

**UZUN SÜRELİ CERRAHİ GİRİŞİMLERDE AZOT PROTOKSİTİN
PERİFERİK YAYMA ÜZERİNDE ETKİSİ***

Dr. Merih GÖKBEN**

Dr. Zeynep ESENER***

Bu çalışma ile, iki grup hastada, uzun süreli cerrahi girişimlerde, azot protoksitin periferik kan tablosuna etkisi araştırıldı. Her iki grupta, nötrofil yüzdesinde, anestezi sırasında alınan 2. saat örneğinde başlayıp, anestezi sonrası 24. ve 72. saat örneklerinde devam eden anlamlı bir artış saptandı. Bu örneklerde lenfosit yüzdesinde anlamlı bir azalma olduğu, lökosit formülünün diğer komponentlerinde ise bir değişiklik olmadığı görüldü. Gerek azot protoksit alan, gerekse almayan gruptaki değişikliklerin benzer şekilde olması, bu değişikliklerden azot protoksitin sorumlu tutulamayacağı sonucuna götürüldü.

Günümüzde anestezi ajanları ve cerrahi girişimin bağırsık ve direnç mekanizmaları üzerindeki etkileri endişe konusu olup, geniş biçimde incelenmektedir. 1844'ten bu yana yaygın olarak kullanılmakta olup, uzun süre kimyasal olarak inert ve güvenilir bir genel anestezi olarak kabul edilen azot protoksitin toksik etkilerine ilişkin ilk bildiri 1956'da Lassen ve ark. (12) tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmacılar tetanozlu hastalarda spazmları kontrol için günler süren % 50 azot protoksit uygulamasından sonra hastaların çoğunda pansitopeni ve bunu izleyen megaloblastik hemopoez görmüşlerdir. Bu

* Bu çalışma Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılmıştır.

** Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Yardımcı Doçenti.

*** Aynı Ana Bilim Dalı Doçenti.

etkilerin B₁₂ vitamini inaktivasyonu (1,15) ve kemik iliği depresyonu (12,16) yolu ile ortaya çıktığı bildirilmektedir. Ayrıca nöropati (13, 14), fetal anomalilerde artma (11) ve düşük clasılığında artma (4) yapığına ilişkin yayınlar da vardır. Bu değışikliklerin uzun süreli uygulamalardan sonra ortaya çıktığı belirtilmekte ise de, bunların ortaya çıkması için gerekli sürenin, yoğunluğun ne olduğu ve değışikliklerin kalıcılığı konusunda kesin veriler yoktur. Öte yandan, azot protoksitin periferik kan tablosuna etkisi ile ilgili çalışmaların çoğu düşük yoğunlukta ve çok uzun süreli (günler boyu) uygulanmasının etkisini araştıran deneysel ve klinik çalışmalardır. Bu çalışma ile, azot protoksitin uzun süreli cerrahi girişimler süresince ve anestezi de sıklıkla kullanılmakta olan % 66 yoğunlukta uygulanmasının periferik yayma üzerine etkisi araştırıldı.

Y Ö N T E M

Çalışma iki saatten uzun sürecek çeşitli cerrahi girişimlerin uygulanacağı 16'sı kadın, 19'u erkek toplam 35 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar anestezi yöntemine göre, çalışma ve kontrol grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. Çalışma grubundaki 25 hastaya (yaş ortalaması 41.3 ± 2.8) oksijen/azot protoksit (% 66) ve halotan, kontrol grubunu oluşturan 10 hastaya (yaş ortalaması 47.1 ± 2.6) ise sadece oksijen/halotan anestezisi verildi.

Anestezi Yöntemi: Uygun şekilde premedike edilen hastaların indüksiyonu pentotal ve süksinilkolinle yapıldı. Anestezinin devamı yukarda belirtildiği şekilde sağlandı. Uzun süreli kas gevşemesi gerektiren olgularda pavulon kullanıldı. Ortalama anestezi süresi çalışma grubunda 199.2 ± 21.5 (değişim sınırları 120-600) dakika, kontrol grubunda ise 198.5 ± 24.4 (değişim sınırları 120-360) dakika idi.

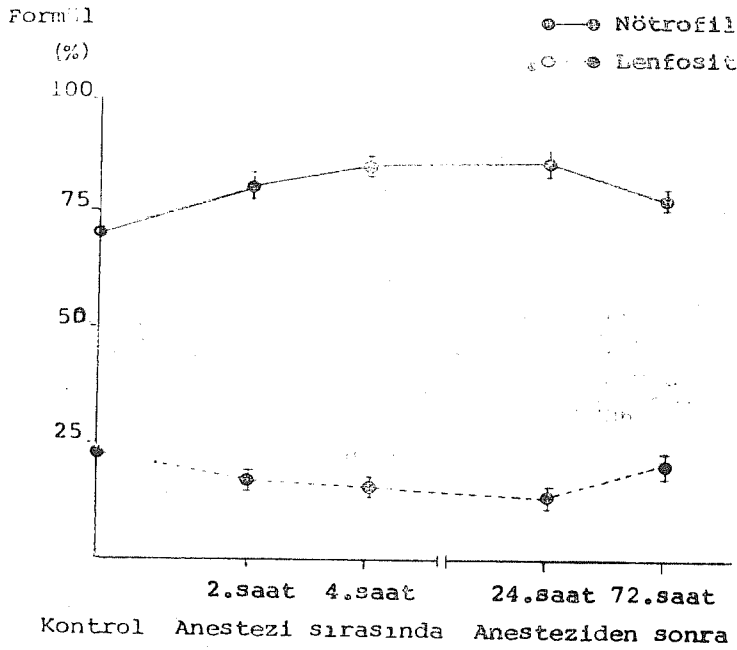
İndüksiyondan önce (kontrol), ameliyat sırasında iki saatte bir, anestezinin kesilmesinden sonra da 24. ve 72. saatlerde periferik kan alınarak yayma yapıldı ve formül değerlendirildi.

B U L G U L A R

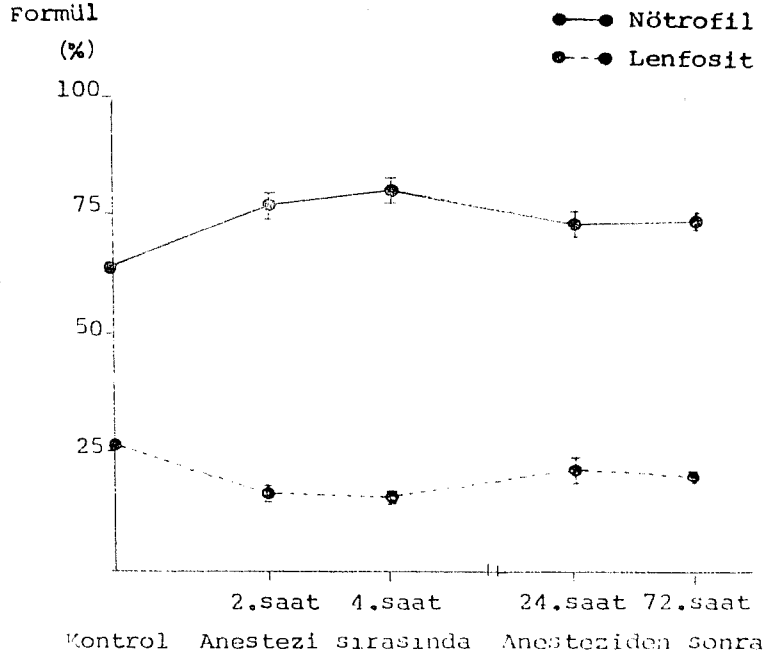
Bütün hastaların kontrol periferik yaymalarında lökosit formülü normal sınırlar içinde bulundu.

Nötrofil yüzdesi, çalışma grubunda anestezi öncesi % 69.1 iken, 2. saat örneğinde % 78.4 olacak şekilde çok anlamlı yükselme gösterdi ($p<0.001$). Bu artışın anestezi sonrasında da, 24. saat örneğinde % 81.9 ($p<0.001$) ve 72. saat örneğinde % 75.9 ($p<0.01$) olacak şekilde sürdüğü görüldü (**Tablo I**). Dört saat ve daha uzun süren olguların yaymaları değerlendirildiğinde, 4. saat örneğinde de çok anlamlı artış olduğu, artışın 24. saat örneğinde de sürdüğü, 72. saat örneğinde ise anlamlı derecede olmasa da nötrofil yüzdesinin halen kontrol değerinin üstünde olduğu görüldü (**Tablo II**, **Şekil 1**).

Azot protoksit verilmeyen kontrol grubunda da nötrofil yüzdesinde gerek 2. saat örneklerinde, gerekse 4 saatten uzun süren olgulardaki 4. saat örneklerinde anlamlı artış olduğu ve bu artışın post operatif devrede durduğu, ancak 24. ve 72. saat örneklerindeki değerlerin halen kontrol değerlerinin üzerinde olduğu görüldü (**Tablo III**, **IV**, **Şekil 2**).



Şekil 1 : Çalışma grubunda (azot protoksit verilen) 4 saatten uzun süren girişimlerin yapıldığı hastaların ($n=11$) nötrofil ve lenfosit yüzdeleri.



Şekil 2 : Kontrol grubunda (azot protoksit verilmeyen) 4 saatten uzun süren girişimlerin yapıldığı hastaların (n=7) nötrofil ve lenfosit yüzdeleri.

Lenfosit yüzdesi, çalışma grubunda % 25.2 iken iki saatlik anestezi uygulamasından sonra çok anlamlı olacak şekilde % 17.6'ya düştü ($p < 0.001$). Bu düşmenin 4. saatten uzun süren girişimlerde daha belirgin olduğu, 24. saat örneğinde devam ettiği ve 72. saat örneğinde yüzde oranının biraz yükselmiş olsa da halen kontrol değerinin altında olduğu saptandı (Tablo I ve II'de 2. sütun Şekil 1). Lenfosit yüzdesinde azot protoksit verilmeyen kontrol grubu hastalarda, çalışma grubundakine benzer değişiklikler görüldü (Tablo II ve IV'te 2. sütun, Şekil 2).

Monosit, eozinofil ve bazofil yüzdelerinde ise, gerek çalışma grubu (Tablo I ve II'de 3., 4. ve 5. sütunlar), gerekse kontrol grubunda (Tablo III ve IV'te 3., 4. ve 5. sütunlar) anlamlı değişiklik olmadığı görüldü.

Tablo I : Çalışma Grubunda Kontrol, Anestezi Sırasında 2. Saat (I. Örnek), Anestezi Sonrası 24. ve 72. Saat Örneklerinde Lökosit Formülü Değerleri (n=25)

	Nötrofil	Lenfosit	Monosit	Eozinofil	Bazofil
Kontrol	69.1±2.3	25.2±1.9	3.9±0.6	1.6±0.4	0.4±0.2
I. Örnek	78.2±1.4**	17.1±1.1**	3.5±0.9	1.2±0.3	0.2±0.1
24. Saat	81.9±1.4**	13.3±0.9**	3.4±0.5	1.1±0.4	0.2±0.1
72. Saat	75.9±1.7*	19.4±1.4*	2.9±0.3	1.6±0.5	0.2±0.1

Kontrol değerden anlamlı farklılık. *p<0.01 **p<0.001

Tablo II : Çalışma Grubunda 4. Saat ve Daha Uzun Süren Olgularda 2. Saat (I. Örnek), 4. Saat (II. Örnek), Anestezi Sonrası 24. ve 72. Saat Örneklerinde Lökosit Formülü Değerleri (n=11)

	Nötrofil	Lenfosit	Monosit	Eozinofil	Bazofil
Kontrol	72.0±2.4	22.7±2.3	3.6±0.9	1.5±0.4	0.5±0.3
I. Örnek	80.0±1.7*	15.7±1.5*	2.9±0.5	1.3±0.7	0.1±0.1
II. Örnek	82.4±1.4**	13.7±1.4*	2.5±0.4	1.0±0.4	0.3±0.1
24. Saat	83.9±2.3**	11.4±1.5*	3.4±0.8	1.0±0.7	0.4±0.2
72. Saat	76.4±2.1	18.4±2.5	3.0±0.6	1.1±0.5	0.3±0.3

Tablo III : Kontrol Grubunda Kontrol, Anestezi Sırasında 2. Saat (I. Örnek), Anestezi Sonrası 24. ve 72. Saat Örneklerinde Lökosit Formülü Değerleri (n=10)

	Nötrofil	Lenfosit	Monosit	Eozinofil	Bazofil
Kontrol	67.9±6.4	24.9±5.2	4.6±1.6	2.2±1.4	0.6±0.5
I. Örnek	79.4±1.7*	15.5±2.1*	3.0±0.9	1.5±0.4	0.7±0.5
24. Saat	75.1±2.6	17.1±2.6	4.7±1.5	1.8±0.8	0.4±0.2
72. Saat	73.4±1.0	17.5±1.2	4.3±0.8	3.0±0.7	0.8±0.3

Tablo IV : Kontrol Grubunda 4. Saat ve Daha Uzun Süren Olgularda 2. Saat (I. Örnek), 4. Saat (II. Örnek), Anestezi Sonrası 24. ve 72. Saat Örneklerinde Lökosit Formülü Değerleri (n=7)

	Nötrofil	Lenfosit	Monosit	Eozinofil	Bazofil
Kontrol	66.0 ± 0.4	26.3 ± 2.3	4.0 ± 1.2	3.1 ± 0.9	0.8 ± 0.3
I. Örnek	78.1 ± 2.1**	16.1 ± 1.5*	3.4 ± 0.7	1.7 ± 0.2	0.7 ± 0.4
II. Örnek	80.0 ± 2.6**	14.6 ± 1.7*	3.1 ± 0.7	1.8 ± 1.1	0.3 ± 0.2
24. Saat	72.7 ± 3.4*	19.0 ± 3.6	4.1 ± 1.0	2.4 ± 1.1	0.4 ± 0.3
72. Saat	73.7 ± 1.4*	17.3 ± 1.7*	4.0 ± 1.0	2.7 ± 0.6	0.9 ± 0.3

TARTIŞMA

Uzun süreli azot protoksit uygulamasının kemik iliğini deprese ettiği bildirilmekte (16), ancak güvenle kullanılabileceği sürenin ne olduğu konusunda kesin birşey söylenememektedir. Öte yandan sedasyon ve ağrı giderilmesi gibi terapötik amaçlı uygulamalarda (4,9, 12,18,20) veya deneysel çalışmaların çoğunda (3,6,10) klinik anesteziye kullanılandan daha düşük yoğunlukta azot protoksit kullanıldığı görülmektedir. Bu çalışmada, iki saat veya daha uzun süreli cerrahi girişimler seçilerek, cerrahi anesteziye sıklıkla kullanıldığı şekilde % 66 yoğunlukta azot protoksitin periferik kan yayması üzerine etkisi incelendi. Gerek anestezi süresince, gerekse anestezi sonrası birinci ve üçüncü günlerde alınan periferik yayma sonuçları değerlendirildiğinde, azot protoksit verilen çalışma grubunda ve azot protoksit verilmeyen kontrol grubunda benzer değişiklikler olduğu görüldü. Örneğin; her iki grupta nötrofil yüzdesi ameliyat sonrası devrede alınan 24. ve 72. saat örneklerinde de devam etmek üzere anlamlı artış gösterirken, lenfosit yüzdesinde anlamlı azalma görüldü. Sonuçlardaki bu benzerlik, nötrofil ve lenfosit yüzdelerindeki belirgin değişikliklerin azot protoksitle ilgili olmadığını göstermektedir. Bohn ve ark (2) deneysel çalışmalarında, ameliyat olmaksızın tek başına halotan'ın da nötrofil sayısını etkilemediğini belirtmektedir. Hatta sıçanlarda üç günden daha uzun süreli azot protoksit uygulamasından sonra nötropeni olduğu bildirilmektedir (17). Lassen ve ark. (12) da uzun süreli uygulamalardan sonra nötropeni olduğunu gözlemişlerdir. Bu etkinin kemik iliği depresyonu sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (12,23). Bu çalışmada nötrofil yüzdesinde artış görülmesi, anestezi ajanının etkisinden çok cerrahi travmaya bağlanmıştır. Kehlet

ve ark. (8) da nötrofil sayısındaki artışın anestezi ajana değil, cerrahi travmanın derecesine bağlı olduğunu belirtmektedir.

Lenfosit yüzdesinin her iki grupta benzer şekilde azalma göstermesi, bu değişiklikte de azot protoksitin etkili olmadığını düşündürmüştür. Birçok çalışma genel anestezi altında yapılan büyük cerrahi girişimlerden sonra, dolaşan lenfosit sayısında azalma olduğunu göstermektedir. (5,19,21,22). Rejional anestezi ile ilgili veriler ise çelişkilidir (7,21). Kripke ve ark. (10) azot protoksitin sıçanlarda yoğunluğa bağımlı olmak üzere değişik sürelerde lenfopeniye neden olduğu ve bunun azot protoksitin kesilmesinden üç gün sonra düzelmeye başladığını bildirmektedir. Bu çalışmada da, lenfosit yüzdesinde, ancak üçüncü gün örneğinde düzelmeye başlayan anlamlı azalma olduğu görüldü. Ancak aynı değişikliklerin azot protoksit verilmeyen kontrol grubunda da görülmesi, bu değişiklikten azot protoksitin sorumlu tutulamayacağını gösterdi.

Periferik yaymada, nötrofil ve lenfosit komponentleri dışındaki diğer komponentlerde, gerek grupların kendi içinde, gerekse gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Azot protoksit verilmesini takiben eozinofillerde yoğunluğa bağlı olarak düşme olduğu bildirilmekte (17) ise de bu çalışmada böyle bir değişiklik görülmedi.

sonuç olarak; Yaş, cerrahi girişim türü ve süresi bakımından birbirine benzeyen çalışma ve kontrol gruplarında, gerek anestezi süresince, gerekse ameliyat sonrası devrede periferik yaymada benzer değişiklikler olduğu görüldü. Bu nedenle değişikliklerde azot protoksit dışındaki anestezi ve cerrahi etkenlerin rolü olabileceği kanısına varıldı.

S U M M A R Y

The effect of nitrous oxide in 66 per cent concentration as commonly used in surgical anaesthesia, on differential white cell counts was studied during and after the operations lasting longer than two hours in two groups of patients one of which did not receive nitrous oxide. Differential counts taken from both groups showed similar changes e.i. a significant increase in neutrophil percentage and a significant decrease in lymphocyte percentage, during and after surgery. There were no significant changes in the percentage of eosinophils, monocytes or basophils. It was concluded that nitrous oxide on itself as used in surgical anaesthesia, could not be held responsible for the changes seen in the differential white cell counts.

K A Y N A K L A R

1. Ammes, J.A.L., Burman, J.F., Rees G.M., et al. : Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. *Lancet*, 2: 399, 1978.
2. Bohn, D., Kent, G., Biggar, W.D. : Changes in polymorphnuclear leucocyte function in vivo and vitro with anesthesia and hypothermia. *Anesthesiology*, 57: A 133, Sept., 1982.
3. Cleaten-Jones, P., Austin, J.C., Banks, D. et al. : Effect of intermittent exposure to a low concentration of nitrous oxide on haemopoiesis in rats. *Br. J. Anaesth.*, 49: 223, 1977.
4. Cohen, E.N., Brown, B.V., Wu, M. : Anesthetic health hazards in the dental operatory. *Anesthesiology*, 51: 5254, 1979.
5. Cullen, B.F., van Belle, G. : Lymphocyte transformation and changes in leucocyte count. *Anesthesiology*, 43: 563, 1975.
6. Green, C.D., Eastwood, D.W. : Effects of nitrous oxide inhalation on hemopoiesis in rats. *Anesthesiology*, 24: 341, 1963.
7. Hole, A. : Effect of general anesthesia and epidural anesthesia on some monocyte and lymphocyte functions during and after surgery. *Regional Anesthesia*, Sppl. 7: S 75, 1982.
8. Kehlet, H., Wandall, J.H., HjortsØ, N.C. : Influence of anesthesia and surgery on immunocompetence. *Regional Anesthesia*, Suppl., 7: S 68, 1982.
9. Kerr, F., Ewing, D.J., Irving, J. : Nitrous oxide analgesia in myocardial infarction. *Lancet*, 1: 63, 1972.
10. Kripke, B.J., Talarico, L., Shah, N.K. et al. : Hematological reaction to prolonged exposure to nitrous oxide. *Anesthesiology*, 47: 342, 1977.
11. Lane, G.A., Nahrwold, M.L., Tait, A.R. et al. : Nitrous oxide is teratogenic, Xenon is not. *Anesthesiology*, 51: S 260, 1979.
12. Lassen, H.C.A., Henriksen, E., Neukirch, F. et al. : Treatment of tetanus. Severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. *Lancet*, 1: 527, 1956.
13. Layzer, R.B. : Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet*, 2: 1227, 1978.
14. Layzer, R.B., Fishman, R.A., Schafer, J.A. : Neuropathy following abuse of nitrous oxide *Neurology*, 28: 504, 1978.
15. Linnell, J.C., Quadros, E.V., Matthews, D.M. et al : Nitrous oxide and megaloblastosis: Biochemical mechanism. *Lancet*, 23: 1372, 1978.

16. O'Sullivan, H., Jennings, F. Ward, K. et al. : Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 55: 645, 1981.
17. Parbrook, G.D. : Leucopenic effects of prolonged nitrous oxide treatment. *Br. J. Anaesth.*, 39: 119, 1967.
18. Parbrook, G.D. : Therapeutic uses of nitrous oxide. *Br. J. Anaesth.*, 40: 365, 1968.
19. Park, S.K., Brody, J.I., Wallace, H.A. et al. : Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet*, 1: 53, 1971.
20. Petrovsky, B.V., Yefuni, S.N. : Therapeutic inhalation anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 37: 42, 1965.
21. Rem, J., Brandt, M.R., Kehlet, H. : Prevention of postoperative lymphopenia and granulocytosis by epidural anaesthesia. *Lancet*, 1: 283, 1980.
22. Slade, M.S., Simmons, R.L., Yunis, E. et al. : Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery*, 78: 363, 1975.
23. *The Lancet* : Nitrous oxide and the bone-marrow (Editorial), 2: 613, 1978.
24. Walton, B. : Effects of anaesthesia and surgery on immun status. *Br. J. Anaesth.*, 39: 119, 1967.

