

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**SEVOFLURANIN BÖBREK VE KARACİĞER TOKSİSİTESİNİN
BELİRLENMESİNDE, PARAOKSONAZ VE β 2-MİKROGLOBULİNİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÖMER L. ERHAN**

DR. DEMET YAŞAR

**Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
Koordinatörlüğü tarafından 951 numaralı proje olarak desteklenmiştir**

ELAZIĞ 2005

TEŞEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca, gerekse tezimin hazırlanması esnasında büyük emeği geçen, mesleki bilgileriyle olduğu kadar yönetici vasıflarıyla da bizlere örnek olan, anabilim dalı başkanımız, kıymetli hocam Prof. Dr. Ömer L. ERHAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve emeklerini esirgemeyen, bilgi ve becerilerinden çok faydalandığım ve asistanları olmaktan mutluluk duyduğum kıymetli hocalarım Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL'a, Prof. Dr. Mustafa K. BAYAR'a ve Yrd. Doç. Dr. Azize BEŐTAAŐ'a ayrı ayrı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimle birlikte tanıştığım ve hem hocam hem de hayat arkadaşım olarak yola devam ettiğimiz, bilgisiyle ve mükemmel kişilik özellikleriyle her zaman yanında olmaktan onur duyduğum Prof. Dr. M. Akif YAŞAR'a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalıştığım ve birlikte çok şey paylaştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerine ve tüm ameliyathane görevlilerine ayrıca teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi asistanlık eğitimim süresinde de manevi desteklerini hep yanımda bulduğum aileme minnetlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1 İNHALASYON AJANLARININ TARİHÇESİ	3
3.2 İNHALASYON AJANLARININ ÖZELLİKLERİ	4
3.2.a İdeal Bir İnhalasyon Ajanının Özellikleri	4
3.3 SEVOFLURAN	5
3.3.a Sevofluranın Gelişimi ve Tarihçesi	5
3.3.b Sevofluranın Fiziksel Özellikleri	6
3.3.c Sevofluranın Potensi ve Minimum Alveoler Konsantrasyon (MAK) Değerleri	6
3.3.d Sevofluranın Alınım ve Eliminasyonu	7
3.3.e Sevofluran Metabolizması	7
3.4 SEVOFLURANIN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ	9
3.4.a Kardiyovasküler Sistem	9
3.4.b Solunum Sistemi	9
3.4.c Sinir Sistemi	10
3.4.d Nöromusküler Sistem	11
3.4.e Renal Sistem	11
3.4.f Hepatik Sistem	12
3.5 KARACİĞER	12
3.5.a Anatomi ve Fizyoloji	12
3.5.b KKA Regülasyonu	14
3.5.b.1 İntrinsik Mekanizma	14
3.5.b.2 Ekstrinsik Mekanizma	14
3.6 İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN BİYOTRANSFORMASYONU	15
3.6.a Anestezinin Karaciğer İlaç Metabolizmasından Sorumlu	

Enzimlere Etkileri	16
3.7 İNHALASYON ANESTEZİKLERİ VE KARACİĞER	17
3.7.a Anestezinin Karaciğer Kan Akımına Etkileri	17
3.7.b İnhalasyon Anestezikleri ve Hepatotoksisite	18
3.7.c Sevofluran ve Hepatotoksisite	19
3.8 KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ	19
3.8.a Bilirubin	19
3.8.b Transaminazlar	20
3.9 PARAOKSONAZ 1(PON 1)	20
3.10 MALONDİALDEHİT (MDA)	21
3.11 BÖBREK	22
3.11.a Anatomi ve Fizyoloji	22
3.11.b Glomerüler Filtrasyonun Kontrolü	23
3.11.c Renal Fonksiyonun Nörohümorale Regülasyonu	24
3.12 İNHALASYON ANESTEZİKLERİ VE BÖBREK	25
3.12.a İnhalasyon Ajanları ve Doğrudan Toksisite	26
3.12.b Sevofluran ve Nefrotoksisite	28
3.13 BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ	28
3.14 β_2 -MİKROGLOBULİN (β_2 -M)	29
3.15 LİPOPROTEİN (a) - Lp(a)	29
4. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4.1 PON 1 Ölçümü	32
4.2 β_2 -M Ölçümü	32
4.3 Lp (a) Ölçümü	33
4.4 Plazma MDA Ölçümü	33
4.5 AST, ALT, Total Bilirubin, KÜA ve Kreatinin Ölçümü	33
4.6 Hemoglobin ve Hematokrit Ölçümü	33
4.7 İstatistiksel Analiz	33
5. BULGULAR	34
6. TARTIŞMA	48
7. KAYNAKLAR	57
8. ÖZGEÇMİŞ	66

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1 Olguların Demografik Özellikleri ve Anestezi Süreleri	35
Tablo 2 Tüm verilerin ortalama ve \pm SD'leri	47

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1	Olguların PON 1 değerleri	36
Şekil 2	Olguların β 2-M değerleri	37
Şekil 3	Olguların Lp(a) değerleri	38
Şekil 4	Olguların MDA değerleri	39
Şekil 5	Olguların AST ve ALT değerleri	40
Şekil 6	Olguların total bilirubin değerleri	41
Şekil 7	Olguların KÜA değerleri	42
Şekil 8	Olguların kreatinin değerleri	43
Şekil 9	Olguların hemoglobin ve hematokrit değerleri	44
Şekil 10	Eş zamanlı gruplar arası karşılaştırmalarda PON 1 değerleri	45
Şekil 11	Eş zamanlı gruplar arası karşılaştırmalarda β 2-M değerleri	46

KISALTMALAR LİSTESİ

- ADH: Antidiüretik hormon
ALT: Alanin aminotransferaz
AST: Aspartat aminotransferaz
ANF: Atriyal natriüretik faktör
Ba(OH)₂: Baryum hidroksit
 β_2 -M: β_2 -Mikroglobulin
BUN: Blood urea nitrogen
Ca⁺⁺: Kalsiyum
Ca(OH)₂: Kalsiyum hidroksit
CO₂: Karbondiyoksit
Cyp: Sitokrom P450
ÇDDL: Çok düşük dansiteli lipid
DDL: Düşük dansiteli lipid
EDTA: Etilen diamin tetra asetik asit
EEG: Elektroensefalogram
ESPB: Ekspiriyum sonu pozitif basınç
F⁻: Flor iyonu
F_A: Alveoler konsantrasyon
F_{A0}: End tidal anestezi konsantrasyonu
F_I: İnspire edilen anestezi yoğunluğu
G: Gauge
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı
GFO: Glomerüler filtrasyon oranı
GİS: Gastrointestinal sistem
Hb: Hemoglobin
Hct: Hematokrit
HFIP: Heksafloroisopropanol
İPBV: İntermittan pozitif basınçlı ventilasyon
İv: İntravenöz
KAH: Kalp atım hızı

KK: Kreatin klirensi
KKA: Karaciğer kan akımı
KKH: Koroner kalp hastalığı
KÜA: Kan üre azotu
LHD: Laktat dehidrojenaz
Lp(a): Lipoprotein (a)
MAC: Minimum Alveoler Konsantrasyon
MDA: Malondialdehit
MFOS: Miks fonksiyonlu oksijenaz sistemi
Mg⁺⁺: Magnezyum
NaCl: Sodyum klorür
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-redükte form-
NaOH: Sodyum hidroksit
N₂O: Nitröz oksit = azot protoksit
O₂: Oksijen
OAB: Ortalama arter basıncı
PaCO₂: Parsiyel CO₂ basıncı
PAH: Para-amino hippurik asit
PIFE: Penta fluoro isopropyl fluoro methyl ether
PMFE: Penta fluoro methoxy isopropyl fluoro methyl ether
PON 1: Paraoksonaz 1
Ppm: Parts per million
RKA: Renal kan akımı
SD: Standart deviasyon
SMO₂G: Serebral metabolik oksijen gereksinimi
SOR: Serbest oksijen radikalleri
SpO₂: Periferik O₂ saturasyonu
SSS: Santral sinir sistemi
SSSB: Serebrospinal sıvı basıncı
TIVA: Total intravenöz anestezi
YDL: Yüksek dansiteli lipid

1. ÖZET

Bu çalışmada, sevofluran anestezisinin hepatic ve renal fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Fakülte etik kurul onayı ve hastaların izinleri alındıktan sonra, ASA I-II grubundan iki saati aşan elektif jinekolojik operasyon planlanmış 40 hasta çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup S’de; propofol, fentanil ve vekuronyum ile anestezi indüksiyonu yapıp, sevofluran ile anesteziye devam edildi. Grup K’de; propofol, fentanil ve vekuronyum ile anestezi indüksiyonu yapıp, propofol infüzyonu ile anestezi idamesi sağlandı. Olguların anestezi indüksiyonundan hemen önce, postoperatif 30. dakika ve postoperatif 24. saatte, kanda AST, ALT, total bilirubin, Hb, Hct, KÜA, kreatinin, PON 1, Lp(a), MDA ve idrarda β 2-M düzeyleri ölçüldü. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmeleri Mann Whitney-U, Wilcoxon Ranks Test ve Pearson Korelasyon Analizi uygulanarak yapıldı.

Bulgular: Grup içi ölçümlerde; Hb ve Hct değerleri her iki grupta anlamlı olarak azaldı. Grup S’de ALT değerleri anlamlı olarak artarken, AST ve total bilirubin ölçümlerinde anlamlı bir fark görülmedi. Grup S’de PON 1 değerlerinde anlamlı düşüş olurken, Lp(a), KÜA ve kreatinin değerlerinde anlamlı bir fark görülmedi. Grup S’de β 2-M değerleri anlamlı olarak artarken, Grup K’de MDA ölçümlerinde anlamlı azalma görüldü. Eş zamanlı gruplar arası karşılaştırmalarda; Hb, Hct, AST, ALT, total bilirubin, KÜA, kreatinin, Lp(a), değerlerinde anlamlı fark yoktu. Grup S’de 24. saat ölçümlerinde PON 1 değerlerinde anlamlı azalma , β 2-M düzeylerinde anlamlı artış, Grup K’de 24. saat ölçümlerinde MDA düzeylerinde anlamlı azalma görüldü. Parsiyel Korelasyon Analizi’nde; Lp(a) ile AST ve ALT, β 2-M ile KÜA ve kreatinin, PON 1 ile AST ve ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Elde edilen bulgular neticesinde, sevofluranın güvenle kullanılabilceği ve sevofluranın hepatic ve renal etkilerinin değerlendirilmesinde PON 1, β 2-M, Lp(a) ve MDA’nın da rutin ölçümler arasında yeni parametreler olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Sevofluran, propofol, PON 1, β 2-M.

2. ABSTRACT

Use of PON and β 2-M in the determination of renal and hepatic toxicity of sevoflurane: In this study, we evaluated the effects of sevoflurane anesthesia on hepatic and renal functions.

Material/Methods: 40 patients with ASA I-II who undergone elective gynecologic operations that pass over 2 hours included into the study after patients and local ethics committee permission. Patients were divided into 2 groups randomly. The induction was applied with propofol, fentanyl and vecuronium, maintenance was carried out with sevoflurane in Group S. The induction was applied with propofol, fentanyl and vecuronium, maintenance was carried out with propofol infusion in Group K. AST, ALT, total bilirubin, Hb, Hct, BUN, creatinine, PON 1, Lp(a), MDA levels in the blood and β 2-M levels in the urine were evaluated just before the anesthesia induction, at 30 min. postoperatively and at 24 hours postoperatively. Mann Whitney-U, Wilcoxon Ranks Test and Pearson Correlation Analysis were used for statistical analysis.

Results: Measuring within groups; Hb and Hct values decreased significantly in all groups. ALT values increased significantly in Group S but there were no significant difference in the AST and total bilirubine values. PON 1 values decreased significantly in Group S. There were no significant difference in the Lp(a), BUN and creatinine values. β 2-M values increased significantly in Group S, MDA values decreased significantly in Group K. Isochronal comparisons between groups; There were no significant difference in the Hb, Hct, AST, ALT, total bilirubine, BUN, creatinine, Lp(a) values. PON 1 values decreased significantly and β 2-M values increased significantly in the 24 hours measuring in Group S, MDA values decreased significantly in the 24 hours measuring in Group K. Partial Correlation Analysis; Lp(a) with AST and ALT, β 2-M with BUN and creatinine, PON 1 with AST and ALT values were statistically significant.

Conclusion: With these data we concluded that sevoflurane can be used safely and PON 1, β 2-M, Lp(a) and MDA levels can be used as new parameters at the evaluation of the hepatic and renal effects of sevoflurane among the routine measurings.

Key words: Sevoflurane, propofol, PON 1, β 2-M.

3. GİRİŞ

3.1 İNHALASYON AJANLARININ TARİHÇESİ

Bilinen ilk inhalasyon anesteziği olan ‘dietyl eter’; Prusyalı bir botanikçi olan Valerius Cordus tarafından 1540 yılında hazırlanmıştır. Ancak 1842’ye kadar, Crawford W. Long ve William E. Clark birbirinden bağımsız olarak hastalarında uygulayınca kadar insanlarda anestezi ajan olarak kullanılmamıştır. Bundan dört yıl sonra, 16 Ekim 1846’da, Boston’da William T. G. Morton, eter kullanarak ilan edilmiş ilk genel anestezi gösterisini uygulamıştır. İlk anestezi ajanlardan biri olan kloroform; ilk defa 1847 yılında Holmes Coote tarafından kullanılmış olmakla beraber, klinik uygulamaya hastasına doğum ağrısını gidermek için vermiş olan İskoç kadın hastalıkları ve doğum uzmanı Sir James Simpson tarafından konulmuştur. Joseph Priestly ise, 1772’de nitroz oksidi (N_2O) tanıtmış, fakat ilk kez 1800’de Humphry Davy analjezik özelliklerini belirtmiştir. Horace Wells insanlar üzerinde ilk kez 1844’de nitroz oksidi anestezi ajanı olarak kullanmıştır. Ancak N_2O ’nun etki gücünün zayıf olması klinik demonstrasyonlarının eterle olandan daha az inandırıcı olmasına yol açmıştır. 1863’te Gardner Colton’un N_2O ’nun anestezi etkisini ispat etmesine kadar N_2O popüler bir ajan olamamıştır. Daha sonra siklopropan 1929 yılında Lucas ve Henderson tarafından keşfedilmiş ve bundan sonraki 30 yıl içinde en çok kullanılan anestezi ajanlarından biri olmuştur. Ancak patlayıcı özelliği nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır (1, 2).

İkinci Dünya Savaşı’ndan elde edilen deneyimlerle halojenlenmenin maddelerin patlayıcı özelliğini kaldırdığı anlaşılmıştır. Ancak bu işlem klorla yapıldığında maddelerin toksisitesinin arttığı görülmüştür. Güvenli ve tutuşucu olmayan inhalasyon ajanı araştırmaları sırasında, diğer halojenler yerine flor konmasının “daha düşük kaynama noktası, artan stabilite ve genellikle düşük toksisite” ile karakterize bir özellik temin ettiğinin tesbit edilmesi üzerine florlama ile bileşikler elde edilmeye çalışılmış ve 1956 yılında Roventas tarafından halotanın (flotan) bulunması bir dönüm noktası olmuştur. Halotana bağlı yan etkiler (karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatik nekroz) nedeniyle yeni maddeler bulmaya yönelik çalışmalar devam etmiştir. Daha sonra bulunan anestezi ajanlarının çoğu da halojenli hidrokarbon ve eterdir (1, 2, 3).

Bilinen en potent inhalasyon anestezigi olan ve 1960 yılında kullanıma giren metoksifluran, nefrotoksik etkisi nedeniyle tercih edilmemiştir. Daha sonraki dönemlerde bir seri metil-etil-eter sentezlenmiştir. Bu serinin 347. maddesi enfluran ve 469. maddesi isofluran olarak kullanıma girmiştir (1). Önceki inhalasyon ajanlarına göre izofluranın toksisitesi ve metabolizması en az olduğundan 1980'li yıllara damgasını vurmuştur. Ancak ideal bir anestezi ajanı bulma yolundaki çalışmalar günümüzde de hız kaybetmeden sürmektedir. Bunlar arasında ilk kez 1990 yılında Japonya'da klinik kullanıma geçen sevofluran ve 1992 yılında Amerika'da uygulamaya giren desfluran ile ilgili çalışmalar sayılabilir (1, 3).

3.2 İNHALASYON AJANLARININ ÖZELLİKLERİ

İnhalasyon anesteziyelerinin bir kısmı gaz halinde (N_2O , siklopropan ve etilen) bir kısmı ise sıvı formdadır (kloroform, eterler, trilen, etilklorür, fluroksen, halotan, metoksifluran, enfluran, isofluran, sevofluran ve desfluran). Bu kadar çeşitlilik gösteren inhalasyon ajanlarından bugün ancak birkaçı yaygın kullanılmaktadır (4, 5).

3.2.a İdeal Bir İnhalasyon Ajanının Özellikleri:

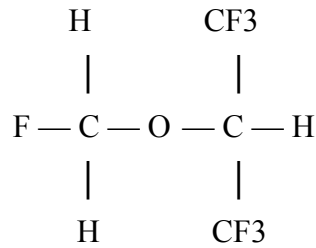
1. Bileşik etkisiz olmalı, moleküler stabiliteye sahip olmalı, ışık, alkali ve soda limede yıkılmamalı. Koruyucusuz kullanılabilmesi ve uzun raf ömrü olmalı.
2. Hava, oksijen ve N_2O ile karışığında tutuşma ve patlamaya neden olmamalı.
3. Uygun derecede potent olup, yüksek oksijenle kullanılabilmesi.
4. Kanda düşük solübiliteye sahip olmalı (uptake ve eliminasyonunun hızlı olmasına, bu da anestezi derinliğinin hızla ve kolayca ayarlanabilmesine imkan sağlar).
5. Yumuşak ve sakin bir induksiyona imkan verecek şekilde hoş kokulu ve nonirritan olmalı.
6. Ameliyathane personeli de dahil olmak üzere kronik olarak düşük dozda ajana maruz kalanlarda metabolize olduğunda organ spesifik toksik etkisi olmamalı.
7. Kardiyovasküler ve respiratuvar yan etkileri olmamalı.
8. SSS (santral sinir sistemi)'ye etkileri reversibl olmalı ve stimulan aktivitesi olmamalı.
9. Hipnotik etkisine ek olarak bir derece de analjezik etkisi olmalı.
10. Diğer ilaçlarla kötü etkileşime girmemeli ve kalbi katekolaminlere duyarlı kılınmamalı.

11. Toksik metaboliti olmamalı.
12. Hepatorenal fonksiyondan bağımsız tahmin ve kontrol edilebilir eliminasyona sahip olmalı.
13. Değişik fizyolojilerle değişmeyen farmakokinetiğe ve her yaş grubunda kullanılabilirliğe sahip olmalı.
14. Etki spesifikliğinin derecesi yüksek olmalı.
15. Uygulama tekniği kolay ve maliyeti ekonomik olmalı (1, 3, 6, 7).

3.3 SEVOFLURAN

Sevofluran; metil isopropil eterin florlanmış türevi olan halojenlenmiş inhalasyon anesteziplerinden biridir (8). Moleküler formülü: C₄H₃F₇O

Açık kimyasal formülü:



3.3.a Sevofluranın Gelişimi ve Tarihçesi:

1930'lu yıllarda, patlayıcı olmayan inhalasyon anesteziplerinin geliştirilmesinden sonra, daha düşük kaynama noktasına sahip, daha az toksik etkili ve kimyasal olarak saf ve stabil inhalasyon anesteziği geliştirme yolundaki çabalar artmıştır (6).

1968 yılında, sevofluran ilk kez Regan tarafından İlionis'teki Travenol laboratuvarında, halometilpoliisopropil eter serisinin araştırmaları sırasında sentezlenmiştir. O yıllarda sentezin pahalı olması, ilk bakışta toksik bir ajan gibi görünmesi, organik ve inorganik flor açığa çıkartması nedeniyle sevofluranın geliştirilmesi gecikmiştir (7, 8).

1981 yılında Holaday ve Smith (9), ilk gönüllü insan çalışmalarını bildirerek, ilacın gelişimine tekrar ivme kazandırmışlardır. Patenti Japonya'daki Moruishi şirketi tarafından satın alınan ilaç, klinik ve laboratuvar çalışmaları sonucunda güvenli olduğunun bildirilmesi ile 1990 yılında Japonya'da klinik kullanıma girmiştir. 1993 yılı sonu itibariyle sevofluranın yaklaşık 1.000.000 hasta için kullanıldığı tahmin edilmektedir (6, 10).

3.3.b Sevofluranın Fiziksel Özellikleri:

Sevofluran; renksiz, herhangi bir koruyucu kimyasal madde içermeyen, hoş kokulu bir sıvıdır. Molekül ağırlığı; 200.053 gr ve sıvı dansitesi 1.505 g/ml'dir (6, 10).

Kaynama noktası; 1 atmosfer basınçta (760 mm/Hg'da) 58.5 °C'dir (6, 9). Buhar basıncı 20 °C'de 157 mm/Hg, 25 °C'de 197 mm/Hg, 36°C'de 317 mm/Hg'dir (6, 7, 11). Sevofluranın bu fiziksel özellikleri, desfluranın aksine geleneksel vaporizatör teknolojisinin kullanımına olanak vermektedir (10).

Klinik kullanım konsantrasyonlarında patlayıcı olmayan sevofluranın % 10 oksijen (O₂) varlığında ve bir enerji kaynağı varlığında minimum yanıcı konsantrasyonu % 7.5 ile % 11 arasındadır (6).

Kan/gaz erirlik katsayısı; 37 °C'de 0.686 +/- 2.047 olarak bulunmuştur (10). Sevofluranın düşük kan/gaz erirlik katsayısı, induksiyon sırasında alveoler anestezi konsantrasyonunun hızla artırılmasına olanak vererek anestezi derinliğinin hızlı, kolay ve tam olarak ayarlanabilmesine ve anestezi sonlandırılmasında da hızlı bir şekilde derlenmeye olanak sağlamaktadır. Su/gaz erirlik katsayısı 0.36 olan sevofluranın beyin/kan erirlik katsayısı 1.70, kas/kan erirlik katsayısı 3.13, yağ/kan erirlik katsayısı 47.5'dir (6,11, 12).

Sevofluran, plastik ve kauçukta izofluran ve halotana göre daha az bir çözünürlüğe sahiptir, anestezi devresindeki bu çözünürlük anestezinin seyrini etkilemeyecek derecede önemsizdir. Sevofluran, anestezi makinelerindeki metallerle reaksiyona girmez ve antioksidan gerektirmez (1). Sevofluran kimyasal olarak stabildir ve oda ısısında 24 ay süreyle muhafaza edilebilir, çevreye ve ozon tabakasına zararlı olmadığı bilinmektedir (11).

3.3.c Sevofluranın Potensi ve Minimum Alveoler Konsantrasyon (MAK) Değerleri:

Sevofluranın potensi, hemen hemen enfluranla eşdeğer, izofluran ve halotandan daha düşük, desflurandan ise daha potenttir (11).

Sevofluranın MAK değeri, yaş ve azot protoksit varlığına göre değişmektedir (1, 11). Erişkinler için MAK değeri; % 1.71 ile % 2.05 arasında değişmektedir. % 63.5 N₂O varlığında sevofluranın MAK değeri; 0.66 ± 0.06 olarak bulunmuştur (6). Sevofluranın yenidoğan için MAK değeri; % 3.3 ± 0.2, 1-6 aylık infantlarda % 3.2 ± 0.1, 6 ay-12 yaş grubunda % 2.5 bulunmuş olup, N₂O varlığında ise 1-3 yaş grubunda MAK değeri % 2.0 ± 0.2 olarak bulunmuştur (2, 6).

3.3.d Sevofluranın Alınım ve Eliminasyonu:

Sevofluranın düşük kan/gaz erirliği; alveoler konsantrasyonun (F_A), inspire edilen konsantrasyonuna hızlı bir şekilde eşitlenmesine olanak vererek, anestezi indüksiyonunun hızlı bir şekilde oluşmasını sağlar (6). Anestezik ajanın F_A 'sı, inspire edilen anestezi yoğunluğuna (F_I) ulaşma oranı; kan/gaz erirliği düşük olan N_2O , desfluran ve sevofluranda hızlı iken erirliği yüksek olan ajanlarda oldukça yavaştır (11). Anestezinin uygulama süresine bakıldığında 30 dakika sonra F_A/F_I oranı sevofluran için 0.85 olup, halotan ve izoflurandan yüksektir. İnhalasyon anesteziklerinin eliminasyonu, end tidal anestezik konsantrasyonunun (F_{A0}) eliminasyon başlamasından önceki F_A 'ya oranı olarak tanımlanır ve F_A/F_{A0} oranındaki düşme hızı, yani derlenme, kandaki çözünürlüğü az olan sevofluranda, halotan ve izoflurandan daha hızlıdır (10, 11).

3.3.e Sevofluran Metabolizması:

Volatil anesteziklerin metabolizması; anesteziklerin doku erirliğine ve ajanın metabolizmaya duyarlı olma yeteneğine bağlıdır. Volatil anesteziklere bağlı organ toksisitesi, değişime uğramamış anestezik maddeye değil, metabolitlerin ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (11, 13, 14, 15).

Sevofluran, % 95-97 oranında pulmoner eliminasyona uğrayarak, vücutta % 2-5 oranında metabolize olmaktadır (6). Sevofluran in vivo şartlarda inorganik flor ve heksafloroisopropanol'a metabolize olurken, in vitro şartlarda ise bara-lime ve soda-lime ile etkileşimi sonucu 5 ayrı bileşik oluşturmaktadır (Bileşen A, B, C, D ve E) (15). Sevofluran, karaciğerde bütün volatil anesteziklerin metabolizmasında rol oynayan sitokrom P-450'nin 2E1 izoformu aracılığıyla deflorinlenerek, heksafloroisopropanol (HFIP), karbondiyoksit (CO_2) ve floro-metil grubunun parçalanmasına bağlı olarak da inorganik flor açığa çıkartmaktadır (9, 16, 17).

Sevofluran metabolizması oldukça hızlı olup, anestezi başlangıcı ile birlikte plazmada HFIP ve inorganik flor saptanabilmektedir (18).

HFIP; % 85 oranında glukronik asitle konjuge olarak, glukronik konjugatı şeklinde idrarla atılır (17, 19). Bu reaksiyon volatil anesteziklerden sevoflurana özgü olup, Faz II reaksiyonuna ya da konjugasyona uğrayan tek volatil anestezik olma özelliğini taşımaktadır. HFIP oluşumu insanlarda ortalama 0.006 mmol/kg olup, klirensi 52.6 +/- 6.1 ml/dk ve eliminasyon yarı ömrü 20.1 +/- 2.6 saattir (20). HFIP'nin ratlardaki toksik dozu 0.6 mmol/kg'dır. Konjuge olmayan HFIP miktarı ise 0.008 mmol/kg olup, anestezi uygulaması süresince önemli bir değere ulaşmamaktadır (18, 20).

Sevofluran metabolizması sonucu oluşan inorganik flor, renal ve nonrenal klirens uğramaktadır (17). Renal klirens, gastrik pH'ya, sıvı veya gıdayla alınmış flor miktarına, idrar akımı ve idrar pH'sına bağlıdır (17, 20). İnorganik flor seviyesinin, anestezi sonlandırılmasından 2 saat sonra pik değere ulaştığı ve 48. saat sonunda kontrol değere döndüğü bildirilmektedir (18). Nonrenal klirens ise normal ısıda önemsenmeyecek derecede terleme, %5-10 oranında feçes, büyük oranda da kemik dokusunda depolanma ile olmaktadır. İnorganik flor klirensi 51.8 ± 4.5 ml/dk ve yarı ömrü de 21.4 ± 2.8 saattir (18, 20).

Cyp 2E1, obezite ve yağlı karaciğer infiltrasyonu, izoniyazid alımı, kronik etanol tüketimi, tedavi edilmemiş diyabet ve uzamış açlıkta, sevofluran metabolizmasını artırarak, HFIP ve inorganik flor oluşumunu artırır (6, 18). Cyp'yi indükledikleri bilinen fenobarbital ve fenitoinin sevofluran metabolizmasını çok az etkilediği bildirilmektedir (15, 21, 22).

Florlanma, volatil anesteziklerin stabilitesini artırmaktadır (1). Sevofluran güçlü asitlerin varlığında ve/veya ısının etkisiyle parçalanmaya uğramaz (10). Sevofluranın soda lime ve bara-lime ile doğrudan teması sonucunda bileşen A olarak bilinen **penta fluoro isopropyl fluoro methyl ether (PIFE = C₄H₂F₆O)** isimli bir olefin açığa çıkmaktadır (6, 23). Bileşen A'nın oluşumunda CO₂ absorbanının ısı ve kompozisyonu, artmış vücut ısı ve dakika ventilasyonu ile azalmış taze gaz akımı önemli rol oynamaktadır. Bileşen A ve sevofluranın alkalik hidrolizi sonucunda formaldehid meydana gelmekte ve Cannizzaro reaksiyonu geçirecek metanol oluşturulmaktadır. Metanol, bileşen A'ya eklenerek bileşen B'yi (**penta fluoro methoxy isopropyl fluoro methyl ether: PMFE = C₅H₆F₆O**) oluşturur. Bileşen B, klinik olarak önemli bir sorun oluşturmamaktadır. İnsanlarda sevofluran anestezisinde bara-lime'li CO₂ absorbanı kullanılan devrelerde bileşen A miktarı 10-25 ppm, soda-lime'li devrelerde ise 15 ppm olarak bulunmuştur. Sevofluran anestezisi altında elde edilen bu değerler, bileşen A için nefrotoksik eşik değer olarak kabul edilen 50 ppm'den düşük değerlerdir (6, 24).

Hayvan çalışmalarında bileşen A'nın toksik olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (6, 25, 26). Sevofluranın soda-lime ve bara-lime ile etkileşimiyle açığa çıkan bileşen A'nın ratlarda kortikomedüller nekroz oluşturabilen dozu 50 ppm, hepatik hasar meydana getiren dozu 350 ppm ve serebral hasara yol açan dozu 400 ppm ve üzeri olarak belirtilmektedir (25).

3.4 SEVOFLURANIN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

3.4.a Kardiyovasküler Sistem:

Sevofluran, diğer volatil anestezi ajanları gibi hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında doza bağımlı düşüşe neden olmaktadır. Bu etkisiyle sistemik dirençte azalmaya neden olmaktadır (7, 10). Pediatrik yaş grubunda sevofluranın kan basıncına etkisi yaş ile ters orantılıdır. Sevofluran anestezisi altında kalp hızı stabil kalmakta, hatta uyanık durumla aynı düzeyde olmaktadır. Kalp hızının stabil kalması miyokardın O₂ tüketiminin artmamasına, miyokardiyal perfüzyonun mükemmel bir şekilde sürdürülmesine imkan sağlamaktadır (27).

Sistemik kan basıncındaki düşüşe rağmen kalp atım hızında minimal değişiklik olması veya değişikliğin görülmemesi sevofluranın baroreseptör mekanizmayı bozduğu anlamını taşımaktadır (11).

Sevofluran, 1.2 MAK düzeyinde kardiyak debi ve atım volümünü değiştirmezken, 2.0 MAK düzeyinde atım volümünü ve kardiyak debiyi düşürür (7). Klinik olarak önemli dozlarda miyokardiyal kontraktiletiyi, kalsiyum (Ca⁺⁺) salınımını bloke ederek deprese edebilmektedir (10). Sevofluran, miyokard katekolaminlere karşı duyarlı hale getirmez ve ventriküler aritmi oluşturmaz. Bu özelliği nedeniyle feokromasitoma rezeksiyonunda tercih edilen bir ajandır (6, 27).

Negatif inotropik etkisi ve koroner vasküler rezistansı düşürerek koroner kan akımını azaltır (28). Koroner vazodilatör etkisi izofluranın yarısı kadardır ve miyokardiyal iskemi varlığında koroner çalma sendromu oluşabileceği gösterilmiştir (27, 28). Yapılan bir çalışmada sevofluranın QT intervalinde uzama meydana getirdiği ve uzun QT sendromlu hastalarda dikkatle kullanılması gerektiği gösterilmiştir (29).

3.4.b Solunum Sistemi:

Diğer bütün potent volatil anestezi ajanları gibi sevofluran da doza bağımlı olarak solunumu deprese eder (7, 11, 27). Bu etkisini medüller respiratuvar nöronların depresyonu ile santral, diyafragmatik fonksiyon ve kontraktilitenin depresyonu ile de periferik yolla oluşturur (28). 1.1 MAK değerinde solunumu depresan etkisi halotanla aynı iken 1.4 MAK'da halotandan daha fazladır ve 1.5-2.0 MAK değerleri arasında apneye yol açabilir (10, 27).

Anestezi derinliği artırıldığında CO₂ parsiyel basıncı (PaCO₂) da artar, örnek olarak 1 MAK'da % 20 oranında PaCO₂ artışına neden olabilir (7, 27). PaCO₂'deki

artış ve hipoksemiye solunumsal yanıtı, subanestezik dozlarda bile azaltmakta ve CO₂ yanıt eğrisini de deprese etmektedir (27).

Sevofluran doz bağımlı olarak tidal volümde azalmaya neden olmaktadır. Dakika ventilasyon volümünü etkilemeksizin solunum sayısında artışa neden olur (7, 11, 27) . Bronşiyal düz kasları gevşetir, bronkodilatasyona neden olur. Solunum yolu direncini ve doza bağılı bronkospazmı azaltır (1, 2, 11, 27). Bu özelliği ile hafif kronik obstrüktif akciğer hastalığında ve bronşiyal astımlı hastalarda, izofluran ve halotandan daha iyi bir bronkodilatör olduğu ileri sürülmektedir (1, 27, 30). Keskin olmayan kokusuyla havayollarına iritan değildir, öksürük refleksine ve laringospazma neden olmamaktadır (6).

3.4.c Sinir Sistemi:

Sevofluran, serebral metabolizma hızını azaltarak serebral metabolik oksijen gereksinimini (SMO₂G) azaltır (27, 28, 30). 1.0-2.0 MAK değerleri arasında SMO₂G'yi % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir (30, 31).

Serebral vasküler rezistansı, 0.5-2.0 MAK değerlerinde önemli oranda azaltır (6). 0.5-1 MAK değerlerinde global ve kortikal kan akımında önemli değişikliklere neden olmadığı gösterilmiştir (27). 2.0 MAK değerinde ise izoflurana benzer bir şekilde serebral kan akımını artırdığı gösterilmiştir. Sevofluranın halotan ve izoflurandan daha az serebral venodilatatör olduğu da öne sürülmektedir (27). Serebral otonöregülasyon, sevofluran anestezisi altında sürdürülmekte ve PaCO₂ artışına, serebrovasküler yanıt alınabilmektedir . İskemik serebrovasküler hastalarda 0.88 MAK düzeyinde otonöregülasyonun sürmekte olduğu bildirilmiştir (2, 27, 28, 31).

Doza bağımlı olarak intrakraniyal basıncı artırır (6, 30). Serebrospinal sıvı basıncında (SSSB) önemli artışlara neden olduğu gösterilmiştir ve ilginç olarak izofluran anestezisi altında hipokapni ile SSSB etkili bir şekilde bloke edilirken, sevofluran anestezisi altında hipokapni ile artış gözlenmiştir. Sevofluran anestezisi altında elektroensefalogram (EEG) aktivitesinde önemli oranda supresyon gözlenmektedir. Derin anestezi altında hipoksik normokapnik şartlarda ve/veya işitsel uyarılarla konvulsif bir aktiviteye neden olmadığı gösterilmiştir (28, 30, 31).

Sevofluran ile EEG'de burst supresyonu, yüksek amplitüdü yavaş dalgalar ve 2.0 MAK üzerinde izoelektrik EEG aktivitesi gözlenmiştir (30).

Sevofluran ve N₂O ile çocuk indüksiyonunda miyoklonik nöbet ve geçici müküller rijidite bildirilmiştir (32). Aynı zamanda lidokain ile indüklenmiş konvulsif

aktiviteyi de bloke ettiği bildirilmektedir. Somatosensoriyal uyarılmış potansiyeli 0.5-1 MAK değerinde bloke eder. Sempatik sinir sistemini aktive etmez (1, 2).

3.4.d Nöromüsküler Sistem:

Sevofluran, diğer modern inhalasyon anestezi ajanlar gibi yeterli düzeyde kas gevşemesi sağlar. Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize eder (11). Sevofluranın nondepolarizan kas gevşeticileri potansiyelize edici etkisi, kavşak sonu membranın desensitizasyonuna ve iskelet kan akımında değişikliğe bağlı olabilir (11). Sevofluran ile erişkin ve çocuklarda kas gevşetici kullanmaksızın trakeal entübyasyon koşulları sağlanabilir (15).

Myastenia Gravis'li hastalarda nöromüsküler kavşağı dramatik bir şekilde etkilediği gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında malign hipertermiyi indüklediği bildirilen sevofluranın bugüne kadar 3 olguda malign hipertermi geliştirdiğine dair şüpheler bulunmaktadır (14).

3.4.e Renal Sistem:

Sevofluranın biyotransformasyonu sonucunda açığa çıkan inorganik flor ve CO₂ absorbanları ile etkileşimi sonucunda oluşan bileşen A'nın, insanlarda nefrotoksisiteye yol açtığı gösterilememiştir (6, 10, 11). Sevofluranın düşük kan/gaz erirlik katsayısı ve hızlı eliminasyonu sonucunda inorganik florüre bağlı renal toksisite oluşturması beklenmemektedir (23). Nefrotoksisite eşiği, inorganik flor için 50 µmol olup, sevofluran anestezisi altındaki serum flor değerı 22 µmol olarak bulunmuştur (6, 25).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda sevofluran kullanılması ile kreatinin seviyesi % 7 artarken, bu değer izofluran ve enflurandan daha düşük değerdir (6, 11). Sağlıklı kişilerde renal klirenste ve serum kreatininde değişikliğe yol açmamıştır (6).

Sevofluranın kontrollü ventile edilen ratlarda renal kan akımını, ortalama arter basıncı 70 mmHg'de değiştirmezken, 50 mmHg'de azalttığı gösterilmiştir . Spontan soluyan ratlarda ise 1 MAK'da renal kan akımını değiştirmediği gösterilmiştir (10).

Sevofluran sağlıklı gönüllülerde, uzamış uygulamalarda idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulmaya yol amasına rağmen renal kan akımı korunmaktadır (6, 11).

3.4.f Hepatik Sistem:

Sevofluran, vücutta çok az metabolize olur ve trifluoroasetik asit gibi immünolojik hepatite yol açan bileşikler üretmez. Bu nedenle immünolojik hepatit yapması teorik olarak olanaksızdır (10, 11).

Sevofluran metaboliti olan HFIP, potansiyel olarak hepatotoksik bir ajan olmakla birlikte, vücuttan süratli bir şekilde glukronize edilerek idrarla uzaklaştırılmaktadır. Böylece teorik olarak önemli bir karaciğer hasarına yol açması beklenmemektedir (6, 18).

Sevofluranla 1-7 MAK arasında, insanlarda hepatik fonksiyonlarda bozulma ve transaminazlarda önemli bir artış gözlenmemiştir (28).

Kontrollü solunum altında, köpeklerde portal kan akımını azaltarak, hepatik vasküler direnci azalttığı gösterilmiştir (31). Ratlarda ise kontrollü solunum altında, hem portal kan akımı hem de hepatik arter akımını azalttığı gösterilmiştir. Spontan solunumda ise hepatik kan akımını artırdığı ve karaciğer oksijenasyonunda bir bozukluğa neden olmadığı gösterilmiştir (10, 27).

Tekrarlanan sevofluran uygulamaları ile karaciğer enzim düzeylerinde ve karaciğerin histopatolojik değerlendirmesinde kalıcı değişiklikler oluşmadığı gösterilmiştir (33). Non-hepatik cerrahide; postoperatif 4 gün süre ile izlenen karaciğer fonksiyonları ve bilirubin değerleriyle hastaların klinik bulgularının normal olarak değerlendirilmesi sonucunda, sevofluranın orta süreli ameliyatlarda güvenli bir alternatif olduğu kanısına varılmıştır (34).

3.5 KARACİĞER

3.5.a Anatomi ve Fizyoloji:

Karaciğer insan vücudunun en büyük parankimal organıdır (yaklaşık 1200-1500 gr). sağ hipokondriyumda diyafragma altına yerleşmiştir. Çöliyak pleksustan gelen sempatik liflerce innerve edilir (2, 11).

Kanını çöliyak arterden çıkan hepatik arter ve superior mezenterik ile splenik venlerin oluşturduğu portal venden alır. Portal sistem bütün sindirim sistemi, dalak, pankreas ve safra kesesinin kanını karaciğere taşır. Hepatik arter, portal ven ve biliyer kanallar birlikte bütün karaciğere dağılır (1, 2, 11).

Portal venden karaciğer sinüzoidlerine erişkinde dakikada 1500 ml kan akar. Bu da kardiyak outputun yaklaşık % 25-30'unu oluşturur. Karaciğer kan akımı

(KKA)'nın %25'i hepatik arterden gelirken % 75'i portal venöz sistemden gelir. Venöz kanını vena cava superior alır (1, 2). Karaciğer;

- Genel metabolik homeostaziste santral göreve sahiptir,
- Enerji metabolizması için vücuda alınıp işlenen besinlerin ekstrahepatik dokuda dağılımı için primer regülatör bölgedir,
- Sindirim ve normal vücut fonksiyonu için gerekli protein, enzim ve kofaktör sentezi gerçekleşir,
- Endojen ve ekzojen bileşiklerin büyük bir kısmının detoksifikasyon ve eliminasyonunda kritik öneme sahiptir.

Karaciğerdeki hepatositler üç boyutlu mikrovasküler üniteler veya diğer ismiyle hepatik asinüsler olarak organize olmuşlardır. Basit hepatik asinüs, karaciğer parankiminin yapısal ve fonksiyonel birimini temsil eder. Karaciğer bu mikrovasküler seviyede fonksiyonlarını yerine getirir. Hepatik asinüsün içinde kan, merkezdeki terminal portal venül ve hepatik arteriyollerden periferdeki terminal hepatik venüllere akar. Böylece her hepatik asinüsteki hepatositin perfüzyonu terminal portal venülleri çevreleyen hepatositlerden terminal hepatik venülleri çevreleyen hepatositlere doğru ilerler. Bu mikrosirkülasyon paternine uyarak hepatik asinüs 3 bölgeye bölünmüştür:

- Bölge 1: terminal portal venül etrafına lokalize olan ve büyük miktarda solüt yükü olan kanı almakta olan hepatositleri temsil eder.
- Bölge 2: bölge 1 ve bölge 3 arasında kalan hepatositleri temsil eder.
- Bölge 3: terminal hepatik venülleri çevreleyen hepatositleri temsil etmektedir.

Karaciğer asiner ünitelerinden herbiri, hepatik sinüzoid olarak isimlendirilen özel kapillerlerde kan akımının tek yönlü olarak perfüze olduğu hepatik hücrelerinin bir hücre kalınlığındaki üç boyutlu kitlesinden ibarettir. Hepatik hücrelerin sekrete ettiği safra ters yönde, asinüsün periferinden merkezine doğru akar (2, 11) .

İnterlobüler septalarda portal venüllerden başka hepatik arteriyoller de yer almaktadır. Bu arterioller, komşu lobüller arasındaki septal dokuların arteriyel kanını sağlarlar ve çoğunlukla doğrudan hepatik sinüzoidlere boşaltırlar. Bu yüzden ilk girişte kandaki oksijen vasküler merkez etrafındaki (bölge1) hepatositlerce alınıp oksijen içeriği giderek azalacaktır. Nitekim bölge 3'teki hepatositler hipoksiye daha hassastır (1, 2, 11).

Karaciğerin esansiyel fonksiyonu hepatositler tarafından yerine getirilir. Artmış metabolizmaya aşırı bir adaptasyon yeteneği ve oldukça büyük bir rejenerasyon kapasitesine sahiptir.

Hepatik hücelere ek olarak venöz sinüzoidler diğer iki tip hücre ile döşelidir:

- 1) Tipik endotel hücreleri,
- 2) Büyük Kupffer hücreleri (retikuloendoteliyal hücreler).

Vücuttaki en büyük sabit makrofaj popülasyonu olan bu hücreler hepatik sinüs kanındaki bakteri ve diğer maddeleri fagozite ederler. Venöz sinüzoidleri çevreleyen endotel hücrelerinde 1 μ çapında çok geniş porlar bulunur. Bu tabakanın altında endotel hücreleriyle karaciğer hücreleri arasında çok dar bir doku aralığı vardır ve bu aralığa Disse aralığı denir. İnterlobüler septalarda milyonlarca Disse aralığı lenfatik damarlara bağlanır. Böylece bu aralıktaki sıvının fazlası lenfatiklerce uzaklaştırılır. Endotelin büyük porları yoluyla plazmadaki maddeler serbestçe Disse aralığına geçebilir. Hatta plazma proteinlerinin büyük bölümü de bu aralığa serbestçe diffüze olabilir (2, 11, 28).

3.5.b KKA Regülasyonu:

Karaciğer kan akımının regülasyonu intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki mekanizma ile gerçekleştirilir.

3.5.b.1 İntrensik Mekanizma: Arteriollerdeki tonus değişimi ile hepatik kan akımını sabit tutmaya çalışan basınç-akım otonöregülasyon mekanizmasıdır. Portal ven-hepatik arter sistemi birbiri ile denge halinde olup birindeki kan akımı artışı diğerindeki direnç artışı ile karşılanarak hepatik kan akımı sabit tutulmaya çalışılır. Dengedeki bu sistemlerin birindeki herhangi bir oklüzyon, diğerinde % 20'lik bir direnç azalması ile sonuçlanır. Portal ven ve hepatik arter kanında PO_2 , PCO_2 ve pH değişiklikleri kan akımında da değişikliğe sebep olur. Arteriyel hipoksi hepatik arter direncini artırırken, hiperkapni ve asidoz doğrudan etki ile arteriyel ve portal ven akımını artırır. Örneğin; $PaO_2 < 30$ mmHg ise hepatik arteriyel direnç iki kat artar. Sonuçta hepatik kan akımı azalır. Sistemik hiperkapni ve asidozda doğrudan etki ile hepatik arteriyel ve venöz kan akımı artar (2, 11, 28).

3.5.b.2 Ekstrinsik Mekanizma: Sempatik uyarılar kan akımını ve volümünü dramatik olarak azaltırlar. Bu yolla karaciğer kan akımının % 80'i 20 saniye içinde dolaşıma verilir. Normalde hepatik arteriyel yatakta α ve β adrenerjik reseptörler, venöz sisteminde ise α adrenerjik reseptörler mevcuttur (11, 28).

3.6 İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN BİYOTRANSFORMASYONU

İnhalasyon anesteziği çok az miktarda gastrointestinal sistem (GİS), böbrekler, akciğerler ve deri aracılığıyla da olmakla beraber primer olarak karaciğerde metabolize olurlar. Bir ilacın metabolizması o ilacın terapötik aktivitesi ve toksisitesini belirgin bir şekilde etkiler. Metabolizma; cinsiyet, yaş, diyet, gün içindeki değişik saatler, mevsim, daha önceden alınan ilaçlar gibi faktörlerden etkilenir (10, 13, 26).

Endojen ve ekzojen moleküllerin metabolik değişimi başlıca olarak karaciğer hepatositlerinde gerçekleşir. Bu metabolizma; hepatositlerin endoplazmik retikulumunda olmaktadır. İlaçların bir çoğu ilk adım olarak oksidasyon veya redüksiyona, sonra da glukronik asit veya sülfürik asitle konjugasyona uğrar. Bu amaç için birçok enzimatik yol çalışır ve kimyasal bileşiklerin suda çözünür bileşik haline dönüştürülüp idrar ve safra yoluyla atılabilir hale getirilerek detoksifikasyon görevini sağlarlar (2, 13, 25). Bu işlemi gerçekleştirmek üzere Faz I ve Faz II olmak üzere iki evrensel reaksiyon dizini vardır.

Faz I reaksiyonlar:

Oksidasyon: Anesteziğin metabolizmasında iki çeşit oksidasyon reaksiyonu önemlidir. Bunlar dehalojenizasyon ve dealkilasyondur. Her iki reaksiyonun sonucu da kimyasal açıdan dayanıksız bir bileşik oluşturmaktır.

Redüksiyon: Redüktif yolla metabolize olduğu bilinen tek inhalasyon anesteziği halotandır.

Hidrolitik süreçler: İnhalasyon anesteziğinin hiçbiri ester bağı içermediğinden bu reaksiyona girmez.

Faz II reaksiyonlar:

Amaç lipofilik bileşikler veya Faz I ürünlerini konjuge etmektir. Faz II reaksiyonları ile endojen ve ekzojen madde ya da metabolitlerinin glukronil transferaz aracılığıyla glisin, sülfat veya glukronik asit ile konjugasyonu sağlanır. Bu kimyasal reaksiyonlar sitoplazma, mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunan enzimler tarafından katalizlenir. Böylece her iki fazın ardından daha hidrofilik ürünler oluşur ve safra ve idrarla kolaylıkla atılır.

Faz I reaksiyonlarda primer mekanizma; hepatik mikrozomal polisubstrat monooksijenazlar (cyp) tarafından oksijenasyonu. Cyp; sitokrom b5, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-redükte form- (NADPH)-cyp redüktaz içeren bir enzimler

kompleksidir. Cyp oksijenaz aktivitesine ek olarak peroksijenaz ve peroksidaz olarak da fonksiyon görür. Bu miks fonksiyonlu oksijenaz sistemi (MFOS)'nde substrat hidroksile olurken oksijen redüksiyona uğrar. Bu reaksiyonlar sırasında yüksek derecede reaktif oksijen ürünleri normal şartlarda süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından hızla detoksifiye edilir. Sonuçta redükte glutatyon okside hale gelir (1, 2, 11, 26, 35).

Inhalasyon anesteziikleri karma fonksiyonlu monooksidazlar olarak bilinen mikrozomal enzimler aracılığıyla dehalojenizasyon, dealkalizasyon ve peroksidasyon gibi reaksiyonlar aracılığıyla metabolize edilmektedir (13, 35).

Memeli türler hatta bireyler arasında cyp içerikleri bakımından farklılıklar vardır. Bu durum aynı ilacın farklı kişilerde farklı toksik reaksiyonlar meydana getirmesini bir derece açıklayabilir (17, 22).

MFOS'nin esas amacı endojen maddeleri özellikle de steroidleri ve diğer lipid solübil maddeleri metabolize etmektir. MFOS'nin çok önemli bir özelliği kolayca indüklenebilir olmasıdır. Yani MFOS için substrat olarak etkili bir kimyasalla karşılaşma enzim sayısını ve miktarını büyük oranda artırır. Bir ilaç veya kirletici ile bu enzimlerin indüklenmesi yalnız o ilaç ve kirleticinin metabolizmasını artırmakla kalmaz aynı zamanda endojen maddelerin de metabolizmasını artırır (2, 11, 17).

Hepatik fonksiyon yalnız detoksifikasyon fonksiyonuna hizmet etmez. Bazı maddelerin aktivasyonunu sağlar veya detoksifikasyondan çok toksifiye edebilir. Gerçekten de ekzojen birçok madde karaciğerde biyotransformasyona uğradıktan sonra daha toksik hale gelir. Bazı maddeler de MFOS'yi inhibe edebilir. Bu ise biyotransformasyonu ve koruma fonksiyonunu bozar (17, 19, 30, 35).

3.6.a Anestezinin Karaciğer İlaç Metabolizmasından Sorumlu Enzimlere Etkileri:

Anesteziik maddelerin karaciğerde ilaç metabolizmasından sorumlu enzimler üzerine etkisi de önemli olup bu etki ilacın tipine, maruz kalmanın akut veya kronik oluşuna göre değişir. Halotan, izofluran; akut dönemde P450 sistemini inhibe ederek oksidatif ilaç metabolizmasını yavaşlatır. Hatta barbitüratları enzim indüksiyonu yaptıkları ve porfirialı hastalardaki atağın bu etkiye bağlı olduğu ileri sürülmektedir (17, 22).

Uzun süre düşük yoğunlukta inhalasyon ajanlarına maruz kalanlarda ise enzim indüksiyonu söz konusudur. Deneysel olarak enzim indüksiyonu en az 6-7 gün

subanestezi dozuna maruz kalmakla ve P450 sisteminden çok NADPH sitokrom c redüktazda olmaktadır. Bu etki, belirgin klinik veriler olmamakla birlikte kronik olarak düşük yoğunlukta inhalasyon anesteziğine maruz kalan ameliyathane personeli için önemli olabilir (17, 20, 35).

3.7 İNHALASYON ANESTEZİKLERİ VE KARACİĞER

Temel olarak anestezi karaciğeri üç şekilde etkiler;

- 1- KKA'yı etkileyerek,
- 2- Karaciğerdeki ilaç metabolizmasından sorumlu enzimleri etkileyerek,
- 3- Direkt hepatotoksisite ya da immün sistem aktivasyonu.

Ayrıca anestezinin karaciğer üzerine etkisi direkt anestezi maddelerden ziyade, karaciğerin preanestezi durumuna, cerrahinin yeri ve tipine, mekanik ventilasyonun etkisine, anestezi altında gelişebilecek komplikasyonlara ve karaciğere etkili diğer ilaçların kullanımına bağlı olabilir (13, 14, 16).

3.7.a Anestezinin Karaciğer Kan Akımına Etkileri:

KKA'nın % 25'i hepatic arterden gelirken % 75'i portal venöz sistemden gelir. Portal sistemin kanı düşük oksijen saturasyonuna (en iyi ihtimalle % 70) sahiptir ve çok düşük basınç (yaklaşık 7-10 mmHg) sistemi ile çalışmaktadır. Portal venöz kompliyansı α adrenerejik reseptörlerle belirlenir. KKA'nın % 75'ini temin eden bir sistemin bu kadar yetersiz oluşu karaciğerin hipoksiye ve KKA'nda dramatik düşümlere ne kadar açık olduğunu gösterir. KKA'nın % 25'ini sağlayan hepatic arter karaciğer oksijenasyonunun % 65'ini temin eder (1, 2, 27). Bu yüzden sistemik hipotansiyon da karaciğer için ciddi bir risk oluşturmaktadır. Çünkü portal kan akımındaki düşüşü kompanze edecek olan hepatic arter sistemi de yetersiz kalacaktır (2, 27, 36). Hipoksi durumunda özellikle sentrilobüler bölge risk altındadır. Anestezi ve cerrahi esnasında, kullanılan anestezi ajan ve tekniğe bakmaksızın KKA'nın % 25 azalması beklenir. Karaciğer ve bu organa yakın yerlerdeki cerrahi girişimler ise hepatic kan akımını önemli ölçüde azaltmaktadır. Cerrahiden sonra travmaya verilen cevap sonucu karaciğer fonksiyonunda değişiklik olur. Sempatik uyarılar KKA'yı düşürmektedir (28, 30, 35). Hiperkapni α reseptörlerini uyararak sempatik tonus artımıyla özellikle splenik vazokonstriksiyon oluşturur ve KKA'yı azaltır. Kardiyak outputu azaltan tüm anestezi teknikleri ve ilaçlar nisbi de olsa KKA'yı azaltırlar. Anestezi maddelerin kardiyovasküler

depresif etkisi, mekanik ventilasyon, hipoksi, hiperkapni ve hipokapni ile KKA'da azalma olur. Anestezi olmadan bile üst abdomen cerrahisi KKA'yı % 60 azaltır. Bu, hepatik atılımı ağır basan ilaçların etkisinde uzamaya neden olur. Örneğin; klinik yoğunluklarda inhalasyon anestezikleri fentanil, ketamin, lidokain, pankuronyum ve propranolol'un yarı ömrü uzamaktadır. Kontrollü hipotansiyonda KKA iyi korunur. Ancak arteriyel tansiyon basıncı 60 mmHg'den düşük olursa karaciğer hücrelerinde patolojik değişiklikler olur. Fakat anestezi hepatik O₂ ihtiyacını da azalttığı için anoksik metabolizma rutin değildir (2, 27, 31).

Anesteziklerin total olarak splenik ve hepatik oksijen tüketimini azalttığı bilinen bir gerçek ise de oksijen kullanımındaki azalma bu total splenik kan akımındaki azalmayı kompanze edemez. Hiperkapni sempatik sinir sistemini aktive edip vazokonstriksiyon yaparak KKA'yı azaltır. Hiperkapni bir volatil ajanla birlikte olduğunda volatilin ganglion blokör etkisi ve hiperkapninin direkt etkisi ile splenik vazodilatasyonla KKA artar (1, 11, 35).

İntermitant pozitif basınç sistemiyle çalışan günümüz anestezi cihazlarının yaptırdığı kontrollü ventilasyonda intratorasik basınç ve santral venöz basınç artarak splenik vasküler rezistans artar ve portal ven akımı ve hepatik perfüzyon basıncı azalır. İlave olarak ekspiriyum sonu pozitif basınç (ESPB) uygulandığında bu etkiler daha belirgin olur (27, 31, 36).

3.7.b İnhalasyon Anestezikleri ve Hepatotoksisite:

Anestezik ajanların toksisiteyi metabolizması ile ilişkilendirilmektedir. Toksik maddeler dolaylı veya doğrudan doku yaralanmalarına neden olurlar.

Dolaylı Toksisite: Hepatotoksinler neden oldukları vazokonstriksiyon ile karaciğer kan akımını azaltmakta buna bağlı olarak gelişen iskemi de dejeneratif değişikliklere ve nekroza yol açmaktadır.

Doğrudan Toksisite: Burada hücre bütünlüğünün devamlılığını sağlayan enzimatik ve yapısal sistemlerin inhibisyonu veya değişimleri söz konusudur .

Hepatotoksik olduğu bilinen ilk inhalasyon ajanı kloroformdur. Birçok olguda hepatik nekroza sebep olmuştur. Diğer inhalasyon ajanlarında da karaciğerde değişik derecelerde postoperatif disfonksiyon görülmüştür. Halotanın 1956'da kullanılmaya başlanmasından iki yıl sonra postoperatif sarılık olguları yayınlanmaya başlanmıştır. Bunun üzerine geniş kapsamlı pek çok çalışma yapılmasına rağmen konu hala yeterince aydınlığa kavuşmamıştır. Halotanın potansiyel hepatotoksik

etkisi ve medikolegal endişeler nedeniyle gelişmiş ülkeler enfluran, izofluran, sevofluran gibi daha yeni ilaçlara yönelmişlerdir (1, 2, 35).

3.7.c Sevofluran ve Hepatotoksisite:

Son yıllarda kullanılan anesteziyelere zıt olarak sevofluran nisbeten stabil olmayan bir moleküldür ve ılımlı bir derecede (yaklaşık % 5) metabolize olur. Sevofluran atipik yapısı nedeniyle bir “acyl”e metabolize olup da “antitrifluoroacylated” protein antikoru teşkil edip çapraz reaksiyona neden olmaz. Böylece sevofluranın metabolizması diğer eter anesteziyelere farklılık arz etmektedir (31, 35, 37).

Metabolizması cyp'nin 2E1 izoenzimince katalizlenir (1, 18, 21). Çalışmalar bu enzimin isoniyazid ve etanol ile indüklenerek HFİP ve serum inorganik flor seviyesini ve üriner idrar iyon atılımını artırdığını göstermiştir (6). Ancak farklı yayınlar da vardır. Sevofluran uygulanan indüklenmemiş ve fenobarbitalle ve arclor 1254'le indüklenmiş ratlarda aynı şekilde transaminazlarda, karaciğer trigliseritlerinde veya glutatyon konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir. Her iki metabolitin üretimi disülfiram gibi bir cyp 2E1 inhibitörünce azaltılabildiği gösterilmiştir (2, 17, 22, 35).

3.8 KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ

Karaciğer hücrelerinde mevcut birçok enzim normal metabolik olaylarda yer alır. Bir karaciğer hastalığı varlığında bu enzimler artmış miktarlarda kana serbestlenir ve bunlar hepatik hasarın sebebini ve boyutunu tayin etmeye yardım edebilirler. Enzim sayısı arttıkça ve tekrarlandıkça ölçümler çok daha anlamlı olmaktadır (11, 35).

3.8.a Bilirubin:

Bilirubin; hemoglobin, miyoglobin ve sitokromların yıkım ürünüdür ve kandaki seviyesi 18 µmol/L'den azdır. Aşırı eritrosit yıkımı konjuge olmamış bilirubini artırırken konjuge bilirubin miktarı sabit kalır. Bilirubinin postoperatif artışının sebepleri kan transfüzyonu, doku yıkımı ve enfeksiyondur. Bilirubinin uptake ve konjugasyonunun zayıfladığı Gilbert hastalığı ve Crigler-Najjar sendromu gibi nadir bozukluklarda indirekt bilirubin artışı görülür. Aksine bilirubin atılımının zayıfladığı durumlarda direkt bilirubin seviyeleri yükselir. Böylece kolestaz ve ekstrahepatik obstrüksiyon sarılığı gibi durumlarda direkt bilirubin yükselmesi

predominanttır. Karaciğer hasarının veya obstrüksiyonun derecesi serum bilirubin seviyesi ile ilişkili değildir (1, 2, 36, 38).

Serum bilirubin seviyeleri büyük ölçüde karaciğerin metabolik fonksiyonlarını gösterdiği için, her iki fraksiyonun seri halinde ölçülmesi hepatobiliyer hastalık tiplerinin büyük kısmının gidişini izlemede çok kez faydalıdır (1, 36, 38).

3.8.b Transaminazlar: (Normal değerler; Aspartat aminotransferaz = 0-40 U/L; Alanin aminotransferaz = 2-22 U/L).

Alanin aminotransferaz (ALT, eski terminolojide SGPT) hepatosit mitokondrisine özgüdür ve karaciğere daha spesifiktir. Aspartat aminotransferaz (AST, eski terminolojide SGOT) hepatosit sitozolüne özgüdür (4, 5).

Hepatosellüler hasarın göstergesi olan transaminazların tayini karaciğer ve safra yolları hastalıklarının tanı ve seyrinin yorumlanmasında temel araştırmalardır. Bununla birlikte miyokard enfarktüsünden intramüsküler enjeksiyon gibi sıradan bir doku hasarı tarafından provake edilen kas hasarına kadar birçok durumda enzim yükselmesi görülebilir. Çok yüksek değerler karaciğer orijinelidir; ilaç hepatiti, viral hepatit ve iskemik hepatitte görülür. İlimli derecede yüksek değerlerin varlığında viral hepatit açısından araştırma yapılmalıdır. Tek başına spesifik ve prognoz belirleyici olmayan transaminazlar karaciğer yetmezliği geliştiğinde düşebilmektedir (36, 38, 39).

Tavşanlarda % 2.5 ve % 4.0 konsantrasyonlarda sık tekrarlanan sevofluranın hepatosellüler bütünlüğü bozabileceği ve bu bulguların hepatotoksisite şüphesini desteklediği kanısına varılmıştır (40).

3.9 PARAOKSONAZ 1(PON 1):

Aldridge sınıflama sistemine göre A grubu Arildialkilfosfataz sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir. PON; organofosfatlar, doymamış alifatik esterler, aromatik karboksilik esterler ve karbamatlar gibi bazı ksenobiyotiklerin hidrolizini katalizleyen bir ester hidrolizidir. Karaciğerde sentezlenir ve seruma salgılanır. Yüksek dansiteli lipid (YDL) bağlantılı bir enzim olup, YDL üzerine antioksidan aktivite sağlar ve serumdaki aktivitesi oksidatif bir hastalık olan ateroskleroza karşı korunmayla bağlantılıdır. Yani PON'un başlıca iki fonksiyonu; 1) Bir pepsidin olan paraokson gibi organofosfatlı bileşiklerin detoksifikasyonuna katılmak, 2) Lipit peroksitleri hidrolize ederek düşük dansiteli lipid (DDL)'yi oksidasyondan korumaktır. PON gen

ailesinin üç üyesi (PON 1, PON 2 ve PON 3) bulunur ve bunlar ayrı genlerde lokalizedir. PON 1 organik fosforlu bir insektisit olan parationun aktif metaboliti olan paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahip bir enzimdir. PON 1; 43 kDa molekül ağırlığında 354 aminoasitlik bir protein olup, fiziksel olarak YDL ile bağlantılıdır (41, 42).

PON 1 enzim aktivitesi kalsiyuma bağımlıdır. Kalsiyum direkt katalitik reaksiyonda yer alarak veya aktif alanın uygun konformasyonda tutulmasını sağlayarak aktif alanın korunmasında görev alır (41, 42).

Epidemiyolojik ve moleküler çalışmalar serum PON 1'de (55. ve 192. pozisyonda) iki genetik polimorfizm olduğunu göstermiştir. 192. pozisyonda Glutamin bulunan homozigot bireylerin (Q genotipi) serumunda düşük PON 1 aktiviteleri görülmektedir. 192. pozisyonda Arginin bulunan homozigot bireylerde (R genotipi) yüksek PON 1 aktivitesi görülürken, heterozigot bireylerde orta düzeyde PON 1 aktivitesi görülmektedir. İkinci polimorfizm 55. pozisyonda olup daha az çalışılmıştır. Bu pozisyondaki polimorfizm ile PON 1 aktivitesi arasında ilişki görülmemektedir. Bu genetik polimorfik değişimlerden dolayı PON 1 aktivitesi bireyler arasında 10-40 kat farklılıklar göstermektedir. Serum PON 1 aktivitesi çok değişkendir ve regülasyonu genetik haricinde çevresel faktörleri de içeren bir komplekstir. Genel anlamda PON 1 aktivitesi kronik karaciğer hastalığı olanlarda ve sirozlu hastalarda sağlıklı insanlara göre daha düşüktür. PON 1'in genetik varyasyonları; antiaterojenik olan YDL kolesterol ve apolipoprotein A₁ (apoA₁) ile korele olup, PON 1 aktivitesindeki düşme hepatik disfonksiyonun derecesi ve standart karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerle uyumludur (41, 42, 43).

3.10 MALONDİALDEHİT (MDA):

Serbest oksijen radikalleri (SOR) sahip oldukları paylaşılmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktif atom ve moleküllerdir. Pek çok fizyolojik durumda üretilen SOR antioksidatif savunma mekanizmaları ile nötralize edilir. SOR üretimi ve antioksidatif savunma mekanizması arasındaki denge bozulduğunda SOR düzeyi artar. Radyasyon, oksijen toksisitesi, postiskemik reperfüzyon hasarı, enfeksiyonlar, enflamasyonlar yanısıra yaşlanma ile ilgili hastalıklardan katarakt, ateroskleroz, karsinogenez, diyabet ve nörolojik hastalıklar SOR üretimini artıran nedenler arasındadır. SOR'un oluşturduğu doku hasarının en önemli mekanizması hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyonudur (44). Sağlıklı dokularda çok

düşük düzeylerde olan lipid peroksidasyonun artışı SOR'un oluşturduğu doku hasarının göstergesi olarak kullanılabilir. Lipid peroksidasyonu yıkım ürünlerinden birisi de MDA'dır. MDA; karaciğerde serbest radikal oluşumunun bir göstergesi olup, serumdaki MDA düzeyinin ölçümü in vivo SOR aracılı doku hasarının varlığını açıklayabilir (44, 45). Karaciğerde mitokondri, peroksizom ve mikrozomal sitokromda reaktif oksijen radikalleri (serbest radikaller, süperoksitler, hidrojen peroksit); lipid peroksidasyonu ile hücre ölümüne yol açarlar. Bunun sonucunda MDA ve 4-hidroksinonenal oluşur. Bunların oluşumu ile de nötrofil infiltrasyonu gibi pro-inflamatuvar olay meydana gelir (44, 45, 46).

3.11 BÖBREK

3.11.a Anatomi ve Fizyoloji:

Her biri yaklaşık bir yumruk büyüklüğünde ve 150 gr olan böbrekler, retroperitoneal olarak karın arka duvarında yer alır. Her bir böbreğin mediyal kısmında arter, ven, lenfatikler, sinirler ve üreterlerin girip çıktığı hilum denen bir bölge bulunur. Böbreğin medullasında böbrek piramidleri denen koni biçimli çok sayıda doku kitleleri bulunur. Piramidlerin tabanı korteks ile medulla arasındaki sınırdan başlar ve üreterin huni biçimli üst ucunun devamından oluşan böbrek pelvisine doğru uzanan papillada son bulur. Pelvisin dış sınırı major kaliks denen açık ceplerle aşağı doğru uzanır ve her papillada tüplerden idrar toplayan minör kalikslere ayrılır. Kalikslerin, pelvisin ve üreterlerin duvarları kasılabilir elemanlardan oluşur (1, 2, 11, 35).

Böbrek; vücudun su, elektrolit ve asit-baz dengesinin temini ve zararlı ürünlerin atılması gibi önemli regülatör görevleri olan hemostatik bir organdır. Her bir böbrek fonksiyonel ünitesi olan bir milyon nefrondan oluşur. Bu nefronlar lokalizasyonlarına ve henle kulplarının uzunluklarına göre ya kortikal (% 85) veya jukstamedüller (% 15) olarak adlandırılırlar. Jukstamedüller nefronlar sodyum ve suyun korunması açısından oldukça önemlidirler (2, 25, 27). Bir nefron Bowman kapsülü tarafından sarılan glomerüler bir kapiller ağ, bir proksimal tübül, bir Henle kulpu, bir distal tübül ve bir toplayıcı duktustan oluşur (35).

Böbrekler bir erişkinde dinlenme durumunda total kardiyak outputun % 20-25'ini alırlar. Renal kan akımı (RKA)'nın % 10-20'si glomerüllerde filtre edilerek 125 ml/dk'lık bir glomerüler filtrasyon oranı (GFO) ve yaklaşık günde 180 litre

primer idrar üretir. Bu ultrafiltrat 1 kg'dan fazla sodyum klorid, 0.5 kg sodyum bikarbonat ve yüksek miktarda şeker, aminoasitler ve diğer reabsorbe edilmesi önemlilik gösteren maddelerdir. Nefrondan geçiş esnasında sodyum ve suyun % 65'i proksimal tübüllerde ve % 25'i ek olarak Henle kulpunda aktif olarak reabsorbe edilir. Böylece orijinal sodyumun % 10'u distal tübüle girer. Burada, geriye kalan sodyum ve suyun atılımı aldosteron ve antidiüretik hormon (ADH) tarafından vücudun fizyolojik ihtiyacına göre regüle edilir. Normal olarak başlangıçta filtre edilen sodyumun yalnız % 1'i, 1-2'lik bir idrar volümü içinde atılır (1, 27).

Böbreklerin yüksek perfüzyonuna karşı çok düşük bir intrarenal direnç mevcuttur. Renal arteriyovenöz oksijen içeriğinin farkı, diğer organların çoğunda % 4-5 iken böbrekte yaklaşık % 1.7'dir. Renal oksijen tüketimi total vücut oksijen tüketiminin % 7'sidir. Bu enerjinin büyük bölümü tübüllerdeki sodyum transportuyla doğrudan ilişkili olup, ona göre değişiklik gösterir (47).

Kan akımının intrarenal dağılımı rejyonal fonksiyonla açık bir ilişki gösterir. Yüksek kortikal kan akımı, atılım ve bu zondaki regülatör fonksiyonlar için gereklidir. Medüllada kortikomedüller bileşkedeki 300 mOsm/kg'dan pupiller uçtaki 1200 mOsm/kg'a kadar artan interstisiyel hipertonsite böbreğin idrar konsantrasyon fonksiyonu için esastır. Renal tübüller ve yavaş iç medüller kan akımıyla arasındaki zıt akımlı sistem, bu ozmotik gradientin kurulması ve idamesi için esastır (1, 27, 47).

3.11.b Glomerüler Filtrasyonun Kontrolü:

Glomerüler filtrasyon oranı; glomerüler filtrasyon katsayısı, glomerüler membranın permeabilitesi ve yüzey alanı tarafından belirlenir. Filtrasyon basıncı; Bowman kapsülündeki dışa doğru olan basınç ve plazma onkotik basıncına karşı glomerüler kapiller içindeki basınç tarafından belirlenir. Glomerüler filtrasyon oranındaki akut değişiklikler glomerüler kapiller içindeki basınç değişikliklerinin bir sonucudur. Fakat glomerüler filtrasyon katsayısı da glomerüler yüzey alanını azaltan glomerüler mezenşimal hücrelerin kontraksiyonu tarafından akut olarak azaltılabilir. Efferent arteriyoler dirençteki bir artışla glomerüler kapiller içindeki basınç yükselirken afferent arteriyoldeki bir artmış dirençle glomerüler kapiller içindeki basınçta bir azalma meydana gelecektir (2, 27).

3.11.c Renal Fonksiyonun Nörohümorale Regülasyonu:

Renal damarlar T₄-L₁'den kaynaklanan postganglionik sempatik liflerden zengin olarak innerve olur. Sinir stimülasyonu renal kan akımının azalmasına sebep

olan vazokonstriksiyonla sonuçlanır. Bu α adenoreseptör meditasyonlu cevap noradrenalin uygulanmasıyla sağlanabilir. İntrarenal β adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler gösterilmiştir. β stimülasyon, jukstaglomerüler aparatın sentezlenen ve sonunda da potent bir renal ve sistemik vazokonstriktör olan anjiyotensin II'nin oluşmasına neden olan reninle ilişkilidir (47).

Anjiyotensin II, sodyum retansiyonunu etkileyen aldosteron salınımına da sebep olur. Renin salınımı sempatik sinir stimülasyonundan başka dolaşımdaki katekolaminlerden, tübüler sıvıdaki sodyum içeriği, afferent arteriyoldeki perfüzyon basıncı ve intrarenal prostaglandinlerden de etkilenir (11, 47).

Hem plazma osmolalitesindeki artış hem de intravasküler volümdeki azalma posterior hipofizden artmış ADH salınımına neden olur. ADH primer olarak toplayıcı tüplerde su permeabilitesini artırır (1, 2, 35).

Kardiyak atriyumdan salınan atriyal natriüretik faktör (ANF)'ün bütün fizyolojik rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır. ANF sistemik vazodilatatör etkilere sahiptir. Kronik sodyum yüklenmesi ANF seviyelerini pek etkilemezken akut sodyum yüklenmesi ANF seviyelerinde önemli derecede artış yapar. ANF'nin etkilerinin çoğunun GFO'yi artırarak diürezde artış yapan hemodinamik faktörler tarafından modüle edildiği görünmektedir (32, 47).

Böbrekler; prostaglandin E₂, prostasiklin ve tromboksan A₂'yi ihtiva eder. Bu prostanoidler bazal renal fonksiyonları etkilemediği, daha çok diğer hormonların renal etkilerini modüle ettiği görülmektedir (47).

Renal kan akımı ve GFO (60-160 mmHg ortalama arter basıncı (OAB) gibi) geniş bir perfüzyon basıncı aralığında oldukça stabil olarak korunur. Bu, böbreğin intrinsik özelliğidir. Çünkü bu denerve izole böbreklerde de meydana gelmektedir. Bu fenomenden sorumlu olabilecek birkaç teori öne sürülmüştür: İntrarenal basınçtaki değişikliklerce regülasyonu, vazoaktif metabolitlerce regülasyonu, vasküler duvar tansiyonundaki değişikliklerce regülasyonu ve sonucunda maküla densa ve afferent arteriyoller yoluyla tubuloglomerüler feedback. Otoregülasyonun sırrı; hipo ve hipertansiyon esnasında renal fonksiyonun korunabilmesidir. Bununla birlikte otoregülasyon çok büyük değişiklikleri kompanze edemez. Değişik orijinli oligürik akut renal yetmezlik, kalan kan akımının kortikalden jukstaglomerüler nefronlara olan redistribüsyonu ile renal kan akımının büyük oranda azalmasıyla ilişkilidir (27, 35, 47, 48).

3.12 İNHALASYON ANESTEZİKLERİ VE BÖBREK

İnhalasyon anesteziği renal fonksiyonu iki farklı şekilde etkilerler:

- İnhalasyon ajanlarının çoğunda görülen ve postoperatif olarak derhal dönen renal fonksiyonların genel depresyonu yoluyla etkiler ve bu etkiler ön plandadır.
- Anesteziği ajanlar veya metabolitlerinin renal fonksiyon üzerine direkt toksik etkileri şeklindedir.

Anesteziğilerin böbreğe direkt etkilerinden başka anesteziğinin indüklediği kardiyak fonksiyon ve sistemik sirkülasyondaki değişiklikler, artmış sempatoadrenal aktivite ve renin-anjiyotensin-aldosteron ve ADH'yi ihtiva eden endokrin değişiklikler de suçlanmaktadır. Bu etkileri yüzünden anesteziğiler renal kan akımını, oksijen arz ve talebini, GFO ve tübüler fonksiyonu değiştirirler. Anesteziğiler direkt olarak da tübüler transportu değiştirirler. Bununla birlikte, genellikle sıvı yükü atma yeteneği anestezi ve cerrahiden sonra birkaç günden fazla yetersiz olup bu persistan olarak yüksek olan ADH aktivitesinden kaynaklanır (1, 27, 30) .

Renal kan akımının kontrolü oldukça komplekstir ve intrinsik otonüregülasyon kadar sinirsel ve humoral mekanizmalar da söz konusudur. Böbreğin 80-200 mmHg aralığındaki perfüzyon basıncı boyunca neredeyse sabit bir kan akımı sağlama kapasitesi yani otonüregülasyonu, renal vasküler tonusun kontrolünde major rol oynar. Değişik derecelerde olmakla birlikte inhalasyon ajanlarının hepsi sistemik kan basıncını düşürürler. Renal damarlara net etkileri büyük olasılıkla böbreğin otonüregülasyonunun aktivasyonunu da içerir. Böylece korunmuş otonüregülasyon kapasitesi inhalasyon anesteziği boyunca renal kan akımının korunması açısından özellikle önem arz etmektedir. İnhalasyon ajanları hemodinamik etkileri ile hipotansiyona yol açarlar. Bu etkiler intermitan pozitif basınçlı ventilasyon (İPBV) ile ve hipovolemi ile daha belirgin olur (2, 35, 47).

İnhalasyon ajanlarının çoğu anestezi seviyesi ile paralel olarak böbrek kan akımını azaltır. Uyanık hastada 1200 ml/dk olan kan akımı anestezi esnasında 30-60 dk süre ile dalgalanmalar göstererek stabilize olur. Anestezi süresince başka bir etken söz konusu değilse stabil kalır. Kan akımındaki azalma ile anestezi derinliği o kadar paraleldir ki, kan akımındaki azalmaya bakarak anestezi derinliğine karar verilebilir. Kan akımı yüzeysel anestezi sırasında 800 ml/dk, derin anestezi altında ise 200 ml/dk'ya kadar düşer. Anestezi kesilir kesilmez kan akımı normale dönmeye başlar,

anestezi sonrası kısa sürede normal değerlere eşitlenir. Renal kan akımındaki azalmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte anesteziğin stimüle ettiği katekolamin salınmasına bağlı vazokonstriksiyon ve/veya hipotansiyon sonucu olabilir (1, 2, 35). Halotan, enfluran ve izofluranda olduğu gibi propofol ve sevofluranın oluşturduğu hipotansiyonu regüle etmek için renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktive olduğu ve bu aktivasyonun hipotansiyon derecesine paralel artış gösterdiği sonucuna varılmıştır (49).

Renal fonksiyonda preoperatif gözlenen değişiklikler cerrahi işlem, hastanın fiziksel durumu, anestezinin derinliği ve seçilen anestezi ajanları gibi birçok faktöre bağlanabilir. Eğer renal disfonksiyon anestezi sonrası periyotta uzun bir süre devam ederse, neden önceden var olan renal veya kardiyovasküler hastalık, ciddi sıvı ve elektrolit bozukluğu ve yanlış kroslanmış kan uygulanması gibi faktörlerin kombinasyonudur (13, 15, 30).

Halotanın, klirens teknikleri kullanılarak yapılan ilk çalışmalarda RKA'yı azalttığı sonucuna varılmıştır. Direkt teknikler kullanılarak yapılan daha sonraki çalışmalar halotanın klinik dozlarda total RKA karışmaksızın renal vasküler rezistansını düşürdüğünü göstermiştir. Otoregülasyon da halotan anestezisi esnasında korunuyor görünmektedir. Köpeklerde akut hemorajik hipovolemi esnasında halotan uygulandığında bile otoregülasyon intakt kalmakta ve RKA normal seviyelerde korunmaktadır (35). İzofluran para-amino hippurik asit (PAH) klirensi kullanılan çalışmalarda RKA'yı azaltır. Radyoaktif mikrosfer kullanılan çalışmalarda ise RKA böyle bir düşüş gösterilemedi. Derin izofluran anestezisi altında RKA'da azalma, renal vasküler rezistansın bir düşüşe perfüzyon basıncındaki bir azalma eklendiğinde gösterildi. İzofluran GFR ve üriner outputu azaltırken RKA üzerine minimal etkiye sahiptir. Renal otoregülasyon intakt kalmaktadır. Sevofluran hemodinamik parametreleri minimal etkiler ve renal kan akımını hafifçe düşürür (27, 28).

3.12.a İnhalasyon Ajanları ve Doğrudan Toksikite:

Yüksek perfüzyonu ve metabolizma sonucu oluşan artık ürünlere yüksek konsantrasyonlarda maruz bulunmasından dolayı böbrekler ilaç ve toksinlerin hasarına özellikle hedef olmaktadır. Günümüzde kullanılan modern inhalasyon anesteziğinden hiçbiri bilinen direkt bir nefrotoksik etkiye sahip değildir (11, 47).

Doğrudan nefrotoksik etkileri olan florürün nefrotoksikite mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Florür iyonunun (F^-), magnezyum (Mg^{++}) ve Ca^{++} gibi katyonlara kuvvetli olarak bağlandığı bilinmektedir (florür iyonu elementlerin en

elektronegatifdir). Flor atomik ağırlığı en düşük olan halojendir ve kimyasal olarak çok aktif bir iyondur ve diğer elementlerle son derece stabil bağlar oluşturur (7). F⁻ birçok enzim sistemini inhibe ederek glikolizi de içeren çeşitli metabolik yolların akmasına sebep olur. Ayrıca inorganik flor vazopressinin toplayıcı tübüllere antidiüretik etkisi tarafından oluşturulan intrasellüler uyarı sisteminin inhibisyonuna neden olur (27) .

Toplayıcı tübüllerde vazopressinin etkilediği adenilat siklazı inhibe ederek bu hormona karşı direnç oluşturur. Tubulus epitelini zedeleyebilir. Böbrek medullasında vazodilatasyon sonucu kan geçişini artırarak orada interstisiyel mesafedeki tuz konsantrasyonunun düşmesine yol açar. Böylece medullanın akıma karşı idrarı konsantre etme yeteneğini bozar. Toksik konsantrasyondaki F⁻ böbrekte aktif klor transportunu bozarak yüksek debili böbrek yetmezliğine (Florid Diabetes Insipidus) neden olabilir. Poliürik böbrek yetmezliğinde; poliüri, hipernatremi, kan üre azotu (KÜA) ve kreatinin yükselmesi, kreatinin klirensinin azalması ve serum hiperosmolalitesini içeren nefrotik değişiklikler meydana gelir. Bu durum genellikle reversibl olmasına rağmen seyrek olarak da yetmezliğe dönüşebilir (2, 11, 47, 50) .

İnsanda nefrotoksik eşik 50 µM olarak kabul edilir. Modern inhalasyon ajanları da yanıcılıkları azaltılmak için floridlendiklerinden teorik olarak nefrotoksik potansiyel taşırlar. Nefrotoksisite ve F⁻'ün serum konsantrasyon piki arasındaki bütün bu korelasyona rağmen hastaların aynı metoksifluran dozuna olan nefrotoksik hassasiyetleri değişmektedir. Genetik farklılık, ilaç etkileşimi, önceden var olan renal hastalıklar ve başka faktörler hastalarda gözlenen farklılığın sebebi olabilir. İlaç etkileşimine bir örnek, hem metoksifluran hem de bir aminoglikozit antibiyotik olan gentamisin alan hastada görülen aditif nefrotoksik etkidir. Metoksifluran ve gentamisinin beraberce verildiği Fischer 344 ratlarda aynı etki her biri teker teker verilirken görülenden daha büyük bir nefrotoksisite görülmesiyle ispatlanmıştır (1, 2, 25, 27, 39).

İnhalasyon ajanlarının meydana getirdiği serum F⁻ seviyesi biyotransformasyonlarının derecesi ile ilgilidir. Bu yüzden biyotransformasyonu katalizleyen enzimleri indükleyen ajanlar F⁻ seviyesini artırarak nefrotoksisite potansiyelini artırmakta buna karşın enzim inhibitörleri F⁻ üretimini azaltarak nefrotoksisite riskini azaltmaktadır (27, 36, 39).

3.12.b Sevofluran ve Nefrotoksisite:

Sevofluranın % 3-5'i F⁻ salınımı ile biyotransformasyona uğrarlar. Serum F⁻ seviyeleri uygulamanın süresi ve konsantrasyonu ile orantılı olarak yükselmektedir. İnsanlardaki pik serum F⁻ seviyeleri değişik çalışmalarda 13.7-22.1 µM bir genişliğe sahip olduğu bulunmuştur. Bu da nefrotoksik eşiğin çok altındadır. Fakat bazı çalışmalarda 50 µM'ün üzerinde bulunmuştur. Ancak bu durumlarda bile belirgin bir renal disfonksiyon görülemediği bildirilmiştir (22, 23).

Sevofluran soda lime ile reaksiyona girerek nefrotoksik bir metabolit olan Bileşen A açığa çıkarır. Respiratuvar gaz ısısının artması da bileşiğinin akümülyasyonunu artırır. Düşük akımlı anestezi, kuru baryum hidroksit absorbanlar, yüksek sevofluran konsantrasyonları toksik ürünü artırır. Bu yüzden taze kan akımının 2 L/dk'dan az olmaması önerilir (2, 51, 52). Ratlarda uzun süreli sevofluran anestezisinin böbrekler üzerine toksik etki yapabileceği ve bu etkide in vivo metabolitlerin, soda lime ile etkileşim sonucu ortaya çıkan in vitro metabolitlerden daha önemli rol oynayabileceği kanısına varılmıştır (53).

3.13 BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ

Serum kreatinini iskelet kası turnoverinden kaynaklanır. Normal değerleri 0.7-1.5 mg/dl'dir. Kreatinin distal nefrondaki ihmal edilebilir sekresyonu hariç tutulursa ne reabsorbe ne de sekrete edilmeden serbestçe filtre edilir. Bu yüzden glomerüler fonksiyonu gösterir. Kreatinin klirensi ise glomerüler filtrasyon hızının (GFH) spesifik bir göstergesidir. Normal değerler sınırı geniş olduğundan serum kreatininde % 50'lik artış GFH'de % 50'lik düşüş gösterir. Eğer bazal değerler bilinmiyorsa bu durum gözden kaçabilir. Atılımı GFH'ye bağlı ilaçların atılımı serum kreatinin seviyesinin hafifçe yükselme göstermesine bağlı olarak önemli derecede azalır. Genel böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak serum kreatinin konsantrasyonu ve klirensi KÜA'nın benzer ölçümlerinden daha anlamlıdır (1, 2, 47, 52).

Kan üresi veya KÜA; hidrasyon, idrar akımı ve diyetle alınan protein miktarı ile aynı bireyde bile önemli değişiklikler gösterebildiğinden, tek başına böbrek fonksiyonu hakkında kreatinin kadar sağlıklı bilgi vermemektedir (2, 11).

Kreatinin klirensi (KK) şu formülle hesaplanır:

$KK = 0.7 \times \text{idrar kreatinini (mg/dl)} \times \text{idrar volümü (l /gün)} / \text{plazma kreatinini}$

Kreatinin klirensi; > 50 ml/dk ise normal böbrek fonksiyonunu,
30-50 ml/dk arasında ise fonksiyon bozukluğunu,
10-30 ml/dk arasında ise renal rezervin tükendiğini,
< 10 ml/dk ise terminal dönemi gösterir (27, 54).

3.14 β_2 -MİKROGLOBULİN (β_2 -M):

Düşük mol ağırlıklı, negatif yüklü bir protein olan β_2 -M, glomerül membranından hiçbir engelle karşılaşmadan filtrata geçer ve % 99.9'u proksimal tübülde geri emilir. Normal plazma düzeyi; 1.2-2 mg/L'dir. İdrarda normal değeri; < 300 $\mu\text{g/L}$ 'dir. İdrarda artması proksimal tübül fonksiyonunun erken ve minimal hasarının bir göstergesidir (55, 56, 57).

3.15 LİPOPROTEİN (a) - Lp(a):

Lp (a) ilk kez 1963 yılında Berg tarafından tanımlanmıştır (58). Lp (a) diğer plazma lipoproteinlerinden farklı bir yapıda olup bileşimi DDL'ye benzemektedir. Ancak DDL'den daha çok trigliserid taşımaktadır. Protein kısmı ise tek bir makromolekül oluşturmak üzere bir disülfid bağı ile bağlanmış iki farklı proteinden oluşmaktadır. Bu protein de DDL ve çok düşük dansiteli lipid (ÇDDL)'nin başlıca yapısal proteini olup DDL reseptörüne bağlanmaktadır. İkinci protein hidrofilik yapıda ve Lp(a)'ya özgü bir glikoproteindir (58, 59).

Yapısındaki apo(a), Lp(a)'ya antijenik bir özellik kazandırmakta ve Lp(a), fibrinolitik sistemin bir proenzimi olan plazminojene yapısal benzerlik göstermektedir. Lp(a)'nın molekül ağırlığının içerisindeki nöraminik asitin oldukça fazla olması nedeni ile DDL'den 6 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. Lp(a) düzeyleri, genetik ve çevresel faktörlerle düzenlenmekte, bu düzeyler de değişik toplumlarda 0-100 mg/dl arasında değişmektedir. Ancak bu dağılım bireylerin sadece küçük bir oranında 30 mg/dl'nin üzerinde olup daha düşük konsantrasyonlara doğru sapmaktadır (58, 59, 60).

Cinsiyet, yaş ve fiziksel aktivite Lp(a) düzeylerini değiştirmemekte ve post-miyokard infarktüsünün 3 aylık döneminde Lp(a) düzeyleri yükselmektedir. Nefrotik sendrom, kontrol edilemeyen diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, psöriyazis gibi hastalıklarda Lp(a) düzeyleri yükselmektedir. Ciddi karaciğer

hastalıklarında ve nikotinic asit tedavisinde serum Lp(a) düzeylerinde düşüşler tespit edilmiştir (61, 62).

Lp(a), DDL metabolizmasından tamamen bağımsız olarak karaciğerden salınmakta, fibrinojene ve ekstraselüler matrikse affinitesi daha fazla olduğundan dolayı subendotelial alanda DDL'den daha fazla kalmaktadır. Bu nedenle aterogenezin oluşumuna DDL'den daha fazla katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda Lp(a) yüksekliğinin koroner kalp hastalığı (KKH) gelişimi ve yaygınlığı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yüksek düzeyde Lp(a), aterosklerotik plakların yüzeyinde oluşan mikrotrombüslerin çözümünü inhibe etmek suretiyle ateroskleroz gelişimini sağlamaktadır. Ayrıca Lp(a)'nın plazminojene yapısal olarak benzerliği yüzünden fibrinojen ve fibrin reseptörlerine bağlanmak için plazminojen ile yarıştığı, bu nedenle de trombotik etkilere yol açtığı belirtilmektedir. Lp(a) aynı zamanda bir akut faz reaktanı gibi de rol oynar. Normal Lp(a) düzeyi <0.3 g/L'dir (58, 59, 60).

Bu çalışma; Hemoglobin, hematokrit, AST, ALT, bilirubin, KÜA, kreatinin, Lp(a) ve MDA eşliğinde, sevofluranın insanda klinik uygulama dozunda, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına olası etkisinin PON 1 ve β_2 -M ile de belirlenip belirlenemeyeceğini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimi tarafından desteklenen 951 no'lu bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun ve hastaların izni alındıktan sonra, Fırat Tıp Merkezi'nde yapıldı. Çalışmaya, ASA I-II grubundan 2 saati aşan, elektif jinekolojik operasyon planlanmış 40 hasta dahil edildi. Diyabet, miyokard enfarktüsü öyküsü olanlar, sigara kullananlar, kalp cerrahisi geçirenler, aterosklerozu olanlar, karaciğer ve böbrek hasarı olanlar ve karaciğer ve böbrek operasyonu geçirecek olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmadaki hastalara premedikasyon uygulanmadı.

Operasyon masasına alınan hastaların kalp atım hızı (KAH), OAB, periferik O₂ saturasyonu (SpO₂) monitörize edildi. İntravenöz (iv) damar yolu, 20 gauge (G) branül ile açıldı ve % 0.9 sodyum klorür (NaCl) infüzyonuna, 5-10 ml/kg/st başlandı.

Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma; sevofluran grubu (Grup S) (n=20), TİVA (total intravenöz anestezi) grubu (kontrol = Grup K) (n=20) olarak belirlendi. Hastalara 2 dakika süre ile, yüz maskesiyle % 100 O₂ verilerek preoksijenasyon sağlandı. Grup S'ye anestezi induksiyonu için 2 mg/kg propofol (Propofol, Fresenius Kabi, Hamburg), 2 µg/kg fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott Lab. North Chicago, ABD) ve kas gevşetici olarak 0.1 mg/kg vekuronyum (Norcuron, Organon, Oss. Hollanda) iv uygulandı. Grup K'ye anestezi induksiyonu için 2 mg/kg propofol (Propofol, Fresenius Kabi, Hamburg), 2 µg/kg fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott Lab. North Chicago, ABD) ve kas gevşetici olarak 0.1 mg/kg vekuronyum (Norcuron, Organon, Oss. Hollanda) iv uygulandı. Yeterli kas gevşemesi varlığını takiben orotrakeal entübasyon yapıldı ve hastalar Dräger Cato (Lübeck, Almanya) anestezi cihazı ile tidal volüm 10 ml/kg ve frekans 12/dak olacak şekilde ventile edildi.

Anestezi idamesinde Grup S'ye % 50 O₂ + % 50 hava içerisinde % 2 Sevofluran (Sevorane, Abbott Lab, North Chicago, ABD), Grup K'ye % 50 O₂ + % 50 hava ve propofol infüzyonu 0.8 mg/kg/st uygulandı. Operasyon süresince gerektiğinde 0.03 mg/kg vekuronyum ve analjezik olarak ortalama 30 dak. aralıklarla 0.05 mg fentanil iv yoldan verildi.

Son cilt dikişi atılırken anestezik ajanlar kapatılıp, % 100 O₂ ile elle ventilasyona geçildi. Spontan solunum başladıktan sonra 0.03 mg/kg neostigmin

(Neostigmin, Adeka, Samsun, Türkiye), ve 0.01 mg/kg atropin (Atropin Sülfat, Drogan, Ankara, Türkiye) ile nöromusküler blok antagonize edildi. Hastalar yeterli spontan solunumun gözlenmesi, sözlü uyarılar ile gözlerini açabilmesi, dilini çıkartıp, başını kaldırabilmesi ile nöromusküler iletimin yeterince döndüğüne karar verilmesinden sonra ekstübe edildi ve derlenme odasına alınarak en az 30 dak. süreyle takip edildi. 30. dak.'da kan ve idrar örnekleri alınan hastalar servislerine gönderildi.

Hastalardan preoperatif, postoperatif 30. dak. ve postoperatif 24. saatte; PON 1, Lp(a), MDA, AST, ALT, total bilirubin, KÜA, kreatinin, hemoglobin ve hematokrit ölçümleri için kan ve idrarda β_2 -M ölçümü için idrar örnekleri alındı.

Biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek, ayrılan serumlar PON 1, MDA, AST, ALT, total bilirubin, KÜA ve kreatinin düzeylerinin ölçümü için -20 °C'de saklandı.

İdrar örnekleri β_2 -M düzeyleri çalışılana kadar -20 °C'de saklandı.

Lp(a) ölçümleri için biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri, biyokimya jelli tüplerine aktararak santrifüj edildi. Elde edilen serumlar -20 °C'de saklandı.

Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA)'li tüplere alınan kan örnekleri bekletilmeden hemoglobin ve hematokrit değerleri ölçüldü.

4.1 PON 1 Ölçümü:

PON 1 aktivitesi 2 mmol/l CaCl_2 , 1 mol/l NaCl ve 2 mmol/l paraokson (O,O-dietil-O-p-nitrofenilfosfat) içeren 0.1 mol/l pH: 8 Tris-HCl buffer çözeltisi kullanılarak; 3,5 ml bu reaktif karışıma 100 μ l serum örneğinin ilave edilmesiyle oluşan 4-nitrofenol'ün 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlendi (41). PON 1 aktivitesi için 1 Ünite, 1 nmol 4 nitrofenol/ml serum/dk.olarak tanımlanmıştır.

4.2 β_2 - M Ölçümü:

İdrar β_2 -M düzeyleri Immulite 2000 (USA) analizörü ile ticari kitler kullanılarak belirlendi.

4.3 Lp(a) Ölçümü:

Lp(a) düzeyleri Behring Nephelometer 100 (DADE BEHRING, Marburg, W. Germany) cihazında nefelometrik yöntemle ölçülerek belirlendi.

4.4 Plazma MDA Ölçümü:

Lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA tayini, 95 °C'de MDA'nın pH:3.4 olan bir ortamda tiyobarbütirik asit ile inkubasyonu sonucu oluşan pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik (Schimadzu UV-1201, Japan) ölçümü ile yapıldı. Ölçülen plazma MDA değeri nmol/ml olarak ifade edildi.

4.5 AST, ALT, Total Bilirubin, KÜA ve Kreatinin Ölçümü:

AST, ALT, total bilirubin, KÜA ve kreatinin düzeyleri Olympus AU 600 (Olympus Optical Co Ltd, Japan) marka klinik kimya otoanalizöründe Olympus firmasının ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

4.6 Hemoglobin ve Hematokrit Ölçümü:

Hemoglobin ve Hematokrit düzeyleri Beckman Coulter Gen-S System 2 (USA) kan sayım cihazı ile belirlendi.

4.7 İstatistiksel Analiz:

Veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS. 11 For Windows paket programı yardımıyla istatistiksel analiz yapıldı. Verilerin özeti ortalama \pm S.D olarak verildi.

Grup S ile Grup K arasındaki eş zamanlı karşılaştırmalarda Mann-Whitney U test kullanıldı, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon Ranks Test kullanıldı, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Grup S ve grup K'de; AST, ALT, total bilirubin ile PON, KÜA, kreatinin ile β 2-M, AST, ALT ile Lp(a), KÜA, kreatinin ile Lp(a), AST, ALT, KÜA, kreatinin ile MDA arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı, $p < 0.01$ anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Olguların demografik özellikleri ve anestezi süreleri benzerdi (Tablo 1).

Hastalardan preoperatif (A), postoperatif 30. dakika (B) ve postoperatif 24. saatte (C) kan ve idrar örnekleri alındı. Kanda; PON 1, Lp(a), MDA, AST, ALT, total bilirubin, KÜA, kreatinin, hematokrit ve hemoglobin, idrarda; β 2-M ölçümleri yapıldı.

Grup içi ölçümlerde;

PON 1 değerlerinde; Grup S'de A-C ölçümleri arasında anlamlı düşüş bulundu ($p<0.05$) (Şekil 1). Grup S'de A-B, B-C ölçümleri arasında ve Grup K'deki ölçümlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

β 2-M değerlerinde; Grup S'de A-C ile B-C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış vardı ($p<0.05$) (Şekil 2). Grup S'de A-B ölçümleri ve Grup K'deki ölçümlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

Lp(a) ölçümleri arasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Şekil 3).

MDA değerlerinde; Grup K'de A-C, B-C ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı ($p<0.05$) (Şekil 4). Grup K'de A-B ölçümlerinde ve Grup S'deki ölçümlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

ALT değerlerinde Grup S'de A-C, B-C ölçümleri arasında, Grup K'de A-C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p<0.05$) (Şekil 5). Grup S'de A-B ölçümleri arasında ve Grup K'de A-B, B-C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı. AST ölçümlerinde istatistiksel fark bulunmadı (Şekil 5). Total bilirubin ölçümlerinde her iki grupta da anlamlı fark bulunmadı (Şekil 6).

KÜA ve kreatinin ölçümlerinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Şekil 7, Şekil 8).

Hb değerlerinde; Grup S'de A-B, A-C ölçümleri arasında, Grup K'de A-B, A-C, B-C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu ($p<0.05$) (Şekil 9). Grup S'de B-C ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

Hct değerlerinde; Grup S'de A-B, A-C ölçümleri arasında, Grup K'de A-B, A-C, B-C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$)

(Şekil 9). Grup S’de B-C ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

Eş zamanlı gruplar arası karşılaştırmalarda;

Hb, Hct, AST, ALT, Total Bilirubin, KÜA, Kreatinin, Lp(a) değerlerinde; A, B, C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

PON1 değerlerinde; A ve B ölçümlerinde anlamlı fark olmamasına rağmen, C ölçümlerinde Grup S’de istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardı ($p<0.05$) (Şekil 10).

$\beta 2$ -M değerlerinde; A ve B ölçümlerinde anlamlı fark olmamasına rağmen, C ölçümlerinde Grup S’de istatistiksel olarak anlamlı artış vardı ($p<0.05$) (Şekil 11).

MDA değerlerinde; A ve B ölçümlerinde anlamlı fark olmamasına rağmen, C ölçümlerinde Grup K’de istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardı ($p<0.05$).

Parsiyel korelasyon analizinde;

Lp(a) ile AST ve ALT değerleri; parsiyel korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). Lp(a)’daki artış; (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) AST ve ALT’deki artışlarla korelasyon gösteriyordu.

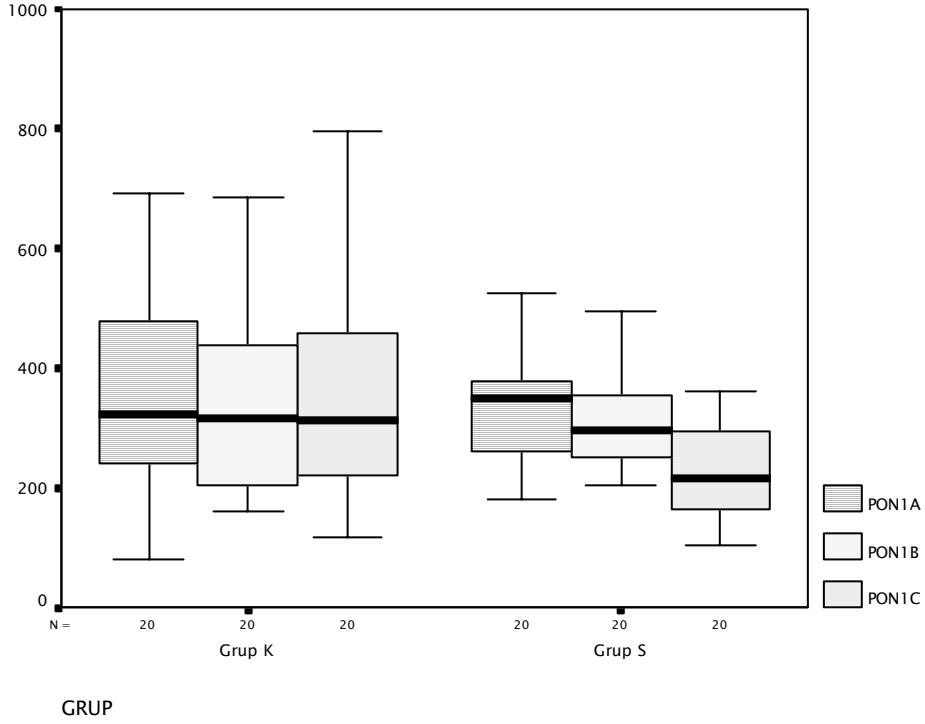
$\beta 2$ -M ile KÜA ve kreatinin değerleri; parsiyel korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). $\beta 2$ -M’deki artış; KÜA ve kreatinindeki artışlarla (bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) korelasyon gösteriyordu.

PON 1 ile AST ve ALT değerleri; parsiyel korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). PON 1’deki düşüş; AST ve ALT’deki artışlarla korelasyon gösteriyordu.

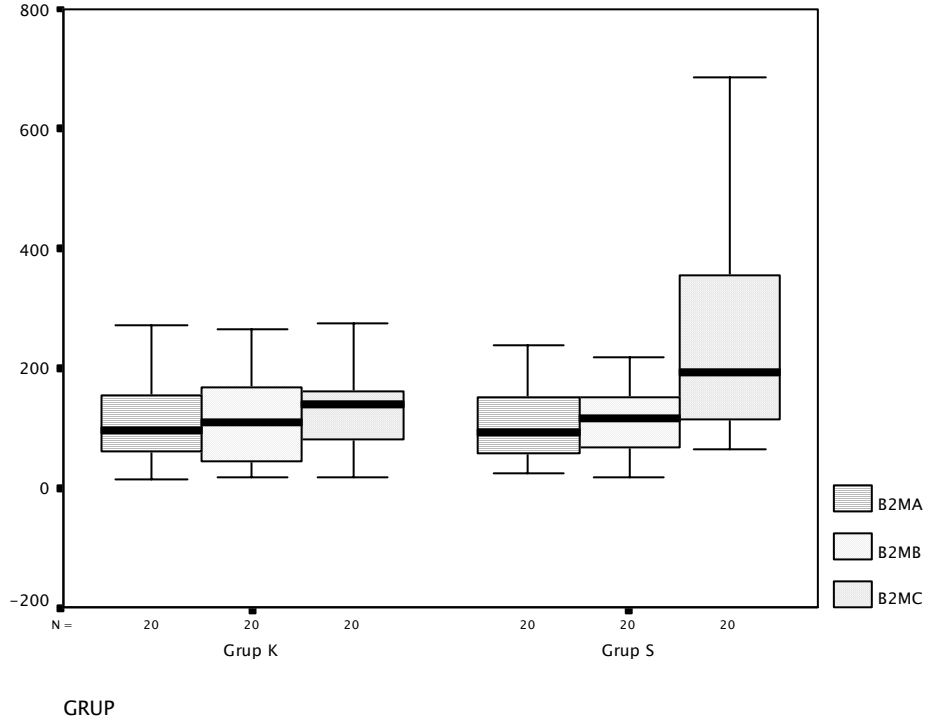
Tüm verilerin ortalama ve \pm SD’leri Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 1: Olguların Demografik Özellikleri ve Anestezi Süreleri (\pm SD)

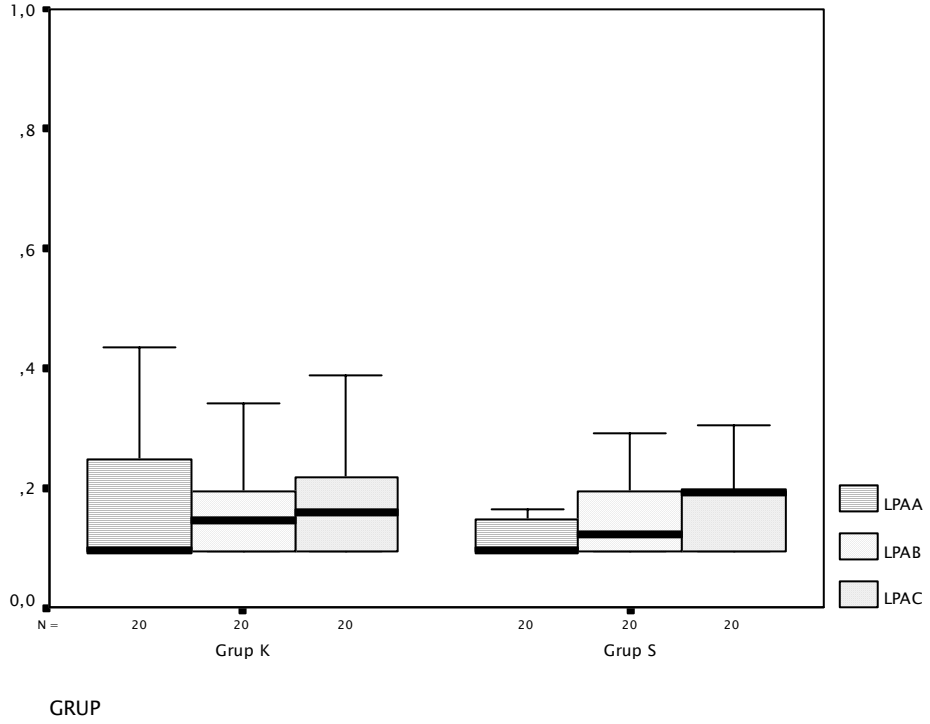
Grup	Grup S	Grup K
Yaş (yıl)	38.7 \pm 8.9	39.4 \pm 11.6
Vücut Ağırlığı (Kg)	64.3 \pm 12.3	68.8 \pm 19.8
Anestezi süresi (Dak)	140.2 \pm 14.7	153.7 \pm 18.8



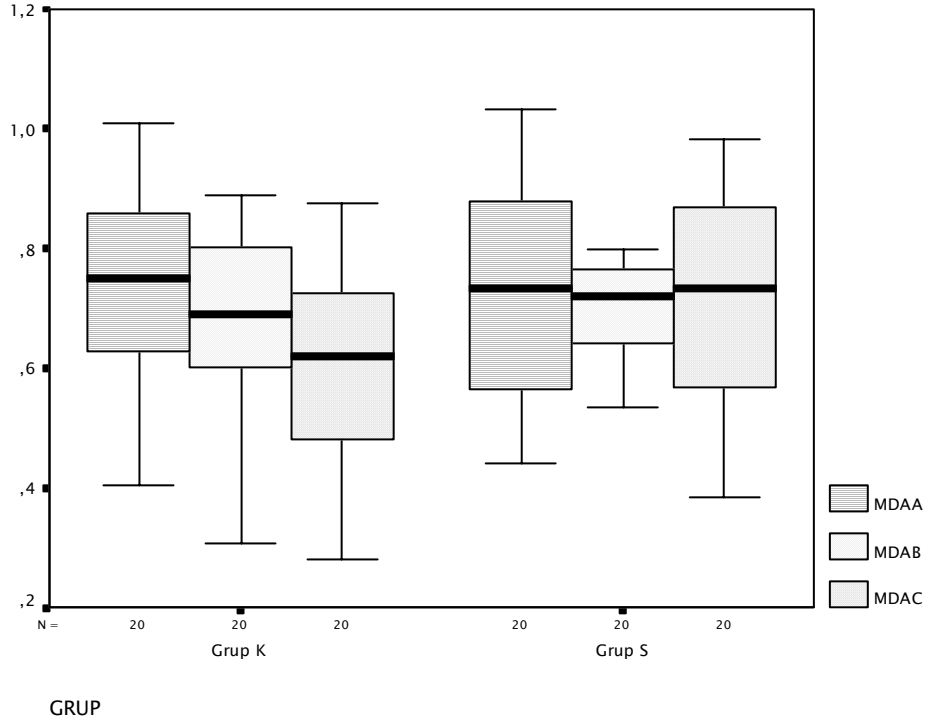
Şekil 1: Olguların PON 1 değerleri. (PON 1 değerlerinde; Grup S’de A-C ölçümleri arasında anlamlı düşüş bulundu ($p < 0.05$). Grup S’de A-B, B-C ölçümleri arasında ve Grup K’deki ölçümlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı).



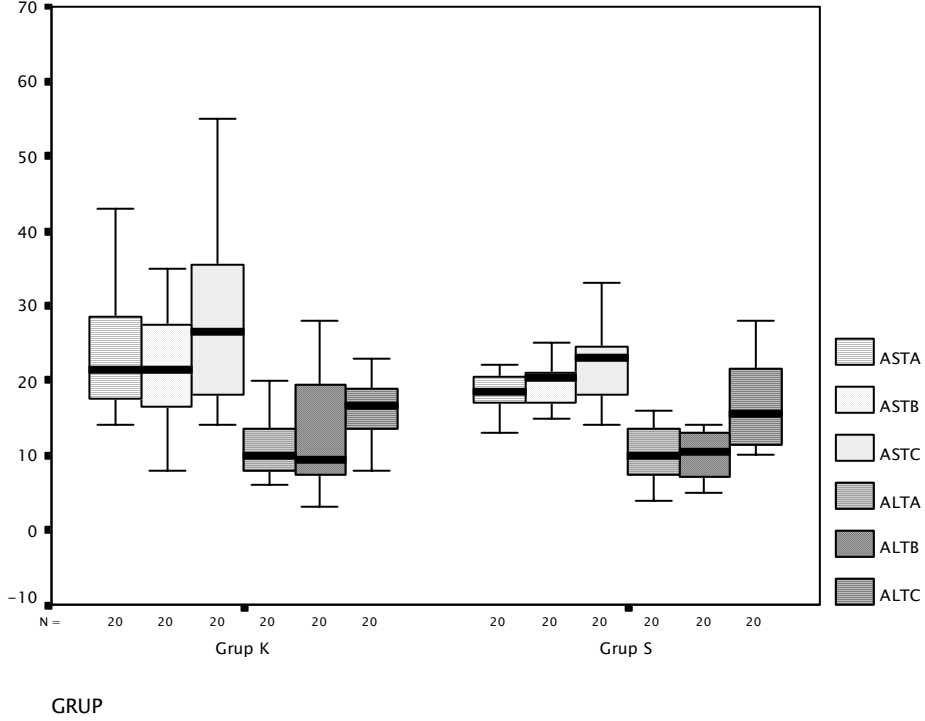
Şekil 2: Olguların β 2-M değerleri. (β 2-M değerlerinde; Grup S’de A-C ve B-C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış vardı ($p < 0.05$). Grup S’de A-B ölçümleri ve Grup K’deki ölçümlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı).



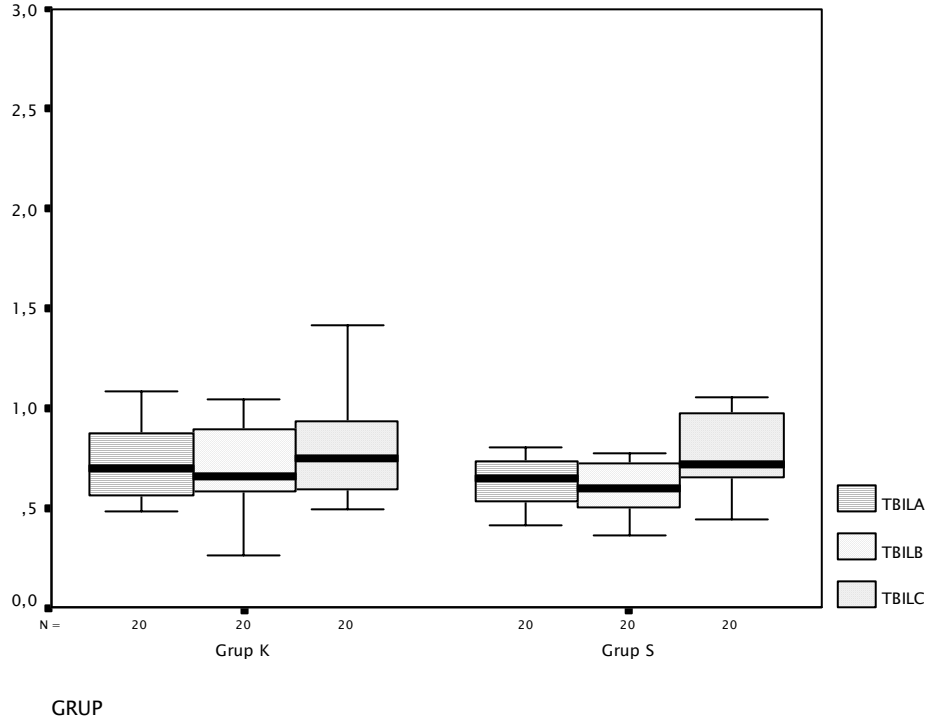
Şekil 3: Olguların Lp(a) değerleri. (Lp(a) ölçümlerinde; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu).



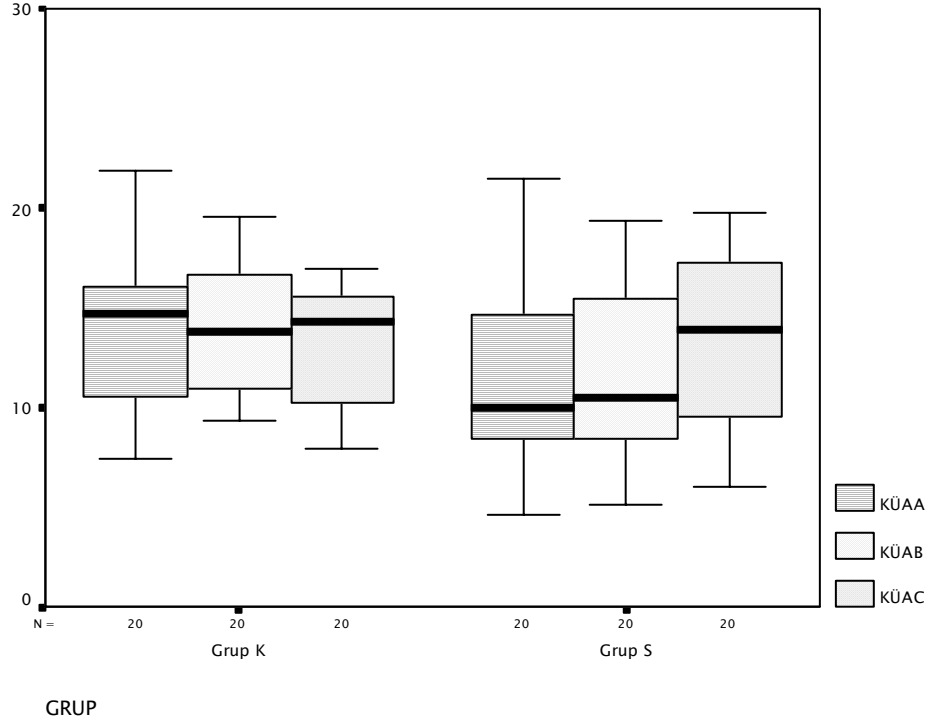
Şekil 4: Olguların MDA değerleri. (MDA değerlerinde; Grup K’de A-C, B-C ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı ($p<0.05$). Grup K’de A-B ölçümlerinde ve Grup S’deki ölçümlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı).



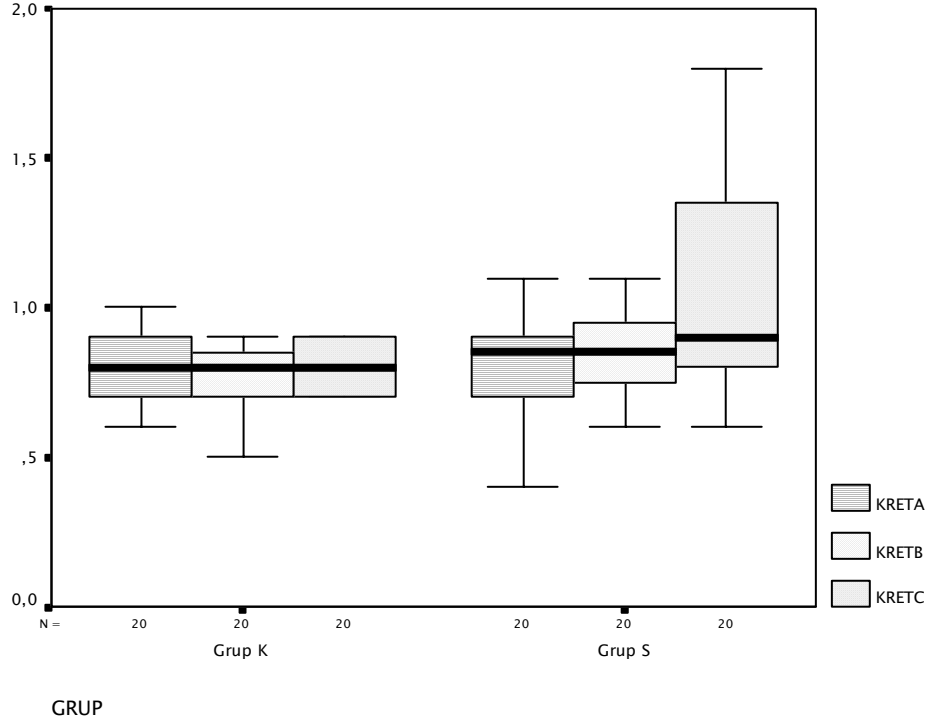
Şekil 5: Olguların AST ve ALT değerleri. (ALT değerlerinde; Grup S’de A-C, B-C ölçümleri arasında, Grup K’de A-C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p < 0.05$). Grup S’de A-B ölçümleri arasında ve Grup K’de A-B, B-C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı. AST ölçümlerinde istatistiksel fark bulunmadı).



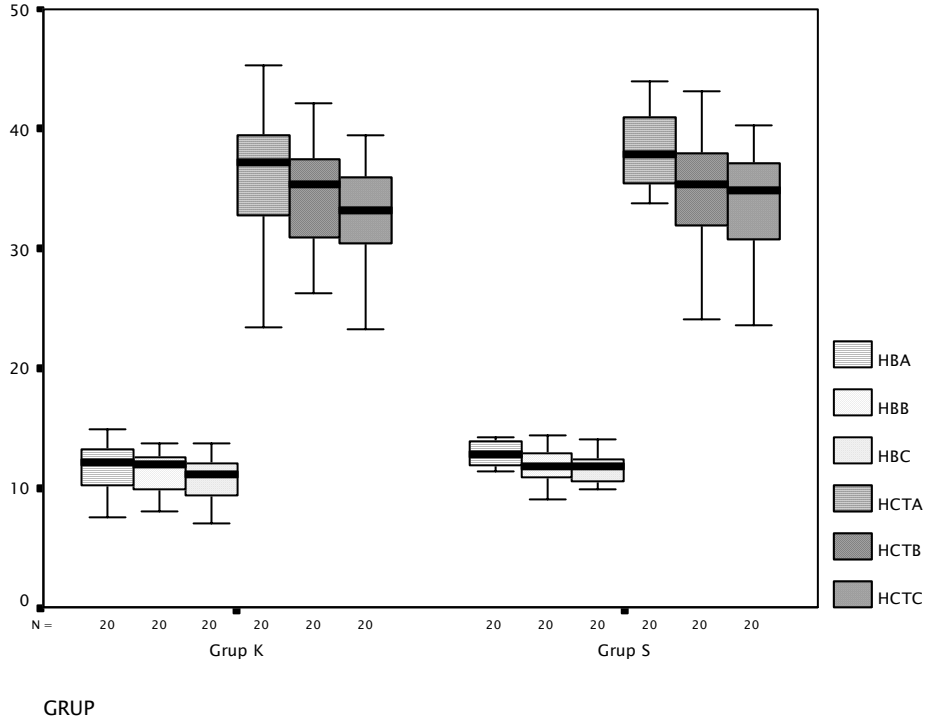
Şekil 6: Olguların total bilirubin değerleri. (Total bilirubin ölçümlerinde her iki grupta da anlamlı fark bulunmadı).



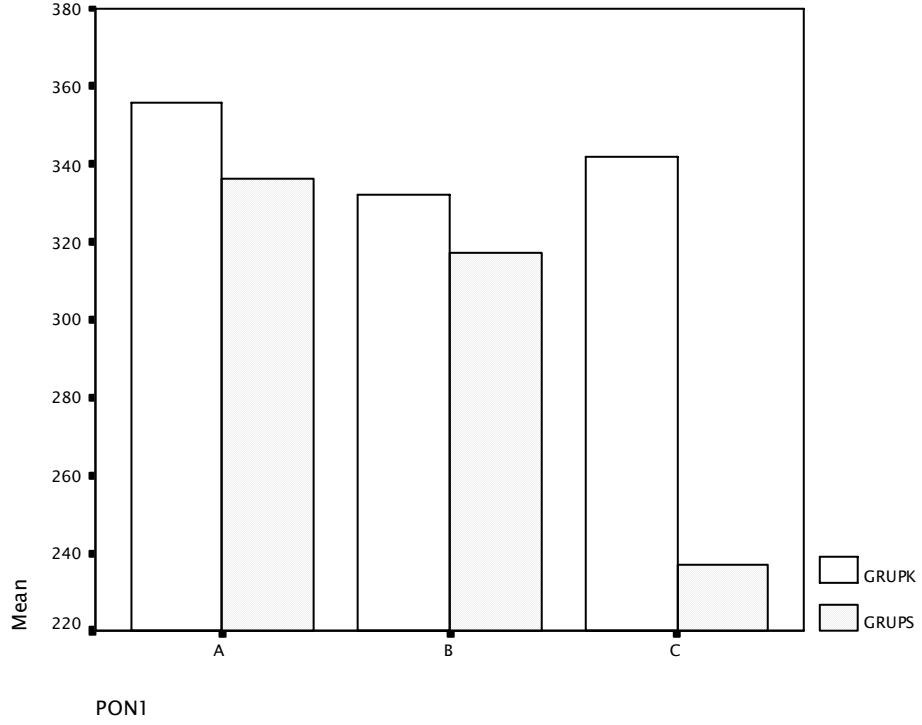
Şekil 7: Olguların KÜA değerleri. (KÜA ölçümlerinde; her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı).



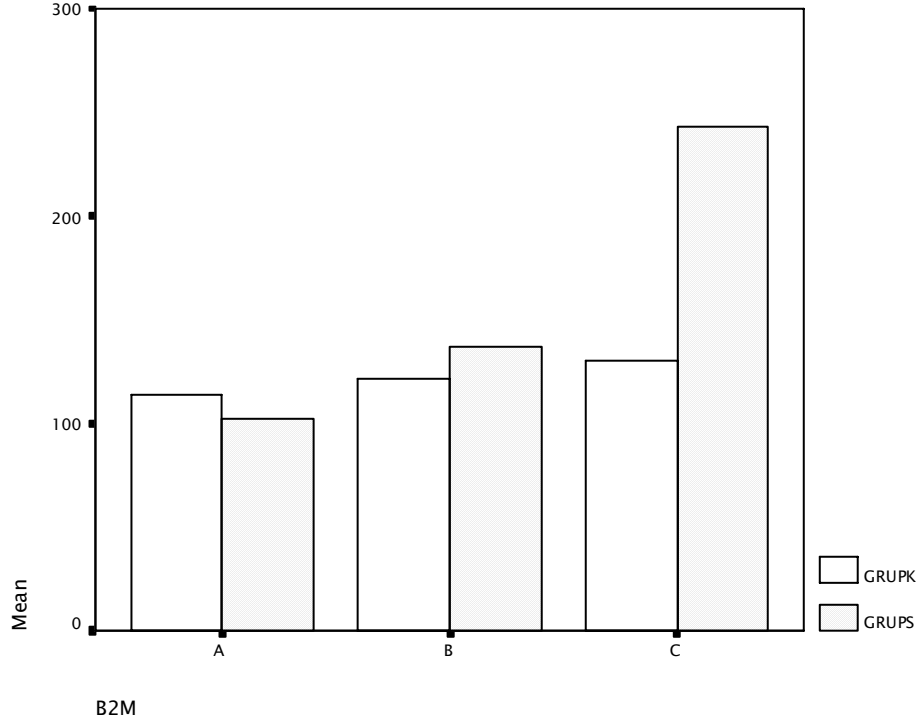
Şekil 8: Olguların kreatinin değerleri. (Kreatinin ölçümlerinde; her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı).



Şekil 9: Olguların hemoglobin ve hematokrit değerleri. (Hb değerlerinde; Grup S’de A-B, A-C ölçümleri arasında, Grup K’de A-B, A-C, B-C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu ($p<0.05$). Grup S’de B-C ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Hct değerlerinde; Grup S’de A-B, A-C ölçümleri arasında, Grup K’de A-B, A-C, B-C ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$). Grup S’de B-C ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı).



Şekil 10: Eş zamanlı gruplar arası karşılaştırmalarda PON1 değerleri. (A ve B ölçümlerinde anlamlı fark olmamasına rağmen, C ölçümlerinde Grup S'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardı ($p<0.05$)).



Şekil 11: Eş zamanlı gruplar arası karşılaştırmalarda β 2–M değerleri. (A ve B ölçümlerinde anlamlı fark olmamasına rağmen, C ölçümlerinde Grup S’de istatistiksel olarak anlamlı artış vardı ($p < 0.05$)).

Tablo 2: Tüm verilerin ortalama ve \pm SD'leri.

(Parametrelerin birimleri: β 2-M: μ g/L, Lp(a): g/L, kreatinin: mg/dL, AST: U/L, ALT: U/L, total bilirubin: mg/dL, PON 1: U/L, MDA: nmol/mL, hemoglobin: g/dL, hematokrit: %, KÜA: mg/dL)

Grup	S	K
Parametre	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD
β 2-MA	102.09 \pm 58.31	114.17 \pm 86.66
β 2-MB	136.51 \pm 110.21	121.35 \pm 99.04
β 2-MC	243.495 \pm 159.8	130.57 \pm 70.36
HbA	12.585 \pm 1.48	11.88 \pm 1.97
HbB	11.705 \pm 1.74	11.37 \pm 1.59
HbC	11.570 \pm 1.50	10.78 \pm 1.76
HctA	37.735 \pm 4.18	35.71 \pm 5.30
HctB	34.795 \pm 4.73	34.44 \pm 4.13
HctC	34.275 \pm 4.226	32.45 \pm 4.65
PON1A	336.42 \pm 93.93	355.77 \pm 161.92
PON1B	317.11 \pm 97.7	331.98 \pm 140.65
PON1C	236.94 \pm 112.21	341.71 \pm 171.34
MDAA	0.734 \pm 0.186	0.739 \pm 0.159
MDAB	0.708 \pm 0.170	0.665 \pm 0.166
MDAC	0.707 \pm 0.187	0.592 \pm 0.179
Lp(a)A	0.144 \pm 0.091	0.195 \pm 0.177
Lp(a)B	0.155 \pm 0.072	0.190 \pm 0.144
Lp(a)C	0.168 \pm 0.069	0.191 \pm 0.134
ASTA	19.95 \pm 7.44	23.25 \pm 7.61
ASTB	20.85 \pm 6.87	22.7 \pm 9.29
ASTC	23 \pm 5.99	26.95 \pm 10.88
ALTA	12.45 \pm 12.15	11.95 \pm 6.03
ALTB	13.40 \pm 12.27	13.35 \pm 9.04
ALTC	18 \pm 8.66	16.45 \pm 4.67
T.BilA	0.789 \pm 0.52	0.771 \pm 0.280
T.BilB	0.766 \pm 0.53	0.779 \pm 0.349
T.BilC	0.850 \pm 0.36	0.874 \pm 0.397
KreatininA	0.825 \pm 0.16	0.820 \pm 0.110
KreatininB	0.915 \pm 0.27	0.76 \pm 0.146
KreatininC	1.05 \pm 0.40	0.875 \pm 0.263
KÜAA	11.202 \pm 4.737	13.794 \pm 3.841
KÜAB	12.008 \pm 4.310	13.895 \pm 3.101
KÜAC	13.144 \pm 4.435	13.097 \pm 3.092

6. TARTIŞMA

İnhalasyon ajanları değişik oranlarda karaciğerde biyotransformasyona uğramakta ve metabolitleri de bu organda çeşitli zararlar verebilmektedir (1, 2, 16).

Hepatotoksisiteyi doğrudan inhalasyon anesteziğine bağlamak güç görünmektedir. Postoperatif hepatik disfonksiyon ve nekrozu predispoze eden; kronik karaciğer hastalığı, viral enfeksiyonlar, septisemi, ciddi yanıklar, gebelik, beslenme bozukluğu ve önceden veya o anda kullanmakta olduğu ilaçları içeren birçok faktör olabilir. Ayrıca peroperatif oluşan hipoksi, hiperkarbi, hipotansiyona bağlı azalmış karaciğer perfüzyonu ve karaciğere yakın cerrahi işlemler de hepatik enzimlerde artışa neden olabilmektedir (2).

Anesteziğler, doğrudan hepatosellüler zararlarından ziyade karaciğer kan akımında yaptıkları değişiklikler ile dolaylı yolla da etkili olabilirler. Bütün anesteziğ teknikler ve cerrahi manipölasyonlar hepatik ve splenik kan akımını bozabilir. Çoğu zaman cerrahi manipölasyon daha önemli bir faktör olarak görülmektedir (1, 2, 47, 63).

Sevofluran, inhalasyon anesteziği pratiğinde halotana alternatif bir ajan haline gelmiş olup, aynı zamanda halotan, izofluran, enflurandan farklı olarak açıl reaktif ürünler halinde metabolize olmamakta ve karaciğer proteinlerine kovalent olarak bağlanmamaktadır (37). Sevofluran metabolizması sonucu oluşan organik florun toksik değere ulaşması ve hepatik hasar oluşturması beklenmemektedir (17, 18, 20, 22).

Yine sevofluranın, trifloroasetik asit gibi neoantijen oluşumuna yol açmaması ve biyotransformasyonu sonucu oluşan HFIP'nin de çok hızlı şekilde idrarla uzaklaştırılması nedeniyle, doğrudan metabolik veya immünolojik yolla hepatotoksisiteye yol açması teorik olarak olası görülmemektedir (6, 10, 22, 38). Fakat, 1991-1993 yılları arasında hepatotoksisite ile ilişkilendirilebilecek sevofluran uygulamaları bildirilmiştir (28, 38, 39, 63, 64, 65, 66).

Daha önce enfluran anesteziği alan ve 46 gün sonra sevofluran anesteziği uygulanan bir hastada, anestezi uygulamasını takiben AST ve ALT değerlerinde artış saptanmıştır. Hepatotoksik ilaç kullanımı ve hepatit ekarte edilen bu olguda olası etkenin enfluranla sevofluran arasındaki çapraz reaksiyon olabileceği ileri sürülmüştür (64).

Sevofluran anestezisi uygulamasından 40 gün sonra başka bir olguda, serum ALT seviyesinde artış saptanmış ve olası etkenin sevofluran olabileceği ileri sürülmüştür (65).

Sevofluran anestezisi alan bir bebekte ise anestezi uygulamasından sonra kusma, ateş, anoreksi ve AST, ALT ve LDH (laktat dehidrojenaz) değerlerinde artış saptanmıştır. 2 ay sonra klinik tablosu düzelen hastada sevofluranın etken olabileceği belirtilmiştir (66).

Nishiyama ve ark'nın (67), insanlarda bir kez uygulanan sevofluran anestezisinin karaciğer üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, karaciğer fonksiyon testlerine bakılmış ve anestezi uygulamasından 7 gün sonra bu enzimlerde artışların devam ettiğini saptamışlardır. Bunların yanı sıra, 40 gün içerisinde 5 kez sevofluran anestezisi alan bir çocukta hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu gösterilememiştir (68).

Hepatosellüler hasar durumunun göstergesi olan transaminazların tayini, karaciğer ve safra yolları hastalıklarının tanı ve seyrinin yorumlanmasında temel araştırmalardır. AST ve ALT karaciğer veya karaciğer dışı nedenlerle de artış gösterebilirken, ALT karaciğer için daha spesifik olarak kabul edilir (47, 63).

Sevofluranın karaciğer hücrelerinde Ca^{++} serbestleşmesine neden olduğu kesin olarak gösterilememekle birlikte intrasellüler Ca^{++} mobilizasyonuna neden olabileceği, doza bağımlı Ca^{++} hareketlerinin ise mitokondrileri etkilemediği ve etkisinin endoplazmik retikulum ile sınırlı olduğu ileri sürülmektedir (6, 27). Mitokondriyal Ca^{++} salınımı olmaması ile hücrelerde nekroza yol açamayacağı bildirilmesine rağmen, Sato ve ark (69), sevofluranın in vivo ve in vitro rat karaciğer mikrozomlarında lipid peroksidasyonuna yol açabileceğini ve özellikle ALT değerinde daha fazla olmak üzere AST ve ALT değerlerinde artışa yol açtığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak sevofluran grubunda; AST, ALT, total bilirubin değerlerinde artışlar tespit edildi. Ancak bu artışlar AST ve total bilirubinde istatistiksel olarak anlamlı görülmezken ALT'de başlangıç değerine göre 24. saatte ve postoperatif 30. dakikaya göre de 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi.

Eger ve ark (70), desfluran ve sevofluran anestezisinin karaciğer fonksiyon testlerine etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında ALT, AST ve bilirubin değerlerinde preoperatif değerlere göre değişiklik saptamamışlardır.

Nagata ve ark'nın (71), 1.8 MAK/L saat sevofluran anestezisinin domuzlarda minör ve reversibl AST, ALT artışına, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yapısal değişikliğe neden olduğunu göstermişlerdir.

Frink ve ark (72), 1.7 MAK saat sevofluran anestezisi alan 50 cerrahi hastada transaminazlar ve hepatik fonksiyonda önemli bir değişiklik gözlenmediğini bildirmişlerdir. Oysa rat hemorajik şok modelinde 0.7 MAK konsantrasyonlarında verilen izofluran ve sevofluranın asıl hepatosellüler toksik etkilerinin 48. saatte yani geç dönemde ortaya çıktığı ve bu hasar açısından izofluran ve sevofluran arasında bir fark olmadığı sonucu çıkarılmıştır (73).

Soma ve ark'nın (74) yaptığı bir çalışmada, maymunlara 8 hafta boyunca haftada 3 gün ve 3 saat süren değişik konsantrasyonlardaki (1.0, 1.6, 2.0) tekrarlayan sevofluran anestezisi uygulanmıştır. Karaciğer fonksiyon testleri incelendiğinde, 1. haftada AST ve ALT tüm konsantrasyonlarda preoperatif değerlerden yüksek bulunmuş, 1 MAK sevofluran alan grupta enzimler 2 haftada normale dönmüş, 2 MAK sevofluran alan grupta ALT değerleri 6 hafta yüksek kalmış, 1.6 ve 2.0 MAK sevofluran anestezisi alan grupta ise AST değerleri 2 hafta yüksek seyretmiştir. Aynı çalışmada AST ve ALT'nin spesifik olarak karaciğer fonksiyonlarındaki değişimi gösterdiği bildirilmiş ve tekrarlanan anestezi uygulamalarından sonra genel olarak enzim konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Tekrarlanan uygulamalardaki enzim konsantrasyon artışının muhtemel mekanizması olarak da ilk uygulama esnasındaki enzim indüksiyonu olduğu kanısına varılmıştır. Yaptığımız çalışmada da bu çalışma ile uyumlu olarak AST, ALT ve total bilirubin değerlerinde yükselme tespit edildi ancak istatistiksel anlamlılık gösteren artışlar ALT'de görüldü.

Allaouchiche ve ark (75), dört saat boyunca 1 MAK sevoflurana maruz kalan hayvanlarda MDA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit etmemişlerdir.

Köksal ve ark (76), laparoskopik kolesistektomi vakalarında sevofluran ile MDA düzeylerinde hiçbir anlamlı artış olmadığını tespit ederlerken bizim çalışmamızda, lipid peroksidasyon yıkım ürünlerinden birisi olan MDA düzeylerinde tespit ettiğimiz minimal artışlar istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir.

Kahramanlıoğlu ve ark'nın (77), tavşanlarda halotan ve sevofluran anestezisinin hepatotoksik etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; halotan grubunda MDA düzeylerinde ileri derecede artış saptanırken, sevofluran grubunda MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş ve karaciğer doku hasarı oluşturmadığı düşünülmüştür.

Babacan ve ark'nın (78), kısa süreli ve bir kez kullanılan halotan ve izofluranın, karaciğer kan akımı, hepatosit fonksiyonları ve MDA düzeyi üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; halotan ile karaciğer perfüzyonu izofluran grubuna göre anlamlı derecede bozulmuş, MDA düzeyi ise izofluran grubuna göre anlamlı ölçüde artmış bulunmuştur.

Sevofluranın hepatic perfüzyon ve metabolik fonksiyonlar açısından izoflurana benzer etkileri olduğu ve hepatotoksisite potansiyelinin ise daha düşük olduğu ileri sürülmektedir (79).

Ebert ve ark (80), yaptıkları bir insan çalışmasında 1.25 MAK sevofluran 1 L/dak. akımla 4 saat süreyle uygulandığında sensitif beliteçlerce gösterilebilen hepatic hasar oluşmadığını bildirmişlerdir.

Ferre ve ark (81), hepatic antioksidan PON 1'in aktivitesi, lipid peroksidasyonu ve karaciğer hasarı arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla ratlarda CCl_4 ile siroz modeli oluşturmuşlardır. Bu çalışmada kontrol grubuna göre çalışma grubunda PON 1 düzeyi daha düşük bulunmuştur. Lipid peroksidasyonu ve PON 1 aktivitesi arasındaki ilişki, bu enzimin karaciğer mikrozomlarında antioksidan sistemde önemli rol oynadığını göstermiştir. Ferre ve ark'nın (82) yapmış olduğu başka bir çalışmada ise serum PON 1 aktivitesinin karaciğer hasarının belirlenmesinde önemli bir gösterge olduğu belirtilmiştir.

Serum PON 1 aktivitesi çok değişkendir ve regülasyonu genetik haricinde çevresel faktörleri de içeren bir komplekstir. Genel anlamda PON 1 aktivitesi kronik karaciğer hastalığı olanlarda ve sirozlu hastalarda sağlıklı insanlara göre daha düşüktür. PON 1'in genetik varyasyonları; antiaterojenik olan YDL kolesterol ve apolipoprotein A₁ (apoA₁) ile korele olup, PON 1 aktivitesindeki düşme hepatic disfonksiyonun derecesi ve standart karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerle uyumludur (41).

Erhan ve ark'nın çalışmalarında (43), PON 1 düzeyi; 2'şer saat süreyle ve 3 gün arayla tekrarlanan halotan uygulamalarından sonra anlamlı şekilde düşmüş olarak bulunmuştur. PON 1 düzeylerinin düştüğü dönemlerde hasarlanmanın yanı sıra MDA düzeylerinin de artmış olduğu anlaşılmıştır. Bizim çalışmamızda da Grup S'de, PON 1 düzeyleri giderek azalmış, ancak başlangıç değerine göre 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı düşüş tesbit edilmiştir. Grup K'de PON 1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Grup S'deki ölçümlerde MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmezken, Grup K'de başlangıç değerine

göre 24. saatte ve postoperatif 30. dakikaya göre 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, sevofluran ile oluşan akut karaciğer hasarının belirlenmesinde ucuz, kolay ve önemli bir gösterge olması nedeniyle serum PON 1 aktivitesi kullanılabilir bir parametre olarak ortaya çıkmasına rağmen, literatürde sevofluran hepatotoksitesi ve serum PON 1 ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışmanın olmadığı görüldüğünden, bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Malaguarnera ve ark (61), lipid profili ve Lp(a) düzeylerini değerlendirdikleri bir çalışmada Lp(a)'nın sadece ateroskleroz riski için değil aynı zamanda karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmede de bir indeks olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda sevofluran grubunda Lp(a) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir artış tespit edilmiş olup, bu artış AST ve ALT'deki artışlarla da korelasyon gösterdiğinden karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde AST, ALT gibi bir parametre olarak Lp(a)'nın da kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır.

Gürsu ve ark (83), koroner kalp hastalarında Lp(a) ve lipid peroksidasyon düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında Lp(a) düzeyleri yüksek olan grupta MDA düzeylerinin de yüksek olduğunu tespit etmişler ve bunun Lp(a) düzeylerinin artışına bağlı lipid oksidasyonundan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada da sevofluran grubunda MDA ve Lp(a) düzeyleri yükselmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır.

Modern volatil anestezipler yanıcılıklarının azaltılması için florinize edilmektedirler ve biyotransformasyonları sırasında F⁻ açığa çıkarırlar. Metoksiflurandan elde edilen tecrübeler F⁻'ün gerçek bir nefrotoksin olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla teorik olarak florinize inhalasyon ajanlarının hepsi nefrotoksite potansiyeline sahiptirler (2, 23).

Sevofluranın CO₂ absorbanları ile etkileşimi sonucunda parçalanma ürünlerinin oluşumu, kullanılan absorbanın tipine, ısısına, tazeliğine ve su içeriğine, ayrıca devredeki taze gaz akımına, hastanın CO₂ eliminasyonuna, sevofluranın konsantrasyonu ve uygulama süresine bağlı olarak değişebilmektedir (84).

Karbondiyoksit absorbanları ile CO₂ arasındaki reaksiyon, ekzotermik tipte bir reaksiyon olup kanister ısısının artışı ile absorban ısısı da artmakta ve bu da toksik ürünler oluşumunu artırmaktadır. Wallin ve ark (12), kanister ısısının 70 °C'ye ulaştığında bileşen A ve B oluştuğunu göstermişlerdir. Isı artışı ile birlikte

absorbanın su içeriğinde değişimler oluşmakta ve toksik ürün oluşumu daha da artmaktadır. CO₂ eliminasyonunun arttığı yanık, hipertermi gibi durumlarda kanister ısısı da artarak bileşen A oluşumunu daha da artırmaktadır (84, 85).

Taze gaz akımı; 2 lt/dk üzerinde iken ve taze absorbanın varlığında bileşen A'nın daha az oluştuğu bildirilmektedir. Sevofluranın CO₂ absorbanına maruz kaldığı süre burada önemli olup pik bileşen A seviyesi 2. saatte meydana gelirken, uygulama süresinin artışı ile birlikte su içeriğinde azalma sonucunda bileşen A oluşumu da 10. saatte azalmaya başlamaktadır (85).

Bileşen A gibi florlu haloalkelenlerin ratlar için nefrotoksik olduğu bilinmekle beraber insanlar için toksik olduğunu gösteren bulgular azdır (86). Ratlardaki nefrotoksisiteden haloalkelenlerin biyoaktivasyonu sorumlu olduğu ve insanlarla biyoaktivasyonunun farklılıkları olduğu ileri sürülmektedir (87, 88). Diğer bir çalışmada ise, bileşen A'nın insanlarda da ratlar kadar toksisite riski taşıdığı iddia edilmektedir (79). Haloalkelenlerin metabolik yolağının birinci aşaması, insan ve ratlarda aynı olup karaciğerde oluşan glutatyon mekanizması renal hasarın belirleyicisi konumundadır (87, 88).

Iyer ve ark (87), bileşen A'nın bir çok glutatyonla ve sistein S kojugatıyla ilişkisini göstermişlerdir. Ratlara glutatyon S kojugatı 2-3 ve sistein S kojugatı 4-5 uygulanarak yapılan çalışmada, glutatyon S kojugatı 2-3 ile sistein S kojugatı 4'ün doza bağlı KÜA ve kreatinin artışına neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile Iyer ve ark, nefrotoksisiteden karaciğerdeki glutatyon oluşumunun belirleyici rolü olduğu fakat esas toksisiteden renal mekanizmanın sorumlu olduğunu göstermişlerdir.

Biyoaktivasyon yolağında birinci aşamada bileşen, hepatik S glutatyon kojugatı tarafından sistein kojugatı şekline dönüştürülerek böbreğe taşınmakta, ikinci aşamada ise biyoaktivasyon yolu ile zincirleme reaksiyonlar oluşmaktadır. S kojugatı böbrekte β -liyaz aktivitesi ile amonyum, purivat ve tiyole dönüşüp sellüler makromoleküllere bağlanarak nefrotoksisiteyi oluşturmaktadırlar. Bileşen A ve diğer haloalkelenlerin nefrotoksik etkisi reversibl olup, uygulamadan 4-5 gün sonra normal değer ve morfolojiye dönüşebilmektedir (87, 88).

Lawrence ve ark (74), spontan soluyan sinomogolus maymunlarında 8 hafta süreyle haftada 3 kez, günde 3 saat sevofluran uyguladıkları çalışmalarında üre, kreatinin değerlerinde artış saptanamamıştır. Keller ve ark (88), KÜA ve kreatinin değerlerindeki artışın yüksek dozlarla meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Renal nekrozun görülmesi renal fonksiyonun etkilendiği eşik değer olarak kabul edilmemelidir. Renal tübülde % 1'den daha fazla hasar oluşmasına rağmen fonksiyonlarda azalma gösterilememektedir (25).

KÜA ve kreatinin, renal fonksiyonu gösteren önemli fonksiyon testleri olmakla beraber sensitivitesi tartışmalıdır. Sevofluran toksisitesini göstermede, KÜA ve kreatinin artışının gerekli olmadığını ileri sürenler olduğu gibi bu parametrelerde değişiklik olmadığı sürece renal hasar oluşmayacağını ileri sürenler de bulunmaktadır.

Mazze ve ark (89), KÜA ve kreatinin artışının preoperatif ve postoperatif değerlendirmede renal fonksiyonu gösteren önemli birer ölçek olduğunu ve KÜA ve kreatinin değerleri ile sevofluran anestezisine ait renal toksisitenin ilişkili olmadığını ileri sürmektedirler. Ayrıca idrar konsantrasyonunun da ölçüldüğünü ve idrar β -2M değerinde artış olduğunu göstererek, idrar ölçümlerinin daha spesifik olduğunu belirtmektedirler. Uzamış sevofluran anestezisine bağlı hipotansiyon, ileri yaş ve renal yetmezliğe bağlı KÜA ve kreatinin değerlerinde artış olabileceği de gösterilmiştir.

ASA I grubundan 25 olgunun 13'üne enfluran, 12'sine izofluran anestezisi uygulandıktan sonraki 24. saatteki üre, kreatinin, üre klirensi ve kreatinin klirensi izlenerek anestezi öncesi değerleriyle karşılaştırılmış ve uygulamadan 24 saat sonra enfluran grubunda üre ve kreatinin değerleri normal değerlerde bulunurken, üre klirensinde düşme, kreatinin klirensinde artış gözlenmiştir. İzofluran grubunda ise üre ve kreatinin normal değerlerde bulunmuş, üre klirensi azalmış, kreatinin klirensinde ise artış gözlenmiştir (90).

Renal fonksiyonları gösteren testlerin tam ve doğru yorumlanması gereklidir. Hiçbir histopatolojik hasar yokken, renal testlerde geçici değişikliklere yol açacak hasar veya toksisite yönünde yorumlanabilecek fizyolojik durumlar da mevcuttur. Örneğin, günde 600 mg'nin üzerinde geçici proteinüri, fizyolojik postural stres sonucunda oluşabilmekte ve bu durum normal histolojiye sahip bir durumdur (86).

Morio ve ark (91), ratlarda % 1, % 2 ve % 3 konsantrasyonda, 1-3 saat süre ile sevofluran anestezisi uyguladıkları çalışmada, bir saatlik anestezide KÜA ve kreatinin değerlerindeki artışı, bileşen A'nın 1150 ppm değerlerine ulaştığında tespit etmişlerdir.

Frink ve ark (72), 3 ay-7 yaş arasındaki 90 çocuk üzerinde yaptığı sevofluran anestezisinde 2 lt/dk taze gaz akımında bileşen A değerlerini 15 ppm'nin altında

bulurken, renal ve hepatik hasar gösterememişlerdir. Pediyatrik yaş grubunda daha yüksek konsantrasyonlarda sevofluran kullanılması, daha az CO₂ üretimi ve daha düşük vücut yüzey alanına sahip olmaları nedeni ile bileşen A daha az oluşmaktadır.

Sevofluran anestezisinde, inorganik flor için eşik değer olarak kabul edilen 50 µmol değerinin aşılmasına rağmen, nefrotoksisite ile tam bir ilişki kurulamamıştır (7, 10, 17). Sevofluran ve metoksifluranın karaciğerde cyp 2E1 tarafından metabolize edildiği, fakat metoksifluranın bu enzimden başka P450 1A2, P450 2C, P450 2D6 tarafından da metabolize edildiği bilinmektedir (17).

Sevofluranın % 95-97 oranında pulmoner eliminasyona uğraması ve hızlı bir şekilde metabolize olması sonucunda, anestezi sırasında oluşan pik serum flor seviyesinin hızla toksik değer altına indiği ve pik flor değerinin de kısa süreli olması ile inorganik flora bağlı toksisitenin daha az oluşabileceği iddia edilmektedir (6, 10). Fakat inorganik florun vücuttan tam olarak metabolize edilme süresi 51 saatte olup bu süre içerisinde tekrarlanan sevofluran anestezisinde birikici etki ve toksisite oluşabilmektedir (20).

Düşük mol ağırlıklı, negatif yüklü bir protein olan β₂-M, glomerül membranından hiçbir engelle karşılaşmadan filtrata geçer ve %99.9'u proksimal tübülden geri emilir. İdrarda artması proksimal tübül fonksiyonunun erken ve minimal hasarının bir göstergesidir (55, 56).

Nishiyama ve ark'nın (39), 30-90 gün içerisinde tekrarlayan sevofluran anestezisine maruz kalan hastalarda renal ve hepatik etkilenmeyi değerlendirdikleri çalışmalarında; AST, ALT ve idrar β₂-M düzeylerinde anlamlı bir artış tespit etmemişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada ise; başlangıç değerine göre 24. saatte ve postoperatif 30. dakikaya göre 24. saatte idrar β₂-M düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi. Nishiyama ve ark'nın (92) yaptıkları bir başka çalışmada ise bizim çalışmamızla zıt olarak β₂-M düzeylerinde herhangi bir anlamlı artış olmamış fakat bizim çalışmamızla uyumlu olarak KÜA ve kreatinin düzeylerinde renal fonksiyonları etkileyebilecek bir değişiklik olmamıştır.

Güler ve ark (55), koroner revaskülarizasyon operasyonlarında sevofluranın böbrek fonksiyonlarına etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; kanda KÜA, kreatinin değerlerinde bir değişiklik tespit etmemelerine rağmen, idrarda β₂-M düzeylerinde anlamlı fakat geçici artış tespit etmişlerdir.

Kumano ve ark (93), renal tubuler fonksiyonlar üzerine enfluran, izofluran ve sevofluranın etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, KÜA, kreatinin ve β 2-M düzeylerinde anlamlı bir değişlik tespit etmemişlerdir. Elde ettikleri bu verilerle enfluran, izofluran ve sevofluranın 4 saatten az bir süre ile uygulanmalarının renal tubuler fonksiyonları etkilemedikleri sonucuna varmışlardır.

Çalışmamıza alınan hastalarda hem hemoglobin hem de hematokrit değerleri; başlangıç değerine göre 24. saatte ve postoperatif 30. dakikaya göre 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı dūřuř göstermiştir.

Ancak çalışmamız jinekolojik vakalarda yapılmış olup, bu operasyonlarda çoğunlukla ciddi kanamalar görülmektedir. Hemoglobin, hematokrit değerlerindeki dūřuř hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda görülmüştür.

Yaptığımız bu çalışmada; PON 1 ölçümlerinde sadece Grup S'de, başlangıç değerlerine göre 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken, β 2-M değerlerinde, Grup S'de, başlangıç değerlerine göre 24. saatte ve postoperatif 30. dakikaya göre 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı artışlar tespit edimiştir. Grup K'de MDA değerlerinde, başlangıç değerlerine göre 24. saatte ve postoperatif 30. dakikaya göre 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Her iki grupta da AST, ALT ve total bilirubin ölçümlerinde artışlar tespit edilmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı artışlar 24. saatte ALT'de tespit edimiştir. Lp(a)'daki artışlar AST ve ALT'deki artışlarla korelasyon göstermiştir. β 2-M değerlerindeki artışlar her iki grupta da, KÜA ve kreatinindeki artışlarla korelasyon gösteriyordu. PON 1'deki dūřuř ise, her iki grupta da, AST ve ALT'deki artışlarla korelasyon gösteriyordu.

Sonuç olarak; sevofluranın hepatik ve renal etkilerinin değerlendirilmesinde PON 1 ve β 2-M'nin yeni birer parametre olarak kullanılabileceği önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Esener ZK. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul-Türkiye. 2004; 2-3, 75-94, 375-380, 388-392.
2. Miller RD. Anesthesia. Second Edition, Churchill Livingstone. 1986; 3-8, 581-745, 1199-1249.
3. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 1990; Cilt 2: 1645-1664.
4. Laurance DR, Bennett PN, Brown MJ. Clinical Pharmacology. New York. 1997; 378-380.
5. Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane-a long-awaited volatile anaesthetic. Br J Anaesth. 1996; 76: 435-445.
6. Heijke S, Smith G. Quest for the ideal inhalation anaesthetic agent. Br J Anaesth. 1990; 64: 3-6.
7. Jones RM. Desflurane and sevoflurane: Inhalation anaesthetics for this decade? Br J Anaesth. 1990; 65: 527-536.
8. Myles PS, Power I. Critical assessment of sevoflurane. Victorian Drug Usage Advisory Committee. 1999; 1-5.
9. Holaday DA, Smith FR. Clinical Characteristic and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. Anesthesiology. 1981; 54: 100-106.
10. Biebuyck JF, Phil D. New inhaled anesthetics. Anesthesiology. 1994; 80: 906-922.
11. Barash GP, Bruce FC, Stoelding RK. Çeviri: Elar Z. Klinik Anestezi El Kitabı. 3. baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul-Türkiye. 1989; 129-134.
12. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. Anesth Analg. 1975; 54: 758-766.
13. Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. Drugs. 1996; 51: 658-700.
14. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. Clin Pharmacokinet. 1999; 36:13-26.
15. Lerman J, Sikich N, Kleinman S, Yentis S. The pharmacology of sevoflurane in infants and children. Anesthesiology. 1994; 80: 814-824.

16. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg.* 1995; 81: 27-38.
17. Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane and methoxyflurane. *Anesthesiology.* 1993; 79: 795-807.
18. Jones MD. Inhalation anesthetics. *Acta Anaesthesiol.* 1996; 47: 613-617.
19. Kharasch ED. Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1996; 47: 7-14.
20. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology.* 1995; 82: 1369-1378.
21. Sheffels P, Schroeder JL, Altuntas TG, Liggitt HD, Kharasch ED. Role of cytochrome P4503A in cysteine S-conjugates sulfoxidation and the nephrotoxicity of the sevoflurane degradation product fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl) vinyl ether (compound A) in rats. *Chem Res Toxicol.* 2004; 17: 1177-1189.
22. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, Artru A, Cox K, Karol MD. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology.* 1995; 82: 1379-1388.
23. Levine MF, Sarner J, Lerman J, Davis P, Sikich N, Maloney K, Motoyama E, Cook DR. Plasma inorganic fluoride concentrations after sevoflurane anesthesia in children. *Anesthesiology.* 1996; 84:348-353.
24. Cunningham DD, Huang S, Webster J, Mayoral J, Grabenkort RW. Sevoflurane degradation to compound A in anaesthesia breathing systems. *Br J Anaesth.* 1996; 77: 537-543.
25. Mazze RI. The safety of sevoflurane in humans. *Anesthesiology.* 1992; 77:1062-1063.
26. Bito H, Ikeda K. Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1995; 74: 56-59.
27. Kandel L, Laster MJ, Eger E I 2nd, Kerschmann RL, Martin J. Nephrotoxicity in rats undergoing a one-hour exposure to compound A. *Anesth Analg.* 1995; 81: 559-563.

28. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger E I 2nd, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats. *Anesthesiology*. 1994; 80:556-565.
29. Reisli R, Çelik J, Özdemir K, Tavlan A, Apillioğlu S, Ökesli S. Halotan ve sevofluranın QT intervaline etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*. 2000; 28: 500-504.
30. Wenker OC. Review of currently used inhalation anesthetics: Part II: The Internet Journal of Anesthesiology. 1999; 3: number 3.
31. Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, Zornow MH. Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth*. 1990; 65: 388-392.
32. Harkin CP, Pagel PS, Kertsen JR, Hettrick DA, Warltier DC. Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology*. 1994; 81: 156-167.
33. Kaymak Ç, Başar H, Kurtipek Ö, Erdemli E, Ünal N. Ratlarda tekrarlanan sevofluran anestezisinin karaciğer üzerine etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*. 2001; 29: 392-396.
34. Başar H, Alptekin A, Kaymak Ç, Turgut Ö, Ünal N. Non-hepatik cerrahide sevofluran anestezisinin karaciğer fonksiyon testlerine etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*. 2000; 28: 49-52.
35. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Clinical Anesthesiology*. Third Edition. Lange. 2001.
36. Adachi M, Ikemoto Y, Kubo K, Takuma C. Seizure-like movements during induction of anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth*. 1992; 68: 214-215.
37. Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, Conzen PF, Brown BR. The effects of sevoflurane, halothane, enflurane and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology*. 1992; 76: 85-90.
38. Elliott RH, Strunin L. Hepatotoxicity of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth*. 1993; 70:339-348.
39. Nishiyama T, Hanaoka K. Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1998;87: 468-473.

40. Bilgin H, Çavuşoğlu İ, İlçöl Y, Kutlay O, Türker G, Korfalı G. Tavşanlarda sevofluranın iki farklı konsantrasyonda tekrarlanarak uygulanması ile oluşan toksik etkilerin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*. 2000; 28: 284-291.
41. Gülcü F, Gürsu MF. Paraoksonaz ve aril esteraz aktivite ölçümlerinin standardizasyonu. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2003; 28: 45-49.
42. Senti M, Tomas M, Fito M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, Masia R, Marrugat J. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 5422-5426.
43. Erhan ÖL, Özer AB, Gürsu F, Yılmaz F, Timurkaan N, Gülcü F, Gülbayrak K. Halotan ile oluşan karaciğer toksisitesinin belirlenmesinde paraoksonazın (PON1) yeri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2004; 9: 103-107.
44. Bor MV, Durmuş O, Çaycı B, Türközkan N. An alternative parameter for monitoring the therapeutic benefits of allopurinol simultaneously in renal ischaemia-reperfusion injury: MDA/ATP ratio. *Cell Biochem. Funct*. 2000; 18: 229-234.
45. Yoshida K, Okabe E. Selective impairment of endothelium-dependent relaxation by sevoflurane oxygen free radicals participation. *Anesthesiology*. 1992; 76: 440-447.
46. Kashimoto S, Kume M, Ikeya K, Kumazawa T. Effects of sevoflurane and isoflurane on free radical formation in the post-ischaemic reperfused heart. *European Journal of Anaesthesiology*. 1998; 15: 553-558.
47. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 1996; 883-886.
48. Brown BR. Sevoflurane, fluoride ion and renal toxicity . *Anesthesiology*. 1995; 83: 233-234.
49. Çatal D, Gökmen N, Koroğlu N, Taplu A, Koçdor H, Gökel E. Tavşanlarda propofol, izofluran ve sevofluranın renin - anjiyotensin – aldosteron sistemi üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*. 2001; 29: 245-250.
50. Cesur M, Yüksek MŞ, Erdoğan F, Doğan N, Alıcı HA, Uslu S. Halotan, izofluran ve sevofluranın böbrek üzerine etkilerinin tavşanlarda karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*. 2001; 29: 150-154.

51. Inomata S, Watanabe S, Taguchi M, Okada M. End-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar concentration in pediatric patients. *Anesthesiology*. 1994; 80: 93-96.
52. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism: intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology*. 1995; 82: 669-689.
53. Atalay H, Çolakoğlu N, Tomatır E, Demir S, Gönüllü M. On saatlik sevofluran anestezisinin rat böbreği üzerine etkileri: Soda lime'in rolü. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*. 2001; 29: 59-64.
54. Mazze RI, Jamison R. Renal effects of sevoflurane. *Anesthesiology*. 1995; 83: 443-445.
55. Güler F, Koçak T, Güzelmeriç F, Oğuş H, Güler M, Sevinç M, Yakut Ç. Koroner revaskülarizasyon operasyonlarında sevofluranın böbrek fonksiyonlarına etkisi. *Anestezi Dergisi*. 2002; 10: 240-246.
56. Nishiyama T, Aibiki M, Hanaoka K. Inorganic fluoride kinetics and renal tubular function after sevoflurane anesthesia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Anesth Analg*. 1996; 83: 574-577.
57. Tsukamoto N, Hirabayashi Y, Shimizu R, Mitsuhata H. The effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal tubular function in patients with moderately impaired renal function. *Anesth Analg*. 1996; 82: 909-913.
58. Çekmen MB, Türköz Y, Turgut M, Gözükara EM. Lipoprotein (a): Genel bir bakış ve çeşitli hastalıklarla ilişkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1997; 4: 462-471.
59. Berg K. A new serum type system in man. The Lp(a) system. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963; 59: 369-382.
60. Doğan G, Özcan H, Hazneci E, Oram Y, Karıncaoğlu Y. Aktif Behçet hastalığı olan hastalarda lipoprotein (a) ve lipid parametrelerinin değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1999; 6: 340-346.
61. Malaguarnera M, Giugno I, Trovato BA, Panebianco MP, Restuccia N, Ruello P. Lipoprotein (a) in cirrhosis. A new index of liver functions? *Curr Med Res Opin*. 1996; 13: 479-485.

62. Motta M, Giugno I, Ruello P, Pistone G, Di Fazio O, Malaguarnera M. Lipoprotein (a) behaviour in patients with hepatocellular carcinoma. *Minerva Med.* 2001; 92: 301-305.
63. Yavuzer S. Karaciğer fizyolojisi. *Anestezi Dergisi.* 1998; 6: 1-3.
64. Watanabe K, Hatakenaka S, Ikemune K, Chigyo Y, Kubozono T, Arai T. A case of suspected liver dysfunction induced by sevoflurane anesthesia. *Masui.* 1993; 42: 902-905.
65. Ogawa M, Doi K, Mitsufuji T, Satoh K, Takatori T. Drug induced hepatitis following sevoflurane anesthesia in a child. *Masui.* 1991; 40: 1542-1545.
66. Shichinohe Y, Masuda Y, Takahashi H, Kotaki M, Omote T, Shichinohe M, Namiki A. A case of postoperative hepatic injury after sevoflurane anesthesia. *Masui.* 1992; 41: 1802-1805.
67. Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K. Liver function after sevoflurane or isoflurane anaesthesia in neurosurgical patients. *Can J Anaesth.* 1998; 45: 753-756.
68. Tanikawa M, Mitsuhata H, Shimizu R, Akazawa S, Fukuda H, Saitoh K, Hirabayashi Y, Togashi H. *Masui.* 1994; 43: 1593-1595.
69. Sato N, Fujii K, Yuge O. In vivo and in vitro sevoflurane-induced lipid peroxidation in guinea-pig liver microsomes. *Pharmacol Toxicol.* 1994; 75: 366-370.
70. Eger E I 2nd. Compound A: does it matter? *Canadian Journal of Anesthesia.* 2001; 48: 427-430.
71. Nagata R, Sameshima H, Komaki T, Tanaka K, Koja T, Okasaki K, Tamura T, Inoue S. The effect of inhalation of sevoflurane for an hour on the liver of beagles. *Masui.* 1991; 40: 887-895.
72. Frink EJ, William BG, Elizabeth AB, Mark M, Leslie CH, Francisco GF, Burnell RB. Compound A concentrations during sevoflurane anesthesia in children. *Anesthesiology.* 1996; 84: 566-571.
73. Korkmaz H, Küçükgüçlü S, Tokgöz Z, Sağiroğlu E. Rat hemorajik şok modelinde izofluran ve sevofluranın plazma hepatik glutatyon-s-transferaz üzerine etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası.* 2000; 28: 332-338.

74. Soma LR, Tierney WJ, Hogan GK, Satoh N. The effects of multiple administrations of sevoflurane to cynomolgus monkeys: clinical pathologic, hematologic and pathologic study. *Anesth Analg.* 1995; 81: 347-352.
75. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg.* 2001; 93: 981-985.
76. Köksal GM, Sayılğan C, Aydın S, Uzun H, Öz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2004; 21: 217-220.
77. Karamanlıoğlu B, Yüksel M, Aktaş RG, Çiftçi Ş. Tavşanlarda halotan ve sevofluran anestezisinin hepatotoksik etkilerinin belirlenmesi ve hepatotoksitenin önlenmesinde kateşinin rolü. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası.* 2001, 29: 489-496.
78. Babacan A, Günaydın B, Kaya K, Bilgihan A, Öcal E, İnanır S, Karadenizli Y. Tavşanlarda halotan ve izofluranın karaciğer kan akımı ve hepatosit fonksiyonlarını incelemeye dinamik radyonüklid görüntüleme ve malondialdehit tayininin yeri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası.* 1996; 24: 240-243.
79. Eger E I 2nd, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, Gong D, Sonner J, Weiskopf RB. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg.* 1997; 84: 160-168.
80. Ebert TJ, Messana LD, Uhrich TD, Staacke TS. Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg.* 1998; 86: 662-667.
81. Ferre N, Camps J, Cabre M, Paul A, Joven J. Hepatic paraoxonase activity alterations and free radical production in rats with experimental cirrhosis. *Metabolism.* 2001; 50: 997-1000.
82. Ferre N, Camps J, Prats E, Vilella E, Paul A, Figuera L, Joven J. Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage. *Clin Chem.* 2002; 48: 261-268.

83. Gürsu MF, Çıkım G, Aydın S, Kılıç N. Lipoprotein (a) ile lipid peroksidasyon düzeylerinin koroner kalp hastalarında araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi*. 2001; 6: 466-471.
84. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effects of the water content of soda lime on compound A concentration in the anesthesia circuit in sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1998; 88: 66-71.
85. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: Comparison with high-flow sevoflurane anesthesia and low-flow isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1997; 88: 1231-1237.
86. Ebert TJ, Frink EJ Jr, Kharasch ED. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. 1998; 88: 601-610.
87. Iyer RA, Anders MW. Cysteine conjugate beta-lyase-dependent biotransformation of the cysteine s-conjugates of the sevoflurane degradation product compound A in human, nonhuman primate and rat kidney cytosol and mitochondria. *Anesthesiology*. 1996; 85: 1454-1461.
88. Keller KA, Callan C, Prokocimer P, Delgado-Herrera L, Friedman MB, Hoffman GM, Wooding WL, Cusick PK, Krasula RW. Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology*. 1995; 83: 1220-1232.
89. Mazze RI, Clair MC, Susan TG, Leticia DH, David BM. The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: A retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth Analg*. 2000; 90: 683-688.
90. Erhan ÖL, Yıldırım AM, Arslan İN, Uçar Ö. Enfluran ve izofluranın üre ve kreatinin klirenslerine etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*. 1990; 18: 264-266.
91. Morio M, Fujii K, Satoh N, Imai M, Kawakami U, Mizuno T, et al. Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. Toxicity of the byproducts. *Anesthesiology*. 1992; 77: 1155-1164.
92. Nishiyama T, Nagase M, Tamai H, Watanabe S, Hirasaki A. Effects of inorganic fluoride, inhalation time and dosage of sevoflurane on renal

function during sevoflurane anesthesia of long duration. Masui. 1994; 43: 1846-1850.

93. Kumano H, Osaka S, Ishimura N, Nishiwada M. Effects of enflurane, isoflurane and sevoflurane on renal tubular functions. Masui. 1992; 41: 1735-1740.

8. ÖZGEÇMİŞ

19. 12. 1969'da Elazığ'da doğdum. İlk öğrenimimi Elazığ Atatürk İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Elazığ Anadolu Lisesinde tamamlayarak, 1988 yılında mezun oldum. Aynı yıl, Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 1994 yılında mezun olarak Elazığ Kovancılar Merkez Sağlık ocağında pratisyen hekimlik görevime başladım. 1996-2001 yılları arasında Elazığ Devlet Hastanesi Aile Planlaması Ünitesi'nde görev yaptım. 18 Haziran 2001 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim.