

165143



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

**İKİ FARKLI TAZE GAZ AKIMI İÇİNDE SEVOFLURAN
ANESTEZİSİNİN KARACİĞER VE BÖBREK
FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. RECEP AKSU

Danışman
Prof. Dr. ELVAN TERCAN

KAYSERİ-2005

İÇİNDEKİLER

ÖZET	V
SUMMARY	VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	38
KAYNAKLAR	39

SEMBOL VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
BUN	: Kan üre azotu
Ca(OH) ₂	: Kalsiyumhidroksit
Cl _{cr}	: Kreatinin klirensi
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: γ -Glutamil transpeptidaz
HFIP	: Hekzofluoroisopropanol
KOH	: Potasyumhidroksit
MAC	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
NaOH	: Sodyumhidroksit
N ₂ O	: Nitröz oksit
NAG	: N-Asetilglukozaminidaz
PaCO ₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO ₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
SpO ₂	: Periferik hemoglobin oksijen saturasyonu
TFA	: Trifloro asetik asit

TABLO LİSTESİ

TabloI:	Olguların demografik özellikleri, ameliyat ve anestezi süreleri	22
TabloII:	Olguların KAH değerleri	23
TabloIII:	Olguların SAB değerleri	23
TabloIV:	Olguların DAB değerleri	24
TabloV:	Olguların SpO ₂ değerleri	24
TabloVI:	Olguların ETCO değerleri	25
TabloVII:	Olguların ET _{SEVO} KAH değerleri	25
TabloVIII:	Olguların SaO ₂ değerleri	26
TabloIX:	Olguların PO ₂ değerleri	26
TabloX:	Olguların PCO ₂ değerleri	27
TabloXI:	Olguların pH değerleri	27
TabloXII:	Olguların serum AST değerleri	28
TabloXIII:	Olguların serum ALT değerleri	28
TabloXIV:	Olguların serum GGT değerleri	29
TabloXV:	Olguların total bilirubin değerleri	29
TabloXVI:	Olguların serum BUN değerleri	30
TabloXVII:	Olguların serum kreatinin değerleri	30
TabloXVIII:	Olguların gözlenen derlenme skorları değerleri	31

ÖZET

Amaç: Volatil anesteziklerden sevofluran anestezisi uygulanan olgularda taze gaz akımının 6 L/dk'dan 3L/dk'ya düşürülmesi ile maliyet ve çevre kirliliğinin azaltılmasını ve bu akım oranlarında karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma, orta süreli elektif cerrahi uygulanan, ASA I-II grubu, 18-50 yaş arası 90 olguda gerçekleştirildi. Kalp atım hızı (KAH), Sistolik kan basıncı (SKB), Diastolik kan basıncı (DKB) periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), end-tidal karbondioksit (ETCO₂), end-tidal sevofluran (ET_{sevo}) ve inspire edilen oksijen yüzdesi (FiO₂ %) monitörize edildi. İntravenöz (5-7 mg/kg tiopental, 2 µ/kg fentanille) induksiyon sağlandı. Entübasyonu kolaylaştırmak için 0.1 mg/kg İV vekuronyum kullanıldı.. Yeterli kas gevşemesini takiben endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezide yarı-kapalı solunum devresi kullanıldı. Olgular rastgele 2 gruba ayrıldı. 6 L/dk taze gaz akımı (2 L/dk O₂ + 4 L/dk N₂O) içinde %1-2 konsantrasyonda sevofluran ile anestezi sağlandı. İlk 5 dk'dan sonra anestezi idamesi, Grup I olgularda (n=45) 3 L/dk (1 L/dk O₂ + 2 L/dk N₂O); Grup II olgularda (n=45) 6 L/dk (2 L/dk O₂ + 4 L/dk N₂O) taze gaz akımı içinde %1-2 konsantrasyonda sevofluran inhalasyonu ile sağlandı. Ameliyat sırasında her 15 dakikada bir SKB, DKB, KAH, ETCO₂ ve

ET_{sevo} kaydedildi. Sistolik ve diastolik kan basıncı operasyon boyunca başlangıç preanestezik değer \pm % 20 olacak şekilde sürdürüldü.

Arteriyel kan gazı için indüksiyondan hemen sonra, 15, 45, 75, 90, 120, ve 150. dakikada kan örneği alındı. Anestezi öncesi, ameliyatın 2. saati ve bundan 24 ve 48 saat sonra kan üre azotu (BUN), kreatinin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT) ve total bilirübin için kan örneği alındı. Ameliyat bitiminde bütün olgular 0.015 mg/kg atropin ve 0.05 mg/kg neostigmin ile deküarize ve ekstübe edildi. Her olgunun sevofluran tüketimi hesaplandı ve kaydedildi.

Bulgular: Olguların yaş, kilo ve cinsiyet özellikleri ile anestezi ve cerrahi süreleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Diğer parametrik verilerden KAH, SKB, DKB, SpO₂, EtCO₂, SaO₂, PaO₂, PaCO₂, pH, AST, ALT, GGT, total bilirübin, BUN, serum kreatinin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ET_{sevo} 90. dk'da Grup II'de Grup I den anlamlı olarak yüksekti (p<0.05). Diğer saatlerde ise anlamlı fark yoktu. Grup II'de sevofluran tüketimi Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0.0001). Ekstübasyon sonrası 10 ve 20. dk'daki derlenme skoru, Grup II'de Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.05 ve p<0.05).

Sonuç: Yarı kapalı anestezi sisteminde taze gaz akımının yarıya indirilmesi ile sevofluran tüketiminde aynı oranda azalma sağlanırken karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında değişiklik olmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Düşük akımlı anestezi, karaciğer, böbrek, yarı kapalı sistem, sevofluran.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF SEVOFLURANE ANESTHESIA ON HEPATIC AND RENAL FUNCTIONS IN TWO DIFFERENT FRESH GASE FLOW

Aim: The aim of this study is to decrease the cost and environmental pollution effects of sevoflurane by decreasing the fresh gas flow to 3 L/min from 6 L/min in sevoflurane anesthesia given patients. We also studied the effects of decreased gas flow on hepatic and renal functions.

Material and method: This study was performed on ASA I-II, 18-50 years old 90 patients, scheduled for elective surgery. Heart rate (HR), arterial blood pressure (BP), peripheric oxygen saturation (SpO₂), end-tidal carbondioxide (ETCO₂), end-tidal sevoflurane (ET_{sevo}) and inspired oxygen percentige (FiO₂ %) were monitorized. Before induction, we inserted an IV canule to antecubital vein and 0.9 % NaCl infusion was started. After preoxygenation via a face mask for 3-4 minutes, anesthesia induction was performed with 5-7 mg/kg thiopental and 2 µg/kg fentanyl. For endotracheal intubation, 0.1 mg/kg of vecuronium was performed. We ventilated patients with % 100 O₂ in 6 L/min of fresh gas flow. Endotracheal intubation was performed after sufficient muscle relaxation. For arterial blood gas analysis, radial arterial canulation was done. Semi-closed respiration system was used for anesthesia. Patients were randomized into two groups. In both groups for first 5 minutes,

anesthesia was maintained with sevoflurane in % 33 O₂ -%66 N₂O mixture of 6 L/min (2 L/min O₂ + 4 L/min N₂O) fresh gas flow. After 5 minute, anesthesia was maintained with % 1-2 sevoflurane concentration in 3 L/min of fresh gas flow (1 L/min O₂ + 2 L/min N₂O) in Group I (n=45) and 6 L/min of fresh gas flow (2 L/min O₂ + 4 L/min N₂O) in group II (n=45). We used 1 µg/kg of bolus fentanyl for analgesia and 0.03 mg/kg of vecuronium for muscle relaxation, if necessary. Systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), HR, ETCO₂ and ET_{sevo} were recorded during the operation at 15 minute intervals. For arterial blood gas analysis, blood samples were taken from arterial canule into a heparinized injector after anesthesia induction (control), 15 minutes after gas flow was decreased, at intraoperative 45, 75, 90, 120 and 150 minutes. Blood samples were taken for blood urea nitrogen (BUN), creatinine, aspartate amino transferase (AST), alanine amino transferase (ALT), gama glutamyl transferase (GGT) and total bilirubine levels before anesthesia, intraoperative 2. hour, 24 and 48 hours, postoperatively. Decurarisation was performed with 0.015 mg/kg of atropine and 0.05 mg/kg of neostigmine and ther patients were extubated. After extubation, sedation scores were evaluated between response to pain and full awokeness. Sevoflurane consumption of each patient was determined with opened sevoflurane %.

Result: There were no statistical difference in age, weight, sex and times of anesthesia and operation between the groups. There were no statistical difference in HR, SAP, DAP, SpO₂, EtCO₂, SaO₂, PaO₂, PaCO₂, pH, AST, ALT, GGT, total bilurubine, BUN and blood creatinine levels between the groups. ET-sevo was statistically higher in group II than group I at 90. minute (p<0,045). Sevoflurane consumption was statistically higher in group II than group I (p< 0,0001). Recovery scores of group I was better than group II in 10. and 20. minutes (p<0,014 and P<0,031).

Conclusion: In our study, without any change in hepatic and renal functions, we decreased the sevoflurane consumption in semi closed anesthesia system with half decreased fresh gase flow.

Key words: Low flow anesthesia, hepatic, renal, sevoflurane, semi closed system.

GİRİŞ VE AMAÇ

Anesteziye temel amaç ameliyata alınacak hastalar için uygun ve yeterli ortamı sağlamaktır. Bununla ilgili ekonomik davranışlar da gün geçtikçe önem kazanmaya başlamıştır. Anestezik ajan seçerken hastanın genel durumu, operasyonun şekli ve süresinin yanında anestezik maliyeti ve ameliyathane atmosferinin kirlenebilme olasılığı da göz önünde tutulmalıdır. Geçmişte anestezi çalışmalarının çoğu yan etki ve anestezi teknikleri ile ilgili iken, son zamanlarda çeşitli farmakokinetik çalışmalar yapılmış ve değişik anestezi tekniklerinin faydaları ortaya konmuştur. Relatif olarak taze gaz akımında küçük bir azalma inhalasyon anesteziklerinin tüketimini azaltacak ve böylece maliyetin düşmesine de katkıda bulunacaktır (1).

Anestezi uygulamalarında taze gaz akımı genel olarak 6 L/dk olarak uygulanmakta, bu da hem volatil anestezik tüketimini artırmakta hem de daha fazla çevre kirliliğine yol açmaktadır (1,2). Teknolojinin ulaştığı yüksek standartlar ve yeni monitör olanakları ve volatil ajanların farmakokinetiği ve farmakodinamiği konusunda edinilen bilgilerdeki ilerlemeler azaltılmış taze gaz akımlı anestezi tekniklerini uygulamaya fırsat vermektedir (1). Günümüzde yeni kuşak volatil ajanlardan sevofluranın yüksek taze gaz akımı ile kullanıldığında sebep olduğu yüksek maliyet ve ameliyathane atmosferindeki kirliliğin önlenmesine yönelik yeni çözümler halen aranmaktadır.

Kapalı solunum devreleri ile düşük ve minimal taze gaz akımlı anestezi teknikleri uygulanabilmektedir. Biz de bu çalışmada sevofluran anestezisi ile yarı-kapalı solunum devresinde taze gaz akımının azaltılmasıyla sevofluran tüketimi ve çevre kirliliğinin azaltılmasını, uygulamanın renal ve hepatik fonksiyonlara etkisinin araştırılmasını amaçladık.



GENEL BİLGİLER

1. Solutma sistemlerinin işlevsel özelliklerine göre sınıflandırılması

1.1 Açık solutma sistemleri

Açık solutma sistemlerinin ortak bir özelliği, hastanın soluduğu anestezi gaz karışımının kesin bir şekilde denetlenememesidir. Uygun bir taze gaz rezervuarı bulunmadığı için tidal hacime bağlı olarak oda havasının denetimsiz girişi ya da anestezi gaz konsantrasyonlarında denetlenemeyen değişiklikler olabilir (3).

1.2 Yarı-açık solutma sistemleri

Yarı-açık solutma sisteminde ekshale edilen gaz bütünüyle sistem dışına atılır ve bir sonraki inspirasyonda saf taze gaz verilir. Taze gaz akımı dakika hacmine eşit ya da birkaç kat fazla olmalıdır. Kullanılmadan sistem dışına atılan oksijen, azotprotoksit ve volatil anestezi miktarı taze gaz akımı ile orantılıdır. Anestezi gazın bileşimi taze gaz bileşimi ile benzerdir. Yarı-açık solutma sisteminde inspiratuar kol atmosfere kapalıyken, ekspiratuar kol açıktır (3).

1.3 Yarı-kapalı solutma sistemleri

Yarı-kapalı solutma sisteminde taze gaz akımı alınımdan fazla, ancak dakika hacminden azdır. Anestezi uygulamasında bu tekniğin kullanımı, ancak ekshale edilen gazın kısmen yeniden-solutulması ve aynı zamanda gaz fazlasının sistemden uzaklaştırılması ile olasıdır. Yeniden-solutulan gaz hacmi, taze gaz akımı ve gaz fazlası hacmi ile ters orantılıdır. Taze gaz akımı azaltıldıkça yeniden-solutulan gaz oranı artacağından, anestezi gaz ile taze gaz bileşimleri arasındaki fark da artacaktır (3).

1.4 Kapalı solutma sistemleri

Verilen taze gaz hacmi, belirli bir sürede hasta tarafından alınma uğrayan miktara tam olarak eşitse bu sistem “kapalı” olarak isimlendirilir. Ekspiratuar gaz hacminin tamamı, karbondioksiti temizlendikten sonra takip eden inspirasyonda hastaya geri döner. Sistem içinde yeterli gaz hacminin korunması, ancak gaz fazlası atılım valvinin kapalı olması ve sistemden hiç kaçak olmaması ile sağlanabilir (3).

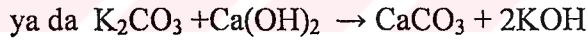
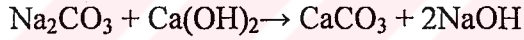
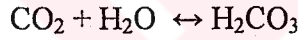
Solutma sistemlerini teknik özelliklerine göre sınıflandırmak için “açık, yarı-açık, yarı-kapalı ve kapalı sistemler” terimleri artık kullanılmamaktadır. Bu terimler yalnızca solutma sistemlerini işlevsel yönden tanımlayabilmek için gereklidir (3).

2. Karbondioksit Absorpsiyonu

Karbondioksit kimyasal olarak su ile birleşerek karbonik asit oluşturur. Karbondioksit absorbanları karbonik asidi nötralize edebilen hidroksit tuzları içerir.

2.1. Sodalime:

%1-4 sodyumhidroksit (NaOH), %1-4 Potasyumhidroksit (KOH), %75-85 kalsiyumhidroksit $[Ca(OH)_2]$ ve % 14-18 su (H_2O) içerir. 100 gr sodalaym, aşağıdaki kimyasal tepkimeleri yaklaşık 27 litre karbondioksit absorbe edebilir:

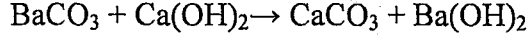
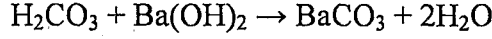
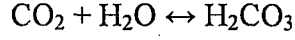


Bu ekzotermik tepkime sırasında 1 mol karbondioksit absorpsiyonu ile 13.7 Kcal ısı ve 1 mol su oluşur (3).

Klinik koşullarda 1 L sodalaymın absorpsiyon kapasitesi 120 L karbondioksit olarak bildirilmektedir. Tüm ekshale edilen hacmin kanisterden geçtiği, dakika hacmin 10 L/ dk ve ekspire edilen karbondioksit konsantrasyonunun %4 volüm olduğu varsayılırsa, 1 L absorbanın ömrü 5 saat olarak hesaplanabilir (3).

2.2. Baralime:

% 20 $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (bu, yaklaşık %15 ek su içeriğine karşılık gelir), %1-4 KOH ve yaklaşık %65 $Ca(OH)_2$ içerir. 100 gr baralaym, aşağıdaki kimyasal tepkimelerle 27 litre karbondioksit absorbe edebilir:



Alkali metal hidroksitler karbondioksit absorpsiyonunu hızlandırırken, potasyumhidroksit de özellikle düşük ısıda karbondioksit absorpsiyonunu hızlandırır. Metal hidroksitler ve karbondioksit arasındaki kimyasal tepkimeyi başlatmak için su bulunması zorunludur. Granüllerin mekanik stabilitesini artırmak ve toz oluşumunu önlemek için silika, zeolit ve bir tür çamur olan diyatomit (kieselguhr) kullanılır. Absorbanlar 2-5 mm boyutlu düzensiz şekilli granüller ya da sıkıştırılmış küçük topaklar halindedir (3).

2.3. Kalsiyumhidroksitlime:

Kalsiyum hidroksit ve kalsiyum kloridden oluşan bu absorban sodalime veya baralime'dan daha inerttir. Bu durum volatil anesteziğin daha az indirgenmesine neden olmaktadır (4).

Absorbanların çoğu, renk değiştirerek tükenmeyi gösteren bir indikatör içerir (3).

3. TAZE GAZ AKIMI VE ANESTEZİ YÖNTEMLERİ

Bir çok anestezi makinası yeniden solutmalı sistemle donatılmasına rağmen anestezi gazlar rutinde 4-6 L/dk taze gaz akımı içinde verilmektedir. Anestezi sistemler akım oranına göre; 0.25 L/dk metabolik akım, 0.25-0.5 L/dk minimal akım, 0.5-1 L/dk düşük akım, 1-2 L/dk orta akım, 2-4 L/dk yüksek akım, 4 L/dk üzeri çok yüksek akımlı anestezi olarak sınıflandırılmaktadır (1).

Yeniden-solutmalı sistemler, seçilen taze gaz akımı bağlamında; yarı-açık, yarı-kapalı, ya da kapalı olabilir. Yeniden-solutmalı bir sistem yarı-kapalı olarak kullanıldığında, sisteme verilecek taze gaz akımı isteğe göre dakika hacminin altındaki herhangi bir değere ayarlanabilir. Ancak, taze gaz akımı hiçbir zaman hastanın alımı ve solutma sistemindeki kaçaklar yoluyla olan kayıplardan daha az olmamalıdır. Solutma sisteminde yeterli hacimde gaz varlığının sürdürülebilmesi için en azından kaybolan gaz miktarı yerine konulmalıdır. Taze gaz akımı azaltıldıkça, sistemden atılan gaz miktarı da o denli azalmakta ve yeniden-solutma oranı yükselmektedir.

Yeniden-solutmalı bir sistem hastanın dakika hacmine eşit miktarda taze gaz akımı ile kullanılırsa, yeniden-solutulan gaz oranı ihmal edilebilecek kadar az olur. Gerçekte hastanın ekspire ettiği gazın tümü gaz fazlası atılım valvinden dışarı atılır

ve hasta neredeyse saf taze gaz solur. Taze gaz akımı 4 L/dk olarak kullanıldığında yeniden-solutma oranı yaklaşık %20'ye çıkar. Hastanın inspire ettiği gaz karışımı hala taze gaz akımına benzer içeriktedir. Akım 2 L/dk ya da altına düşürüldüğünde ise yeniden-solutma oranı %50'ye ya da daha üzerine çıkar. Bu durumda yeniden-solutma oranı yalnızca düşük taze gaz akımları kullanıldığı zaman önemli düzeylere ulaşmakta ve yeniden-solutmalı tekniğin akılcı uygulamasından söz edilebilmektedir (3).

Modern yeniden-solutmalı sistemler kullanıldığında, ancak taze gaz akım hızı 2 L/dk'nun altına indirilirse, hastaların çoğu için düşük akımlı anestezi söz edilebilir (3).

3.1. Düşük Akımlı Anestezi

Taze gaz akımının 1 lt/dk'ya düşürüldüğü bu anestezi tekniği ilk kez 1952'de Foldes ve ark. tarafından 10.000'den fazla hastada başarıyla uygulandıktan sonra yayınlanmıştır (3). Düşük akımlı teknik, 1982'de Grote ve ark. tarafından da biraz değiştirilmiştir. Yaklaşık 5 dk'lık bir yüksek akımlı (2 L/dk O₂, 4L/dk N₂O) başlangıç döneminden sonra taze gaz akımının 1 L/dk'ya (0.5 L/dk O₂, 0.5 L/dk N₂O) düşürülmesi önerilmiştir. Grote ve ark.'na göre bu standart ayarlamalar ile inspiratuar oksijen konsantrasyonu hiçbir zaman %30'un altına inmediği için sürekli oksijen izlemi gereksizdir. Ancak, 1-2 saat sonra taze gaz bileşiminin 0.6 L/dk O₂ ve 0.4 L/dk N₂O şeklinde değiştirilmesi önerisinde de bulunmuşlardır (3).

3.2. Minimal Akımlı Anestezi

1974'de Virtue, taze gaz akımının 0.5 L/dk'ya düşürüldüğü "minimal akımlı anestezi" isimli bir anestezi yöntemini tanıtmıştır. Alışılmış şekilde anestezi indüksiyonu, kas gevşetici, entübasyon ve kontrollü solunumun ardından başlangıçta 15-20 dk yüksek taze gaz akımlı (1.5 L/dk O₂, 3.5 L/dk N₂O) anestezi uygulanır. Bu süre içinde vücut ve solutma sistemindeki nitrojen uzaklaştırılmaktadır (wash-out) (3). Ayrıca, başlangıçta yüksek olan alınımları karşılamak için yeterli hacimlerde azotprotoksit ve volatil anestezi sistemine verilmiş olmakta ve böylece hem hedeflenen konsantrasyonlara ulaşabilmekte, hem de gaz içeren alanlarda eşit dağılım sağlanabilmektedir. Yüksek akımın kullanıldığı başlangıç döneminden sonra taze gaz hacmi standart olarak 0.5 L/dk'ya düşürülür ve eşzamanlı olarak gaz bileşimi de % 60 O₂ (0.3 L/dk O₂) ve %40 N₂O içerecek şekilde (0.2 L/dk N₂O) değiştirilir. 80 kg ağırlığındaki bir hasta için oksijen tüketimi Brody formülüne göre 267 ml/dk ve 20 dk sonraki N₂O alınımları da Severinghaus formülüne göre 223 ml /dk

olarak hesaplanabilir. Böyle bir durumda gaz akımı düşürüldükten sonra sisteme verilen oksijen miktarının gerçek alınımından daha fazla, N₂O miktarının ise gerçek alınımında daha az olduğu görülmektedir. Ancak, azotprotoksit alınımının giderek azaldığı ve izleyen 10 dk'dan sonra 183 ml/dk'ya ineceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu kez de solutma sistemine verilen N₂O miktarı alınımından fazla olacaktır. Vücut ağırlığı düşük olan hastalarda ise fazla gaz hacmi daha da yüksek olur. Bu nedenle, uygulanabilecek olası en düşük fazla gaz hacmi ile gerçek anlamda tam bir yeniden solutmanın sağlandığı minimal akımlı anestezi, yarı- kapalı sistemle anestezinin uç bir tipidir (3).

Virtue, doğal olarak, bu kadar düşük taze gaz akımları ve standart bir bileşim ile inspiratuar O₂ konsantrasyonunun nasıl bir seyir izlediği konusuna da açıklık getirmiştir. İnspiratuar oksijen konsantrasyonu ortalama olarak başlangıçtaki 0.42 değerinden 120 dk sonra 0.33'e ve 3 saat sonra da 0.29'a düşmektedir. Anestezi uygulamasının süresine bağımlı şekilde inspiratuar O₂ konsantrasyonunun düşmesi, N₂O alınımının giderek azalması ve solutma sisteminde birikmesi ile ilişkilendirilebilir. Virtue'nün, 80 kg'ın üstündeki hastalarda inspiratuar O₂ konsantrasyonunun sürekli olarak izlenmesi gerektiğini belirtmesi bu nedenledir.

O₂ konsantrasyonu alt sınıra düştükçe, oksijen akımı artırılmalıdır. Seçenek olarak baştan itibaren 0.4 L/dk O₂ ve 0.2 L/dk N₂O şeklinde, oksijen oranı daha yüksek ve biraz daha fazla taze gaz akımı kullanılabilir. Başlangıçta 0.37 olan FiO₂ 3 saat sonra 0.30'a düştüğü için bu uygulamanın inspiratuar O₂ konsantrasyonu bakımından düşük akımlı anesteziye göre önemli bir farkı yoktur (3). Virtue, önerdiği gaz bileşimi ve 500 ml/dk akım ile hemen hemen 3 saatlik bir süre boyunca yeterli O₂ sunumu sağlanabileceğini belirtmektedir. Taze gaz akımı önemli oranda azaltılmakla birlikte kaçaklardan olan kayıpları karşılayabilecek kadar gaz fazlası da kalmaktadır (3).

4. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

Anestezik ajanlar 150 yıldan fazla kullanılmaktadır. Fakat halen en uygun ajanlar için araştırmalar devam etmektedir. Burada istenen özellikleri hızlı etki, hızlı ve tahmin edilebilir metabolizma veya hepatik ve renal fonksiyondan bağımsız eliminasyon, istenmeyen ilaç etkileşimleri, yan etkiler veya toksisitenin olmamasıdır. Araştırmalar her zaman güvenlik ve ilacın anestezist tarafından artan kontrolünün olması yönündedir.

Halotan halojenli hidrokarbon olup 1956 yılında ilk tanımlanmış ve modern inhalasyon anesteziikleri arasında yer almıştır. Yanmayan, iyi bir indüksiyon ve hızlı eliminasyon, diğer ajanlara kıyasla düşük insidanslı yan etkiye sahiptir. Son zamanlarda izofluran ve enfluran, halotanın yerini almış olup bu daha çok karaciğer toksisitesi nedeniyle. Buna rağmen halotan halen en sık kullanılmakta olup enfluran ve izoflurandan daha az hava yolunu irrite etmektedir. İntravenöz indüksiyonun mümkün olmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda inhalasyon indüksiyonu için çok iyi bir seçenektir.

Sevofloran ve desfloran klor ve brom iyonlarını ihtiva etmediğinden dolayı çevreyle dost olup diğer volatil ajanlardan farklı olarak ozon tabakasını etkileyememektedir (5). Sevofluran ilk olarak 1968'de Regan (6) tarafından sentezlenmiştir. Holiday ve Smith tarafından 1981'de ilk klinik uygulaması bildirilmiş, 1990'da Japonya'da klinik onay almıştır.

İnhalasyon anesteziiklerinin, anestezi gücü çoğunlukla minimum alveoler konsantrasyon ile gösterilir (MAC). Eger ve arkadaşları (1965) MAC'ı şöyle tariflemişlerdir; ağırlı uyarıya cevap olarak deneklerin %50'sinin hareketini önlemek için dinlenme fazında gerekli olan inhale anesteziiklerin minimum alveoler konsantrasyonudur (5).

4.1. SEVOFLURAN

Sevofluran renksiz, oda ısısında yanıcı, patlayıcı olmayan hoş kokulu, solunum yolları için iritan olmayan bir sıvıdır. Kaynama noktası 58.5 °C olup satire buhar basıncı 20 °C'de 160 mmHg'dir. Bu, sevofluranın konvansiyonel buharlaştırıcılarda kullanılabilirliğini göstermektedir (5). Partisyon katsayıları kan-gaz için 0.68, beyin-kan için 1.7, yağ-gaz için 47.2'dir (6,7). Düşük olan kan:gaz çözünürlüğü anesteziiden uyanmanın ve anestezi indüksiyonunun daha çabuk olmasını ve anestezi derinliğinin daha iyi kontrol edilmesini sağlar (6,8). İnhalasyon ajanının kanda fazla çözünür olması, akciğerden yüksek miktarda ajanın alımını gerektirir. Bu durumda dengeye ulaşma da uzun zaman alır. Anestezinin hızlı etkisinin ortaya çıkması için kan:gaz partisyon kat sayısının düşük olması gerekir. Bu da ilacın hızlı atılımına neden olur. Sevofloranın kan:gaz çözünürlüğü yaş ile değişmez (5).

Sevofluranın MAC değeri yaş ile azalma gösterirken bu oran, neonatlardan yaşlılara %3.3 den %1.48'e düşer. Yetişkinlerde MAC % 1.7-2.1 arasındadır (4).

N₂O ve opioidler sevofluranın MAC değerini azaltır. Yetişkinlerde %60 N₂O verildiğinde sevofluranın MAC değerini %0.60-0.68'e düşürür (7).

Sevofluran güçlü asitler tarafından yıkıma dirençlidir. Güçlü bir baz mevcudiyetinde yıkıma uğrar. Sodalime, baralime gibi CO₂ absorbanları ile direkt temas sonucu Compound A (olefin, pentofloroizopropenin florometileter, florometil-2,2 difloro-1-(triflorometil)vinil eter) ve az miktarda Compound B (florometil-2-metoksi-2,2difloro-1-(triflorometil)etil eter) meydana gelir (5,7,8).

Yüksek sevofluran konsantrasyonu, taze gaz akımının 2 L/dk nın altında olması ve sodalime ya da baralime'in kuru olması sevofluranın yıkımını artırır. Dolayısıyla compaund A yapımı da artar (8,9). Sevofluranın kauçuk ve plastiklerde çözünürlüğü düşüktür. Bu nedenle anestezi devresinde daha az oranda absorbe olur (8).

FARMAKOKİNETİĞİ

Bazı metabolizmalar meydana gelse de, sevofluranın primer eliminasyonu akciğer yoluyla olur. Metabolizmanın oranı tahminen %1.6 ile %4.9 arasındadır. Karaciğerde sitokrom P 450 2E1 enziminin katalizasyonu ile metabolize olur, inorganik organik metaboliti hexafluoroisopropanole (HFIP) ortaya çıkar. HFIP, glukronik asit ile konjuge olur ve HFIP-glukronid oluşur. Bu daha sonra idrar ile atılır. HFIP'nin toksit olduğuna dair bulgu yoktur (5).

Farmakodinamiği

Diğer tüm anestezikler gibi sevofluranın vücudun diğer sistemlerine farklı etkil mevcuttur. Primer etkisini mekanizması şu an için tam olarak belirlenememiştir. Hem presinaptik, hem postsinaptik etkisi gösterilmiştir. Gerçekte; anestezik gücü lipid çözünürlüğü ile ilgili olup genel olarak hidrofobik bölgede etkisini gösterir (5).

Santral sinir sistemine etkisi

Sevofluran doza bağımlı EEG değişikliklerine neden olur. Sevofluranın kullanımı ile konvülzyon benzeri etkiler bildiren raporlar mevcuttur. Derin sevofluran anestezisi altında non epileptik hastalarda konvülzyon aktivitesi gösteren EEG değişiklikleri gösterilmiş, sevofluran anestezisinden çıkan hastalarda tonik-klonik konvülzyon benzeri hareketler rapor edilmiştir (4). Hayvan çalışmalarında 1 MAC ve üzeri sevofluran EEG aktivitesini suprese etmiş ve normokapnik veya hipokapnik durumda 2.5 MAC konsantrasyonun üzerinde auditory uyarıda epileptik aktiviteye rastlanmamıştır (7,8). Nöroşirürjikal cerrahiye giden hastalarda sıklıkla intrakranial basınçta artma gösterilmiştir (ICP).

4.2.3.2. Solunum sistemine etkileri

Sevofluran doza-bağımlı solunum depresyonu yapar. Sevofluranla solunum depresyonu, medüller solunum merkezi ve diyafragmatik kontraksiyonların depresyonu sonucu meydana gelir. Sevofluran 1.5-2 MAC arasında solunum fonksiyonunun depresyonu, tidal volümün azalması, karbondioksit basıncının artması kan pH'nın azalmasına ve apneye yol açar (7,8).

Tidal volümün azalması ve solunum hızında artma olmasına rağmen tidal volümdeki azalma için kompensasyon görülmez. Diğer volatil anestezi ajanlarına kıyasla sevofluran hava yollarına iritan değildir (5). Bronşial düz kaslarda histamin ya da asetil kolinin neden olduğu kontraksiyonları gevşetebilmektedir (8). Sevofluranın yüksek inspirasyon konsantrasyonunda yan etki olmaksızın uygulanabilmesi, keskin kokulu ve hava yollarına iritan olmaması nedeniyle maske ile indüksiyonu mümkün kılmaktadır (6,7). Tek akciğer ventilasyonundaki anestezi yönetiminde arteryel oksijenizasyon diğer ajanlardan farklı değildir (5).

Kardiyovasküler etkileri

Sevofluran kullanımı, stabil kalp hızı ile birliktelik gösterir. Doza bağlı kardiyak outputun depresyonu ve sistemik vasküler dirençte depresyon görülür. Sistemik kan basıncını doza bağlı olarak düşürür, fakat normal anestezi idamesinde kardiyak output iyi korunur (5,6). Pulmoner arter basıncında dozdan bağımsız azalmaya neden olmaktadır (5).

Sevofluran kalsiyum kanalları üzerinden direkt myokardı deprese eder. Sevofluran myokardiumu epinefrine duyarlı hale getirmez (5). Sevofluran normal myokard kan akımına çok az etkilidir ve koroner arterioller dilatasyon için daha az potenttir (6). Koroner çalma fenomenine neden olmaz. Sevofluran end-tidal konsantrasyondaki hızlı artışla oluşan sempatik orjinli kardiyovasküler sitümülyasyona neden olmaz (5).

Nöromusküler etkileri

Sevofluran nöromusküler bloke edici ajanların etkisini artırır. Sevofluranın postsinaptik etkisinin varlığı gösterilmiştir. Sevofluran dörtlü uyarıdaki geri dönüşü uzatmaktadır.

Sevofluran; yeterli relaksasyon sağlayarak trakeal entübasyonu kolaylaştırır. Yetişkinlerin %50 sinde tracheal entübasyonu takiben hareketini % 4,53 ETsevo konsantrasyonu önlerken, 1-9 yaş arası çocuklarda ise %2,69-2,83 konsantrasyonu önlemektedir (5).

İlaç etkileşimleri

İnspire edilen karışıma %67 N₂O'in eklenmesi, sevofluranın MAC değerini %1.71'den % 0.66'ya azaltmaktadır. Opioidler de sevofluranın MAC değerini azaltmaktadır. Fentanil (3 ng/ml konsantrasyonda), sevofluranın MAC değerini %59 azaltmaktadır.

Sevofluran 1.5 MAC değerden yüksek konsantrasyonda hepatik kan akımını azaltması nedeniyle İnsanlarda verapamil veya lidokain gibi yüksek hepatik atımlı (ekstrak) ilaçların temizlenmesinde azalma görülebilir (5).

Tolerabilite

Sevofluran daha çok invitro olarak metabolize edilmesine rağmen invivo metabolizması daha az önemlidir. Çünkü doku çözünürlüğü oldukça düşüktür. Diğer volatil anestezipler gibi malign hipertermiyi tetikleyebilir (5).

Nefrotoksisite

Sevofluran inorganik florid ilaçlar ve HFIP'e parçalanarak metabolize olur. İnsanlarda sevofluran uygulamasını takiben serum inorganik florid seviyesi 50 mol L⁻¹ den fazla bulunmuş fakat renal yetmezlik görülmemiştir (5). Son zamanlardaki hipoteze göre nefrotoksisiteden anestezi ajanının intrarenal florid metaboliti sorumludur (7). Sevofluran intrarenal olarak metabolize olmadığı için plazma florid seviyesi yüksek olmasına rağmen nefrotoksisite görülmemektedir (7).

İnsanlarda sevofluran anestezisine bağlı nefrotoksisitenin diğer bir sebebi olarak bileşik A görülmektedir. Sevofluran soda-lime veya baralaym ile reaksiyona girer ve farklı ürünlere parçalanır (bileşik A-E). Bunlardan ikisi önemli miktarda üretilir. Fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl) vinyl ether (bileşik A) ve fluoromethyl-2 methoxy-2,2 difluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether (Birleşik B)'dir. Bileşik A sıçanlarda toksiktir, akciğer ve böbreklerde hasara neden olur. Anestezi sisteminde düşük akımın kullanımı yüksek konsantrasyonda bileşik A'nın üretimine neden olur. Düşük akımla anestezi boyunca soda-lime'a su eklenmesi ve soda-lime'ın parsiyel kullanımı bileşik A'nın azalmasına neden olur.

İnsanlarda sevofluran kullanımı ile ilgili ciddi, uzun dönem renal hasara ait bulguya rastlanmazken, 2 L/dk'dan daha az taze gaz akımı ile sevofluranın uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (5).

Hepatotoksisite

Sevofluranın karaciğer kan akımı üzerine çok düşük etkisi vardır. Anestezi sırasında portal venöz kan akımında azalma, hepatik arterlerde dilatasyon meydana gelir. Total karaciğer kan akımı diğer inhalasyon anesteziğine göre daha iyi korunur. Önceden mevcut olan hepatik bozukluğu alevlendirmez (8,10).

Sevofluranın hepatik sitokrom P-450 biyotransformasyonu ile inorganik florid iyonu ve organik ürünü HFIP oluşmaktadır (10). HFIP birikmez, hızla faz II biyotransformasyon sonucu glukronidasyonla HFIP-glukronid'e dönüştür ve hızla idrarla atılır (10). Sevofluran anestezisinden sonra transaminazlarda bir değişiklik meydana gelmez (5,10).

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ

AMİNOTRANSFERAZ

Aminotransferanslar; aspartat aminotransferanz (AST, serum-glutamik oksaloasetik transaminanz [SGOT]) ve alanin aminotransferaz (ALT, serum glutamik pruvik transaminaz [SGPT]) hepatik hasarın göstergeleri olup hepatosellüler nekrozu gösteren markırlardır. Normal değerleri 35-45 U/L'nin altında ve yarılanma ömürleri sırasıyla 18 ve 36 saattir (4,11-13).

Bu enzimler aspartatın alfa amino gruplarının transferini ve keto glutamik asitin alfa keto grubuna alaninin transferini katelize ederler ve sırası ile oksaloasetik asit ve pruvik asit oluşur. Enzimler nonkarbonhidrat kaynaklarından glukozun sentezini artırarak glukoneogenezde rol oynarlar (11,12). ALT primer olarak karaciğerde bulunurken, AST kalp, iskelet kası, böbrek, beyin ve karaciğer gibi diğer dokularda da bulunur. AST seviyesi tipik olarak kardiyak ve kas hastalıklarında artma gösterir (11-13). AST ve ALT'nin belirgin şekilde yükselmesi kronik durumdan ziyade akut injüri için en iyi göstergedir (12).

Serum AST ve ALT hemen hemen tüm karaciğer hastalıklarında artma gösterir. Özellikle şiddetli viral hepatitler, ilaç veya toksine bağlı hepatik nekroz ve iskemik hepatit (dolaşım şoku) durumunda çok yükselir. Enzim seviyeleri hepatosellüler nekrozun genişliğini göstermesine rağmen tam olarak bunu yansıtmaz (11).

Hepatosellüler hasarlanmaya sebep olan hepatik steatoz, alkol veya ilaçların sebep olduğu karaciğer hastalığı, kronik viral hepatit, siroz, hemokromatozis, jejunioileal baypass, kolestazis ve hepatik neoplazmlar aminotransferazlarda orta dereceli (<250 IU/L) artışa sebep olurken; hepatosellüler nekroza neden olan akut viral hepatit, ilaçların sebep olduğu hepatit ve kronik hepatitin alevlenmesi ileri derecede (250-1000 IU/L) artışa sebep olur. (AST ve ALT 1000 IU/L'nin üzerine) otoimmün hepatit veya alkolik karaciğer hastalığının üzerine viral veya ilaçların sebep olduğu karaciğer hasarının eklenmesi halinde çıkar. asetaminofen toksisitesi, halotan hepatiti veya akut viral hepatit ve nadiren akut biliyer obstrüksiyon veya otoimmün hepatit sonucu gelişen yaygın hepatik nekrozuda 2000 IU/L üzerine çıkabilir (12).

AST/ALT oranı karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılabilir. ALT normalken oran yükselmişse AST ekstra hepatik bir kaynaktan yükselmiş olabilir. AST ve ALT her ikisi de artmışken oran 4'ün üzerinde ise Wilsonian hepatitini destekler. Oran 2-4 arasında ise alkolik karaciğer hastalığı, oran 1'in altında ise non alkolik steatozu veya hepatiti (siroz olmayan) destekler. AST ve ALT 300 IU/L'nin altında ve oran 2'nin üstünde ise alkolik karaciğer hastalığı veya siroz düşünülür. Mitokandriyal/sitozolik AST'nin artmış oranı akut hepatik nekrozda rapor edilmiştir. Apo enzimlerin halo enzimlere oranının yüksek oluşu hepatosellüler karsinom ile birlikte iken gösterirken diğer karaciğer hastalıklarında görülmez (11,12).

ALT ve AST hepatosellüler hasarın tanımlanmasında yardımcı olurken, uzamış karaciğer hasarı veya hepatik disfonksiyon hakkında bilgi vermez. AST ve ALT'nin belirgin şekilde yükselmesi kronik durumdan ziyade akut hasarlanma için en iyi göstergedir. Aminotrasferaz düzeyinin yorumu klinik bulgular, BUN, serum kreatinin, amonyak ve bilirübin gibi diğer test sonuçları ile birlikte yapılmalıdır. Karaciğere spesifik enzimlerden olan ornitin karbamil transferaz ve alkol dehidrogenaz deneysel olarak kullanılmakla birlikte henüz klinik kullanıma girmemiştir (12).

GLUTATYON S-TRANSFERAZ

Glutasyon s-transferaz (GST) ilaçların sebep olduğu hasarın tespitinde spesifik ve sensitif bir testtir. Bu enzim hepatosellüler hasar sonrası hızla dolaşıma salınır ve kısa yarı ömre sahiptir (90 dk). Plazma GST ölçümleri hepatosellüler hasarı başlangıçtan rezolüsyona kadar gösterir. AST ve ALT gibi periportal bölgeye (zon 1) değil, sentrilobuler bölgeye (zon 3) lokalizedir. Zon 3 deki hepatositler hipoksi ve

reaktif ilaç metabolitlerine karşı çok duyarlıdır. Sentrilobuler nekrozu tespitinde GST AST ve ALT'den daha hassastır (12).

γ -GLUTAMYL TRANSPEPTİDAZ

γ -Glutamyl transpeptidaz (GGT) peptidlerin γ -glutamyl gruplarını transferlerini katalize ederler. GGT için en sık kullanılan substrat γ -L-glutamyl-p nitroanilindir. Bu reaksiyonun neticesinde kromojenik ürün olan p-nitroanilin salınır. GGT farklı dokuların mebranlarında geniş bir dağılım gösterir. Bu dokular arasında böbrek, seminal vezikül, pankreas, karaciğer, dalak, kalp ve beyin olup enzim γ -glutamyl döngüsü boyunca aminoasit transportunda foksiyon görür (11).

GGT safraya iki tipte salınır. İlki biliyer alkalen fosfatazın kısmi fraksiyonu ve diğeri lipoproteinler ile kompleks olan biliyer alkalen fosfatazdır. GGT özellikle alkalen fosfataz içeren aynı zar fragmanlarında belirlenmiştir (11).

GGT'nin serum seviyeleri yaş ve cinsiyete bağlı olup erkeklerde kadınlara göre daha yüksek tip yaşla artış gösterir. Yeni doğanlarda yetişkinlere göre 5-8 kez daha yüksektir (11). Serum GGT hepatobiliyer hastalıklar dışındaki bazı durumlarda da artış gösterir. Bunlar arasında kronik alkolizm, pankreatik hastalık, miyokard infarktüsü, renal yetmezlik, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diyabet yer alır (11,12).

Karaciğer hastalığında serum GGT aktivitesi serum alkalen fosfataz seviyeleri ile korelasyon gösterir. Hepatobiliyer hastalığın tespiti için serum GGT sensitif test olup safra kanallarının hastalığının en sensitif göstergesidir. Enzim duyarlı olduğu için birçok ilaç enzimin seviyesini artırabilir. Özellikle alkol ve fenitoin önemli artışa neden olur. Bunun yanında alkol sonrası GGT'nin artan yarılanma süresi alkolün bırakılmasından sonra halen uzundur. Ortalama 26 gündür (11).

BİLİRÜBİN

Serum bilirübini karaciğerin sekresyon fonksiyonunu gösteren en faydalı testtir. Hepatosellüler hasar yokken total bilirübin genellikle 1 mg/dl'nin altındadır. Sağlıklı yetişkinlerin %10'nda benign ankonjuge hiperbilirübinemi vardır. Bunların çoğu Gilbert sendromudur. Sarılık genellikle klinik olarak total bilirübin 4 mg/dl'yi geçince görülür (12).

Bilirübin endojen organik anyon olup primer olarak hemoglobinin parçalanmasından oluşur. Serumdaki bilirübin seviyesinin ölçümü hepatik fonksiyonun değerlendirilmesinde önemlidir. Bilirübünün serum seviyesi azo

derivelere fotometrik tespiti ile yapılır. Azo derivelere plazma ile sulfanilik asidin diazonyum iyonu ile etkileşmesi neticesinde oluşur. Bu reaksiyon bilirübini iki fraksiyona ayırır. Suda çözünen, direkt reaksiyon konjuge bilirübini oluşturur yağda çözünen indirekt reaksiyon ile unkonjuge bilirubin oluşur. Direkt bilirubin, bilirubin mono ve diglukronidin karışımı olup karaciğerde bilirubin konjugasyonu sonucudur (11).

Bilirubin kendisi suda çözünmez, albumine bağlanır, böylece idrarda görülmez. Buna kıyasla bilirubin glukronidler suda çözünebilir ve idrarda görülür. Serum bilirubin glukronidler serumda arttığında bilirubinlerin bazıları serum albumine kovalent olarak bağlanabilir ve böbrekten filtre edilemez.

Normal total bilirubin konsantrasyonu (konjuge ve ankonjuge) 1.5 mg/dl'den azdır (4). Konjuge hiperbilirubinemi hepatosellüler disfonksiyon, intrahepatik kolestaz veya ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonu gösterir. Ankonjuge hiperbilirubinemi hemoliz veya bilirubin konjugasyon defektlerinde görülür (4,12).

BÖBREK FONKSİYONLARI

KAN ÜRE NİTROJENİ

Aminoasitler amonyuma metabolize olur ve daha sonra karaciğerde üreye dönüştürülür (4,14). Bu üretim protein alımı ve hepatik fonksiyona bağlıdır. Ürenin renal geçişinde glomerüler filtrasyon ve reabsorpsiyonu vardır. Üre pasif diffüzyonla hücre zarlarını geçebilir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hafif azaldığında böbrekler ile suyun korunduğu durumda üre atılımı azalabilir. Bu durum hastanın prerenal azotemisi olduğunda açık olup kan üre nitrojen seviyesinin serum kreatinininden daha yüksek olduğunda da görülür. Normal BUN:Kreatinin oranı 10-15:1 olup artmış oran, azalmış efektif dolaşım hacmini gösterir. Bu durumda artmış su ve üre geri emilimi görülür. Kreatinin böbrekler ile tekrar geri emilmez. BUN renal disfonksiyon durumunda basit bir takip aracı olup bu amaçla serum kreatinin konsantrasyonu da beraber kullanılır (14).

BUN anormal seviyeye ulaşmadan önce GFH %75 azalır. Birçok böbrek dışı sebep BUN seviyesini değiştirebilir. Açlık ve karaciğer hastalığı gibi durumlarda daha düşük değerler gözlenirken, yüksek protein alımı, gastrointestinal sistemde kan ve katabolizmanın artması BUN seviyesini artırır (4,15).

Normal BUN değerleri 8-20 mg/dl'dir. BUN konsantrasyonundaki bozukluk GFH için çok önemli bir kriteridir. Ürenin büyük bir kısmı reabsorbe edilir ve yaklaşık idrar akım miktarı azken filtre edilenin %60'ı, yüksekken %40'ı reabsorbe

edilir. BUN konsantrasyonunun 50 mg/dl'nin üzerinde olması genellikle böbrek bozukluğu ile ilişkilidir (4,15).

KREATİNİN

Kreatinin, kaslardan gelen kreatin metabolizmasının bir ürünüdür. Bundan dolayı üretimi direkt olarak kas kitlesinin ağırlığına bağlıdır. Kreatinin böbrek hastalıklarının tespitinde standart laboratuvar markıdır. Ortalama serum kreatinini kadınlarda 0.96 mg/dl, erkeklerde 1.16 mg/dl'dir ve serum kreatinini yaşla beraber artış gösterir (14). Kreatinin primer olarak glomerüler fitrasyondan temizlenir. GFR azaldığında serum kreatinin konsantrasyonu artma gösterir (4,14). Serum kreatinini stable renal fonksiyonlarda faydalı bir gösterge iken GFH'nın hızlı değiştiği durumlarda güvenli değildir (15). Normal istiarat durumunda normal serum kreatinin konsantrasyonu erkeklerde 0.8-1.3 mg/dl, bayanlar için 0.6-1 mg/dl dir (14).

Serum kreatinin konsantrasyonu "input" fonksiyonu veya formasyon hızına ve "output" fonksiyonu ya da eliminasyon hızına bağlıdır. Oluşum hızı; kreatinin metabolizmasından zero-order üretim ile bağlı olup diğer kaynaklardan inputa bağlıdır. (Örneğin diyet alımı). Kreatinin metabolizması direkt olarak kas ağırlığı ile ilgili olup böylece herhangi bir böbrek fonksiyonunda fazla kas ağırlığına sahip olanda yüksek serum kreatinin konsantrasyonu bulunur. Egzersiz ile serum kreatinin konsantrasyonunda yaklaşık %10 artış bulunur. Kaşektik hastalardaki kas ağırlığı azaldığı için düşük kreatinin konsantrasyonu bulunmaktadır. Bu durum spinal kord yaralanmalarında da görülür. Yaşlı hastalarda zayıf beslenmeden dolayı azalmış kas ağırlığına sekonder düşük serum kreatinin konsantrasyonu bulunur (< 1.0 mg/dl). Diğer faktörler de serum kreatinin konsantrasyonunu etkileyebilir. Etin pişimi sırasında kreatin kreatinine dönüşür. Bu hızlı bir şekilde emilir. Serum kreatinin konsantrasyonları et yedikten sonra iki saat içinde %50 artarken 8-24 saat boyunca yüksek kalır(14).

KAN GAZLARI

Normal kan hidrojen iyon konsantrasyonu $[H^+]$ 40 nmol/L'dir. Kan pH'sı, kandaki tampon sistemlerinin temelini oluşturan bikarbonat (HCO_3^-) ve karbondioksit (CO_2) arasındaki dengeli ilişki ile tanımlanır (16,17).

Vücuttaki bütün metabolik olaylar dar pH sınırları içinde gerçekleşir. pH hidrojen iyonu konsantrasyonunun ($[H^+]$) negatif logaritmasıdır (16,18,19). Arteriyel kan pH'sı için %95 güvenirlilik sınırları 7.35-7.43'tür (H^+ konsantrasyonu 37-45

nmol/L). Bu pH değerine karşılık gelen normal PCO_2 sınırları 37-45 mmHg ve bikarbonat konsantrasyonunun sınırları da 22-26 meq/L'dir (17).

Saf su için nötral pH 7.0 (1.0×10^{-7} mmol/L)'dir. Ekstrasellüler sıvı için fizyolojik pH 7.4'dür ve alkalidir. Asit ve baz rölatif olarak bu noktaya göre başlar. Ekstrasellüler sıvınınin pH'sı 7.4'den daha yüksekse alkali, 7.4'den düşük ise asidiktir (16,20). Ancak kan pH'sı 6.8-7.8 arasında iken hayatla bağdaşmaktadır (4).

İyonize olup çözeltilerine hidrojen iyonu (H^+) veren maddelere asit, H^+ alan maddelere baz adı verilir. Kantitatif olarak asit-baz dengesini en çok CO_2 yapımı etkiler. CO_2 uçucu bir asittir ve karbonhidrat ve yağların oksidatif katabolizmasıyla oluşur. Dinamik denge halinde CO_2 yapımı ve akciğerden atılımı dengededir. CO_2 eliminasyonunun kısa süreli kesilmesi dahi H^+ iyonlarının aşırı birikimine yol açar (16,18). PCO_2 'nin yüksek olması santral solunum merkezini uyarırken, 65 mm/Hg'nın üzerinde ise deprese eder ve CO_2 narkozuna neden olur (16). Yaklaşık olarak 80-220 ml/dk CO_2 oluşurken, 260 ml/dk O_2 tüketilir (16).

Böbreklerde asit baz dengesindeki değişikliklere uyum birkaç günde ortaya çıkarken, solunumla ilişkili değişiklikler genellikle dakikalar ya da saatler içinde ortaya çıkar. Asit-baz bozuklukları O_2 taşınmasını ve dokuların oksijenlenmesini büyük ölçüde etkileyebilir (19).

Kan Gazı Analizinde İncelenen Parametreler

Kan gazı cihazında aktüel olarak sadece pH, PO_2 ve PCO_2 ölçülür. Diğer değerler hesaplanarak veya mevcut çok sayıda nomogramların (Siggard-Andersen) yardımı ile bulunur. Hesaplamaların temelini ise Henderson Hasselbalch eşitliği oluşturur.

$$pH = pK + [\log(HCO_3^-) / H_2CO_3] \text{ dir} \quad (16,18).$$

pH:

H^+ konsantrasyonunun negatif logaritmasıdır (16,18). Arteriyel kan pH'sı için ortalama değerler 7,35-7,43'tür.

Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı (PaO_2)

Hipoksemi genel olarak PaO_2 ile tanımlanır. Hipoksemi, deniz seviyesinde %20.9 konsantrasyonda O_2 (oda havası) solurken, PaO_2 nin 80 mmHg'nın altında olmasıdır. İnspire edilen oksijen konsantrasyonunun (FiO_2) 0.1 birim artması alveoler oksijen basıncını 50 mmHg artırır. PaO_2 'ni düşüren nedenler, FiO_2 azalması ve akciğerde gaz alışverişinin bozulmasıdır. Venöz kanda oksijen parsiyel basıncı yaklaşık 40 mmHg'dır (18).

PaCO₂ :

Alveoler ventilasyonun göstergesidir. Normal değeri 40 (37-43) mmHg olup yaş ve pozisyonundan etkilenmez. Venöz kanda parsiyel karbondioksit basıncı ise 45 mmHg'dir. PaCO₂ artışı, dakika solunum volümünün azalmasından ya da ölü boşluk artışından kaynaklanır (18).

Aktüel Bikarbonat:

Kan örneğinde ölçülen bikarbonat değeridir. Doğrudan ölçümü zordur. Total CO₂'den veya Henderson Hasselbalch eşitliğine göre pH ve PaCO₂ değerlerinden hesaplanarak bulunur. Normal değeri 24 (20-24) mmol/L'dir (18).

Standart Bikarbonat:

37°C'de ve %100 O₂ saturasyonunda, PaCO₂ 40 mmHg'ya kalibre edilerek ölçülen plazma bikarbonat konsantrasyonudur. Normal değeri 24 (20-28) mmol/L'dir. Hesapla veya nomogramların yardımıyla bulunur. Solunumsal kompensasyon ekarte edildiğinde metabolik komponenti gösterir (18).

Total CO₂ :

Aktüel bikarbonat ve plazmada fiziksel olarak çözülmüş CO₂ toplamıdır. Normal değeri 24-29 mmol/L'dir. Van-Slyke metodu ile laboratuarda ölçülebilir. Kan gazı cihazı ise, pH ve PaCO₂'den hesaplanmış değeri verir (18).

Baz fazlalığı:

Baz fazlalığı, tam oksijenize kanın, 37°C ve 40 mmHg'lık parsiyel CO₂ basıncında, pH'sını 7.40'a getirmek için ilave edilen asit veya baz miktarıdır. Normal değeri -3 ve +3 mmol/L arasındadır (18).

Hemoglobin Oksijen saturasyonu (SO₂) :

Hemoglobinin oksijen ile doyumu, doğrudan PO₂'ye bağlıdır. Satürasyonun %50 olduğu noktadaki PO₂ değerine P₅₀ adı verilir ve normal değeri 26.3 mmHg'dir. PO₂ 60 mmHg üzerinde olduğunda, satürasyon % 90'ın üzerindedir. Oksijen basıncı bu değer altına düştüğünde satürasyon hızla düşer. SO₂'nin normal değeri arteriyel kanda %97, venöz kanda ise %75'dir (18).

Sonuç olarak, PaCO₂ alveoler ventilasyonun, PaO₂ ve SO₂ hipokseminin, P(A-a) O₂ ise akciğerlerde oksijenizasyonun göstergesidir (18).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Araştırma ve Uygulama Hastanesinde orta süreli elektif cerrahi uygulanan, American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II grubu, 18-50 yaş arası 90 olguda, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Etik Kurul Onay No: 17.02.2004/02/04-39) alınarak gerçekleştirildi.

Olgular ameliyattan önce uygulanacak yöntem hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. Olgulara farmakolojik premedikasyon verilmedi. Yaşları 18'in altında ve 50'nin üzerinde olan olgular, ASA III-IV ve KOAH, hipertansiyon, myokard iskemisi, DM, karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalık tanısı olan olgular, anesteziye karşı allerji, duyarlılık ve kontrendikasyonu olan olgular çalışmaya dahil edilmediler.

Sistolik ve diastolik kan basıncı (SAB ve DAB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO_2), end-tidal karbondioksit ($ETCO_2$), end-tidal sevofluran (ET_{SEVO}) ve inspire edilen oksijen (FiO_2) monitörize edildi (Datex-Engstrom AS/3). İndüksiyon öncesi antekubital veya el sırtından İV kanül yerleştirilerek 5 ml/kg/saat gidecek şekilde %0.9'luk NaCl infüzyonu başlandı. Hiç bir olguya kan transfüzyonu ve kolloid infüzyonu yapılmadı. Maske ile 3-4 dakika % 100 O_2 verilerek preoksijenasyonu takiben intravenöz 5-7 mg/kg tiopental, 2 µg/kg

fentanille anestezi indüksiyonu sağlandı. Entübasyonu kolaylaştırmak için 0.1 mg/kg İV vekuronyum verildi. Uygun kese ve maskeyle 6 L/dk taze gaz akımıyla %100 O₂'le ventilasyon sağlandı. Yeterli kas gevşemesini takiben endotrakeal entübasyon yapıldı.

Anesteziye yarı-kapalı solunum devresi kullanıldı (AMS 8200 S). Olgular rasgele 2 gruba ayrıldı. Her 2 grupta da ilk 5 dakika 6 L/dk taze gaz akımı (2 L/dk O₂ + 4 L/dk N₂O) içinde %1-2 konsantrasyonda sevofluran ile anestezi sağlandı. İlk 5 dk'dan sonra anestezi idamesi, Grup I olgularda (n=45) 3 L/dk (1 L/dk O₂ + 2 L/dk N₂O); Grup II olgularda (n=45) 6 L/dk (2 L/dk O₂ + 4 L/dk N₂O) taze gaz akımı içinde %1-2 konsantrasyonda sevofluran inhalasyonu ile sağlandı. Olgularda ETCO₂ 25-35 mmHg olacak şekilde kontrollü solunum uygulandı.

Gereksinim duyuldukça İV bolus 1 µg/kg fentanil ve kas gevşemesi için 0.03 mg/kg vekuronyum verildi. Ameliyat sırasında her 5 dakikada bir SAB, DAB, KAH, ETCO₂ ve ET_{sevo} kaydedildi. Ameliyat boyunca ortalama kan basıncı başlangıç değeri ±%20 olacak şekilde sürdürüldü. Arteriyel kan gazı analizi için radyal artere kanül yerleştirildi ve kanülün tıkanmaması için her kan alındıktan sonra heparinli yıkama solüsyonu ile (5 İÜ heparin/ml %0.9 NaCl) kanül yıkandı. Arteriyel kanülden indüksiyondan hemen sonra (kontrol), gaz akımı azaltıldıktan 15 dakika sonra, intraoperatif 45, 75, 90, 120 ve 150. dk'da arteriyel kan gazı için heparinli enjektöre kan örneği alındı ve hemen ucu kapatılarak iyon selektif elektrotlar sistemiyle çalışan kan gazı cihazında (Bayer) ölçümü yapıldı. Anestezi öncesi, ameliyatın 2. saati ve bundan 24 ve 48 saat sonra kan üre azotu (BUN), kreatinin, AST, ALT, GGT ve total bilirübin için 6 ml venöz kan örneği vakumlu biyokimya tüpüne alındı. Bu kan örnekleri 2 saat içinde değerlendirilmek üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi ve gruplardan haberi olmayan biyokimyacı tarafından otoanalizörde (Konelab) çalışıldı. SpO₂'nin %90'ın, PaO₂'nin 60 mmHg'nin altına düşmesi desatürasyon olarak kabul edildi.

Ameliyat bitiminde N₂O ve sevofluran kapatılarak 5 dk süreyle 6 L/dk %100 O₂ verildi. Bütün olgularda 0.015 mg/kg atropin ve 0.05 mg/kg neostigmin ile dekürrarizasyon sağlandı. Spontan solunum frekansı ve derinliği yeterli olunca ekstübe edildi. Derlenme süresi belirlenirken her olgu için 10 dakika ara ile sedasyon skorlaması yapıldı. (0= Tam uyanık, 1= Ara ara uyanıyor, 2= Sürekli uyuyor, sözel uyarılarla uyanıyor, 3= Ağrılı uyarılarla uyanıyor). Sevofluran kesilmesinden sonra sedasyon skoru '0' olana dek geçen süre, derlenme süresi olarak kaydedildi.

Anestezi süresince kullanılan sevofluran miktarı:

$$37^{\circ}\text{C/ml sıvının ml buharı} = \frac{\text{Spesifik ağırlık} \times 22.400 \times (273+^{\circ}\text{C})}{\text{Molekül ağırlığı} \times (273)}$$

formülüne göre hesaplandığında (21); (1 ml sıvı sevofluran=184 ml sevofluran buharı) kabul edilerek ml cinsinden belirlendi ve her olgu için ayrı ayrı kaydedildi.

Elde edilen parametrik veriler Student's-t testi ve ANOVA, nonparametrik veriler Ki-kare, Fisher Exact test ve Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Gruplar arasında demografik özellikler ve ameliyat süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$), sevofluran tüketimi ise grup II olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla idi ($p<0.05$) (Tablo I).

Tablo I. Olguların demografik özellikleri, ameliyat ve anestezi süreleri ile sevofluran tüketimi

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Yaş (yıl)	31.4±11.4	32.7±12.8	0.51	0.61
Ağırlık (kg)	65.0±11.4	69.7±12.1	1.88	0.063
Cinsiyet (K/E)	29/16	27/18	$\chi^2=0.19$	0.66
Ameliyatsüresi (dk)	121.8±32.7	125.6±27.6	0.59	0.55
Anestezi süresi (dk)	128.4±33.6	133.5±29.1	0.76	0.44
Sevofluran tüketimi (ml)	38.24±15.4	81.18±27.1	9.24	0.0001

Gruplar arasında SAB, DAB, KAH, SpO₂, ETCO₂ ve ET_{SEVO} değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05) (Tablo II-VII).

Tablo II. Olguların KAH değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
İndüksiyon öncesi	83.2±13.9	86.5±14.6	1.09	0.27
Entübasyondan sonra 5. dk	81.1±12.9	81.6±11.8	0.22	0.82
15. dk	72.4±9.9	74.4±9.24	1.01	0.31
30. dk	71.2±9.9	71.1±8.6	0.06	0.94
45. dk	70.3±9.5	73.1±10.7	1.32	0.18
60. dk	71.8±10.2	72.1±10.02	0.11	0.90
75. dk	73.7±11.4	72.3±8.9	0.65	0.51
90. dk	74.4±10.6	72.4±8.4	0.98	0.32
Ekstübasyon öncesi	82.7±17.4	81.4±12.6	0.41	0.67
Ekstübasyondan 5 dk sonra	82.0±13.4	85.5±10.4	0.76	0.44
F	18.25	20.12		
p	0.00001	0.00001		

Tablo III. Olguların SAB değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
İndüksiyon öncesi	125.8±12.3	129.6±10.9	1.53	0.12
Entübasyondan sonra 5. dk	117.4±14.7	116.4±17.4	0.28	0.77
15. dk	112.1±19.9	109.7±16.4	0.6	0.53
30. dk	108.8±17.7	106.6±20.4	0.56	0.57
45. dk	108.0±17.5	105.6±17.05	0.63	0.52
60. dk	107.5±17.9	106.8±17.9	0.18	0.85
75. dk	107.3±18.2	101.7±21.6	1.31	0.19
90. dk	108.0±15.2	105.6±17.1	0.68	0.49
Ekstübasyon öncesi	119.2±14.8	121.1±14.9	0.6	0.54
Ekstübasyondan 5 dk sonra	128.1±9.76	129.2±12.7	0.45	0.65
F	25.10	30.46		
p	0.00001	0.00001		

TabloIV. Olguların DAB değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
İndüksiyon öncesi	76.9±10.9	78.7±11.1	0.74	0.45
Entübasyondan sonra 5. dk	75.6±12.7	75.6±12.5	0.008	0.99
15. dk	70.3±14.7	71.1±12.9	0.23	0.81
30. dk	66.7±14.4	65.1±13.1	0.55	0.58
45. dk	66.2±13.1	67.1±12.4	0.29	0.76
60. dk	66.5±13.3	66.5±13.5	0.007	0.99
75. dk	66.08±12.4	63.8±12.9	0.83	0.40
90. dk	66.5±11.6	64.1±13.2	0.91	0.36
Ekstübasyon öncesi	74.1±12.1	78.8±12.3	1.84	0.07
Ekstübasyondan 5 dk sonra	79.8±8.6	80.1±11.8	0.13	0.89
F	15.86	19.9		
p	0.00001	0.00001		

Tablo V. Olguların SpO₂ değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
İndüksiyon öncesi	97.6±1.3	97.7±1.4	0.22	0.81
Entübasyondan sonra 5. dk	98.2±0.93	98.1±1.2	0.38	0.70
15. dk	98.1±0.92	98.0±1.06	0.52	0.59
30. dk	98.06±0.96	98.0±1.1	0.29	0.77
45. dk	98.04±0.92	97.9±1.3	0.45	0.64
60. dk	98.2±0.81	97.8±1.3	1.57	0.11
75. dk	98.2±0.84	97.8±1.26	1.66	0.09
90. dk	98.0±0.98	97.9±1.20	0.67	0.50
Ekstübasyon öncesi	98.3±1.04	98.2±1.11	0.29	0.77
Ekstübasyondan 5 dk sonra	98.1±1.07	98.1±1.3	0.26	0.79
F	2.24	0.161		
p	0.018	0.10		

Tablo VI. Olguların ETCO₂ değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Entübasyondan sonra 5. dk	26.22±3.52	25.8±4.04	0.52	0.59
15. dk	26.48±3.40	25.35±5.23	1.21	0.22
30. dk	26.71±3.05	25.46±3.96	1.66	0.09
45. dk	26.6±2.081	25.84±3.60	1.10	0.27
60. dk	26.86±2.80	25.86±3.55	1.48	0.14
75. dk	27.06±2.91	25.77±3.22	1.98	0.05
90. dk	27.11±3.14	26.44±3.53	0.94	0.34
Ekstübasyon öncesi	29.0±3.77	28.9±4.23	0.13	0.89
F	11.39	12.27		
p	0.00001	0.00001		

Tablo VII. Olguların ET_{SEVO} değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Entübasyondan sonra 5. dk	1.34±0.46	1.40±0.45	0.70	0.48
15. dk	1.46±0.46	1.55±0.38	1.01	0.31
30. dk	1.54±0.51	1.66±0.40	1.25	0.21
45. dk	1.57±0.53	1.70±0.48	1.14	0.25
60. dk	1.64±0.55	1.76±0.47	1.18	0.24
75. dk	1.67±0.56	1.80±0.56	1.05	0.29
90. dk	1.61±0.58	1.85±0.56*	2.03	0.045
Ekstübasyon öncesi	0.64±0.33	0.62±0.34	0.22	0.82
F	52.27	74.47		
p	0.00001	0.00001		

* Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).

Alınan kan gazı örneklerinin incelenmesi sonucu elde edilen SaO₂, PO₂, PCO₂ ve arteryel pH bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo VIII-XI).

Tablo VIII. Olguların SaO₂ değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Entübasyondan sonra 5. dk	99.2±0.56	99.1±0.88	1.18	0.23
15. dk	99.26±0.37	99.05±0.60	1.93	0.06
45. dk	99.1±0.52	98.8±0.72	1.68	0.09
75. dk	99.1±0.66	98.8±0.73	1.68	0.21
90. dk	99.1±0.59	98.8±0.84	1.69	0.09
120. dk	99.1±0.51	98.9±0.63	0.83	0.41
150. dk	98.9±0.68	98.9±0.55	0.08	0.92
F	3.87	1.13		
p	0.0022	0.36		

Tablo IX. Olguların PO₂ değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Entübasyondan sonra 5. dk	209.9±61.6	202.3±54.8	0.60	0.54
15. dk	195.7±54.1	178.2±4.66	1.60	0.11
45. dk	179.2±48.2	169.1±48.1	0.98	0.32
75. dk	179.3±51.1	162.7±40.8	1.67	0.09
90. dk	190.20±59.2	170.0±69.6	1.09	0.27
120. dk	182.7±60.2	167.9±39.9	0.98	0.32
150. dk	174.6±50.2	173.8±43.5	0.03	0.97
F	4.50	4.09		
p	0.00069	0.0045		

Tablo X. Olguların PCO₂ değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Entübasyondan sonra 5. dk	30.9±4.07	31.5±6.70	0.44	0.65
15. dk	32.1±4.1	30.7±5.1	1.33	0.18
45. dk	32.5±4.0	31.3±4.0	1.41	0.16
75. dk	32.6±4.27	31.2±4.97	1.50	0.13
90. dk	32.9±3.50	32.1±4.72	0.87	0.38
120. dk	33.2±3.57	32.1±4.3	0.98	0.32
150. dk	33.9±4.13	30.40±3.55	1.89	0.07
F	3.63	0.72		
p	0.0035	0.63		

Tablo XI. Olguların arteriyel pH değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Entübasyondan sonra 5. dk	7.44±0.05	7.43±0.06	0.73	0.46
15. dk	7.43±0.04	7.44±0.06	1.09	0.27
45. dk	7.41±0.04	7.42±0.06	0.58	0.55
75. dk	7.41±0.04	7.41±0.05	0.30	0.76
90. dk	7.41±0.04	7.40±0.05	0.73	0.46
120. dk	7.42±0.04	7.41±0.06	0.88	0.38
150. dk	7.40±0.04	7.43±0.05	1.46	0.16
F	3.22	0.78		
p	0.0077	0.58		

Serum AST değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi değerlendirmede ise her iki grupta da preoperatif değere göre 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı yükselme görüldü ($p<0.05$) (Tablo XII).

Tablo XII. Olguların serum AST değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Preoperatif	18.15±4.45	18.37±4.83	0.22	0.82
2. saat	15.35±4.80	15.26±4.24	0.09	0.92
24. saat	21.6±9.4	23.2±15.1	0.60	0.54
48. saat	23.6±12.8*	26.2±21.16*	0.69	0.48
F	10.13	10.75		
p	0.0005	0.00002		

* preoperatif değere göre anlamlı yükselme ($p<0.05$)

Serum ALT değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada ise preoperatif değere göre Grup I'de 2, 24 ve 48. saatte, Grup II'de ise 2 ve 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı düşme vardı ($p<0.05$) (Tablo XIII).

Tablo XIII. Olguların serum ALT değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Preoperatif	16.3±6.6	16.4±6.7	0.05	0.96
2. saat	12.8±6.2*	13.7±5.9*	0.72	0.46
24. saat	13.9±5.8*	14.5±5.6*	0.43	0.66
48. saat	14.1±4.9*	15.0±7.06	0.75	0.44
F	8.90	6.05		
p	0.0002	0.0006		

* preoperatif değere göre anlamlı düşme

Serum GGT değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada preoperatif değere göre Grup I'de 2. saatte istatistiksel olarak anlamlı düşme, Grup II'de ise 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı yükselme görüldü ($p<0.05$) (Tablo XIV).

Tablo XIV. Olguların serum GGT değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Preoperatif	18.1±5.4	18.1±5.1	0.02	0.98
2. saat	17.1±5.3*	17.7±5.1	0.6	0.56
24. saat	17.7±4.4	18.4±4.6	0.68	0.49
48. saat	18.5±5.1	19.4±5.5#	0.79	0.43
F	6.09	7.46		
p	0.0006	0.0001		

* preoperatif değere göre anlamlı düşme ($p<0.05$)

preoperatif değere göre anlamlı yükselme ($p<0.05$)

Gruplar arasında serum total bilirübin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada ise her iki grupta da preoperatif değere göre 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı yükselme görüldü ($p<0.05$) (Tablo XV).

Tablo XV. Olguların serum total bilirubin değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Preoperatif	0.80±0.33	0.81±0.31	0.16	0.87
2. saat	0.86±0.31	0.80±0.29	0.98	0.32
24. saat	1.03±0.40*	1.01±0.44*	0.39	0.69
48. saat	0.78±0.26	0.78±0.28	0.03	0.96
F	17.95	11.14		
p	0.00001	0.00001		

* preoperatif değere göre anlamlı yükselme ($p<0.05$)

Serum BUN değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Grup içi değerlendirmede Grup I'de fark yokken Grup II'de preoperatif değere göre 24. ve 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı düşme görüldü ($p<0.05$) (Tablo XVI).

Tablo XVI. Olguların serum BUN değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Preoperatif	13.02±4.23	13.8±3.54	0.97	0.33
2. saat	13.1±4.33	12.7±3.53	0.45	0.65
24. saat	12.8±5.2	12.1±3.8*	0.74	0.45
48. saat	11.7±4.38	12.4±3.80*	0.71	0.47
F	1.69	3.69		
p	0.17	0.013		

* preoperatif değere göre anlamlı düşme ($p<0.05$)

Serum kreatinin değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada ise her iki grupta da preoperatif değere göre 2. saatte istatistiksel olarak anlamlı düşme görüldü ($p<0.05$) (Tablo XVII).

Tablo XVII. Olguların serum kreatinin değerleri

	Grup I n=45	Grup II n=45	t	p
Preoperatif	0,84±0,13	0,86±0,12	0,49	0,62
2. saat	0,77±0,11*	0,78±0,12*	0,25	0,79
24. saat	0,84±0,13	0,87±0,15	1,09	0,27
48. saat	0,84±0,13	0,85±0,12	0,33	0,74
F	7,66	8,49		
p	0,00009	0,00003		

* preoperatif değere göre anlamlı düşme ($p<0.05$)

Derlenme skorları bakımından postoperatif 10 ve 20. dk'da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$), diğer zamanlardaki derlenme skorları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo XVIII).

	Grup I	Grup II	z	p
Ekstübasyon sonrası 0. dk	3 (1-3)	3 (1-3)	0.48	0.32
10. dk	1 (0-2) *	2 (0-3) *	2.43	0.014
20. dk	0 (0-2) *	1 (0-3) *	2.15	0.031
30. dk	0 (0-1)	0 (0-2)	0.55	0.85
40. dk	0 (0-0)	0 (0-1)	0.18	0.85
50. dk	0 (0-0)	0 (0-0)	0	1

* gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0.05$)

Tablo XVIII. Olgularda gözlenen derlenme skorları

Skorlar	Grup I				Grup II			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Ekstübasyon sonrası 0. dk	2	11	32		3	4	38	
10. dak	13	14	18		8	10	17	10
20. dak	29	13	3		21	9	13	2
30. dk	43	2			40	4	1	
40. dk	45				45			
50. dk	45				45			

TARTIŞMA

Çalışmada taze gaz akımı 6 L/dk'dan 3 L/dk'ya düşürüldüğünde sevofluran tüketimi 36.48 ml/saat'ten 17.86 ml/saat'e düştü. Sevofluran tüketiminde %51.05 azalma oldu ve aynı zamanda O₂ ve N₂O tüketimi de %50 azalmış oldu. Bu da maliyeti azaltırken aynı zamanda, ameliyathane ve atmosferin daha az kirlenmesine neden olmaktadır. Her iki gaz akımında da hemodinamik veriler, kan gazı analiz sonuçları ile böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde önemli bir değişiklik gözlenmedi. Sevofluranın 2 L/dk veya daha fazla taze gaz akımında kullanılması önerilmektedir. Bu volümden daha küçük volümlerde kullanım sevofluranın CO₂ absorbanları ile biyodegradasyonu sonucu oluşan inorganik florür ve bileşik A'nın potansiyel nefrotoksitesi yönünden endişelere yol açmaktadır.

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek üzere BUN ve serum kreatinin değerlerini karşılaştırdığımız çalışmada; BUN ve serum kreatinin değerlerinin her iki grupta da normal sınırlar içinde olduğu görüldü.

Karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirmek üzere serum AST, ALT, GGT, total bilirübin değerlerini karşılaştırdığımız çalışmada bu değerlerin her iki grupta da normal sınırlar içinde olduğu görüldü. Serum AST değerinde her iki grupta da

preoperatif değere göre 48. saatte gözlenen klinik olarak önemsiz yükselmelerin akım hızı ve kullanılan sevofluran etkisinden çok başka nedenlere bağlı olduğu düşünüldü. Serum ALT ve serum GGT değerlerinde gözlenen azalmanın da klinik olarak önemsiz olduğunu düşündük.

Taze gaz akımının 6 L/dk olduğu grupta ET_{SEVO} 90. dakikada 3 L/dk taze gaz akımı grubundan yüksekti. Postoperatif derlenme skorlarının 6 L/dk grubunda 10 ve 20. dakikadaki yüksekliğinin buna bağlı olduğu düşünüldü. Her iki gaz akımında da 30. dakikadan itibaren derlenme skoru aynıydı.

Taze gaz akımının azaltılmasıyla; Eger ve ark'nın (22) yaptığı çalışmada 2 L/dk taze gaz akımında sevofluran anestezisinin insan nefronunun pek çok kısmında geçici disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada albuminüri ve proteinüri glomerüler hasar lehine, artmış idrar glukozu ve alfa- GST proksimal tübül hasarı lehine ve artmış idrar β -GST distal tübül hasarı lehine yorumlanmıştır.

Renal hasarın değerlendirilmesinde kullanılan pek çok parametre vardır. Bunlardan serum kreatinini ve BUN sıklıkla kullanılırken, proksimal tübüler reabsorbsiyon fonksiyonu ve proksimal tübüler hücre nekrozunu tespit etmekte geleneksel idrar protein ve glukoz atılımı, deneysel NAG ve GST atılımı testleri de kullanılır (23). Ratlarda nefrotoksisite serum kreatinini ve BUN konsantrasyonunda artışa yol açmaktadır (24,25) ancak insanlarda düşük akım sevofluran ve isofluran arasında fark görülmemektedir (23). Tek bir BUN ve serum kreatinin ölçümü 12-24 saatlik renal fonksiyonun bir göstergesi kabul edilirken, artışa yol açan başka bir sebep olmadan bu parametrelerin artmış olması renal bir sebebi düşündürür (23).

Eger ve ark (22), sevofluran ile 4 gönüllüde yaptıkları çalışmada idrar GST ve albumin değerlerinde anormallik bulurken BUN ve serum kreatinin değerini normal bulmuşlardır. Bu veriler ışığında serum kreatinini ve BUN gibi yaygın kullanılan değerlerin ancak anesteziden sonra 2 gün veya daha uzun süre devam eden renal hasarı ortaya koyabildiğini, Bileşik A sebebiyle oluşan renal hasarın BUN ve serum kreatinininden daha hassas ölçüm yöntemleri ile belirlenebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bito ve Ikeda (26,27) 3 L/dk taze gaz akımı ile uygulanan sevofluran anestezisinde oluşan Bileşik A miktarının 8.1 ppm olduğunu, bu seviyenin de renal hasara yol açmadığını göstermişlerdir. Bileşik A'nın indüklediği renal hasarın mekanizması tam bilinmese de Bileşik A'nın direkt bir alkilleyici ajan olması üzerinde durulmaktadır. Hasar oluşumunda inorganik florür intoksikasyonu tek başına idrarı konsantre etme yeteneğinde azalmaya yol açarken, Bileşik A ile oluşan

hasarlanma proteinüri ve glukozüriye yol açmaktadır (28,29). Proteinlere hızlı bir şekilde bağlanan sülfidril gruplarıyla konjugatlar oluşturur (28). Bileşik A oluşumu ile gaz akımı arasında ters bir ilişki vardır. Örneğin inspire edilen Bileşik A konsantrasyonu 1 lt/dk'da 6 lt/dk'ya kıyasla 10 misli daha yüksektir (23). Bileşik A oluşumu baralime'da sodalime'den daha yüksek olduğu için çalışmalarda baralime kullanımı görülmektedir (23).

Yapılan bir çalışmada 3 saat süreyle sevofluran verilen olgularda 50 ppm/saat Bileşik A oluştuğu gösterilmiştir (27). Kharasch ve ark (23) 7 saat süreyle düşük akımlı anestezide kullanılan sevofluran ve isofluran ile renal hücresel fonksiyon ve sellüler integrite yönünden anlamlı farklar olmadığını göstermişlerdir. Farelerde 150-300 ppm/saat inspirasyon konsantrasyonu Bileşik A için doza bağımlı nefrotoksik dozdur (24,25). İnsanlarda yapılan bir çok çalışmada düşük akımlı sevofluran anestezisinde renal fonksiyonlarda bozukluk görülmemiştir (27-31). Bileşik A nefrotoksitesisi doz bağımlıdır ve daha fazla maruziyet daha fazla toksik etki yapar. Sonuç olarak BUN ve serum kreatinini yükselir (32). Çalışmamızda BUN ve serum kreatinin değerleri 48 saat içinde normal sınırlarda kalmış ve her iki gaz akımı arasında fark olmamıştır. Eger ve ark. (33) 2 L/dk taze gaz akımında 8 saat süreyle %3 sevofluran verilen vakalarda geçici albuminüri, glukozüri ve artmış üriner alfa-GST düzeyleri tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada 4 saat sonra yine bir miktar hasar, 2 saat sonra da hiçbir etkilenme görmemişlerdir. Bu çalışma sonunda Eger ve arkadaşları Bileşik A toksisitesinin insanlarda da ratlar gibi doza bağımlı olduğunu ve bunun 80-168 ppm/saat arasında olduğunu belirtmişlerdir.

Bileşik A'nın herhangi bir nefrotoksik eşik düzeyi ile ilgili herhangi bir kanıt yoktur. Serum florid konsantrasyonları renal fonksiyon değişimleri ile ilgili değildir. Ebert ve ark. (30,31) bir çalışmada hem 4 saat hem de 8 saatlik uygulama sonucu renal fonksiyonlara olumsuz bir etki olmadığını belirtmişlerdir. Klinik çalışmalarda düşük taze gaz akımlı sevofluran anestezisinin renal fonksiyonları etkilemediği ya da geçici albuminüri ve glukozüri görülmediği sonucuna varılmıştır (34,35). Yine 10 saat gibi uzun süren vakalarda düşük taze gaz akımlı sevofluran anestezisinde BUN ve serum kreatinin seviyesinin yükselmediği, albumin, protein ve NAG'da bir anormallik gözlenmediği bildirilmiştir (36). Bir başka raporda 17 saat süren düşük akımlı sevofluran anestezisi sonrası (428 ppm/saat Bileşik A) renal fonksiyon anormallikleri görülmemiştir. Proteinüri anestezisi ve cerrahi sonrası yaygın bir bulgu olup renal toksisiteyi göstermez (37).

Hayvanlarda Bileşik A'nın yaptığı renal tübüler nekroz eşik düzeyi genellikle farelerde 290-340 ppm/saat (25,38,39), maymunlarda 800 ppm/saat (40), 78 kg'lık domuzda >612 ppm/saat (41). Taze CO₂ absorbanı ve soda-lime kullanıldığında, taze gaz akımı 1 L/dk iken Bileşik A konsantrasyonu 19.7 ppm, 3 L/dk'da 8.1 ppm, 6 L/dk'da 2.1 ppm, ET_{SEVO} konsantrasyonu %1-2.4, CO₂ eliminasyonu 83.3-217 ml/dk'dır (26). Ebert ve Arain (42) elektif operasyon yapılan hastalarda düşük taze gaz akımı ile desfluran, sevofluran ve propofol uygulamasının böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini incelemişler, serum kreatinin konsantrasyonunun her üç grupta da değişmediğini, BUN düzeylerinin her üç grupta da belirgin olarak azaldığını, idrarda glukoz, protein ve albuminin belirgin olarak arttığını göstermişler, tüm bu değişikliklerin anestezinin dışındaki bir çok faktöre bağlı olabileceğini, böbrek hasarı olarak nitelendirilmemesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Anestezi uygulamasından sonra ortaya çıkan böbrek fonksiyon testlerindeki değişikliklerin, hastaların beslenmesinden, günlük aldıkları protein ve glukoz miktarları ile operasyon sonrası yaşadıkları stresten bile etkilenebileceği belirtilmiştir (42). Eger ve ark. (33) BUN ve kreatinin ölçümlerinin kolay ve tanısal değerlerinin hala mevcut olduğunu, ancak mikro albuminürinin böbrek hasarının devamını gösteren daha spesifik test olduğunu vurgulamışlardır. İdrardaki 1-2 günlük geçici proteinüri ve glukozürinin böbrek patolojisini göstermediğini ve tanısal değerinin olmadığını belirtmişlerdir. Keller ve ark (25) ile Gonsowski ve ark (43) yaptıkları deneysel çalışmalarda NAG ve alfa-GST enzimlerinin böbrek tübüllerindeki hasarı göstermede daha hassas testler olduğunu vurgulamışlardır.

Genel anestezi sırasında oluşan renal hasarda preoperatif açlık ve sıvı kısıtlaması ile intraoperatif gelişen hipotansiyonun yol açtığı azalmış renal perfüzyon basıncı da suçlanabilir. Ancak gönüllülerde yapılan desfluran ve sevofluran karşılaştırmalarında renal hasar oluşumunda kan basıncı düşmelerinin primer bir belirleyici faktör olmadığı sonucuna varılmıştır (28). Yine preoperatif 12-16 saat açlık süresi olan hastalarda sınırlanmış ringer laktat infüzyonunun yol açtığı düşük intravasküler volümün renal hasarda etkili olmadığı da gösterilmiştir (28). Bu çalışmada ortalama arteriyel basıncın 65 mmHg'nın altına düşmesini engelleyerek hipotansiyona bağlı renal hasarı önlemeye çalıştık. Çalışmada preoperatif açlık süresi 8 saat olarak kısıtlandı, intraoperatif 8-10 ml/kg serum fizyolojik verilerek yeterli hidrasyon sağlandı.

Sevofluranın hepatik fonksiyonlara etkisi tartışmalıdır. Major intraabdominal cerrahi ile hepatik disfonksiyon görülmediği bildirilmiştir (44). Taze gaz akımı 1 L/dk olarak uygulanan sevofluran anestezisinin organ toksisitesi yaptığına dair herhangi bir klinik ve laboratuvar sonucuna varılamamıştır (27). Yaşlılarda yaşlanmayla birlikte gelişen karaciğer ağırlığında ve karaciğer kan akımında azalma fizyolojik değişiklikler arasında sayılabilir. Sevofluran anestezisini takiben bu popülasyonda kısa süreli alfa-GST artışı bulunmuş, bu sebeple yaşlı cerrahi hastalarda hepatik disfonksiyon veya subklinik hepatik hasarlanma olabileceği, bunun sebebinin hepatosellüler bütünlüğün hafif derecede bozulma ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (45).

İnhalasyon anesteziyelerinin hepatotoksik etkileri anestezinin oksidatif biyotransformasyonu ile ilişkilidir. Sevofluranın metabolizması halotandan 100 kat daha fazla olmakla birlikte sevofluranın yıkımı sonucu trifloroasetik asit oluşmadığı için sevoflurana bağlı hepatit görülmez. Sevofluranın ana yıkım ürünleri HFIP ve inorganik floriddir. HFIP, glukronide transforme edilerek böbreklerden atılır. Bu bileşik düşük kimyasal reaktiviteye ve proteine bağlanma kapasitesine sahiptir. Bu organik metabolit hepatosellüler hasardan sorumlu tutulmamaktadır (45).

Anestezi ile ilişkili hepatik toksisitede altın standart yüksek aminotransferaz düzeyidir. Ancak bu enzimler karaciğere spesifik değildir ve pek çok organda aminotransferaz oluşabilir. Dolayısıyla bu enzimlerin geçici hepatik hasarı göstermedeki değerleri sınırlıdır. Alfa-GST konsantrasyonundaki geçici yükselmeler hepatik kan akımındaki azalmanın sonucudur. Bütün inhalasyon ajanları hepatik kan akımını dozla ilişkili olarak azaltırlar. Ancak splanknik dolaşım ve karaciğer kan akımının monitörizasyonu zorluk teşkil etmektedir. Bu amaçla gastrik mukoza tonometrisi splanknik kanlanmayı değerlendirmede kullanışlı non invaziv bir yöntem olarak önerilmektedir.

Karaciğerin oksijenlenmesinde bozulma özellikle sentrilobuler hepatositleri etkiler. Bu da alfa-GST konsantrasyon artışına yol açar. Kan kaybı, cerrahi stres, ventilasyon modu ve PEEP hepatositler üzerindeki bu olumsuz etkileri artırabilir. Özellikle yaşlılıkta akut strese adaptasyon azaldığı için daha önemli hasarlar oluşabilir (45). Çalışmamızda her iki grupta da AST, ALT, GGT ve total bilirübin tayini ile karaciğer fonksiyonlarını değerlendirdik ve gruplar arasında farklılık bulamadık.

Eger ve ark. (22) düşük taze gaz akımı içinde uygulanan sevofluran anestezisinde hepatotoksik etkilerin de olabileceğini, serum ALT seviyesindeki yükselmenin bunu desteklediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada postoperatif 5. gün serum ALT seviyesinde bir yükselme olduğunu, ancak yüksek taze akımlı sevofluran ile düşük taze gaz akımlı izofluran arasında çok bariz farklılıklar olmadığını ve inhale edilen Bileşik A miktarıyla korele olmadığını göstermişler, uzun süreli düşük taze gaz akımlı sevofluran anestezisinin hepatotoksisiteye neden olmayacağını ileri sürmüşlerdir. Bu görüş daha önceki çalışmalarla da desteklenmektedir (27,30,46).

Tanaka ve ark (47), yarı kapalı bir anestezi sistemi kullanarak 6 L/dk ve 3 L/dk olmak üzere 2 farklı taze gaz akımı içinde sarfedilen likid sevofluran ve izofluran volümünden anestezinin total maliyetini hesaplamışlardır. Taze gaz akımı 6 L/dk iken sevofluran tüketimi 40.3 ml/saat, 3 L/dk iken 23.5 ml/saat olarak bulunmuş ve sevofluran tüketiminde % 41.7 azalma sağlanmıştır. Sevofluran anestezisinde taşıyıcı gaz akım oranının yarılanması ile total gaz maliyeti %44.3 oranında azalmıştır. Bizim çalışmamızda ise kullanılan sevofluran miktarı:

$$37^{\circ}\text{C/ml sıvının ml buharı} = \frac{\text{Spesifik ağırlık} \times 22.400 \times (273+^{\circ}\text{C})}{\text{Molekül ağırlığı} \times (273)}$$

formülüne göre hesaplandığında (21) (1 ml sıvı sevofluran=184 ml sevofluran buharı) sevofluran tüketimi 3 L/dk taze gaz akımında 17.86 ml/saat, 6 L/dk taze gaz akımında 36.48 ml/saat bulundu ve 3 L/dk taze gaz akımıyla sevofluran tüketiminde %51.05'lik bir azalma sağlandı.

Anesteziklerin global ısınma gibi çevresel etkileri de tartışılmaktadır. N₂O nitrik oksit aracılığı ile ozon tabakasını bozar ve bu direkt olarak global ısınma ile ilişkilidir. Global nitrik oksit salınımının %3-12'sinin anestezi kaynaklı olduğu düşünülmektedir (48). Bu çalışmada taze gaz akımı yarıya düşürülerek N₂O tüketimi de yarıya indirilmiştir.

SONUÇLAR

Orta süreli elektif cerrahide sevofluran anestezisinin yarı kapalı anestezi sistemi ile iki farklı taze gaz akımında karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına olan etkisini araştırdığımız çalışmamızda;

1. Hemodinamik değerlerin önemli ölçüde değişmediği,
2. Kan gazı değerlerinin etkilenmediği,
3. Sevofluranın 3L/dk ve 6 L/dk taze gaz akımında karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisinin olmadığı görüldü.

Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda;

Yarı-kapalı anestezi sistemi ile 3 L/dk taze gaz akımı içinde sevofluran anestezisinin böbrek ve karaciğer fonksiyonları açısından risk teşkil etmeyeceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Suttner S, Boldt J. Low-flow anaesthesia: a review. *Pharmacoeconomics* 2000;17:585-90.
2. Cotter SM, Petros AJ, Dore CJ, Barber ND, White DC. Low-flow anaesthesia. *Anaesthesia* 1991;46 : 1009-1012.
3. Baum JA. Düşük Akımlı Anestezi (2. Baskı). Çeviri: Tomatır E. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd., İstanbul 2002.
4. Morgan GE, Michael MS, Murray MJ, et al. *Clinical Anesthesiology* (3. Ed.). McGraw-Hill, Los Angeles 2004.
5. Keefte NJ, Healy TEJ. The role of new anesthetic agents: a review. *Pharmacology Therapeutics* 1999;84:233-48.
6. Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane- a long- awaited volatile anesthetic: a review. *Br J Anaesth* 1996;76:435-45.
7. Sanjay S, Patel L, Karen L. Sevoflurane: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anesthesia. *Drugs* 1996;51:658-99.
8. Eger EI II. New inhaled anesthetics: a review. *Anesthesiology* 1994;80:906-22.

9. Jones RM. Inhalational anaesthetics: an update. *Acta Anaesth Belg* 1996;47:3-6.
10. Frink EJ. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81:46S-50S.
11. Friedman LS, Martin P, Munoz SJ. Liver Function Tests and the Objective Evaluation of the Patient with Liver Disease. In: Zakim D, Boyer TD. *Hepatology* (3. Ed). W B Saunders Company, New York. 1996, pp791-832.
12. Mushlin PS, Gelman S. Hepatic Physiology and Pathophysiology. In: Miller RD (6.ed), *Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc, Philadelphia 2000, pp 2005.
13. Gelman S. Anesthesia and the Liver. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia* (2nd ed). JB Lippincott Company, Philadelphia 1992, pp 1185-1214.
14. Thomas JC. Quantification of renal function. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. *Pharmakotherapy A Pathophysiologic approach* (5. Ed). MCGRAW-HILL medical publishing division. 2002, pp753-766.
15. Aronson S. Renal Function Monitoring. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia* (6. Ed). Elsevier, California 2005, pp.1483-1510.
16. Shapiro MJ. Acid-Base Balance. In: Collins VJ. *Physiologic and pharmacologic Bases of Anesthesia*. A Waverly Company, Chicago 1996, pp188-3.
17. Cogan MG. Çeviri edi. Başaklar AC. *Sıvı elektrolitler fizyoloji ve patofizyoloji*. Barış Kitabevi, Ankara. 1994, ss212-272.
18. Şahinoğlu AH. *Yoğun bakım sorunları ve tedavileri* (2. Baskı). Türkiye Klinikleri, Ankara. 2003, ss 235-247.
19. Beers MH, Berkow R. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* (17.Ed). Merck Research Laboratories, 1999. Çeviri edi. Nobel Kitapevi , İstanbul. 2002, ss155-164.
20. Neligan PJ, Deutschman CS. Perioperative Acid-Base Balance. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia* (6. Ed). Elsevier, California 2005, pp.1599-1615.
21. *Sevoflurane Kompendiyum*. Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul 2001, ss 137-141.
22. Eger EI II, Koblin DD, Bowland T, et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997;84:160-8.

23. Kharasch ED, Frink EJ jr, Zager R, et al. Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology* 1997;86:1238-53.
24. Morio M, Fujii K, Satoh N, et al. Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. *Anesthesiology* 1992;77:1155-64.
25. Keeller KA, Callan C, Prokocimer P, et al. Inhalation toxicity study of a haloalken degradant of sevoflurane, compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1995;83:1220-32.
26. Bito H, Ikeda K. Effect of total flow rate on the concentration of degradation products generated by reaction between sevoflurane and soda lime. *Br J Anesth* 1995;74:667-69.
27. Bito H, Ikeda K. Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1996;82:173-6.
28. Frink EJ jr, Ghantous H, Malan T, et al. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 1992;74:231-35.
29. Mazze RI, Cousins MJ, Kosek JC. Dose-related methoxyflurane nephrotoxicity in rats: a biochemical and pathologic correlation. *Anesthesiology* 1972;36:571-87.
30. Ebert TJ, Frink EJ, 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;88:601-10.
31. Ebert TJ, Messana LD, Uhrich TD, et al. Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1998;86:662-67.
32. Kharasch ED, Thorning D, Garton K, et al. Role of renal cysteine conjugate β -lyase in the mechanism of compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology* 1997;86:160-71.
33. Eger EI II, Gong D, Koblin DD, et al. Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997;85:1154-63.
34. 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;86:1231-7.

35. Higuchi H, Sumita S, Wada H, et al. Effect of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1998;89:307-22.
36. Obata R, Bito H, Ohmura M, et al. The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2000;91:1262-68.
37. Krasch ED, Frink EJ, Artru A, et al. Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2001;93:1511-20.
38. Kharasch ED, Hoffman GM, Thorning D, et al. Role of renal cysteine conjugate β -lyase pathway in inhaled compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1624-33.
39. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI II, et al. Toxicity of compound A in rats: effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology* 1994;80:566-73.
40. Mazze RI, Friedman M, Herro D, et al. Renal toxicity of compound A plus sevoflurane compared with isoflurane in non-human primates. *Anesthesiology* 1998;89:A490.
41. Steffey EP, Laster MJ, Ionescu P, et al. Dehydration of baralyme increases compound A resulting from sevoflurane degradation in a standard anesthetic circuit used to anesthetize swine. *Anesth Analg* 1997;85:1382-86.
42. Ebert TJ, Arain SR. Renal responses to low-flow desflurane, sevoflurane, and propofol in patients. *Anesthesiology* 2000;93:1401-6.
43. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI II, et al. Toxicity of compound A in rats: effect of a 3-hour administration. *Anesthesiology* 1994;80:556-65.
44. Newman PJ, Quinn AC, Hall GM, et al. Circulating fluoride changes and hepatorenal function following sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 1994;49:936-39.
45. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, et al. Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 2000;91:206-12.
46. Bito H, Ikeda K. Plasma inorganic fluoride and intracircuit degradation product concentrations in long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:946-51.

47. Tanaka S, Tsuchida H, Sonoda H, et al. Effects of reduction of carrier gas flow rate on sevoflurane and isoflurane consumption and costs. *J Anesth* 1998;12:1-6.
48. Logan M, Farmer JG. Anaesthesia and the ozone layer. *Br J Anesth* 1989;63:645-47.



EK1: Çalışmaya alınan hasta ad-soyadı baş harfleri ve protokol numaraları

3 L\dk taze gaz akım grubu

ism	
soy(3)	protok(3)
Ş K	762219
F E	574159
N G	1287309
M Ş	1309268
A V	668553
Y O	1307269
F Ö	1290697
S H	1299489
C D	758060
H H	1305998
S T	1296711
M T	1285435
A T	1306769
D A	1347557
L G	1305701
A K	1295508
D Y	1279077
Ş A	1271195
H T	1318943
S K	1324034
G D	1251221
M Ö	778686
H Y	1320468
K E	1041564
Ö C	1266403
O T	1297253
İ C	1278125
A P	1312202
S K	1174811
N Y	1310670
F Y	1320146
H K	560882
S G	1299349
M B	1112837
E K	1320494
G E	1315923
Z D	1327742
N A	1311905
K A	1294056
M N	1015661
Ş K	1032196
İ V	1305723
E T	1294387
G A	1083042
İ B	1323368

6 L/dk taze akım grubu

isim	protok(6)
C U	1065447
AB	685559
SK	1310772
SÇ	1312056
İK	1255017
YS	1297081
İÇ	858587
RK	816544
MA	1291088
MA	1283534
GA	1272062
SK	1306768
NÇ	1297540
MA	1296621
FS	1290553
EG	450305
EA	570942
MÖ	1295581
YK	1223625
KY	1309824
DA	505817
İK	1186620
AD	1316936
KT	716719
EK	1164838
MD	1268244
SP	131045
FK	1163569
BK	1279481
BU	1308269
FA	1063938
HE	1309920
EŞ	1308120
MP	1167728
RU	1299521
ŞU	1323452
AE	1286333
NK	1254021
ZP	1299351
HY	1295314
YB	471559
ZD	624753
NE	1242951
MÇ	1307343
MK	1308737

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA
KAYSERİ

Dr. Recep Aksu'ya ait "İki Farklı Taze Gaz Akımı İçinde Uygulanan Sevofluran Anestezisinin Renal Ve Hepatik Fonksiyonlara Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 27.06.2005
İmza

Başkan Prof.Dr.Adem Boyacı.....İmza

Üye Prof. Dr.Aliye Esmaoğlu.....İmza

Üye Prof. Dr. Halit Madenoğlu.....İmza

Üye Prof. Dr. Elvan Tercan.....İmza

Üye Doç. Dr. Kudret Doğru.....İmza