef molekül/hücre arasındaki etkileşim sonucunda oluşan ürünlerin organizmada ölçülmesini içerir. Birey tarafından alınan dozun belirlenmesini ve bu dozun herhangi bir hastalığın oluşmasına neden olan değişikliklerle ilişkisini kavramak için kullanılır. Duyarlılık biyogöstergeleri, genetik özellikler ya da diğer yatkınlıklardan kaynaklanan ve genel popülasyona göre daha büyük risk altında olmasına neden olan bireylerin belirlenmesinde kullanılır. Etki biyogöstergeleri ise bir organizmada meydana gelen ve şiddetine

bağlı olarak potansiyel bir hastalığın habercisi kabul edilen ölçülebilir biyokimyasal, fizyolojik ve diğer değişikliklerdir. Toksisitenin, karsinogenezisin ya da hastalığın oluşundaki erken etkileri belirleyebilmemizi sağlar (48).

Genotoksisite testleri, genotoksik ajanlara maruz kalınarak oluşan riskin belirlenmesinde kullanılan sitogenetik biyogöstergelerdir. Kansere oluşumunda genotoksik hasarın en önemli faktör olduğu bilindiğinden risk grubundaki farklı DNA hasarları kontrol grubu ile karşılaştırılır.

Başlıca sitogenetik yöntemler;

- Mikro çekirdek (MÇ) yöntemi
- Kardeş Kromatid Değişim (KKD) yöntemi
- Kromozomal Aberasyonların analizi (KA)
- Tek Hücre Jel Elektroforez (THJE/Comet) yöntemi
- Fluresence in situ hybridization (FISH) yöntemidir.

2.3.3. Mikro çekirdek testi ve kullanım alanları

Mitoz bölünmenin anafaz safhasında sentrik kromozomlar kutuplara çekilirken, radyasyon ve kimyasal mutajenlerin neden olduğu genotoksik hasar sonucu oluşan asentrik kromozomlar, kromozom parçaları ya da tam kromozomlar kutuplara çekilmeyerek geride kalırlar. Bu kromozomlar hücre bölünmesi sonunda sitoplazmada yoğunlaşarak, hücre çekirdeğinden ayrı olarak membranla çevrili bir yapı oluştururlar. Hücrenin sitoplazması içinde ana çekirdeğin dışında, fakat onunla aynı şekil, yapı ve boyanma özellikleri gösteren bu küçük küresel yapılara mikro çekirdek (MÇ) denir (49). Standart bir ışık mikroskopuyla rahatlıkla

gözlenebilen bu küçük çekirdekçik ilk olarak 1886 yılında Howell'ın anemik kedilerin kırmızı kan hücrelerini gözlemesi sırasında ortaya konulmuştur. 1907'de Jolly MÇ lerin varlığını bir kez daha bildirmiş ve bu sebeple hematolojide Howel-Jolly cisimleri olarak anılır olmuştur. MÇ testi 1950'lerde bitki hücrelerinde kromozom hasarının ölçülmesinde, 1970'lerde hayvan hücrelerinde ve daha sonra Countryman ve Heddle tarafından insan lenfosit kültürlerinde kromozomal aberasyona alternatif bir genotoksisite testi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bazı araştırmacılar geliştirdikleri modifiye tekniklerle MÇ testini kullanmaktadır (50).

Genetik hasarın belirlenmesi amacıyla en çok kullanılan testlerden biri olan MÇ, bölünmekte olan hücrenin çekirdeğinden mitoz sırasında kopan kromozom parçalarının ya da tam kromozomların görülmesine dayanan oldukça duyarlı bir yöntemdir (49). MÇ sayısındaki artış, çeşitli ajanların hücrelerde oluşturduğu sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin indirekt göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

Yaş, cinsiyet ve sigara içme alışkanlığı başta olmak üzere diyetle alınan folat miktarının düşük olması, vitamin B12 ve homosisteinin plazmadaki düzeyleri MÇ'yi etkileyen en önemli faktörlerdir (51).

MÇ testi, organizmayı etkileyen çeşitli fiziksel ve kimyasal ajanların sitogenetik etkilerini belirlemek için yapılabilecek büyük çaplı tarama çalışmalarında güvenle kullanılabilir (52).

MÇ yöntemi teorik olarak bölünebilme özelliğine sahip her tür hücrede uygulanabilir. Bu sebeple MÇ testi, insanın biyolojik olarak izlenmesi için birçok farklı hücre tipine uygulanır. Bu test oral mukoza, nazal kavite, özofagus, üreter,

serviks vb. organlardan alınan eksfoliyel hücrelerin analiziyle organların spesifik olarak maruz kalmalarını, periferik kan lenfositlerinin analiziyle de total vücut maruziyetini değerlendirmemizi sağlar.

2.3.3.1. Eksfoliyel epitel hücrelerinde mikroçekirdek testi

MÇ testi, eksfoliyatif hücrelere 1982 yılında ilk defa Stich ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (53). Bu teknik sayesinde ağız, burun, bronş ve üreterde eksfoliyatif hücrelerde kimyasalların ve enfeksiyonların etkilerini değerlendirmek mümkün olmuştur (54). Hızla çoğalan epitelyal dokular çevreleriyle sürekli temas halindedir ve epitelin yüzeyel tabakasını oluşturan eksfoliyatif hücreler kolaylıkla elde edilebilir. Dolayısıyla uğradıkları genotoksik hasar da kolaylıkla gösterilebilir. Böylece bu hücreler ait oldukları dokularda meydana gelen morfoloji bozukluğunu, kromozom kırıklarını, premalign değişiklikleri ve kanseri gösterebildiklerinden bir biyomarker olarak değerlendirilebilmekte ve karsinojenlere maruz kalmış bireylerde artmış kanser riskini göstermek amacıyla kullanılabilir. Eksfoliyatif hücrelerde uygulanan MÇ tekniğinde Fuelgen-Fast Green boyama yöntemi kullanılmaktadır.

2.3.4. İnhalasyon anesteziğlerinin genotoksik etkileri

Anesteziğ gazlara uzun süre maruz kalan insanlarda genotoksik etki olmadığını belirten çalışmalar (55-58) mevcutsa da son 30 yıldır yapılan çalışmaların çoğunluğunda inhalasyon anesteziğlerinin insan genetik materyalinde

kromozomal değişikliklere neden olarak mutajenik ve karsinojenik etkiler yapabildiği gösterilmiştir (23, 59-61).

Anestezi çalışanlarının periferik lenfositlerinde KKD ve KA testlerini kullanarak halotan ve azot protoksitin genotoksik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada gazlara maruz kalan çalışanlarda kontrole karşılaştırıldığında hem KA'lı anormal hücrelerin hem de KKD'nin anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır (62).

Ameliyathanede çalışan 67 personelin periferik lenfositlerinde KKD testi ile halotan, izofluran, azor protoksit gibi atık anestezi gazlarının mutajenik etkilerinin olup olmadığı araştırılmıştır. Sağlıklı 50 kişilik bir grup ta kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. KKD'nin kontrole göre anlamlı bir artış gösterdiği ve bu artışın sigara içmeyen ameliyathane çalışanlarında gözleendiğı belirtilmiştir (39).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Ameliyathane ve kontrol grubunun seçimi

Bu çalışma sadece pediatrik hasta grubuna anestezi uygulanan iki çocuk hastanesi (Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi) ameliyathanelerinde gerçekleştirildi. 13 anestezi çalışanı (doktor ve teknisyen), 10 ameliyat hemşiresi ve 7 diğer personel olmak üzere bu hastanelerin ameliyathanelerinde çalışan toplam 30 kişi çalışma kapsamına alındı.

Ameliyathane grubuyla yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları benzer olan anestezi gazlara maruz kalmamış 30 hastane çalışanı (13 doktor, 15 hemşire ve 2 personel) kontrol grubu olarak seçildi.

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde; 30 m²'lik 3 ameliyat salonu ve 20 m²'lik 1 ameliyat salonu mevcuttur. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde ise; 25 m²'lik 2 adet ameliyat salonu bulunmaktadır. Aktif atık gaz sistemleri kullanılan her iki hastane ameliyathanelerinde anestezi cihazlarının ve havalandırma sisteminin kontrollerinin düzenli aralıklarla yapılmaktadır.

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde ve Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde son bir

yılda günlük ortalama 6-10 arasında değişen ameliyat yapılmaktadır. İnhalasyon anestezi­klerinden sevofluran ve azot protoksitin kullanıldığı anestezi uygulamalarında, havayolu sağlanması­da genellikle laringeal maske kullanımı ve kafsız endotrakeal tüpler tercih edilmektedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulundan onay alındıktan sonra çalışma ve kontrol grubundaki bireylere “bilgilendirilmiş gönüllü olur formları” onaylatıldı. Her bireye Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı tarafından hazırlanan, genotoksitesi­yi etkileyen durumların sorgulandığı “standart anket” uygulandı. İlgili anket formu sunulmuştur.

ANKET FORMU

1. Yaş:.....
2. Cinsiyet:.....
3. Boy ve kilo:.....cm /.....kg
4. Meslek:.....
5. Bu iş yerinde ne kadar süredir çalışıyorsunuz?:.....
6. Çalışma programınız nasıldır?
- Haftanın her günü çalışıyorum. () Günde Saat
- Haftanın belli günleri çalışıyorum (... gün)
Gündüz () Gece () Bütün gün ()
7. Sigara içme alışkanlığı:
- Hiç içmedim ():
- Halen içiyorum () : Günde () adet sigara içiyorum.
.....ay /yıldır sigara içiyorum.
- Eskiden içerdim () :ay /yıl önce bıraktım.
8. Bulunduğunuz ortamda sigara içiliyor mu? Evet () Hayır ()
9. Alkol kullanıyor musunuz?
Evet () Hangi sıklıkta?
Hayır ()
10. Çay içme alışkanlığınız var mı?
Evet () Gündebardak
Hayır ()
11. Kahve içme alışkanlığınız var mı?
Evet () Gündefincan
Hayır ()
12. Kendinizde ve ya ailenizde genetik bir hastalık var mı? (Şeker hastalığı, kalp ve damar hastalıkları, kan hastalıkları gibi)
Evet () Bu hastalık nedir?.....
Hayır ()
13. Son bir yılda herhangi bir hastalık geçirdiniz mi?
Evet () Bu hastalıklar nedir?.....
Hayır ()
14. Son bir yılda aşı yaptırdınız mı?
Evet () Hangi aşılardan yaptırdınız?.....
Hayır ()

15. Son bir yılda radyolojik tetkik yaptırdınız mı?
Evet ()
Hayır ()
16. Sürekli kullandığınız ilaç var mı?
Evet () İlacın adı:
Ne kadar süredir kullandığınız:.....
Hayır ()
17. Beslenme alışkanlığınız nasıldır?
Çoğunlukla sebze ()
Çoğunlukla et ()
Dengeli beslenme ()
18. Rutin sağlık kontrolleri yaptırır mısınız?
Evet ()
Hayır ()
19. Ameliyat oldunuz mu?
Evet ()
Hayır ()
Evet ise:

Ameliyatın adı	Ameliyat tarihi	Ameliyat süresi	Anestezi tipi/süresi
1.....			
2.....			
3.....			
20. Ameliyat sonrası kullandığınız ilaçlar nelerdi?
Antibiyotikler.....
Ağrı kesiciler.....
Kemoterapi ilaçları.....
21. Çocuğunuz var mı? Var ()tane Yok ()
22. Gebelik ve doğum öyküsü:
Gebelik sayısı
Düşük sayısı
Küretaj sayısı
Sağlıklı
Düşük doğum ağırlıklı
Erken doğan
Kaybedilen
Anomalili

3.2. Biyolojik materyalin alınması

Kontrol ve çalışma grubundaki bireylerin ağız içi suyla çalkalandıktan sonra ıslak dil basacağı yardımıyla sürüntü bukkal epitel hücreleri her iki yanağın iç yüzeyinden alındı. Distile suyla ıslatılmış ikişer lam üzerine yayıldı ve oda sıcaklığında kurutuldu. Lamalar %80 metanol içinde 10 dakika tutularak fiksasyon sağlandıktan sonra oda sıcaklığında tekrar kurutuldu.

3.3. Bukkal epitel hücrelerinde mikro çekirdek yöntemi

3.3.1. Analiz için kullanılan kimyasal maddeler

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

3.3.2. Analiz için kullanılan çözeltiler

- %80 lik Metanol çözeltisi
- 1 N HCl çözeltisi
- Feulgen boyası
- Fast Green çözeltisi

Fiksatif: %80 metanol çözeltisinin hazırlanması:

80 mL Metanol üzerine distile su eklenerek 100 mL ye tamamlanıp ve karışması sağlandı.

1 N HCl Çözeltisinin hazırlanması:

83 mL %37 lik HCl üzerine 917 mL distile su eklenerek 1000 mL ye tamamlandı.

Feulgen Boyasının hazırlanması:

Feulgen Boyası karanlıkta hazırlandı. 1 gr Pararosanilin 100 mL distile kaynar suyla karıştırıldı. 60 °C ye soğutulduktan sonra önceden distile suyla ıslatılmış olan süzgeç kağıdıyla süzüldü. 20 mL 1 N HCl 2 gr Na Bisülfıt karıştırılarak süzüntüye eklendi ve parafinle kapatılarak iyice çalkalandıktan sonra 48 saat karanlıkta bekletildi. Bekleme süresi sonunda çözeltiye 300 mg aktif kömür eklenip 1 dk çalkalandı. Bu aşamada çözeltinin şeffaf olduğu gözlemlendi. Son çözelti koyu renkli şişeye süzgeç kağıdıyla süzülerek alındı ve buzdolabında saklandı.

Fast Green çözeltisinin hazırlanması:

0.5 gr Fast Green tartıldı ve 100 mL %95 Etanolde iyice çalkalanarak tamamen çözülmesi sağlandı.

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 1 N HCl'de oda sıcaklığında 2 dakika tutulduktan sonra 60 °C'de su banyosunda 1 N HCl'de 10 dakika bekletildi, oda sıcaklığında 10 dk soğutuldu, tekrar 1 N HCl'de 2 dakika oda sıcaklığında bekletildi, distile su ile yıkandı ve kurutuldu. Lamlar boyama kabına dizildi ve üzerine Feulgen reaktifi konulup karanlıkta oda sıcaklığında 90 dk bekletildi, distile suyla yıkandı ve 10-15 dk distile suda bekletildi ve kurutuldu. Daha sonra lamlar karşıt boyama işlemi için Fast Green çözeltisinde 5-10 sn tutulup etanol ile yıkandı ve kurutuldu. Son olarak kuruyan lamlar çeker ocak altında, ksilen içinde 10 dk bekletildi ve kurutuldu (63).

3.3.5. Mikroskopik değerlendirme kriterleri

Her birey için 1000 hücre sayıldı ve mikro çekirdekli hücreler için değerlendirme kriteri Tolbert ve ark. (64) nın önerisine göre ışık mikroskobu altında yapıldı. Sonuçlar % sıklık cinsinden ifade edildi.

3.4. İstatistiksel analiz

Kontrol ve ameliyathane gruplarının yaş ve VKİ karşılaştırılmalarında *Student's T* testi, MÇ sıklığı karşılaştırılmasında *Mann-Whitney U* testi, cinsiyet, çalışma şekli, sigara içme, alkol tüketme özellikleri açısından karşılaştırmada *Khi-kare* ve *Fisher-extract* testi uygulandı. Cinsiyet, alkol kullanımı, çalışma şekline göre MÇ sıklıklarının karşılaştırılması *Mann-Whitney U* testi, meslek ve sigara içme durumuna göre MÇ sıklıklarının karşılaştırılmasında *Kruskall-Wallis varyans analizi*, yaş ve VKİ ile MÇ sıklığı ilişkileri *Spearman's korelasyon analizi* ile değerlendirildi. $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

Ameliyathane ve kontrol grubundaki bireyler; yaş, cinsiyet, VKİ, meslek, sigara içme alışkanlığı ve alkol tüketimi yönünden benzer özellikler göstermektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplardaki bireylerin demografik özellikleri, meslek, sigara, alkol alışkanlıkları ve maruziyet süresi [(sayı)(ort $\pm$ SS)(en az-en çok)].

	Kontrol Grubu (n=30)	Ameliyathane Grubu (n=30)
Yaş (yıl)	34.53 $\pm$ 7.16 (24.0 - 52.0)	37.83 $\pm$ 5.72 (30.0 - 54.0)
Kadın / Erkek	21 / 9	19 / 11
VKİ (cm / m²)	24.21 $\pm$ 4.28 (17.0 - 35.7)	24.88 $\pm$ 2.89 (19.5 - 30.5)
Doktor / hemşire / personel	13 / 15 / 2	13 ^a / 10 / 7
Sigara içmiyor / içiyor / bırakmış	18 / 6 / 6	13 / 8 / 9
Alkol tüketmeyen / tüketen	26 / 4	27 / 3
Maruziyet süresi (yıl)	-	8.15 $\pm$ 4.77 (1.1 - 20.0)

^a: Anestezi uzmanı ve teknisyeni

4.2. Bukkal epitel mikro çekirdek sıklıkları

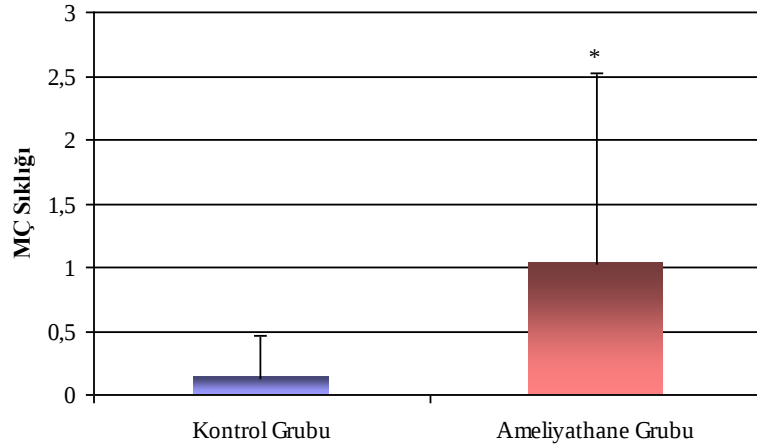
Ameliyathane ve kontrol grubundaki bireylerin bukkal epitel hücrelerindeki ort MÇ sıklıkları Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Bukkal epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı [(%) (en az-en çok)].

	Kontrol Grubu (n=30)	Ameliyathane Grubu (n=30)
MÇ sıklığı	0.13 ± 0.34 (0.00 - 1.00)	1.03 ± 1.49* (0.00 - 6.00)

*:p< 0.05, kontrol grubuyla karşılaştırma.

Ameliyathane grubundaki toplam bireylerin bukkal epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı ortalamaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MÇ sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0.002) (Şekil 2).



*: p<0.05, kontrol grubuyla karşılaştırma

Şekil 2. Gruplarda mikro çekirdek sıklığı (%), (ort ± SS).

4.3. Bireylerin bukkal epitel hücre mikro çekirdek sıklıkları

Bireylerin; yaş, cinsiyet, meslek, sigara ve alkol alışkanlığı, maruziyet süresi ve çalışma şekli bakımından MÇ sıklıkları Tablo 7’de gösterildi.

Kontrol grubundaki çalışanlarda; sigara içmeyenler ve sigara içenler arasında MÇ sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlendi ($p<0.05$), sigara içen kişilerde MÇ sıklığının daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 7).

Ameliyathane grubundaki bireylerin MÇ sıklıkları; yaş, cinsiyet, meslek, sigara ve alkol, maruziyet süresi ve çalışma şekli gibi etkenlerden etkilenmediği görüldü ($p>0.05$). Kontrol grubunda ise MÇ sıklıkları; yaş, cinsiyet ve alkol gibi özelliklerden etkilenmediği belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 7).

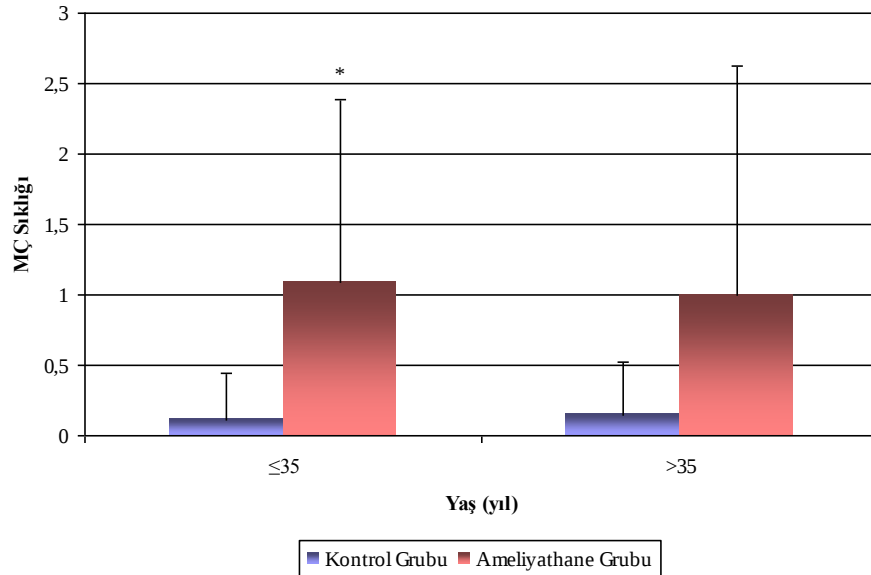
Tablo 7. Yaş, cinsiyet, meslek, sigara, alkol alışkanlığı, maruziyet süresi ve çalışma şekli ile mikro çekirdek sıklığı ilişkileri (‰).

	Kontrol Grubu (n=30)		Ameliyathane Grubu (n=30)	
	n	Ort ± SS	n	Ort ± SS
Yaş				
≤ 35 yıl	17	0.11 ± 0.33	11	1.09 ± 1.30*
> 35 yıl	13	0.15 ± 0.37	19	1.00 ± 1.63
		<i>P</i> = 0.77		<i>P</i> = 0.57
Cinsiyet				
Kadın	21	0.14 ± 0.35	19	0.63 ± 0.83
Erkek	9	0.11 ± 0.33	11	1.72 ± 2.10
		<i>P</i> = 0.81		<i>P</i> = 0.20
Meslek				
Doktor/anestezi çalışanı	13	0.00	13	0.46 ± 0.77*
Hemşire/ameliyat hemşiresi	15	0.20 ± 0.41	10	0.80 ± 0.91
Diğer personel	2	0.50 ± 0.70	7	2.42 ± 2.29
		<i>P</i> = 0.09		<i>P</i> = 0.07
Sigara				
Var	6	0.50 ± 0.54	8	1.62 ± 1.30
Yok	18	0.05 ± 0.23	13	1.15 ± 1.86*
		<i>P</i> = 0.01		<i>P</i> = 0.07
Alkol				
Var	4	0.25 ± 0.50	3	1.00 ± 1.00
Yok	26	0.11 ± 0.32	27	1.03 ± 1.55
		<i>P</i> = 0.46		<i>P</i> = 0.67
Maruziyet				
≤ 10 yıl	-	-	22	1.09 ± 1.68
> 10 yıl			8	0.87 ± 0.83
				<i>P</i> = 0.70
Çalışma şekli				
Ayakta	-	-	27	1.03 ± 1.55
Oturarak			3	1.00 ± 1.00
				<i>P</i> = 0.67

*:*p* < 0.05, kontrol grubu ile karşılaştırma.

4.3.1. Bireylerin yaşlarına göre mikro çekirdek sıklıkları

Ameliyathane grubundaki 35 yaş altındaki bireylerin MÇ sıklıkları 35 yaş altındaki kontrol grubu bireylerin MÇ sıklıkları ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$) (Şekil 3). 35 yaş üstündeki ameliyathane grubu bireylerinin MÇ sıklıkları 35 yaş üstündeki kontrol grubu bireylerinin MÇ sıklıkları ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış olduğu görüldü ($p>0.05$) (Şekil 3).



*: $p < 0.05$, kontrol grubu ile karşılaştırma.

Şekil 3. Gruplarda yaş ile mikro çekirdek sıklığı (%) ilişkisi, (ort ± SS).

4.3.2. Bireylerin cinsiyetlerine göre mikro çekirdek sıklıkları

Kontrol ve ameliyathane grubu içinde bireylerin kadın ya da erkek olması ile MÇ sıklıkları arasında herhangi bir etkileşim bulunmadı ($p>0.05$). Kontrol grubundaki kadın bireyler ile ameliyathanede çalışan kadınların MÇ sıklıkları ve

kontrol grubundaki erkek bireyler ile ameliyathanede çalışan erkeklerin MÇ sıklıkları arasında da anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 7).

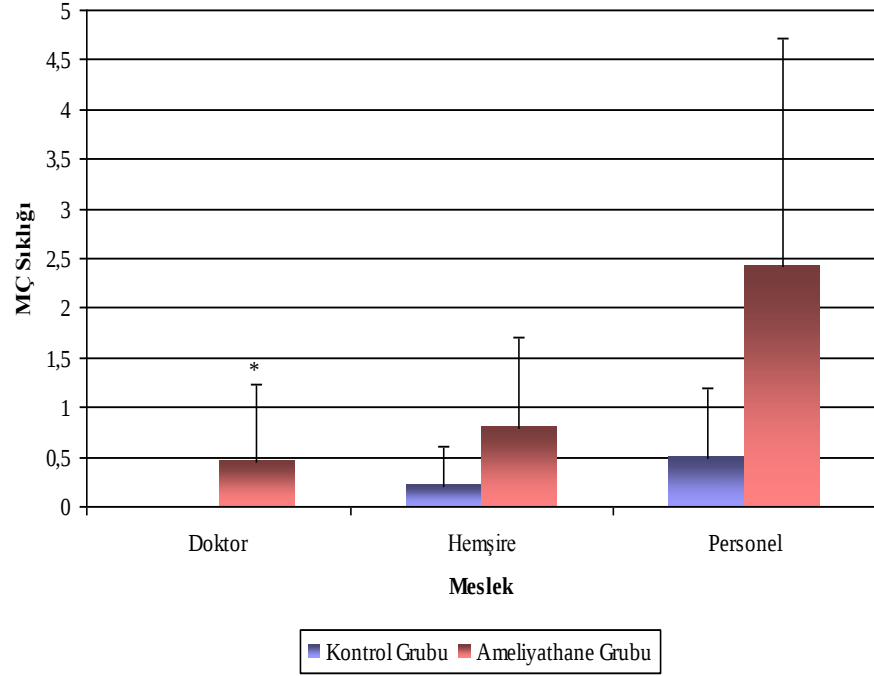
4.3.3. Bireylerin mesleklerine göre mikro çekirdek sıklıkları

Ameliyathane grubundaki anestezi çalışanı bireylerin MÇ sıklıkları kontrol grubundaki doktor bireylerin MÇ sıklıkları ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.034$) (Tablo 7).

Ameliyathane grubundaki hemşire bireylerin MÇ sıklıkları kontrol grubundaki hemşire bireylerin MÇ sıklıkları ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Ameliyathane grubundaki personel bireylerin MÇ sıklıkları kontrol grubundaki personel bireylerin MÇ sıklıkları ile karşılaştırıldığında fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Ameliyathane grubunda personelde MÇ sıklığının aynı gruptaki diğer mesleklerden daha yüksek olduğu görüldü ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4).

Personel meslek grubundaki MÇ sıklığı bakımından, kontrol grubu (0.50 ± 0.70) ve ameliyathane grupları (2.42 ± 2.29) arasında belirgin sayısal farklılık olmakla birlikte, kişilerin sayısındaki azlık (kontrol grubunda 2 personel ve ameliyathane grubunda 7 personel) nedeniyle istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.



*:p< 0.05, kontrol grubu ile karşılaştırma

Şekil 4. Gruplarda meslek ile mikro çekirdek sıklığı (%) ilişkisi, (ort ± SS).

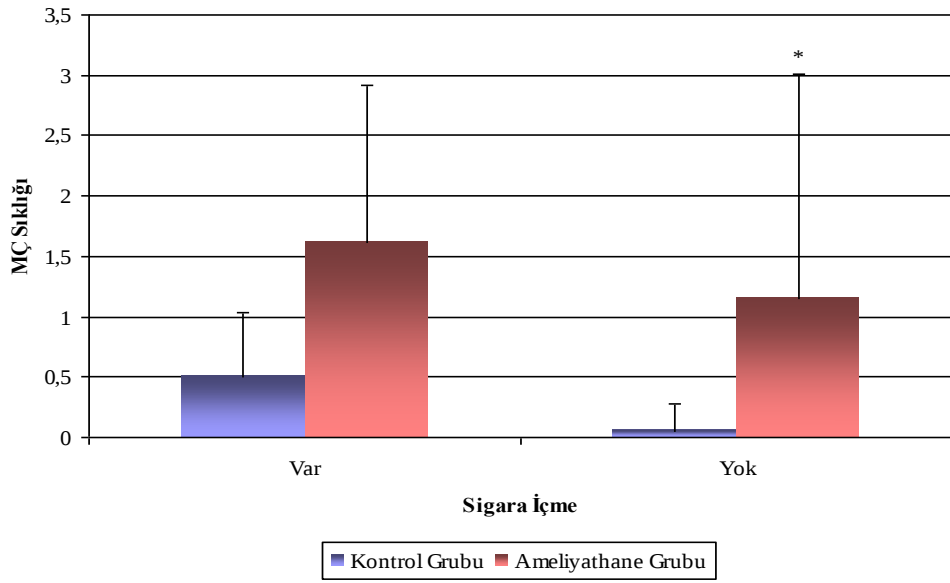
4.3.4. Bireylerin sigara içme alışkanlıklarına göre mikro çekirdek sıklıkları

Kontrol grubunda sigara içenler ile içmeyenler karşılaştırıldığında sigara içenlerde MÇ sıklığı anlamlı yüksek bulundu ($p=0.01$)(Şekil 5). Ameliyathane grubunda sigara içenler ile içmeyenler arasında MÇ sıklığı karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık yoktu.

Ameliyathane grubunda sigara içmeyen bireylerde MÇ sıklığı kontrol grubundaki sigara içmeyen bireylerin MÇ sıklığı ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$)(Tablo 8). Ameliyathane grubunda sigara içen bireylerde MÇ sıklığı kontrol grubundaki sigara içen bireylerin MÇ sıklığı ile karşılaştırıldığında ise ameliyathane grubunda sigara içen bireylerde MÇ

sıklığı yüksek bulundu ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Ameliyathanede sigara içenlerde MÇ sıklığı en yüksek düzeyde olmakla birlikte, hem ameliyathanedeki sigara içmeyen bireylerden hem de kontrol grubundaki sigara içen bireylerden anlamlı bir farklılığı bulunmadı ($p>0.05$).



*: $p < 0.05$, kontrol grubu ile karşılaştırma.

Şekil 5. Gruplarda sigara içme ile mikro çekirdek sıklığı (%) ilişkisi, (ort $\pm$ SS).

4.3.5. Bireylerin alkol kullanma alışkanlıklarına göre mikro çekirdek sıklıkları

Grupların kendi içinde; alkol kullananlar, kullanmayanlar ya da alkol kullanmayı bırakmış olanlar arasında MÇ sıklığı değerleri arasında önemli bir fark saptanmadı. Alkol kullananlar, kullanmayanlar ya da alkol kullanmayı bırakmış olanlar arasında MÇ sıklığı bakımından gruplar arasında da istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı.

4.3.6. Bireylerin maruziyet sürelerine göre mikro çekirdek sıklıkları

Maruziyet süresinin 10 yılın altında ya da üstünde olmasına bağlı olarak değerlendirilen gruplardaki bireylerin MÇ sıklıkları benzer bulundu. Ameliyathanede 10 yıldan daha uzun süre çalışanlarda ve 10 yıldan daha kısa süre çalışanlarda, MÇ sıklıkları gruplar arasında farklı değildi.

4.3.7. Bireylerin çalışma şekline göre mikro çekirdek sıklıkları

Hem ameliyathane grubundaki hem de kontrol grubundaki bireylerin MÇ sıklığı üzerinde, bireylerin ayakta çalışıyor olması ya da oturarak çalışıyor olması etkili bulunmadı. Çalışma şekline göre MÇ sıklığında gruplar arasında da önemli bir farklılık bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Sağlık hizmetleri iş güvenliği bakımından önemli riskler taşıyan çalışma alanlarından biridir. Sağlık çalışanlarının karşılaştığı mesleki riskler; mesleğine, yaptığı işe, çalıştığı bölüme ve çalışma koşullarına göre değişiklik gösterir. Ameliyathane çalışanları için mesleki risk oluşturan faktörlerden en önemlisi inhale edilen anestezi gazlarıdır. Tıbbi uygulamalar süresince ameliyathane havasına yayılan anestezi gazları “*atık anestezi gazları*” olarak adlandırılır. Ameliyathane ortam havasında bulunan bu anestezi gazlarının tüm ameliyathane çalışanları için sağlık tehlikeleri oluşturabildiği ilk olarak 1967 yılında Rusya’da yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (65).

Biz de bu çalışmada atık anestezi gazlara maruz kalan; başta anestezi çalışanları olan doktor ve teknisyenler olmak üzere, ameliyat hemşireleri ve diğer personelin yanak epitelinde MÇ yöntemiyle sitogenetik hasarı belirleyerek, ameliyathane çalışanlarında genotoksik etki meydana geldiğini gösterdik.

Anestezi uzmanı, anestezi teknisyeni, cerrah, ameliyat hemşiresi, postoperatif bakım hemşiresi, diş hekimi, veteriner hekim ve radyoloji personelinin içeren sağlık çalışanları, atık anestezi gazlara maruz kalmakta ve mesleki hastalık riski taşımaktadır (66). Biz bu çalışmamızda ameliyathane grubuna; anestezi uzmanı, anestezi teknisyeni, ameliyat hemşiresi ve diğer yardımcı personeli dahil ettik. Çalışmamızı gerçekleştirdiğimiz çocuk hastanelerinde yeterli sayıda cerrahın çalışmamıza dahil olmayı kabul etmemesi sonucunda, genotoksisite araştırdığımız meslekler içinde cerrahların da yer alması sağlayabilmemiz mümkün olamamıştır.

İnhalasyon anestezikleri anestezi devresinin çeşitli komponentlerinden ortam havasına yayılabilmektedir. Ayrıca seçilen anestezi tekniği ve anestezi indüksiyonunda volatil anesteziklerin açılması gibi uygun olmayan diğer pratik yaklaşımlar atık anestezik gazların bu yayılımını artırabilir. Anestezik gazların ortam havasına karışmasını önlemeye yönelik yıllar içinde önemli teknolojik gelişmeler sağlanmış olsa da bu konudaki mesleki maruziyet hala devam etmektedir (66).

Ameliyathane çalışanlarının maruz kaldığı anestezik gaz konsantrasyonu, hastaların maruz kaldığı miktarlara göre çok daha düşük düzeylerde olmakla birlikte, bu maruziyet uzun yıllar sürekli olarak devam ettiği için önemli sonuçları ortaya çıkabilmektedir. Yorgunluk ve baş ağrısı en sık görülen erken semptomlardır. Ancak fertilitede azalma, gebelik problemleri ve spontan düşük oranında artış gibi ciddi durumlar da bildirilmiştir (4).

Anestezik maddeler oksidatif stres oluşturmaları sonucunda serbest oksijen radikallerinin üretimini artırarak, farklı doku ve organlarda toksik etkilere neden olurlar (67) ve DNA hasarı oluşturabilirler (68). Anestezi uygulamalarında yaygın olarak kullanılan inhalasyon anesteziklerinin DNA'nın yapısını etkilediği ve genetik materyalde genotoksik etki yapabildikleri çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (23, 59-61). Bu kromozomal değişiklikler nedeniyle, mesleki maruziyete bağlı olarak anestezik gazların maruz kalanlarda oluşturdukları kanser riski tamamen göz ardı edilemez.

Ameliyathanede çalışanların atık anestezik gazlara maruziyeti; kullanılan anestezik gaz ve çalışma koşullarına (kapalı, yarı kapalı, açık sistemler, kontrollü

atık sistemi) bağlıdır (69). Desfluran ve sevofluran gibi anestezi gazlarına subanestezi konsantrasyonlarda maruz kalan sıçanların böbrek ve karaciğerlerinde hasar meydana gelebildiği gösterilmiştir (70). Benzer durum sürekli düşük doz anesteziğe maruz kalan anestezi ekibi dahil tüm ameliyathane çalışanlarında da oluşabilir.

Mutajenite ve karsinojenlere maruziyetin değerlendirilmesinde, insan biyoizlem çalışmaları, farklı sitogenetik tekniklerden yararlanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu sitogenetik tekniklerden en yaygın kullanılanlar; tek hücre jel elektroforez (THJE), kromozomal aberasyon (KA), kardeş kromatid değişimi (KKD) ve mikro çekirdek (MÇ) yöntemleridir (48). Bunlar arasında MÇ testi hızlı ve güvenilir sonuç verebilen bir teknik olup, genotoksiteyi araştırmak için uygun bir sitogenetik göstergedir (52). Biz de bu çalışmamızda, ameliyathanede çalışanlarda genotoksik etkiyi araştırmak için bu sitogenetik yöntemlerden MÇ tekniğini uyguladık.

Ameliyathanelerde ortam havasındaki atık anestezi gazlarının konsantrasyonu, havalandırmanın etkin olup olmaması ve kullanılan atık gaz sisteminin aktif ya da pasif olmasından etkilenir. İndüksiyon ve entübasyon sırasında anestezi gazlarının kesilmemesi, maskeyle anestezi indüksiyonu yapılması, laringeal maske uygulamaları, çocuklarda anestezi uygulamalarında kullanılan atık sisteme bağlanamayan ve yüksek gaz akımı gerektiren açık anestezi devreleri ile kaçağın fazla olması, kafsız endotrakeal tüplerin kullanılması, kaçakları fazla olan eski anestezi cihazlarının kullanılması, sıvı anesteziğin uygun olmayan sistem ve teknikler kullanılarak vaporizatörlere doldurulması,

anestezi sonrası derlenme odalarında hastaların soluklarıyla ortama yayılan anestezi gazlarının tam olarak ortam havasından uzaklaştırılamaması gibi nedenlerle anestezi gazları ameliyathanelerde ortam havasına karışırlar ve NIOSH'un önerdiği güvenli düzeyleri aşabilirler (6, 71). Chang ve ark. (72), pediatrik cerrahi ameliyathanesinde yaptıkları çalışmada maske anestezisi uygulamalarında, maskeyle indüksiyonu izleyen kaflı endotrakeal tüp uygulamalarında olduğundan üç kat daha fazla anestezi gazının ortam havasına karıştığını belirlemişlerdir. Ameliyathane ortamında gaz ölçümlerinin yapıldığı bir başka çalışmada ise en yüksek atık gaz düzeylerinin kulak burun boğaz ameliyathanelerinde olduğu saptanmıştır (2 600 ppm N₂O, 150 ppm halotan) (73).

Anestezi gazlarına maruziyetin kromozomal değişikliklere neden olduğu *in vivo* ve *in vitro* pek çok çalışmada araştırılmıştır (23, 59-61). Bu çalışmaların çoğundan elde edilen sonuçlar, anestezi gazlarının genotoksik potansiyeli taşıdığı yönündedir. İnsan sağlığını ilgilendiren bu çalışmalar hem bu gazlara maruz kalan ameliyathane çalışanları üzerinde, hem de ameliyatları sırasında anestezi alan hastalar üzerinde değişik yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Halotan, kloroform, triklor etilen, izofluran, enfluran ve sevofluran uygulanan sıçanların böbrek hücrelerinde genotoksik etkinin araştırıldığı bir çalışmada sevofluranın mikro çekirdek sıklığını artırdığı gösterilmiştir (74). Bir diğer çalışmada, abdominal cerrahi için sevofluran uygulanan hastalarda anestezi öncesinde, anestezi sırasında ve anestezi sonrasında DNA hasarı THJE yöntemi ile incelendiğinde sevofluranın insan periferik lenfositlerinin DNA'sında hasar meydana getirdiği bulunmuştur

(75). Bu çalışmada ortaya konulan genotoksik etkinin reversibl özellik gösterdiği vurgulanmıştır.

Epitel hücrelerinde MÇ testi kullanarak ameliyathane çalışanlarında genotoksik etkileri yayınlayan araştırma sayısı azdır. Ancak, MÇ testi epitel hücreleri dışındaki hücrelerde de yapılabilmektedir. Örneğin; ameliyathane çalışanlarında kronik olarak atık anestezi gazlara maruz kalındığında periferallenfositlerde MÇ sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (41, 69, 76). Rozgaj ve ark. (10), atık anestezi gazlara maruz kalan ameliyathane çalışanlarını KA, KKD ve MÇ yöntemleriyle incelemişler, KKD ile anlamlı sonuçlar elde etmezken, maruz kalan aynı bireylerde KA ve MÇ sıklığının arttığını belirlemişlerdir. Anestezi gazlara maruz kalan 153 ameliyathane çalışanının 197 radyolog ve 153 kontrol grubu birey ile karşılaştırıldığı geniş bir çalışmada ameliyathane çalışanlarında KA, KKD ve MÇ sıklığının diğer iki gruba göre önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur (69). Wiesner ve ark. (41), yüksek konsantrasyonlarda atık anestezi gazlara maruz kalan bireylerde MÇ sıklığının önemli derecede arttığını belirtmişlerdir. Aynı araştırmacıların daha sonra yaptığı bir başka çalışmada ise anesteziğe maruz kalan bireylerin periferallenfositlerinde KKD sonuçları yüksek bulunurken, MÇ sıklığının artmadığı görülmüştür (77).

Bu çalışmaların sonucunda, genotoksisiteyi araştırmak için kullanılabilen genotoksisite testlerinin duyarlılık açısından birbirlerine üstünlüklerinin açık olmadığı görülmektedir. Biz bu çalışmamızda genotoksisiteyi değerlendirmek için hızlı, güvenilir ve kolay bir teknik olan MÇ testini tercih ettik. Ameliyathane

alışanlarında bu testle genotoksik etkiyi gösterebildiğimiz için, M testinin bu konuda yeterince duyarlı olduğu kanısındaız.

Hoerauf ve ark. (71), kafsız endotrakeal tüp ve açık anestezi devresi kullanıldığı için önerilen limitleri açan konsantrasyonlarda anestezi­lere maruz kalan bireylerde genotoksik hasarı belirlemişlerdir. Pediyatrik anestezi uygulamalarında kafsız tüpler ve açık sistemler rutin uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Nitekim pediyatrik cerrahi ameliyathanesinde çalışan hemşirelerin kan lenfositlerindeki M sıklığının kontrol grubuna göre önemli derecede arttığı gösterilmiştir (8).

Çalışmamızda olduğu gibi bukkal epitelde M testi ile ameliyathane alışanlarında genotoksik etkinin araştırıldığı çalışmalar da literatürde mevcuttur. Chandrasekhar ve ark. (78) tarafından yapılan çalışmada M sıklığının atık anestezi­ gazlara maruz kalan bireylerde arttığı gösterilmiştir. Danulescu ve ark. (79) da bukkal epitel hücrelerinde M sıklığının ameliyathane alışanlarında artmış olduğunu belirlemişlerdir. Aynı çalışmada ameliyathane ortam havasında anestezi­ gaz konsantrasyonlarının ölçümü yapılmış ve ölçülen değerler NIOSH tarafından önerilen limitlerin altında ya da sınır değerlerde olduğu bulunmuştur. Ülkemizde 2009 yılında yapılan bir tez çalışmasında; atık anestezi­ gazlara maruziyeti olan genel ameliyathane ve derlenme ünitelerinde çalışan sağlık çalışanlarının bukkal epitel hücrelerinde M testi ile genotoksik hasar değerlendirilmiş, atık anestezi­ gazlara maruz kalan ameliyathane çalışanlarının bukkal epitel hücrelerinde M sıklığının arttığı gösterilmiştir (80). Görüldüğü gibi, M testi ile ameliyathane çalışanlarının bukkal epitelinde genotoksik etki

başarıyla ortaya konulabilmektedir. Pediyatrik cerrahi için anestezi uygulanan ameliyathane çalışan hemşirelerde periferik kan lenfositlerinde MÇ testi ile genotoksik etki daha önce ortaya konulmuştur (8). Bununla birlikte, biz inhalasyonla maruziyet sırasında potansiyel toksik etkili madde ile organizmanın ilk karşılaşma bölgesinin solunum sistemi olduğunu dikkate alarak, yanak bölgesinden alınan epitelde MÇ testiyle sitogenetik hasarı daha etkin olarak açığa çıkarabileceğimizi düşündük. Ek olarak, bireyler için daha kabul edilebilir olması ve örneklerin noninvazif olarak daha kolay elde edilebilmesi bakımından, bu çalışmada bukkal epitelde çalışmayı tercih ettik.

Bu şekilde gerçekleştirdiğimiz bu çalışmamızda, pediyatrik cerrahi ameliyathane çalışanlarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında atık anestezi gazlara maruziyetin genotoksik etkiye neden olduğu gösterilmiştir. Ancak, ortamdaki anestezi gaz konsantrasyonunun teknik donanım yetersizliği nedeniyle ölçülememiş olması çalışmamızın sonuçlarının ayrıntılı olarak değerlendirilmesini kısıtlayan önemli bir eksikliktir. Ayrıca, ameliyathanelerde atık anestezi gazlardan başka genotoksik etki oluşturabilecek antiseptik buharları ve iyonize radyasyon kaynakları gibi diğer faktörlerin, sonuçlarımız üzerinde karıştırıcı etkileri olabileceği de dikkate alınmalıdır.

Yaş, cinsiyet gibi fiziksel özellikler, sigara, alkol ve diyet gibi yaşam biçimi alışkanlıkları ve bazı hastalıkların, DNA yapısını değiştirerek MÇ sıklığını artırdığı gösterilmiştir (49, 51, 81). Bu çalışmada bireylere uyguladığımız anketlerle hem ameliyathane hem kontrol grubunda sigara içme ve alkol tüketme

alışkanlığı, ameliyathane grubunda anesteziye maruziyet süresi ve çalışma şekli sorgulanmıştır.

Anestezik gazlar havadan daha ağır olduğu için, öncelikle ortam havasında aşağı seviyelerde birikmeleri beklenir. Bu bilgi çerçevesinde ameliyathanede oturarak ya da ayakta çalışmanın sonuçlarımız üzerinde önemli etkileri olabileceğini düşündük. Ancak, ameliyathane grubundaki bireylerin MÇ sıklığı üzerinde, bireylerin ayakta çalışıyor olması ya da oturarak çalışıyor olması etkili bulunmadı. Oturarak çalışan kişi sayısının çok az olması nedeniyle, bu konuda elde ettiğimiz bulgular bu öngörümüzü desteklememiş olabilir. Çalışmamızda her iki grupta da bireylerin MÇ sıklıklarını; cinsiyet, alkol, maruziyet süresi ve çalışma şekli gibi değişkenlerin etkilemediği sonucuna varıldı.

Bu çalışmada yaşları 35'in altında olan ameliyathanede çalışan bireylerin MÇ sıklıkları oldukça yüksek bulunurken ($p=0.009$), 35 yaş üstündeki ameliyathanede çalışan bireylerin MÇ sıklıklarında ise anlamlı olmayan bir artış olduğu görüldü. Halbuki, Chandrasekhar ve ark'nın (78) yaptığı çalışmada yaşları 35'in üstündeki ameliyathane çalışanlarında MÇ sıklığının arttığı gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bizim çalışmamızı destekler şekilde 35 yaş altındaki ameliyathane personeline MÇ sıklığının arttığı belirtilmiştir (80). Bu sonuç; genç yaştaki kişilerin genotoksik etkiye karşı daha duyarlı olabileceği ya da ileri yaştaki bireylerin zaten başka nedenlerle bir miktar MÇ sıklıkları yükselmiş olabileceğinden, ameliyathanede çalışma ile ilişkili olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmayabileceği şeklinde açıklanabilir.

Bazı araştırmalarda, kadınların çevresel karsinojenlere karşı daha duyarlı olabileceği ve cinsiyetin MÇ sıklığını etkilediği, kronik olarak atık anestezi maruz kalan kadın anestezi personelinde MÇ sıklığının arttığı gösterilmiştir (9, 11). Chandrasekhar ve ark. (78) ise tersine, anestezi maruz kalan erkek bireylerde MÇ sıklığının arttığını iddia etmişlerdir. Sadece azot protoksitin önerilen güvenli limitleri aştığı ortamda yapılan bir çalışmada ise kadın ameliyathane çalışanlarında MÇ sıklığının daha çok arttığı gösterilmiş (82). Her ne kadar bu şekilde farklı bulgular mevcut olmakla birlikte, farklı cinsler arasında MÇ sıklığı açısından fark saptamamış olmamız çalışmamızdaki birey sayısının az oluşuna bağlı olabilir.

Ameliyathane grubundaki anestezi çalışanı bireylerin MÇ sıklıkları kontrol grubundaki doktor bireylerin MÇ sıklıkları ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Personel meslek grubundaki MÇ sıklığı bakımından, kontrol grubu (0.50 ± 0.70) ve ameliyathane grupları (2.42 ± 2.29) arasında belirgin sayısal farklılık olmakla birlikte, çalışılan kişilerin sayısındaki azlık (kontrol grubunda 2 personel ve ameliyathane grubunda 7 personel) nedeniyle bu farklılığın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamadığı kanısındayız.

Eraydın (80) tarafından yapılan çalışmada MÇ sıklığının en fazla anestezi doktorlarında olduğu daha önce gösterilmiştir. Chandrasekhar ve ark. nın (78) yaptığı çalışmada ise MÇ sıklığının, maruz kalan bireyler kendi içinde karşılaştırıldığında en fazla anestezi doktorlarında olduğu bulunmuş ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Rozgaj ve ark. (76) ise yaptıkları çalışmada ameliyathane çalışanları

içinde en fazla hemşirelerde MÇ sıklığının arttığını göstermişlerdir. Aslında genotoksik etkinin ameliyathane çalışanları içinde hangi meslek grubunda daha belirgin olacağı, her kurumun kendisine ait çalışma düzenine bağlı olarak değişebilir. Bunun sonucunda farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılması beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda ameliyathane grubunda sigara içmeyen bireylerde MÇ sıklığı kontrol grubundaki sigara içmeyen bireylerin MÇ sıklığı ile karşılaştırıldığında önemli farklılık bulundu ($p=0.007$). Sigara içen ameliyathane çalışanlarında MÇ sıklığı en yüksek olmakla birlikte, hem ameliyathanedeki sigara içmeyen bireylerden hem de kontrol grubundaki sigara içen bireylerden anlamlı bir farklılığı bulunmadı ($p>0.05$).

Ameliyathane grubundaki bireyler kendi içinde değerlendirildiğinde sigara içenlerde MÇ sıklığı içmeyenlere göre yüksek bulundu ancak bu yükseklik de anlamlı değildi. Chandrasekhar ve ark.'nın (78) yaptığı çalışmada ise kontrol ve çalışma grubu karşılaştırıldığında sigara içen bireylerde MÇ sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır, çalışma grubundaki bireyler kendi içinde değerlendirildiğinde yine sigara içenlerde MÇ sıklığının fazla olduğu bulunmuştur. Diğer taraftan Rozgaj ve ark. (76) sigaranın MÇ sıklığında artışa etkisinin olmadığını iddia etmektedirler. DNA hasarında önemli bir etkiye sahip olan sigara içme alışkanlığı, MÇ testini etkileyen önemli parametrelerden biridir. Çalışmamızda her iki grupta sigara içmeyen bireylerin karşılaştırılması sonucunda ameliyathane grubunda MÇ sıklığının artmış olduğunun görülmesi atık anestezi gazlara maruziyetin genotoksik etkisini destekleyen önemli bir sonuçtur.

Çalışmamızda MÇ sıklığı açısından alkol tüketen ve tüketmeyenler arasında fark olmadığı görüldü. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada da benzer sonuç bulunmuştur (80). Chandrasekhar ve ark'nın (78) yaptığı çalışmada ise anesteziye maruz kalan bireylerde alkol tüketen ve tüketmeyenler arasında MÇ sıklığı açısından önemli fark olduğu saptanmıştır. Bu durum bireylerin duyarlılığındaki farklılık ve polimorfizmle ilişkili olabilir.

Atık anestezi gazlarına maruziyet süresinin MÇ sıklığına etkisi olduğunu gösteren çalışmaların (76, 78) aksine bizim çalışmamızda ameliyathanede 10 yıldan daha uzun süre çalışanlar ile 10 yıldan daha kısa süre çalışanlar arasında MÇ sıklıkları farklı değildi. Bu durum bireylerin çalışma saatlerinin aynı olmaması ve atık anestezi gazlarına maruziyet süresindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, pediyatrik cerrahi ameliyathanelerinde kronik olarak atık anestezi gazlarına maruz kalan ameliyathane çalışanlarında inhalasyon anestezi maruziyetinin mesleki sağlık tehlikesi oluşturduğu gösterilmiştir. Bu etkinin daha genç yaştaki, sigara içmeyen, anestezi çalışanlarında daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır.

Çocuklarda anestezi uygulamalarında maske ile anestezi indüksiyonunun yapılması, laringeal maske, kafsız endotrakeal tüp ve açık sistemlerin kullanılması ameliyathane ortam havasına daha fazla gaz kaçışına neden olmaktadır. Ortamda anestezi gaz ölçümlerinin yapılamamış olması bu çalışmanın eksik kalan yönüdür. Ülkemizde pediyatrik cerrahi ameliyathanelerinde çalışanlarda anestezi gazlarının genotoksik etkisini gösteren başka çalışma olmaması nedeniyle bu çalışmanın önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Inhalasyon anestezi gazlarının ameliyathanelerde ortam havasındaki konsantrasyonlarını düşürmek için etkin havalandırma sistemi ve aktif atık gaz sistemi kullanılarak belirlenen güvenli maruziyet sınırlarının aşılmaması sağlanmalıdır. Anestezi gazlarına maruz kalan ameliyathane çalışanları düzenli aralıklarla sağlık kontrolünden geçirilmeli ve aktif atık gaz ve uygun havalandırması olmayan ameliyathanelerde total intravenöz anestezi, düşük akımlı anestezi ve rejyonal anestezi gibi uygun anestezi teknikleri kullanılmalıdır.

7. ÖZET

Pediyatrik Cerrahi Ameliyathane Çalışanlarında Genotoksik Etkinin Mikro Çekirdek Yöntemiyle Değerlendirilmesi

Ameliyathane ortam havasındaki atık anestezi gazlarına bağlı olarak ameliyathane çalışanlarında genotoksik etki meydana geldiği bilinmektedir. İnhalasyon anesteziğinin ortam havasında ölçülen en yüksek düzeyleri kulak burun boğaz ve pediyatrik cerrahi ameliyathanelerinde görülmektedir. Bu çalışmanın amacı pediyatrik cerrahi ameliyathanelerinde çalışan kişilerde mesleki maruziyete bağlı oluşan genotoksik etkiyi mikro çekirdek yöntemiyle araştırmaktır.

Çocuk hastalıkları hastanelerinde gerçekleştirilen bu çalışmada, ameliyathanede görev yapmakta olan 30 çalışan (13 anestezi çalışanı, 10 ameliyathane hemşiresi, 7 ameliyathane personeli) ameliyathane grubu olarak belirlendi. Aynı hastanelerden ameliyathane grubuyla yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları benzer olan ameliyathane dışında çalışan 30 hastane çalışanı kontrol grubu olarak seçildi. Her bireye genotoksik etkiyi artıran durumların sorgulandığı anket uygulandıktan sonra bukkal epitel örnekleri alındı. Mikro çekirdek yöntemine uygun boyama işleminden sonra mikroskopik değerlendirme yapıldı.

Ameliyathane grubunda mikro çekirdek sıklıkları Kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Yaşı <35 yıl olanlarda mikro çekirdek sıklıkları, ameliyathane grubunda kontrol grubu bireylerde olduğundan anlamlı

olarak yüksek bulundu ($p=0.009$). Anestezi çalışanı bireylerin mikro çekirdek sıklıkları, kontrol grubundaki doktor bireylerin mikro çekirdek sıklıklarından anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.034$). Ameliyathane grubunda sigara içmeyen bireylerde mikro çekirdek sıklığı kontrol grubundaki sigara içmeyen bireylerin mikro çekirdek sıklığından daha yüksekti ($p=0.007$). Gruplarda mikro çekirdek sıklıklarının; cinsiyet, alkol, maruziyet süresi ve çalışma şekli gibi değişkenlerden etkilenmediği gözlemlendi ($p>0.05$).

Bu çalışmada, pediyatrik cerrahi ameliyathane çalışanlarında, özellikle daha genç ve anestezi çalışanı olanlarda daha belirgin olmak üzere genotoksik etki meydana geldiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnhalasyon anestezikleri, ameliyathane personeli, genotoksik etki, mikro çekirdek testi.

8. SUMMARY

The evaluation of genotoxic effects in operating room personnel of pediatric surgery with micronucleus method

It is well known that healthcare workers in the operating room are exposed to genotoxic effects due to waste anesthetic gases in the operating room. The maximum levels of inhalation anesthetics are detected in ear nose throat and pediatric surgery theatres. The aim of this study is to investigate the genotoxic effects due to occupational exposure of pediatric surgery operating room personnel by micro nucleus method.

This study was performed in children's hospitals in 30 operating room personnel (13 anesthesiologists and anesthesia technicians, 10 operating room nurses, 7 operating room worker). In the same hospital age, gender, body mass index, alcohol and cigarette consumption matching 30 workers from other parts of hospital were chosen as control group. After applying all applicants a survey about investigating situations increasing genotoxic effect, buccal epithel samples were collected. Microscopic evaluation was performed after staining for micro nucleus method.

In operating room group micro nucleus frequency was significantly increased compared to control group ($p < 0.05$). In subjects younger than 35 year micro nucleus frequency was significantly increased compared to control group ($p = 0.009$). The micro nucleus frequency of anesthesiologists and technicians were significantly higher than control group ($p = 0.034$). In the non smoking operating

room group, micro nucleus frequency was higher than non smoking control group ($p=0.007$). The frequency of micro nucleus were not related with gender, alcohol, exposure period and working conditions between the groups ($p>0.05$).

In this study, genotoxic effects were observed in pediatric surgery operating room personel especially in young anesthesiology personnel.

Key words: Volatile anesthetics, operating room personnel, genotoxic effect, micro nucleus test.

9. KAYNAKLAR

1. Hoerauf KH, Wiesner G, Schroegendorfer KF, et al. Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personel. Br J Anesth 1999;82:764-6.
2. Guirguis SS, Pelmeur PL, Roy ML, et al. Health effects associated with exposure to anesthetic gases in Ontario Hospital personel. Br J Ind Med. 1990;47:490-7.
3. Burm AG. Occupational hazards of inhalational anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003;17:147-61.
4. Occupational disease among operating room personnel: A National Study. Report of an Ad Hoc Committee on the effect of trace anesthetics on the health of operating room personnel, American Society of Anesthesiologists. Anesthesiology 1974;41:321-40.
5. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Suppl 7. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs 1987;Vol. 1–42. Lyon, 93–5
6. Hoerauf K, Funk W, Harth M, Hobbhahn J. Occupational exposure to sevoflurane, halothane and nitrous oxide during paediatric anaesthesia. Waste gas exposure during pediatric anaesthesia. Anaesthesia 1997;52:215-9.
7. Gentili A, Accorsi A, Pigna A, et al. Exposure of personnel to sevoflurane during paediatric anaesthesia: influence of professional role and anaesthetic procedure. Eur J Anaesthesiol. 2004;21:638-45.

8. Chang WP, Lee S, Tu J, Hseu S. Increased micronucleus formation in nurses with occupational nitrous oxide exposure in operating theaters. *Environ Mol Mutagen* 1996;27:93-7.
9. Pasquini R, Scassellati-Sforzolini G, Fatigoni C, et al. Sister chromatid exchanges and micronuclei in lymphocytes of operating room personnel occupationally exposed to enflurane and nitrous oxide. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001;20:119-26.
10. Rozgaj R, Kasuba V, Jazbec A. Preliminary study of cytogenetic damage in personnel exposed to anesthetic gases. *Mutagenesis* 2001;16:139-43.
11. Rozgaj R, Kasuba V. Chromosome aberrations and micronucleus frequency in anaesthesiology personnel. *Arh Hig Rada Toksikol* 2000;51:361-8.
12. Brozovic G, Orsolic N, Rozgaj R, et al. DNA damage and repair after exposure to sevoflurane in vivo, evaluated in Swiss albino mice by the alkaline comet assay and micronucleus test. *J Appl Genet* 2010;51:79–86.
13. Kayhan Z. Giriş. *Klinik Anestezi*, Üçüncü baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul 2004;1-6.
14. Tüzüner F. İnhalasyon anestezisinin tarihçesi. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. (Tüzüner F, ed) Ankara, MN Medikal & Nobel 2010;5-10.
15. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anestezinin tarihçesi. *Klinik Anesteziyoloji*. Tolunay M, Cuhruk H (Çeviri Editörleri) 4. Basım, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2008;2-3.
16. Erhan ÖL. İnhalasyon anestezikleri ve uygulanmaları. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı* (Tüzüner F, ed) Ankara, MN Medikal & Nobel 2010;157-78.

17. Martin JL, Njoku DB. Modern inhalasyon anesteziiklerinin metabolizması ve toksisitesi. Miller Anestezi. Aydın D (Çeviri ed), 6. baskı, İzmir, Güven Kitabevi 2010; 231-272.
18. Wood C, Ewen A, Goresky G, Sheppard S. Exposure of operating room personnel to nitrous oxide during pediatric anaesthesia. Can J Anaesth 1992;39:682-6.
19. Karadenizli Y, İzdeş S. Ameliyathane atık gaz sistemleri. Anestezi Dergisi 1995;3: 186 93.
20. İzdeş S. Kronik Olarak Atık Atezezik Gazlara Maruz Kalan Anestezi Personeline Glutation, Total Antioksidan Düzeylerinin DNA Hasarı ile İlişkisinin Araştırılması. Doktora Tezi. Ankara, Gazi Üniversitesi, 2007.
21. Şardan ÇY, Ameliyathanenin yapılanması nasıl olmalıdır? 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, 2005.
22. Hastanelerde havalandırma ve kontrolü.[2011-Mart] Available from: URL: <http://www.rshm.gov.tr/enfeksiyon/dosya/havalandirma.doc>
23. Byhahn C, Wilke HJ, Westpphal K. Occupational exposure to volatile anaesthetics: epidemiology and approaches to reducing the problem. CNS Drugs 2001;15:197-215.
24. Karabıyık L. Desfluranın genotoksik etkisinin alkali comet yöntemiyle insan lenfositlerinde incelenmesi ve tavşan lenfositlerinde sevofluran ile karşılaştırılması. Doktora Tezi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2007.
25. Karabıyık L. İnhalasyon anesteziiklerinin yaratabileceği riskler. Klinik Toksikoloji Derneği 7. Toplantısı Kitabı 2001.

26. National Institute for Occupational Safety and Health: Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Waste Anesthetic Gases and Vapors. DHEW publication no. 77-140. Washington, DC, US Department of Health, Education and Welfare.1977.
27. ASA Task Force on Trace Anesthetic Gases, McGregor DG: Waste Anesthetic Gases: Information for Management in Anesthetizing Areas and the Postanesthesia Care Unit (PACU), Park Ridge, IL, American Society of Anesthesiologists 1999;328.
28. Brockwell RC, Andrews JJ. Inhaled anesthetics delivery systems, in Miller's Anaesthesia (Miller RD, ed.), 6th ed, Churchill Livingstone, New York 2005;1: 273-316.
29. Cohen EN, Bellville JW, Brown BW. Anesthesia, pregnancy, and miscarriage: A study of operating room nurses and anesthesiologists. *Anesthesiology* 197;34:343-7.
30. Bruce DL, Eide KA, Linde HW, Eckenhoff JE. Causes of death among anesthesiologists: A 20 year survey. *Anesthesiology* 1968;29:565-569.
31. Corbett TH. Cancer and congenital anomalies associated with anaesthetics. *Ann N Y Sci* 1976;271:58-66.
32. Bruce DL, Eide KA, Smith NJ, et al. A prospective survey of anesthesiologists mortality 1967-71. *Anesthesiology* 1974;41:71-74.
33. Doll R, Peto R. Mortality among doctors in different occupations. *Br Med J* 1977;1:779.
34. Tomlin PJ. Health problems of anaesthetists and their families in the West Midlands. *Br Med J* 1979;1:779-784.

35. Cohen EN, Giffth HC, Brown BW. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J Am Dent Assoc* 1980;101:21-31.
36. Husum B, Wulf HC, Niebuhr E. Monitoring of sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurse anesthetists. *Anesthesiology* 1985;62:47-59.
37. Husum B. Mutagenicity of inhalation anaesthetics studied by the sister chromatid exchange in lymphocytes of patients and operating room personel. *Dan Med Bull* 1987;34:159-170.
38. Neil HA, Fairer JG, Coleman MP. Mortality among male anesthetists in the United Kingdom, 1957-1983. *Br Med J* 1987;295:360-362.
39. Sardaş S, Cuhruk H, Karakaya AE, Atakurt Y. Sister chromatid exchanges in operating room personel. *Mutat Res* 1992;279:117-20.
40. Sardaş S, Karabıyık L, Aygün N, Karakaya AE. DNA damage evaluated by the alkaline comet assay in lymphocytes of humans anaesthetized with izoflurane. *Mutat Res* 1998;418:16.
41. Wiesner G, Hoerauf K, Schrogendorfer K. High level but not low level occupational exposure to inhaled anesthetics is associated with genotoxicity in the micronucleus assay. *Anesth Analg* 2001;92:118-22.
42. Bozkurt G, Memiş D, Karaboğaz G, et al. Genotoxicity of waste anaesthetic gases. *Anesth Intensive Care* 2002;30: 597-602.
43. Eroğlu 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.

44. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. İnhalasyon anestezikleri. Klinik Anesteziyoloji. Tunulay M, Cuhruk H (Çev) 4. Basım, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2008;155-178.
45. Kayhan Z. İnhalasyon anestezikleri. Klinik Anestezi, Genişletilmiş üçüncü baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004;84-96.
46. Brunton L, Lazo JS, Parker K. İnhalasyon anestetikleri. Goodman&Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. Süzer Ö (Çev), İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2009; 353-61.
47. Martin JL, Kandel L, Laster MJ, et al. Studies of the mechanism of nephrotoxicity of compound A in rats. J Anesth 1997;11:32-37.
48. Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, et al. Guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety. Mutat Res 2000;463:111-72.
49. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. Mutat Res 2000;455: 81-95.
50. Schmid W. The micronucleus test. Mutat Res 1975;31:9-15.
51. Fenech M, Holland N, Chang WP, et al. The human micronucleus project-an international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans. Mutat Res 1999;428:271-283.
52. Demirel S, Zamani A. Mikronükleus tekniği ve kullanım alanları. Genel Tıp Derg 2002;12:123-127.
53. Stich HF, Stich W, Parida BB. Elevated frequency of micronucleated cells in the buccal mucosa of individuals at high risk for oral cancer; betel quid chewers. Cancer Lett 1982;17:125-34.
54. Rosin MP, Gilbert AM. Modulation of genotoxic effects in humans: Mutation and the environment. Part E. NewYork: Wiley-Liss 1990;51-9.

55. Baden JM, Kelly M, Wharton RS, et al. Mutagenicity of halogenated ether anaesthetics. *Anesthesiology* 1977;46:346-50.
56. Husum B, Wulf HC. Sister chromatid exchanges in lymphocytes in operating room personel. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980;24:22-4.
57. Husum B, Wulf HC, Niebuhr E. Sister chromatid exchanges in lymphocytes after anaesthesia with halothane or enflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981;25:97-8.
58. Szyfter K, Szulc R, Mikstack A, et al. Genotoxicity of inhalation anaesthetics: DNA lesions generated by sevoflurane in vitro and in vivo. *J Appl Genet* 2004;45:369-74.
59. Jaloszynski P, Kujawski M, Wasowicz, et al. Genotoxicity of inhalation anesthetics halothane and isoflurane in human lymphocytes studied in vitro using the comet assay. *Mutat Res* 1999;19:199-206.
60. Luleci N, Sakarya M, Topcu I, et al. Effects of sevofluran on cell division and levels of sister chromatid exchange. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2005;40:213-6.
61. Sardas S, Izdes S, Ozcagli E, Kanbak O, Kadioglu E. The role of antioxidant supplementation in occupational exposure to waste anaesthetic gases. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;80:154-9.
62. Karelova J, Jablonicka A, Gavora J, Hano L. Chromosome and sister-chromatid exchange analysis in peripheral lymphocytes, and mutagenicity of urine in anesthesiology personel. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:303-6.
63. Sarto F, Finotto, S, Giacomelli L, et al. The micronucleus assay in exfoliated cells of the human buccal mucosa. *Mutagenesis* 1987;2:11-17.

64. Tolbert PE, Shy CM, Allen JW, Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. *Mutat Res* 1992;271:69-77.
65. Vaisman AI. Working conditions in the operating room and their effect on the health of anesthetists. *Eksp Khir Anesteziol* 1967;12:44-49.
66. OSHA, 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. 2000.
67. Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *J Mol Med* 1996;74:297-312.
68. Baysal Z, Cengiz M, Ozgonul A, et al. Oxidative status and DNA damage in operating room personel. *Clin Biochem* 2009;42:189-193
69. Bilban M, Bilban CJ, Ogrinc D. Cytogenetic tests performed on operating room personel (the use of anaesthetic gases). *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78:60-64.
70. Sezen G, Demiraran Y, Kocaman B, Aksoy KA. Subanesteziik konsantrasyonlarda solutulan desfluran ve sevofluranın sıçanlarda; karaciğer ve böbrek toksisitesi ile davranışları üzerine etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2007;35:83-89.
71. Hoerauf K, Lierz M, Wiesner G, et al. Genetic damage in operating room personnel exposed to isoflurane and nitrous oxide. *Occup Environ Med* 1999;56:433-7.
72. Chang WP, Kau CV, Hseu SS. Exposure of anaesthesiologists to nitrous oxide during pediatric anesthesia. *Ind Health* 1997;35:112.

73. Gilly H, Lex C, Steinbereithner K. Anesthetic gas contamination in the operating room an unsolved problem? Results of our own studies. *Anaesthetist* 1991;40:629.
74. Robbiano L, Mereto E, Morando AM, et al. Increased frequency of micronucleated kidney cells in rats exposed to halogenated anaesthetics. *Mutat Res* 1998;413:16.
75. Karabıyık L, Sardas S, Polat U, Kocabas NA, Karakaya AE. Comparison of genotoxicity of sevoflurane and izoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay. *Mutat Res* 2001;492:99-107.
76. Rozgaj R, Kasuba V, Brozović G, Jazbec A. Genotoxic effects of anaesthetics in operating theatre personnel evaluated by the comet assay and micronucleus test. *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:11-7.
77. 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* 2008;63:861-4.
78. Chandrasekhar M, Rekhadevi PV, Sailaja N, et al. Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic gases. *Mutagenesis* 2006;21:249-254.
79. Danulescu E, Ghițescu M, Constantinescu D, et al. Potential health effects within occupational exposure to anesthetics of health care workers. *Journal of preventive medicine*. 2006;14:17-25.
80. Eraydın D. Ameliyathane ve derlenme ünitesi personelinde genotoksik maruziyet riskinin mikroçekirdek yöntemiyle değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2009.

81. Bonassi S, Fenech M, Lando C, et al. Human micronucleus project: International database comparison for results with the cytokinesis-block micronucleus assay in human lymphocytes: Effect of laboratory protocol, scoring criteria, and host factors on the frequency of micronuclei. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2001;37:3-45.
82. Lewinska D, Stepnik M, Krajewski W, et al. Increased incidence of micronuclei assessed with the micronucleus assay and the fluorescence in situ hybridization (FISH) technique in peripheral blood lymphocytes of nurses exposed to nitrous oxide. *Mutat Res* 2005;581:1-9.

10. EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	Ankara 5 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eskişehir Yolu, 7. km Bilkent / ANKARA
TELEFON	291 25 25/4064
FAKS	291 27 26
E-POSTA	ataurkhastanesi81@mynet.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediatrik Cerrahi Ameliyathane Çalışanlarında Mikroçekirdek Yöntemiyle Genotoksik Etkinin Değerlendirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Lale KARABIYIK			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Beşevler/ ANKARA			
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Ankara 5 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
FAZ 3		☐			
FAZ 4		☐			
BE/BY		☐			
DiĞER		☐ Diğer ise belirtiniz:			
İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA		☒	Belirtiniz: Kesitsel Araştırma		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	SİGORTA	☐			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DiĞER	☐				

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2010/01/09	Tarih:13.01.2009
	Doç. Dr. Lale KARABIYIK'ın sorumluluğunda (Dr. Neslihan USLU KARATAŞ'ın tez çalışması) yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına Kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. Özcan EREL	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Özcan EREL	Tıbbi Biyokimya	Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Sevgi ŞAR	Deontoloji	Ankara Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Seval İZDEŞ	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Osman ERSOY	Gastroenteroloji	Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Nur AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Nuray ODUNCU	Çocuk Hastalıkları	Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	Raporlu
Uzm. Dr. Didem İKİNCİOĞULLARI	Farmakolog	Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı'na	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	
Dr. Hasan ALACA	Hukukçu	Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Müh. Mehmet Doğan ERDEN	Biyomedikal	Doruk Ltd. Şti.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	
Ömer Lütfü SUIÇMEZ	Eczacı	Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Hamza Gökhan ERYILMAZ	Sivil Üye	TBMM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma



11. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve soyadı : Neslihan Uslu Karataş

Doğum yeri ve tarihi : İstanbul, 08.07.1973

Eğitimi :

2007-2011 : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Eğitimi

1990-1997 : Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

1987- 1990 : Aydın Efeler Lisesi

1984-1987 : Hatay Dörtyol Merkez Ortaokulu

1979-1984 : Hatay Dörtyol Gazi İlkokulu

Yabancı Dili : İngilizce