

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

N-ASETİL SİSTEİN, SEVOFLURANIN BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNDE
OLUŞTURABİLECEĞİ DEĞİŞİKLİKLERİ ÖNLER Mİ?

DR. LOKMAN SOYORAL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. UĞUR GÖKTAŞ

Bu çalışma Yüzüncüyıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi

Koordinatörlüğü tarafından –TFU-132 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimimi en iyi şekilde alabilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, yetişmemde büyük katkısı ve emeği olan, her zaman hoşgörüsü ile sorunlarımızı çözümlleyen ve nihayetinde tezimin hazırlanmasında değerli katkılarıyla bana yol gösteren; değerli hocalarım Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. Başkanı Doç. Dr. İsmail KATI'ya, Yrd. Doç Dr. Uğur GÖKTAŞ' a, Yrd. Doç. Dr. Yasemin Işık'a ve Doç. Dr. Murat TEKİN'e,

Eğitimim boyunca her türlü güçlük ve güzelliği birlikte yaşadığımız her zaman güzel günler olarak hatırlayacağım asistanlık hayatımda birlikte çalıştığım anesteziideki tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarım sırasında, ilgi ve yardımlarıyla bana destek olan tüm cerrahi asistan arkadaşlarıma ve hocalarıma ve tezimin laboratuvar çalışmasında katkılarını esirgemeyen Doç.Dr. Haluk DÜLGER'e ve biyokimya çalışanlarına tez istatistiklerimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Sıddık KESKİN'e,

Berber hizmet verdiğimiz anestezi teknisyeni, teknikeri, hemşire ve cerrahi teknisyenlerine, yoğun bakım hemşirelerine, sağlık memurlarına ve personeline,

Bu günlere gelmemde her şeyimi onlara borçlu olduğum, varlıklarıyla bana destek veren, kendimi güvende hissettiğim babama, anneme ve kardeşlerime,

Her zaman yanımda olan ve bana destek veren, sevgili eşim Yasemin SOYORAL'a ve varlıklarıyla hayatıma anlam katan ve yaşama sevinci veren kızlarım Feyza Gül ve Meryem'e

Sevgi, teşekkür ve saygılarımla...

İÇİNDEKİLER.

I. ÖZET.....	5
II. SUMMARY.....	6
III. KISALTMALAR.....	7
IV. TABLOLAR.....	10
V. GRAFİKLER.....	11
VI. ŞEKİLLER.....	12
VII. GİRİŞ – AMAÇ.....	13
VIII. GENEL BİLGİLER.....	14
VIII. 1. GENEL ANESTEZİ.....	14
VIII. 2. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ.....	17
VIII. 3. SEVOFLURAN	19
VIII. 4. SEVOFLURANIN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ	23
VIII. 5. BÖBREK.....	27
VIII. 5. a. Anatomi ve Fizyoloji	27
VIII. 5. b. Glomerüler Filtrasyonun Kontrolü	28
VIII. 5. c. Renal Fonksiyonun Nörohümorale Regülasyonu.....	29
VIII. 5. d. Sevofluran ve Nefrotoksisite	30
VIII. 6. BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ.....	32
VIII. 6. a. β_2 - Mikro Globulin (β_2 - μ G)	32
VIII. 6. b. N-asetil- β -D Glukozaminidaz (NAG).....	33
VIII. 6. c. Gamma Glutamil Transferaz (GGT).....	33
VIII. 6. d. Alkalen Fosfataz (ALP).....	33
VIII. 6. e. Laktat Dehidrojenaz (LDH).....	34
VIII. 6. f. Mikroalbumin (MA).....	34
VIII. 6. g. Kan Üre Nitrojeni (BUN).....	35
VIII. 6. h. Kreatinin.....	36
VIII. 7. N-ASETİLSİSTEİN (NAC).....	36
VIII. 8. BİSPEKTRAL İNDEKS MÖNİTÖRÜZASYONU.....	38
IX. MATERYAL METOD.....	40

X. BULGULAR.....	42
XI. TARTIŞMA.....	60
XII. SONUÇ.....	67
XIII. KAYNAKLAR.....	68
XIV. ÖZGEÇMİŞ.....	76

I. ÖZET

Sevofluranın biyotransformasyonu sonucunda açığa çıkan inorganik flor ve Bileşen A sevofluranın böbrek fonksiyonları üzerindeki değişikliklerinden sorumlu tutulmaktadır. N-Asetilsistein'in birçok deneysel böbrek yetmezliği modeline karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir

Bu çalışma Sevofluran ile oluşan böbrek fonksiyonlarındaki olası değişikliklerin, N-Asetilsistein ile önlenip önlenemediğini araştırmak amacıyla yapıldı.

Sevoflurane ile genel anestezi sağlanan 20–60 yaşları arasında elektif cerrahi yapılan 60 hasta çalışmaya alındı. Olgular rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba anesteziye başlamadan yarım saat önce 20 mg/kg intravenöz N asetilsistein ve sevofluran, ikinci gruba ise aynı miktarda sevofluran verildi. Tüm hastalardan preoperatif dönemde bir kez, anestezi verildikten 24 saat sonra bir kez olmak üzere toplam iki kez kan ve idrar örnekleri alındı. Kanda BUN, üre, kreatinin, Na, K, GGT ve idrarda N-asetil- β -D glukozaminidaz, alkalen fosfataz, laktat dehidrojenaz, Beta 2 mikroglobulin, mikroalbumin ve protein bakıldı.

Kanda bakılan BUN, üre, kreatinin, potasyum değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Grup içi karşılaştırmada ise 24. saat BUN, üre, potasyum değeri her iki grupta da anlamlı artmıştı ($p<0.05$). İdrarda bakılan β_2 mikro globulin, NAG, mikroalbumin, protein değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Ancak grup içi karşılaştırmada bu parametrelerin 24. saat değerleri her iki grupta da anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$). Preoperatif plazma ve idrar kreatinin değerlerine göre 24. saatte kreatinin artışı her iki grupta da saptanmakla birlikte istatistiksel önem arzetmedi.

Sonuç olarak sevofluran anestezisi altında postoperatif böbrek fonksiyon testlerinin fizyolojik sınırlar içerisinde yükseldiği ve kullandığımız dozda NAC verilmesinin buna bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu konunun açıklığa kavuşması için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: N-Asetilsistein, Nefrotoksisite, Sevoflurane

II. SUMMARY

The biotransformation of sevoflurane that creates inorganic fluoride and compound-A which are responsible for the changes in renal function. N-acetylcysteine plays a protective role in several experimental models of renal failure.

In this study we investigate the sevoflurane- induced probably renal changes in structure can be prevented by N-acetylcysteine or not.

60 patients between 20-60 years old were studied under general anesthesia for elective surgery with sevoflurane induced. Patients were randomly divided into 2 groups. N-acetylcysteine (i.v. 20 mg/kg) was received to the first group thirty minutes before induction of anesthesia. Sevoflurane was used to the both groups as a anesthetic agent. In the preoperative period and twenty four hours after the anesthesia were taken the blood and urine samples. BUN, urea, creatinine, Na, K, GGT in the blood and N acetyl- β -D-glukozaminidase, ALP, LDH, β 2 microglobuline, microalbumine, protein in the urine were evaluated.

The blood BUN, urea, creatinin and K values were not significantly different in both groups. The comparison of twenty four hours of BUN, urea, K values was significantly increased in both groups. The examination of the β 2 microglobulin, NAG, microalbumin and protein in the urine was not significantly different between the groups, however in the comparison of the 24th hour's values that increased significantly in both groups. According to the preoperative plasma and urine creatinine values, the increase of twenty fourth hour creatinine values did not show statistical significance.

As a result, under the sevoflurane anesthesia, the post operative kidney function test results elevate in the physiological limits, and the usage of NAC dose which we gave to the patient, has no effect to these results. Further studies are needed to clarify this issue.

Keywords: N-Acetylcystein, Nephrotoxicity, Sevoflurane

III. KISALTMALAR

ADH: Antidiüretik hormon

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkaleen fosfataz

ANF: Atriyal natriüretik faktör

ASA: Amerikan Anesteziyoloji Derneği (American Society of Anesthesiologists)

AST: Aspartat aminotransferaz

Ba(OH)₂: Baryum hidroksit

BİS: Bispektral indeks

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BUN: Kan üre azotu (Blood urea nitrogen)

β₂μG: β₂-Mikro Globulin

Ca⁺⁺: Kalsiyum

Ca(OH)₂: Kalsiyum hidroksit

cm: Santimetre

cmH₂O: Santimetre su

CO₂: Karbondioksit

cyp: Sitokrom P450

Dk: Dakika

DKB: Diyastolik kan basıncı

E: Erkek

EEG: Elektroensefalogram

F⁻: Flor iyonu

F_A: Alveoler konsantrasyon

F_{AO}: End tidal anestezi konsantrasyonu

FiO₂: İnspire edilen oksijen yüzdesi

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

GFO: Glomerüler filtrasyon oranı

GGT: Gama glutamil transferaz

GİS: Gastrointestinal Sistem

Hb: Hemoglobin
HbO₂: Oksihemoglobin
Hct: Hematokrit
HFIP: Heksafloroisopropanol
İPPV: İntermittan pozitif basınçlı ventilasyon
iv: İntravenöz
K: Kadın
K⁺: Potasyum
KAH: Kalp atım hızı
kg: Kilogram
KİB: Kafa içi basınç
KK: Kreatinin klirensi
KKA: Karaciğer kan akımı
KKH: Koroner kalp hastalığı
L: Litre
LA: Lokal anestezipler
LDH: Laktat dehidrojenaz
Lp(a): Lipoprotein (a)
MAC: Minimum Alveoler Konsantrasyon
MDA: Malondialdehit
MFOS: Miks fonksiyonlu oksijenaz sistemi
Mg⁺⁺ : Magnezyum
mg: Miligram
μA: Mikroalbumin
mL: Mililitre
mmHg: Milimetre civa
Na⁺⁺: Sodyum
NAC: N- Asetilsistein
NaCl: Sodyum klorür
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-redükte form
NAG: N-asetil-β-D Glukozaminidaz
NaOH: Sodyum hidroksit

N₂O: Nitröz oksit = Azot Protoksit
OKB: Ortalama kan basıncı
Ort: Ortalama
O₂: Oksijen
PaCO₂: Parsiyel CO₂ basıncı
PAH: Para-Amino Hippurik Asit
PIFE: Penta flore isopropil fluoro metil eter
PMFE: Penta flore metoksi isopropil fluoro metil eter
PON 1: Paraoksonaz 1
PPM: Parts per million
RKA: Renal kan akımı
SD: Standart Deviasyon
SKB: Sistolik kan basıncı
SMO₂: Serebral metabolik oksijen
SOR: Serbest oksijen radikalleri
SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu
SSS: Santral sinir sistemi
SVO₂: Santral venöz oksijen
TİVA: Total intravenöz anestezi
VO₂: Oksijen Tüketimi

IV. TABLOLAR

- Tablo 1.** Üriner Albümin Atılım Kategorileri
- Tablo 2.** BİS Değerleri, Klinik Durum ve EEG Bulguları
- Tablo 3.** Olguların Demografik Verileri
- Tablo 4.** Grupların Sistolik Kan Basıncı Değerleri
- Tablo 5.** Grupların Diyastolik Kan Basıncı Değerleri
- Tablo 6.** Grupların Ortalama Kan Basıncı Değerleri
- Tablo 7.** Grupların Kalp Atım Hızı Değerleri
- Tablo 8.** Grupların Periferik Oksijen Saturasyonu Değerleri
- Tablo 9.** Grupların Bispektral İndeks Değerleri
- Tablo 10.** Grupların Kan Üre Azotu Değerleri
- Tablo 11.** Grupların Kan Üre Değerleri
- Tablo 12.** Grupların Kan Kreatinin Değerleri
- Tablo 13.** Grupların Kan Na⁺⁺ Değerleri
- Tablo 14.** Grupların Kan K⁺ Değerleri
- Tablo 15.** Grupların İdrarda Kreatinin Değerleri
- Tablo 16.** Grupların İdrarda LDH Değerleri
- Tablo 17.** Grupların İdrarda $\beta_2\mu\text{G}$ Değerleri
- Tablo 18.** Grupların İdrarda NAG Değerleri
- Tablo 19.** Grupların İdrarda Mikroalbumin Değerleri
- Tablo 20.** Grupların İdrarda Protein Değerleri

V. GRAFİKLER

- Grafik 1.** Sistolik Kan Basıncı Değerleri
- Grafik 2.** Diyastolik Kan Basıncı Değerleri
- Grafik 3.** Ortalama Kan Basıncı Değerleri
- Grafik 4.** Kalp atım hızı Değerleri
- Grafik 5.** Periferik Oksijen Saturasyonu Değerleri
- Grafik 6.** Bispektral İndeks Değerleri
- Grafik 7.** Kan Üre Azotu Değerleri
- Grafik 8.** Kan Üre Değerleri
- Grafik 9.** Grupların Kan Kreatinin Değerleri
- Grafik 10.** Grupların Kan Na⁺⁺ Değerleri
- Grafik 11.** Grupların Kan K⁺ Değerleri
- Grafik 12.** Grupların İdrarda Kreatinin Değerleri
- Grafik 13.** Grupların İdrarda LDH Değerleri
- Grafik 14.** Grupların İdrarda $\beta_2\mu\text{G}$ Değerleri
- Grafik 15.** Grupların İdrarda NAG Değerleri
- Grafik 16.** Grupların İdrarda Mikroalbumin Değerleri
- Grafik 17.** Grupların İdrarda Protein Değerleri

VI. ŞEKİLLER

Şekil 1: Propofol'un kimyasal yapısı

Şekil 2: Fentanil'in kimyasal yapısı

Şekil 3: Vekuronyum'un kimyasal yapısı

Şekil 4: Sevofluranın absorban ile etkileşimi

VII. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezi, vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmaksızın, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bu durum, genel anestezi etkili ilaçların SSS' de yaptığı, kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp, bazal gangliyonlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezler sırasını izleyen inisi bir depresyonun sonucudur. Bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanması yanında, kas gevşemesi de genel anestezi önemli bir komponenti olup üçü birlikte genel anestezi triadını oluşturmaktadır Genel anestezi günümüzde halen en çok tercih edilen ve uygulanan anestezi yöntemidir. Bu yöntem, intravenöz veya inhalasyon yolu ile uygulanabilmektedir (1).

Sevofluran hoş kokulu olması ve havayollarında iritan olmaması nedeniyle anestezi hem induksiyonunda hem de idamesinde kullanılabilirliği için özellikle pediatrik yaş grubunda tercih sebebi olmaktadır. Sevofluran 1990'da Japonya'da anestezi pratiğine girmiş ve günümüzde halen kullanılan bir inhalasyon anesteziğidir. Sevofluran'ın metabolizması ve sodalime ile etkileşimi sonucu açığa çıkan Compaund A ve flor, sevofluranın böbrek fonksiyonları üzerindeki değişikliklerinden sorumlu tutulmaktadır. Yapay kültür ortamlarında Compaund A'nın 2.7 µmol konsantrasyonun üzerinde sitotoksik olduğu gösterilmiştir. Compaund A karaciğer kaynaklı olarak glutatyon ile reaksiyona girerek Glutatyon S konjugatlarını oluşturur. Bu konjugatlar γ-glutamil transpeptidaz ile sistein S konjugatlara dönüştürülür. Gerek Compaund A ve gerekse diğer S konjugatlar renal nekroz, albuminüri, glikozüri ve enzimüriye sebep olurlar (2).

N-Asetilsistein mukolitik bir ilaç olarak 1960'lardan itibaren kullanılmaya başlandı. Daha sonraları N-Asetilsisteinin etkin bir antioksidan madde olduğu ve hücre içi sülfidrid birikimine sebep olup indirgenmiş glutatyonun öncü maddesi olarak rol oynadığı keşfedildi Halen yaygın olarak mukolitik ve parasetamol zehirlenmelerde antidot olarak kullanılmaktadır. N-Asetilsistein düşük moleküler ağırlıklı bileşik olup, glutatyon stoklarını yeniden doldurmakta, süperoksid-dismutaz aktivitesini arttırmakta ve otokatalitik lipid peroksidasyonunu engellemektedir (3).

Böbrek fonksiyonlarında Sevofluran ile oluşan olası değişikliklerin, N-Asetilsistein ile önlenip önlenemediğini araştıran çalışmalar literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışma

da; sevofluranın böbrek fonksiyonlarındaki olası değişikliklerinin N-Asetilsistein ile önlenip önlenemediğinin araştırılması amaçlandı.

VIII. GENEL BİLGİLER

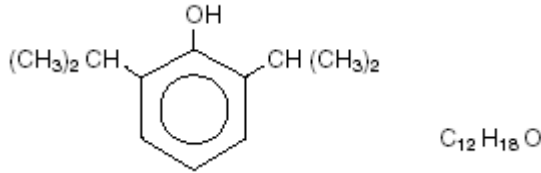
VIII. 1. Genel Anestezi:

Genel anestezi; vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bilinç kaybı ve refleks baskılanmanın yanında, kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponentidir (4,5,6). Anestezinin orijinal tanımı inhale edilen anestezi ajanlarının artan dozlarına verilen fizyolojik cevaplar temel alınarak yapılmıştır (7,8).

1987'de Prys-Roberts ağrısı, ağrılı uyarıların bilinçli olarak algılandığı durum olarak tanımlar ve anesteziyi hastaların böyle bir uyarıyı hissetmedikleri ve hatırlamadıkları durum olarak tabir etmiştir. 1993'te Kissin anestezi terimini daha farklı ele alarak anestezinin anksiyolizis, analjezi, hipnoz, kas gevşemesi, ağrılı uyarana karşı somatik ve otonomik cevapların kaybedilmesi gibi bölümlerden oluştuğunu belirtmiştir. Ayrıca yukarıda bileşenleri sayılan anestezinin tek bir anestezi ajanla elde edilmesine gerek olmadığını da eklemiştir (9,10).

Anestezinin başlangıç safhası olan indüksiyon, intravenöz ya da inhalasyon anestezi ile yapılabilir. İndüksiyondan sonra anestezinin devamı için günümüzde en yaygın uygulama oksijen/azotprotoksit veya oksijen/hava karışımına düşük yoğunlukta, etkin bir inhalasyon anestezi eklemektir. İnhalasyon anestezi yerine kuvvetli analjezikler veya diğer intravenöz anestezi ile kombinasyonlar da kullanılabilir (5).

Propofol:



Şekil 1: Propofol'un kimyasal yapısı (2,6 di izopropilfenol)

Propofol kimyasal olarak 2,6 di izopropilfenol, yani iki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur. Suda çözünmemekle birlikte; soya fasulyesi yağı,

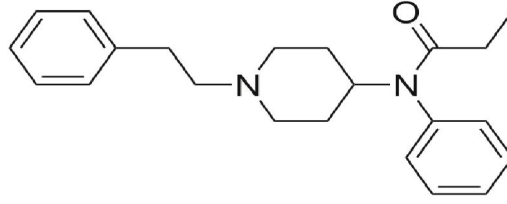
gliserol ve yumurta lesitini içeren su-yağ emülsiyonu şeklinde %1'lik ve %2'lik sulu çözeltileri mevcuttur. Bu formülasyon enjeksiyon sırasında ağrıya neden olur. Ağrı enjeksiyon öncesinde lidokain enjeksiyonu veya lidokainle propofolün karıştırılmasıyla (18 mL propofol ile 2 mL %1 lidokain) azaltılabilir (11).

Propofolün yağdaki yüksek çözünürlüğü hızlı etki başlangıcına neden olmaktadır. Plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. Çok kısa dağılım yarı ömrüne (2-8 dk) bağlı olarak tek bir bolus dozu takiben uyanma çok hızlıdır. Hepatik metabolizma ile santral kompartmanlardan hızla temizlenir. 8 saate kadar olan sürekli İV infüzyonlardan sonra bile derlenme ve uyanma 40 dk'nın altındadır. Bu özelliğinden dolayı gününbirlik anestezide iyi bir seçenektir. Propofolün inaktif metabolitleri başlıca idrarla atılmaktadır (12). Propofol; induksiyonda, anestezi devamında tek başına veya diğer ajanlarla birlikte, yoğun bakımda veya bölgesel anestezi sırasında sedasyon amacıyla kullanılmaktadır.

Premedikasyon yapılmamış erişkinde, induksiyon dozu 2-2.5 mg/kg olup, 55 yaş üzerinde ve kadınlarda doz gereksinimi giderek azalırken, çocuklarda biraz daha yüksek dozlarda vermek gerekir. Cerrahinin tipine ve birlikte kullanıldığı ilaçlara bağlı olmak üzere 3-15 mg/kg/saat hızda infüze edilebilir. İnfüzyonun hızı premedikasyona ve birlikte verildiği ilaca göre ayarlanır. TİVA için ilk 20-30 dk. 12 mg/kg/saat, ikinci 20-30 dk. 9 mg/kg/saat daha sonrası için de 6 mg/kg/saatlik bir infüzyon hızı önerilebilir. Propofol mikrolaringeal cerrahide, jet ventilasyonla birlikte çok iyi cerrahi koşullar sağlar. Bu sırada katekolamin salınımı ve hemodinamik yanıtları iyi bloke eder (11,12).

Kardiyovasküler sistemi deprese eder, kardiyak output ve sistemik vasküler direnç azalması ile kan basıncını düşürür. Buna santral yolla sempatik aktiviteyi azaltıcı ve vagal aktiviteyi arttırıcı etkisi sonucu gelişen kalp atım hızı sayısındaki hafif azalmanın katkısı olabilir. Sistolik ve diyastolik basınçlardaki düşme 1 dk. içerisinde belirginleşir, en az 5 dk sürer. Bu etki özellikle tekrarlanan dozlarından sonra ve yaşlı hastalarda belirgindir. Bu etki hipovolemik hastalarda daha belirginleşirken, sıvı dengesi yerinde olan ve sedasyon amacıyla düşük doz propofol kullanılan yoğun bakım hastalarında daha az görülmektedir (13). Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına karşı olumsuz bir etkisi görülmemiştir (1).

Fentanil:



Şekil 2: Fentanil'in kimyasal yapısı

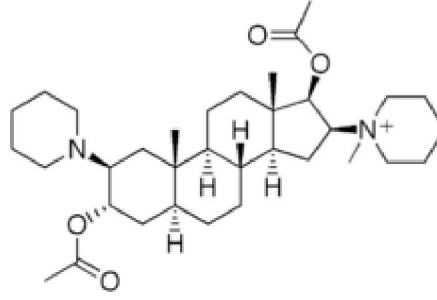
Oral yolla uygulanan fentanil transmukozal emilimi analjezi ve sedasyon oluşturmada etkili bir metoddur. Erişkinde (200-800 µg) ve çocuklarda (15-20 µg/kg) hızlı bir etki başlangıcı sağlar. Fentanilin düşük moleküler ağırlığı ve yağda yüksek çözünürlüğü, transdermal emilimini de sağlar (fentanil yaması). Yüksek oranda bulantı insidansı ve değişken kan düzeyleri, postoperatif ağrının giderilmesinde fentanil yamalarının kullanımını sınırlamaktadır. Fentanil büyük dozlarda (0.05-0.1mg/kg) yavaş olarak verildiğinde, derin analjezi ve bilinç kaybı meydana getirir. Etkisi bir dolaşım zamanında ortaya çıkar ve 30 dk. sürer. Tekrarlanan dozları, birikici etki ile uzun süreli sedasyon ve solunum depresyonu yapabilir (14).

Hemodinamik etkilerinin daha az olması nedeniyle anestezi amacı ile fentanil daha çok kullanılmaktadır. Özellikle kardiyak cerrahide, küçük dozlarda diğer inhalasyon anestezikleri ve kas gevşeticilerle kombine olarak sıklıkla kullanılmaktadır (14). Fentanil, laringoskopi ve entübasyonun neden olduğu hipertansiyon, taşikardi ve bazen aritmi şeklindeki hemodinamik yanıtın kontrolünde kullanılabilir. Aynı zamanda, anestezik dozlarda cerrahiye metabolik ve endokrin yanıtı önleyebilir. Fentanil intraoperatif anestezi amacıyla 2-150 µg/kg İV, postoperatif analjezi amacıyla 0.5-1.5 µg/kg İV kullanılmaktadır (15).

Yeterli ventilasyonu önleyebilecek şiddette göğüs duvarı rijiditesine yol açabilir. Bu santral etkili kas kontraksiyonu sıklıkla yüksek bolus dozlarından sonra görülebilir ve kas gevşeticiler yapılarak entübasyon gerekir (14,15).

Fentanil karaciğerde biyotransformasyona uğrar ve son ürünü inaktiftir. Ağrılı impulsların iletimi, fentanilin intratekal veya epidural uygulanmasıyla spinal kordun dorsal boynuzu seviyesinde kesilebilir (15). Böbrek fonksiyonlarına karşı olumsuz bir etkisi görülmemiştir (1).

Vekuronyum:



Şekil 3: Vekuronyum'un kimyasal yapısı

Histamin serbestleşmesine veya kardiyovasküler yan etkilere yol açmayan, aminosteroid yapılı, orta etki süreli bir nondepolarizan kas gevşeticidir. Pankuronyum molekülünün demetilasyonu sonucunda oluşan monokuartern bir amonyum bileşiğidir. Demetilasyon, molekülün asetilkolin benzeri özelliklerini azaltır, karaciğerde tutulumunu güçlendirirken yağda çözünürlüğünü artırır. Vekuronyum kendiliğinden deasetilasyona uğrar. Çıkan metabolitlerin en güçlüsü olan 3-OH vekuronyum % 60 aktiviteye sahiptir, uzayan paraliziye neden olabilir. Hızla karaciğer alınır, 1/3 kadarı değişmeden safra ile atılır, % 25'i idrarla değişmeden atılır. Böbrek yetmezliğinde etkisi değişmez veya çok hafif uzar (1). Kardiyovasküler sisteme yan etkilerinin olmaması ve orta etki süreli kas gevşeticiler grubuna girmesi, vekuronyumun kalp hastalığı olanlarda veya kısa süreli cerrahi girişimlerde kullanımını avantajlı kılar (16).

VIII. 2. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

İnhalasyon Ajanlarının Tarihçesi:

Bilinen ilk inhalasyon anesteziği olan 'diethyl 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 ajanı 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 ajanlarından biri olan kloroform; ilk defa 1847 yılında Holmes Coote tarafından kullanılmış olmakla beraber; klinik uygulamaya İskoç kadın hastalıkları ve doğum uzmanı Sir James Simpson tarafından konulmuştur. Joseph Priestly ise 1772'de nitroz oksidi (N₂O) 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 N₂O'nun etki gücünün zayıf olması klinik demonstrasyonlarının eterle

olandan daha az inandırıcı olmasına yol açmıştır. 1863'te Gardner Colton'un N₂O'nun anestezi etkisini ispat etmesine kadar N₂O popüler bir ajan olamamıştır. Daha sonra siklopropan 1929 yılında Lucas ve Henderson tarafından keşfedilmiş ve bundan sonraki 30 yıl içinde en çok kullanılan anesteziiklerden biri olmuştur. Ancak patlayıcı özelliği nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır (1,17).

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 tespit 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 anesteziiklerin çoğu da halojenli hidrokarbon ve eterdir (1,17).

Bilinen en potent inhalasyon anesteziği 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. Önceki inhalasyon ajanlarına göre izofluranın toksisitesi ve metabolizması en az olduğundan 1980'li yıllara damgasını vurmuştur. Ancak ideal bir anesteziik ajanı bulma yolundaki çalışmalar günümüzde de hız kaybetmeden sürmektedir. Bunlar arasında ilk kez 1990 yılında Japonya'da klinik kullanıma giren sevofluran ve 1992 yılında Amerika'da uygulamaya giren desfluran ile ilgili çalışmalar sayılabilir (17).

İnhalasyon Ajanlarının Özellikleri:

İnhalasyon anesteziiklerinin bir kısmı gaz halinde (N₂O, 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 (18,19).

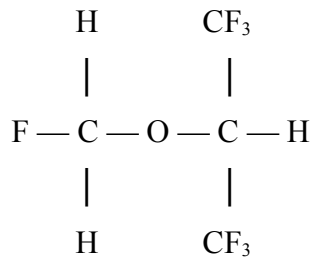
İdeal Bir İnhalasyon Ajanının Özellikleri:

1. Bileşik etkisiz olmalı, moleküler stabiliteye sahip olmalı, ışık, alkali ve soda limesde yıkılmamalı. Koruyucusuz kullanılabilmesi ve uzun raf ömrü olmalı.
2. Hava, oksijen ve N₂O ile karıştığında 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 olanak sağlar).
5. Yumuşak ve sakin bir indüksiyona olanak verecek şekilde hoş kokulu, 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. Santral sinir sistemi (SSS)'ne 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 kılmamalı.
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 (1,20,21).

VIII. 3. SEVOFLURAN

Sevofluran; metil isopropil eterin florlanmış türevi olan halojenlenmiş inhalasyon anesteziklerinden biridir (22). Moleküler formülü: C₄H₃F₇O

Açık kimyasal formülü:



Sevofluranın Gelişimi ve Tarihçesi:

1930'lu yıllarda, patlayıcı olmayan inhalasyon anesteziğinin geliştirilmesinden sonra, daha düşük kaynama noktasına sahip, daha az toksik etkili ve kimyasal olarak saf ve stabil inhalasyon anesteziği geliştirme yolundaki çabalar artmıştır (20).

1968 yılında, ilk kez Regan isimli farmakolog tarafından İlionis'teki Baxter-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 (21,22).

1981 yılında Holaday ve Smith ilk gönüllü insan çalışmalarını bildirerek, ilacın gelişimine tekrar ivme kazandırmışlardır (23). 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 (20,24).

Sevofluranın Fiziksel Özellikleri:

Sevofluran; renksiz, herhangi bir koruyucu kimyasal madde içermeyen, hoş kokulu bir sıvıdır. Molekül ağırlığı 200,05 daltondur. Sıvı dansitesi 1.505 g/ml'dir (22,26). Kaynama noktası; 1 atmosfer basınçta (760 mm.Hg'da) 58.5 °C'dir (22,25). Buhar basıncı 20 °C'de 157 mm.Hg, 25 °C'de 197 mm.Hg, 36 °C'de 317 mm.Hg'dir. Halotan, izofluran ve enflurana benzer, desflurandan daha düşüktür (22,23,25). Sevofluranın bu fiziksel özellikleri, desfluranın aksine geleneksel vaporizatör teknolojisinin kullanımına olanak vermektedir (24). Klinik kullanım konsantrasyonlarında patlayıcı olmayan sevofluranın % 10 oksijen varlığında ve bir enerji kaynağı varlığında minimum yanıcı konsantrasyonu % 7.5 ile % 11 arasındadır (22).

Kan/gaz erirlik katsayısı; 37 °C'de 0.686 +/- 2.047 olarak bulunmuştur (24). Sevofluranın düşük kan/gaz erirlik katsayısı, induksiyon sırasında alveoler anestezi konsantrasyonunun hızla arttırılmasına 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 (20,25,26).

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. Sevofluran kimyasal olarak stabildir ve oda ısısında 24 ay süreyle muhafaza edilebilir, çevreye ve ozon tabakasına zararlı olmadığı bilinmektedir (25).

Sevofluranın Potensi ve Minimum Alveoler Konsantrasyon (MAK) Değerleri:

Sevofluranın potensi, hemen hemen enfluranla eşdeğer, izofluran ve halotandan daha düşük, desflurandan ise daha potenttir. Sevofluranın MAK değeri, yaş ve azot protoksit varlığına göre değişmektedir (25). Erişkinler için MAK değeri; % 1.71 ile % 2.05 arasında değişmektedir. % 63.5 N₂O varlığında sevofluranın MAK değeri; 0.66 ± 0.06 olarak bulunmuştur. 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 (20).

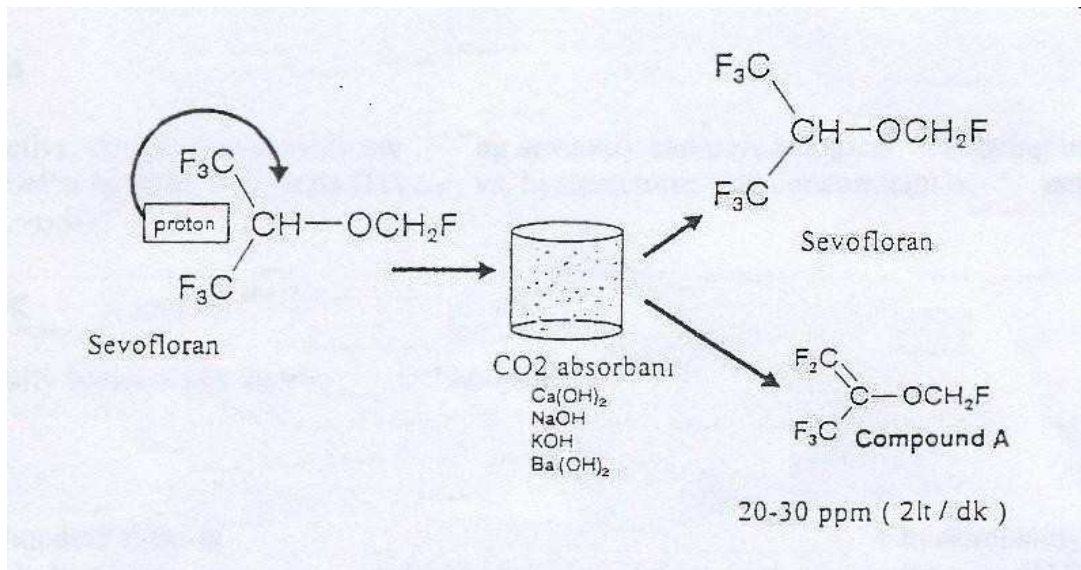
Sevofluranın Alınım ve Eliminasyonu:

Sevofluranın düşük kan/gaz erirliği; alveoler konsantrasyonun (FA), inspire edilen konsantrasyonuna hızlı bir şekilde eşitlenmesine olanak vererek, anestezi indüksiyonunun hızlı bir şekilde oluşmasını sağlar (20). Anestezik ajanın FA'sı, inspire edilen anestezi yoğunluğuna (FI) ulaşma oranı; kan/gaz erirliği düşük olan desfluran ve sevofluranda hızlı iken erirliği yüksek olan ajanlarda oldukça yavaştır. Anestezinin uygulama süresine bakıldığında 30 dakika sonra FA/FI oranı sevofluran için 0.85 olup, halotan ve izoflurandan yüksektir. İnhalasyon anesteziklerinin eliminasyonu, end tidal anestezik konsantrasyonunun (FAo) eliminasyon başlamasından önceki FA'ya oranı olarak tanımlanır ve FA/FAo oranındaki düşme hızı yani derlenme kandaki çözünürlüğü az olan sevofluranda, halotan ve izoflurandan daha hızlıdır (25).

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 (27,28).

Sevofluran, % 95-98 oranında pulmoner eliminasyona uğrayarak, vücutta % 2-5 oranında metabolize olmaktadır (20). 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). Sevofluran, karaciğerde bütün volatil anestetiklerin metabolizmasında rol oynayan sitokrom P-450'nin 2E1 izoformu aracılığıyla deflorinlenerek, heksafloroisopropanol (HFIP), karbondioksit (CO₂) ve floro-metil grubunun parçalanmasına bağlı olarak da inorganik flor açığa çıkartmaktadır (29,30).



Şekil 4: Sevofluranın absorban ile etkileşimi

Sevofluran metabolizması oldukça hızlı olup, anestezi başlangıcı ile birlikte plazmada HFIP ve inorganik flor saptanabilmektedir (31). HFIP; % 85 oranında glukronik asitle konjuge olarak, glukronik konjugatı şeklinde idrarla atılır (30,32). Bu reaksiyon volatil anestetiklerden sevoflurana özgü olup, Faz II reaksiyonuna ya da konjugasyona uğrayan tek volatil anestetik 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. 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 (31,33).

Sevofluran metabolizması sonucu oluşan inorganik flor, renal ve nonrenal klirens uğramaktadır. Renal klirens, gastrik pH'ya, sıvı veya gıdayla alınmış flor miktarına, idrar

akımı ve idrar pH'sına bağlıdır (30,32). İnorganik flor seviyesinin, anestezi sonlandırılmasından 2 saat sonra pik değere ulaştığı ve 48. saat sonunda kontrol değere döndüğü bildirilmektedir 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 (31,33).

Sitokrom P (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 (20,21). Sitokrom P450'yi indükledikleri bilinen fenobarbital ve fenitoinin sevofluran metabolizmasını çok az etkilediği bildirilmektedir (34,35).

Florlanma, volatil anesteziklerin stabilitesini artırmaktadır (1). Sevofluran güçlü asitlerin varlığında ve/veya ısının etkisiyle parçalanmaya uğramaz (24). Sevofluranın soda lime ve bara-lime ile doğrudan teması sonucunda bileşen A olarak bilinen penta fluoro isopropil fluoro metil eter (PIFE = $C_4H_2F_6O$) isimli bir olefin açığa çıkmaktadır(20,36). 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 alkalın hidrolizi sonucunda formaldehid meydana gelmekte ve Cannizzoro reaksiyonu geçirerek metanol oluşturulmaktadır. Metanol, bileşen A'ya eklenerek Bileşen B'yi (penta fluoro metoksi isopropil fluoro metil eter: PMFE= $C_5H_6F_6O$) oluşturur. Bileşen B, klinik olarak önemli bir sorun oluşturmamaktadır. İnsanlarda sevofluran anestezisinde bara-lime'lı CO₂ absorbanı kullanılan devrelerde bileşen A miktarı 10-25 ppm, soda-lime'lı 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 (37). Hayvan çalışmalarında bileşen A'nın toksik olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (20,38,39). 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 (38).

VIII. 4. SEVOFLURANIN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

Kardiyovasküler Sistem:

Sevofluran, diğ er volatil anestezi ajanlar gibi hem sistolik hem de diastolik kan basıncında doza bağımlı düşü ş e neden olmaktadır. Bu etkisiyle sistemik direnç te azalmaya neden olmaktadır (21,24). Pediyatrik yaş grubunda sevofluranın kan basıncına etkisi yaş ile ters orantılıdır. Sevofluran anestezi 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 (40).

Sistemik kan basıncındaki düşü ş e rağmen kalp atım hızında minimal değı ş iklik olması veya değı ş ikliğ in görülmüyor olması sevofluranın baroreseptör mekanizmayı bozduğ u anlamını taşımaktadır (25). Sevofluran, 1.2 MAK düzeyinde kardiyak debi ve atım volümünü değı ş tirmezken, 2.0 MAK düzeyinde atım volümünü ve kardiyak debiyi düşürür (21). Klinik olarak önemli dozlarda miyokardiyal kontraktiletiyi, kalsiyum salınımını bloke ederek deprese edebilmektedir (24). Sevofluran, miyokardi katekolaminlere karşı duyarlı hale getirmez ve ventriküler aritmi oluşturmaz. Bu özelliğ i nedeniyle feokromasitoma rezeksiyonunda tercih edilen bir ajandır (20,40).

Negatif inotropik etkisi ve koroner vasküler rezistansı düşürerek koroner kan akımını azaltıcı etkisi vardır. Koroner vazodilatatör etkisi izofluranın yarısı kadardır ve miyokardiyal iskemi varlığında koroner çalma sendromu oluşabileceğ i gösterilmiştir (40,41). Yapılan bir çalışmada sevofluranın QT intervalinde uzama meydana getirdiğ i ve uzun QT sendromlu hastalarda dikkatle kullanılması gerektiğ i gösterilmiştir (42).

Solunum Sistemi:

Diğ er bütün potent volatil anestezi ajanlar gibi sevofluran da doza bağımlı olarak solunumu deprese eder. Bu etkisini medüller respiratuvar nöronların depresyonu ile santral, diyafragmatik fonksiyon ve kontraktiletinin depresyonu ile de periferik yolla oluşturur. 1.1 MAK değ erinde solunumu depresan etkisi halotanla aynı iken 1.4 MAK'da halotandan daha fazladır ve 1.5-2.0 MAK değ erleri arasında apneye yol açabilir (21,25,40,41) .

Anestezi derinliğ i artırıldığında CO₂ parsiyel basıncı (PaCO₂) da artar, örnek olarak 1 MAK'da % 20 oranında PaCO₂ artışına neden olabilir. PaCO₂ 'deki artış ve hipoksemiye solunumsal yanıtı, subanestezi dozlarında bile azaltmakta ve CO₂ yanıt eğrisini de deprese etmektedir (40).

Sevofluran doz bağımlı olarak tidal volümde azalmaya neden olmaktadır. Dakika ventilasyon volümünü etkilemeksizin solunum sayısında artışa neden olur (23, 27, 42). Bronşiyal düz kasları gevşetir, bronkodilatasyona neden olur. Solunum yolu direncini ve doza bağımlı bronkospazmı azaltır (1,17,25,40). Keskin olmayan kokusuyla havayollarına irritan değildir, öksürük refleksine ve laringospazma neden olmamaktadır (20).

Sinir Sistemi:

Sevofluran, serebral metabolizma hızını azaltarak serebral metabolik oksijen (SMO_2) gereksinimini azaltır (40,41,43). 1.0-2.0 MAK değerleri arasında SMO_2 gereksinimini % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir (43,44). Serebral vasküler rezistansı, 0.5-2.0 MAK değerlerinde önemli oranda azaltır. 0.5-1 MAK değerlerinde global ve kortikal kan akımında önemli değişikliklere neden olmadığı gösterilmiştir. 2.0 MAK değerinde ise izoflurana benzer bir şekilde serebral kan akımını arttırdığı gösterilmiştir. Sevofluranın halotan ve izoflurandan daha az serebral venodilatatör olduğu da öne sürülmektedir (40). Serebral otonöregülasyon, sevofluran anestezisi altında sürdürülmekte ve $PaCO_2$ artışına, serebrovasküler yanıt alınabilmektedir. İskemik serebrovasküler hastalarda 0.88 MAK düzeyinde otonöregülasyonun sürmekte olduğu bildirilmiştir (17,40,41,44).

Sevofluran, doza bağımlı olarak intrakraniyal basıncı artırır (20, 43). Beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncında önemli artışlara neden olduğu gösterilmiştir ve ilginç olarak izofluran anestezisi altında hipokapni ile BOS basıncında 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 (41,43,44). Sevofluran ile EEG'de burst supresyonu, yüksek amplitüdü yavaş dalgalar ve 2.0 MAK üzerinde izoelektrik EEG aktivitesi gözlenmiştir (43).

Sevofluran ve N_2O ile çocuk indüksiyonunda miyoklonik nöbet ve geçici müsküler rijidite bildirilmiştir (45). 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 (1,17).

Nöromüsküler Sistem:

Sevofluran, özellikle pediatrik hastalarda yeterli seviyede kas gevşemesi oluşturur. Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize eder. Sevofluranın nondepolarizan kas gevşeticileri potansiyelize edici etkisi, kavşak sonu membranın desensitizasyonuna ve iskelet kan akımında değişikliğe bağlı olabilir (25). Sevofluran ile erişkin ve çocuklarda kas gevşetici kullanmaksızın trakeal entübasyon koşulları sağlanabilir (19).

Myastenia Gravis'li hastalarda nöromusküler kavşağı dramatik bir şekilde etkilediği gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında malign hipertermiyi indüklediği bildirilen sevofluranın, bugüne kadar 3 olguda malign hipertermi geliştirdiğine dair şüpheler bulunmaktadır (28).

Renal Sistem:

Sevofluranın biyotransformasyonu sonucunda açığa çıkan inorganik flor ve CO₂ absorbanları ile etkileşimi sonucunda oluşan Bileşen A'nın, insanlarda nefrotoksisiteye yol açtığı görülmemiştir (20,24,25). Sevofluranın düşük kan/gaz erirlik katsayısı ve hızlı eliminasyonu sonucunda inorganik florüre bağlı renal toksisite oluşturması beklenmemektedir (36). Nefrotoksisite eşiği, inorganik flor için 50 ppm olup, sevofluran anestezisi altındaki serum flor değeri 22 ppm olarak bulunmuştur (20,38). 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 (46).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda sevofluran kullanılması ile kreatinin seviyesi % 7 artarken, bu değer izofluran ve enflurandan daha düşük değerdir (20,25). Sağlıklı kişilerde renal klirenste ve serum kreatinininde değişikliğe yol açmamıştır. 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 değiştirmedeği gösterilmiştir (24).

Sevofluran sağlıklı gönüllülerde, uzamış uygulamalarda idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulmaya yol açmasına rağmen renal kan akımı korunmaktadır (20,25).

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 (24,25). 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 (20,31). Sevofluranla 1-1,7 MAK arasında, insanlarda hepatik fonksiyonlarda bozulma ve transaminazlarda önemli bir artış gözlenmemiştir (41). Kontrollü solunum altında, köpeklerde portal kan akımını azaltarak, hepatik vasküler direnci azalttığı gösterilmiştir (44). Ratlarda ise kontrollü solunum altında, hem portal kan akımı hem de hepatik arter akımını azalttığı gösterilmiştir. Spontan solunumda ise hepatik kan akımını arttırdığı ve karaciğer oksijenasyonunda bir bozukluğa neden olmadığı gösterilmiştir (24,40).

Tekrarlanan sevofluran uygulamaları ile karaciğer enzim düzeyleri ve karaciğerin histopatolojik değerlendirmesinde kalıcı değişiklikler oluşmadığı gösterilmiştir (47).

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 (48).

VIII. 5. BÖBREK

VIII. 5. 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 (1,17,25,49). 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 (17,38,40). Bir nefron Bowman kapsülü tarafından sarılan glomerüler bir kapiller ağ, bir proksimal tübül, bir Henle kulpu, bir distal tübül ve bir toplayıcı duktustan oluşur (49).

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) ile günde yaklaşık 180 L 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 Na^{++} yalnız % 1'i, 1-2 L'lik bir idrar volümü içinde atılır (1,40). 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 (50).

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 papiller 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 gradiyentin kurulması ve idamesi için esastır (1,40,50).

VIII. 5. b. Glomerüler Filtrasyonun Kontrolü:

Glomerüler filtrasyon oranı; glomerüler filtrasyon katsayısı, glomerüler membranın permeabilitesi ve yüzey alanı tarafından belirlenir. Filtrasyon basıncı; Bowman kapsülündeki dış 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 mezenseşimal hücrelerin

kontraksiyonu tarafından akut olarak azaltılabilir. Efferent arteriyoller dirençteki bir artışla glomerüler kapiller içindeki basınç yükselirken afferent arteriyoldeki bir artmış dirençle glomerüler kapiller içindeki basınçta bir azalma meydana gelecektir (1,40).

VIII. 5. c. Renal Fonksiyonun Nörohümorale Regülasyonu:

Renal damarlar T4-L1'den kaynaklanan postgangliyonik sempatik liflerden zengin olarak innerve olur. Sinir stimülasyonu renal kan akımının azalmasına sebep olan vazokonstriksiyonla sonuçlanır. Bu α -adeno reseptör mediatörlü cevap noradrenalin uygulanmasıyla sağlanabilir. İntrarenal β -adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler gösterilmiştir. β stimülasyonu, jukstaglomerüler aparattan sentezlenen ve sonunda da potent bir renal ve sistemik vazokonstriktör olan Anjiyotensin II'nin oluşmasına neden olan reninle ilişkilidir (50).

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 (25,50). Hem plazma osmolalitesindeki artış hem de intravasküler volümdeki azalma posterior hipofizden artmış ADH salınımına neden olur. ADH primer olarak toplayıcı tüplerde su permeabilitesini artırır (1,17,49).

Kardiyak atriyumdan salınan atriyal natriüretik faktör (ANF)'ün 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 (45,50).

Böbrekler; Prostaglandin E2, Prostasin ve Tromboksan A2'yi ihtiva eder. Bu prostanoidler bazal renal fonksiyonları etkilemediği, daha çok diğer hormonların renal etkilerini modüle ettiği görülmektedir (50).

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 fenomenin sorumlu olabilecek birkaç teori öne sürülmüştür:

- a. İntrarenal basınçtaki değişikliklerce regülasyonu.
- b. Vazoaktif metabolitlerce regülasyonu.
- c. 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 oligürük akut renal yetmezlik, kalan kan akımının kortikalden jukstaglomerüler nefronlara olan redistribüsyonu ile renal kan akımının büyük oranda azalmasıyla ilişkilidir (40,49,50).

VIII. 5. d. Sevofluran ve Nefrotoksisite:

Renal kan akımının kontrolü oldukça komplekstir ve intrinsik otoregülasyon kadar sinirsel ve humoral mekanizmalar da söz konusudur. Böbreğin 60-160 mmHg aralığındaki perfüzyon basıncı boyunca neredeyse sabit bir kan akımı sağlama kapasitesi yani otoregülasyonu, 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 otoregülasyonunun aktivasyonunu da içerir. Böylece korunmuş otoregülasyon kapasitesi inhalasyon anestezisi boyunca renal kan akımının korunması açısından özellikle önem arz etmektedir. İnhalasyon ajanları hemodinamik etkileri ile hipotansiyona yol açarlar. Bu etkiler intermitan pozitif basınçlı ventilasyon (İPPV) ile ve hipovolemi ile daha belirgin olur (17,49,50).

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 stabilleşir. 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 anesteziklerin stimüle ettiği katekolamin salınmasına bağlı vazokonstrüksiyon ve/veya hipotansiyon sonucu olabilir (17,49,50).

Halotan, enfluran ve izofluranda olduğu gibi propofol ve sevofluranın oluşturduğu hipotansiyonu regüle etmek için renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olduğu ve bu aktivasyonun hipotansiyon derecesine paralel artış gösterdiği sonucuna varılmıştır (51).

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 (27,43). Sevofluran hemodinamik parametreleri minimal etkiler ve renal kan akımını hafifçe düşürür (40,41).

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 anesteziklerinden hiçbiri bilinen direkt bir nefrotoksik etkiye sahip değildir (25,50). Doğrudan nefrotoksik etkileri olan florürün nefrotoksisite mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Flor iyonunun (F^-), magnezyum (Mg^{++}) ve Ca^{++} gibi katyonlara kuvvetli olarak bağlandığı bilinmektedir (flor iyonu elementlerin en elektronegatifidir).

Flor atomik ağırlığı en düşük olan halojendir ve kimyasal olarak çok aktif bir iyondur ve diğer elementlerle son derece stabil bağlar oluşturur (21). 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 (40). Toplayıcı tübüllerde vazopressinin etkilediği adenilat siklazı inhibe ederek bu hormona karşı direnç oluşturur. Tubulus epitelini zedeleyebilir. Böbrek medullasında vazodilatasyon sonucu kan geçişini artırarak orada interstisyel mesafedeki tuz konsantrasyonunun düşmesine yol açar. Böylece medullanın akıma karşı idrarı konsantre etme yeteneğini bozar. 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 (40,52,53)

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 ppm bir genişliğe sahip olduğu bulunmuştur. Bu da nefrotoksik eşiğin çok altındadır. Fakat bazı çalışmalarda 50 ppm'ün üzerinde bulunmuştur. Ancak bu durumlarda bile belirgin bir renal disfonksiyon görülemediği bildirilmiştir (54,55).

Sevofluran soda lime ile reaksiyona girerek nefrotoksik bir metabolit olan Bileşen A açığa çıkarır. Respiratuvar gaz ısısının artması da bileşiğin akümülyasyonunu artırır. Düşük akımlı anestezi, kuru baryum hidroksit absorbanlar, yüksek sevofluran konsantrasyonları toksik ürünü artırırlar. Bu yüzden taze gaz akımının 2 L/dk'dan az olmaması önerilir (1,53,54). 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 (46).

VIII. 6. 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 BUN'nun benzer ölçümlerinden daha anlamlıdır (1,17,50,54).

Kan üresi veya BUN; 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 (17,25).

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 (40,55).

VIII. 6. a. β_2 -Mikro Globulin (β_2 - μ G):

Düşük mol ağırlıklı, negatif yüklü bir protein olan β_2 - μ G, glomerül membranından hiçbir engelle karşılaşmadan filtrata geçer ve % 99.9'u proksimal tübülden geri emilir. Normal plazma düzeyi; 1.2-2 mg/L'dir. İdrarda normal değeri; < 300 μ g/L'dir. İdrarda artması proksimal tübül fonksiyonunun erken ve minimal hasarının bir göstergesidir (56,57,58).

VIII. 6. b. N-asetil- β -D Glukozaminidaz (NAG)

N-asetil- β -D glukozaminidaz (NAG; 2- Asetamidodeoksi- β -glucoside asetamido deoksiglukohidrolaz, EC 3.2.1.30) böbrek hastalıklarının ve hasarının ortaya çıkarılması amacıyla çok geniş kullanım alanına sahiptir. NAG yaklaşık olarak 130.000 dalton molekül ağırlığına sahip olup, idrara çıkan stabil bir glikolitik enzimdir. Özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda yüksek miktarda bulunur. Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle glomerülden filtre edilmez ve bu nedenle idrar konsantrasyonlarının artması proksimal tübül hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunu gösterir. Proksimal tübüllerde bulunan eksozitoz / endositoz transport sistemi, normal bireylerde lizozomal enzimlerin çok düşük miktarlarının atılımına neden olur. Endositoz / eksozitoz transport sistemi birbirine eşit ve zıt yönde gerçekleşen enerji bağımlı bir mekanizma aracılığıyla gerçekleşmektedir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak bu sistem kolaylıkla tahrip olabilir ve sonuç olarak lizozomal enzim olan NAG fazla miktarda idrarla dışarı atılır. Doku ve vücut sıvılarına özgü NAG izoenzimlerinin bulunması değişik hastalıklarda bu enzimin klinik kullanımının önemini daha da arttırmıştır (59,60).

VIII. 6. c. Gamma Glutamil Transferaz (GGT)

GGT, γ -glutamil grubunu bir peptid veya bu grubu taşıyan bir bileşikten bazı alıcılara aktarılmasını katalize eder. Böbrekte glutatyon sentezi GGT tarafından dengelendiği için brush-border'ın (fırçamsı kenar) kaybı glutatyon sentezinde azalmaya yol açar. İdrarda GGT, olasılıkla böbreklerden ve genitoüriner sistemden kaynaklanır. İdrarda artmış enzim aktivitesi, akut üreneral infeksiyonlarda ve renal doku hasarına yol

açan hastalıklarda görülür. Ancak, kronik renal hastalığı bulunan olgularda ve yaşlılarda idrar enzim düzeyi azalır (61).

VIII. 6. d. Alkalen fosfataz (ALP)

Normalde idrarda düzenli bir ALP aktivitesi mevcuttur. ALP, brush-border membranın iç kısmında yerleşmiş proksimal tübülüs enzimidir. İdrar ALP kaynakları böbrekler ve ince barsaklar olabilir ve pH 10 civarında optimum aktivite gösterir. İdrar ALP aktivitesi sabahları en düşük akşamları en yüksektir. Aktivitesi ölçülmeden önce dilüe edilmesi ve diyaliz ile inhibitörlerinin uzaklaştırılması önerilir (59,61).

VIII. 6. e. Laktat Dehidrojenaz (LDH)

L-laktatın pirüvata oksidasyonunu reversibl bir reaksiyonla katalize eden sitozolik bir enzimdir. Nefronun tüm bölümlerine yayılmış olarak bulunan bu enzim deneysel nefropatiler için de en hassas enzim olarak kabul edilir ve diğer enzimlerin yanında karşılaştırılmak amacı ile en çok çalışılmış enzimdir (62). Tübüler nekroz, idrar yolu enfeksiyonları, renal infarkt, hipertonic renal hasar, akut piyelonefrit, kistik böbrek, akut glomerülonefrit, renal lupus eritematozis gibi bir çok renal ve ürogenital hastalıkta, salisilat zehirlenmesinde, miyokard infarktüsünde, mesane, ürogenital sistem kanserlerinde, diabetik nefropatide artmış aktiviteleri uzun yıllar incelenmiştir (60).

VIII. 6. f. Mikroalbumin (MA)

Üriner protein atılımının çeşitli fraksiyonları renal fonksiyonu değerlendirmede yararlı göstergelerdir. Normalde idrarla atılan en büyük protein Tom Horsfall proteini olup, renal tubuler hücrelerinden orijin almaktadır. Düşük molekül ağırlıklı plazma proteinleri (insülin, parathormon, lizozim, B2 mikroglobulin, tripsinojen) kolayca glomerüler bazal memrandan filtre edilir ve tubuler hücrelerden reabsorbe edilirler (63). Bu proteinlerin üriner atılımının artışı tubuler hasar göstergesi olarak kabul edilmektedir. Öte yandan orta büyüklükteki (40-150 kDa) plazma proteinlerinin hemen tamamının ultrafiltrata geçişi engellenir. İdrarda bu proteinlerin gözlenmesi glomerüler bariyerdeki bozukluğun göstergesidir. Albümin, transferrin, IgG, seruloplazmin, α 1 asit glikoprotein ve HDL partikülleri bu grubun örnekleridir (64).

Albümin üriner anormal protein atılımının ana bileşenidir. Glomerüller tarafından filtre edilen az miktardaki albüminin % 97'ye yakın bir bölümü böbrekteki proksimal tubuluslarda seçici olmayan bir biçimde geri emilir. Bu geri emilim neredeyse maksimum kapasitede gerçekleştiği için, filtre edilen protein miktarındaki hafif bir artış idrarla atılan protein miktarında artışa neden olur.

Geri emilim işlemi filtre edilen protein miktarıyla orantılıdır; bu nedenle de filtre edilen protein miktarına bağlı olarak idrarla atılan albümin miktarı değişir. Mikroalbuminüri ilerledikçe atılan albümin oranı da artar. Dolayısıyla, klinik proteinüri bulunan hastalarda albüminin oranı idrardaki toplam proteinin yaklaşık % 50'sidir (65). İdrarla 24 saatte atılan albümin miktarının 30 mg kadar olması normal kabul edilir ve bu idrardaki toplam protein miktarının % 10'a varan bir bölümünü oluşturabilir.

Ulusal Böbrek Cemiyeti'ne göre mikroalbuminüri, 2-3 ay içerisinde birbirini takip eden 3 testten en az ikisinde 24 saatte toplanan idrarda 30-300 mg arasında albümin saptanması olarak tarif edilmektedir. Aynı zamanda herhangi bir zamanda ÜAA'nın 20-200 µg/dk ya da üriner albümin/kreatinin oranının (ÜA/KO) 2,5-25 mg/mmol olması da mikroalbuminüri olarak tanımlanmaktadır (66).

TABLO 1. Üriner Albümin Atılım (ÜAA) Kategorileri

		Spot idrar (mg/mmol)	24 saat idrar (mg/24 saat)	Belirli bir zamanda idrara (µg/dk)
Normal	Erkek	<2.5	<30	<20
	Kadın	<3.5	<30	<20
Mikroalbuminüri	Erkek	2.5-30	30-299	20-199
	Kadın	3.5-30	30-299	20-199
Klinik albüminüri		≥30	≥300	≥200

VIII. 6. g. Kan Üre Nitrojeni (BUN):

Aminoasitler amonyuma metabolize olurlar ve daha sonra karaciğerde üreye dönüşürler. Bu üretim protein alımı ve hepatik fonksiyona bağlıdır. Ürenin renal geçişinde glomerüler filtrasyon ve reabsorbsiyon vardır. Üre hafif difüzyonla hücrelerin zarlarını geçebilir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hafif azaldığında böbrekler ile suyun korunduğu durumda üre atılımı azalabilir. Bu durum hastanın prerenal azotemisi olduğunda açık olup kan üre nitrojen seviyesinin serum kreatininden daha yüksek olduğu durumda da görülür.

BUN/Kreatinin oranının normal değeri 10-15: 1 olup, artmış oran azalmış efektif dolaşım hacmini gösterir. Bu durumda artmış su ve üre geri emilimi görülür. Kreatinin böbreklerle tekrar geri emilmez. BUN renal disfonksiyonda basit bir takip aracı olup bu amaçla serum kreatinin konsantrasyonu da beraber kullanılır (67).

BUN anormal seviyeye ulaşmadan önce GFR % 75 azalır. Birçok böbrek dışı sebep BUN seviyesini değiştirebilir. Açlık ve karaciğer hastalıkları durumunda daha çok düşük değerler beklenirken yüksek protein alımı, gastrointestinal sistemde kan ve artmış katabolizmada BUN artışı gözlenebilir. Normal BUN değerleri 8-20 mg/dL'dir. BUN konsantrasyonundaki bozukluk GFH için çok önemli bir kriterdir. Ürenin büyük bir kısmı reabsorbe edilir ve yaklaşık idrar akım miktarı az iken filtre edilenin %60'ı, yüksek iken % 40'ı reabsorbe edilir. BUN konsantrasyonunun 50 mg/dL'nin üzerinde olması genellikle böbrek bozukluğu ile ilişkilidir (68).

VIII. 6. h. Kreatinin

Kreatinin, kaslardan gelen kreatin metabolizmasının bir ürünüdür. Bundan dolayı üretimi direkt olarak kas kitlesinin ağırlığına bağlıdır. Kreatinin böbrek hastalıklarının tespitinde standart laboratuvar testidir. Kreatinin primer olarak glomerüler filtrasyondan temizlenir. GFH azaldığında serum kreatinin konsantrasyonu artma gösterir . Serum kreatinini stabil renal fonksiyonlarda faydalı iken GFH'nin hızla değiştiği durumlarda güvenli değildir. Normal istirahat durumunda ortalama serum kreatinin konsantrasyonu erkeklerde 0.8-1.3 mg/dL, bayanlarda 0.6-1 mg/ dL' dir ve serum kreatinini yaşla birlikte artış gösterir Serum kreatinin konsantrasyonu formasyon hızına ve eliminasyon hızına bağlıdır (67,68). Kreatinin metabolizması direk olarak kas ağırlığı ile ilgili olup böylece fazla kas ağırlığına sahip olanda yüksek serum kreatinin konsantrasyonu bulunur. Egzersiz ile serum kreatinin konsantrasyonunda yaklaşık olarak % 10 artış görülür. Kaşektik

hastalardaki kas ağırlığı azaldığı için bu hastalarda 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 (< 1mg/dL). Diğer faktörlerde serum kreatinin konsantrasyonunu etkileyebilir. Etin pişimi sırasında kreatin kreatinine dönüşür. Bu hızlı bir şekilde emilir. Serum kreatinin seviyeleri et yedikten sonra iki saat içerisinde % 50 artarken 8-12 saat boyunca yüksek kalır (67).

VIII. 7. N-ASETİLSİSTEİN (NAC):

N-Asetilsistein mukolitik bir ilaç olarak 1960'lardan itibaren kullanılmaya başlandı. Daha sonraları N-Asetilsisteinin etkin bir antioksidan madde olduğu ve hücre içi sülfidrid birikimine sebep olup indirgenmiş glutatyonun öncü maddesi olarak rol oynadığı keşfedildi. Halen yaygın olarak mukolitik ve parasetamol zehirlenmelerde antidot olarak kullanılmaktadır. N-Asetilsistein düşük moleküler ağırlıklı bileşik olup glutatyon prekürsörüdür. Glutatyon stoklarını yeniden doldurmakta, süperoksid-dismutaz aktivitesini arttırmakta ve otokatalitik lipid peroksidasyonunu engellemektedir (3).

NAC, intrasellüler glutatyon (GSH) prekürsörüdür ve karaciğerde Glutatyon S-transferaz aktivitesini belirgin olarak artırır. Bu aktivite, ajanın anti-oksidan, antikarsinogenik ve anti-mutajenik etkilerinin temelidir. NAC'ın, bakteriyel test sistemleri üzerindeki antimutajenik etkisi gösterilmiştir (69). Bu ajanın mukolitik ve anti-oksidan etkileri uzun süredir bilinmektedir. Asetaminofen zehirlenmesi sonrası karaciğer hasarının ve radyografik kontrast maddelerin üriner sistem üzerindeki zararlı etkisinin önlenmesi amacıyla uzun süredir kullanılmaktadır (3,70). Yapılmış olan klinik çalışmalarda son derece güvenli bir ilaç olduğu gösterilmiştir (71). Non-enzimatik endojen antioksidanların en önemlilerinden biri GSH dir (72). NAC, Serbest Oksijen Radikalleri (SOR) tarafından oluşturulan doku hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu ve bu etkisini GSH düzeyini arttırarak, direkt scavenger (çöpçü) olarak etki göstererek veya stabil nitrozotil türevleri oluşturarak gerçekleştirdiği bildirilmektedir (73,74).

NAC'ın birçok deneysel böbrek yetmezliği modeline karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir. Bir tripeptid (γ -glutamil-sisteinil-glisin) olan GSH; hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin glutatyon peroksidaz etkisi ile indirgenmesinde ve ksenobiyotiklerin merkaptürat yolu ile detoksifikasyonunda yer almaktadır. Ayrıca, GSH direkt olarak

serbest sülfidril grubu aracılığıyla hidrojen peroksit, süperoksit, hidroksil ve alkoksil radikalleri ile etkileşime girebilmekte, böylece hücreyi oksidanların, elektrofilik maddelerin, serbest radikallerin hasarına karşı korumada önemli bir rol üstlenmektedir. Ayrıca doku için GSH konsantrasyonunun düştüğü durumlarda glikolitik enzim olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin ve doku ATP içeriğinin azaldığı gösterilmiş ve GSH'un hücrel enerji durumunu etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Hipoksik koşullarda kan ve doku GSH düzeylerinin azaldığı, lipid peroksidasyon ürünlerinin ise arttığı bildirilmektedir (75).

Tiol grubu içeren bir antioksidan ajan olarak, bronkopulmoner hastalıklar, kistik fibrozis ve cerrahi sonrası gelişen pulmoner komplikasyonların tedavisinde mukolitik ajan olarak kullanılmaktadır. Etkisini, üzerindeki sülfidril grupları ile mukoproteinlerde bulunan disülfid bağlarını açarak mukoid viskoziteyi azaltmak şeklinde gösterir. Toksikite durumunda hemodiyaliz ve hemofiltrasyon ile vücuttan uzaklaştırılabilir (76). NAC ayrıca birçok gen ekspresyonunu regüle ederek c-Jun N-terminal kinaz, p38 mitogen-activated protein (MAP) kinaz, redoks duyarlı aktivasyon protein-1 ve nuklear factor-kappa B (NF-kappaB) transkripsiyon faktör aktivitelerini inhibe eder. Nonspesifik bir etkinliğe sahip olmasına karşın, DNA'yı modifiye etmesi nedeni ile endotel disfonksiyonunu, inflamatuvar olaylar, fibrozis gelişimi, kıkırdak doku erozyonu, asetaminofen zehirlenmesi gibi olaylarda tedavi edici etkisi vardır (77).

VIII. 8. BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)

BİS elektroensefalografi (EEG) sinyalinin bileşenleri arasında akut faz çiftleşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir. Nörolojik hastalıklar, serebral iskemi ve anestetik etkinliğin izlenmesi gibi çeşitli durumlarda EEG'yi basit ve güvenilir bir şekilde değerlendirmek amacıyla harcanan çabalar sonucunda bulunmuştur (78). Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile, BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. 100 değeri uyanıklık durumunu, 80 hafif sedasyonu, 60 orta hipnotik seviyeyi, 40 ise derin hipnotik seviyeyi yansıtmaktadır (79)

Tablo 2. BİS Değerleri, Klinik Durum ve EEG Bulguları

BİS	Klinik Durum	EEG Bulgusu
80 – 100	Uyanık, sözel uyarıya uygun yanıt veriyor	Normal uyanık

70 – 80	Yüksek sesli sözel ve sınırlı dokunma uyarısına yanıt	Senkronize, yüksek frekanslı aktivite
60 – 70	Yüksek sesli sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt	Beta artımı
40 – 60	Derin sedasyon, sözel uyarıya yanıt yok, hatırlama riski düşük	Normalize düşük frekanslı aktivite
< 40	Derin hipnotik durum, uyarıya yanıt verilebilir, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Suprese aktivite oranında artma
< 20	Solunum rezervi sınırlı, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Supresyonda artma
0	Uyarıya yanıt yok	İzoelektrik, total supresyon Tiyopental,

BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, bu değer 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir. Bu bilgiler, ortalama her 2-5 saniye arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS indeksindeki gereksiz dalgalanmalar önlenmektedir. Aynı zamanda hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda da BİS indeks değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir (80).

BİS 1985’den bu yana geliştirilmekte olup; ticari olarak elde edilebilir versiyonu, 1996’da “Food and Drug Administration” (FDA) tarafından onaylanmıştır (81).

Genel anestezi sırasında, BİS indeksinin kullanımı aşağıda belirtilen kazançları sağlayabilir:

- 1-Uyanma “Awareness” riskinin azalması.
- 2-Kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin azalması.
- 3-Daha iyi derlenme, derlenme süresinin kısalması.
- 4-Anestezik ilaçların daha mantıklı seçilmesi

IX. MATERYAL METOD

Yüzüncüyıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Koordinatörlüğü tarafından TFU-132 numaralı proje olarak desteklenen bu çalışma, Yüzüncüyıl Üniversitesi Etik Kurulunun ve hastaların izni alındıktan sonra, Ameliyathanede yapıldı.

Sevoflurane ile genel anestezi sağlanan 20–60 yaşları arasında elektif cerrahi yapılan, her bir gruptan 15 bayan ve 15 erkek hasta olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Herhangi bir kalp rahatsızlığı bulunanlar, hipertansiyon, guatr öyküsü olanlar, son 6 ay içerisinde operasyon geçirmiş olan hastalar, mevcut veya geçirilmiş böbrek ve/veya karaciğer hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların 40'ı timpanoplasti, 10'u rinoplasti, 10'u MNG vakası idi, hastalara premedikasyon uygulanmadı.

Operasyon masasına alınan hastaların intravenöz (iv) damar yolu 22 G branül ile açıldı ve % 0.9 sodyum klorür (NaCl) infüzyonuna, 5-10 ml/kg/st başlandı. Rutin anestezi monitörizasyonu (elektrokardiyogram, pulse oksimetre, non invaziv tansiyon arteriyel) ve BİS monitörizasyonu yapılarak rutin anestezi indüksiyonu 2 µgr/kg fentanil, 2 mg/kg propofol, 0.1 mg/kg vekuronyum ile sağlandı. Yeterli kas gevşemesi varlığını takiben orotrakeal entübasyon yapıldı ve hastalar anestezi cihazı ile tidal volüm 8 mL/kg ve frekans 12/dak olacak şekilde 4-6 L/dk taze gaz akımı ile ventile edildi. Anestezi idamesi % 1–2 sevofluran (Bispekteral indeks değeri %40–60 olacak şekilde), % 60 N₂O, 45 dakikada bir 0,7 µgr/kg fentanil ve 0,03 mg /kg veküronyum ile sağlandı.

Olgular rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba anesteziye başlamadan yarım saat önce 20 mg/kg intravenöz N asetilsistein ve sevofluran (çalışma grubu- Grup 1), ikinci gruba ise aynı miktarda sevofluran (kontrol grubu- Grup 2) verildi. Tüm hastalardan preoperatif dönemde bir kez, anestezi verildikten 24 saat sonra bir kez olmak üzere toplam iki kez kan ve idrar örnekleri alındı. Biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek, ayrılan serumlar ve idrar örnekleri -20 °C'de saklandı. Alınan örneklerden, kanda BUN, üre, kreatinin, Na, K, GGT ve idrarda N-asetil-β-D glukozaminidaz (NAG), alkalin fosfataz (ALP), laktat dehidrojenaz (LDH), Beta 2 mikroglobulin (β₂-µG), mikroalbumin ve protein bakıldı.

İdrar β₂-µG düzeyleri Immulite 2000 (USA) analizörü ile kemilüminesans yöntemiyle ticari kitler kullanılarak, NAG ise manuel çalışıldı ve idrar kreatin değerine

oranlanarak hesaplandı. Na, K, GGT, BUN, üre ve kreatinin düzeyleri Roshe Cobalt İntegra 800 Modüler PP oto analizör marka klinik kimya otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

İstatiksel analiz:

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler için ilaçlar ve ölçüm zamanları arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla iki faktörlü ve faktörlerden biri tekrarlanan ölçümlü varyans analizi yapıldı. Yapılan varyans analizini takiben, farklı ölçüm zamanlarını belirlemek amacıyla Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Hesaplamalarda $p < 0.05$ değeri istatistik anlamlılık düzeyi olarak alındı.

X. BULGULAR

Demografik veriler açısından (Tablo 3) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 3. Olguların Demografik Verileri (Ort \pm SD)

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Yaş (Yıl)	36.7 \pm 13.42	33.4 \pm 10.36
Cinsiyet E/K	15/15	15/15
ASA I/II	13/17	12/18

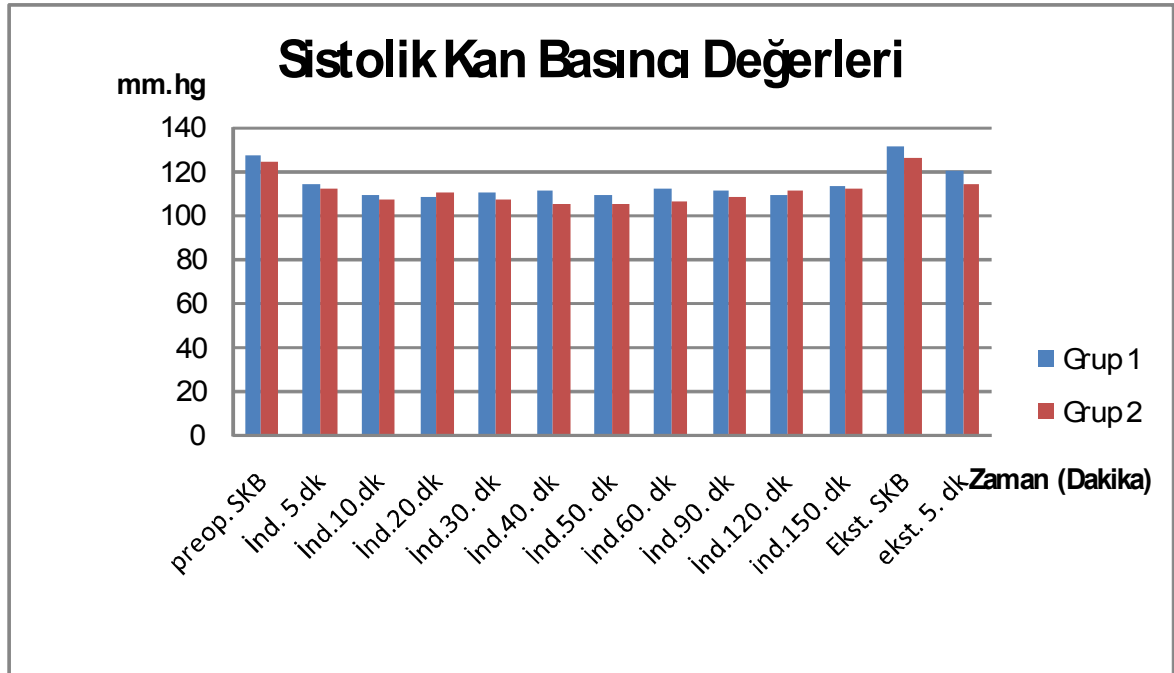
Sistolik Kan Basıncı Değerleri

Gruplararası karşılaştırmada SKB değerleri açısından (Tablo 4, Grafik 1) anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmalarda ise her iki grupta da preoperatif değerlere göre ekstübasyon değerleri hariç diğer ölçüm zamanlarında fizyolojik sınırlar içinde anlamlı düşme saptandı ($p<0.05$).

Tablo 4. Grupların Sistolik Kan Basıncı Değerleri (Ort \pm SD)

Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
preoperatif	127.47 \pm 11.31	123.80 \pm 25.63
İnd. 5.dk	Δ 114.30 \pm 13.29	#112.23 \pm 14.29
İnd.10.dk	Δ 109.53 \pm 11.43	#106.73 \pm 12.79
İnd.20.dk	Δ 108.83 \pm 14.01	#109.80 \pm 10.81
İnd.30. dk	Δ 110.23 \pm 13.44	#106.83 \pm 14.79
İnd.40. dk	Δ 109.77 \pm 11.92	#104.90 \pm 15.06
İnd.50. dk	Δ 108.77 \pm 11.17	#104.77 \pm 10.86
İnd.60. dk	Δ 111.47 \pm 12.33	#105.97 \pm 10.09
İnd.90. dk	Δ 110.50 \pm 12.89	#107.50 \pm 11.14
İnd.120. dk	Δ 109.00 \pm 10.06	#110.50 \pm 10.37
ind.150. dk	Δ 113.37 \pm 9.18	#112.13 \pm 10.46
Ekstübasyon	130.93 \pm 10.03	125.77 \pm 9.75
ekst. 5. dk	119.97 \pm 10.53	113.93 \pm 11.12

Preop.: Preoperatif, ind.: İndüksiyon, Ekst.: Ekstübasyon,
 Δ ; Grup 1 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$ #; Grup 2 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$



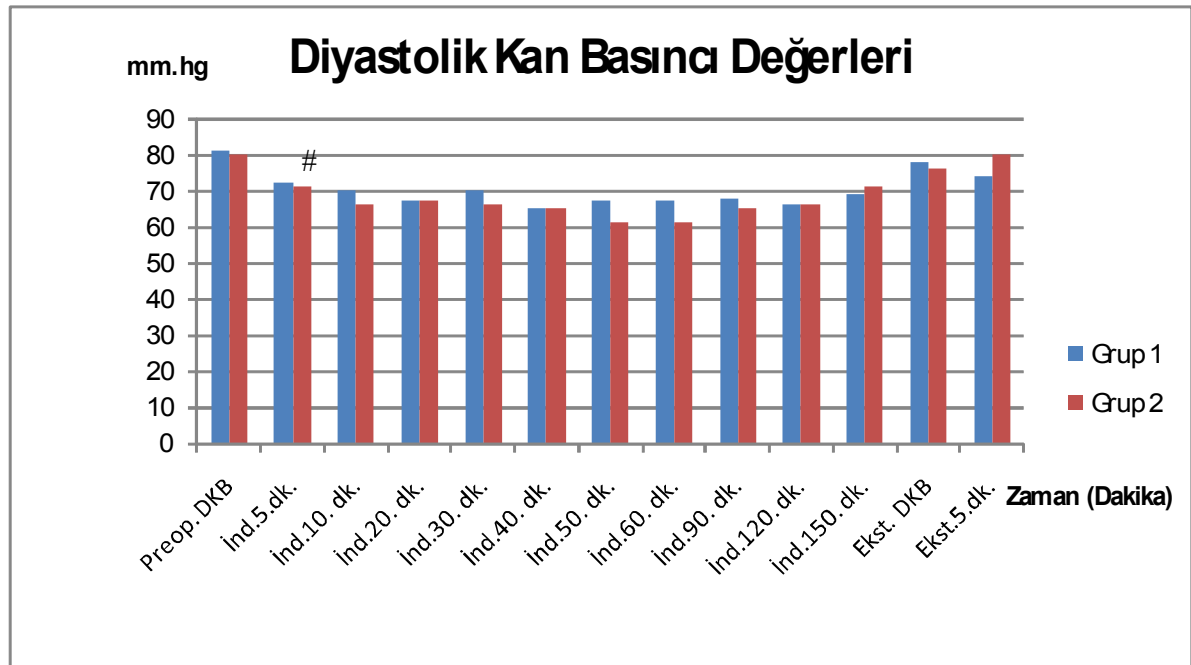
Grafik 1. Sistolik Kan Basıncı Değerleri
Diyastolik Kan Basıncı Değerleri

DKB değerleri açısından (Tablo 5, Grafik 2) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada ise her iki grupta da preoperatif değerlere göre ekstübasyon değerleri hariç diğer ölçüm zamanlarında normal sınırlar içinde anlamlı düşme saptandı ($p<0.05$).

Tablo 5. Grupların Diyastolik Kan Basıncı Değerleri (Ort \pm SD)

Diyastolik Kan Basıncı(mmHg)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif	80.73 \pm 13.64	79.57 \pm 11.49
İnd.5.dk.	Δ 72.30 \pm 12.24	#70.53 \pm 13.37
İnd.10. dk.	Δ 69.80 \pm 13.57	#66.43 \pm 12.57
İnd.20. dk.	Δ 67.00 \pm 11.26	#67.17 \pm 10.87
İnd.30. dk.	Δ 69.63 \pm 10.89	#66.33 \pm 12.17
İnd.40. dk.	Δ 65.37 \pm 10.09	#64.97 \pm 13.84
İnd.50. dk.	Δ 66.67 \pm 11.20	#61.33 \pm 13.19
İnd.60. dk.	Δ 67.67 \pm 9.93	#61.30 \pm 12.61
İnd.90. dk.	Δ 67.67 \pm 10.96	#65.47 \pm 12.47
İnd.120. dk.	Δ 66.33 \pm 10.67	#65.83 \pm 11.66
İnd.150. dk.	Δ 68.97 \pm 8.96	#70.43 \pm 15.78
Ekstübasyon	77.50 \pm 11.71	76.17 \pm 12.64
Ekst.5.dk.	74.30 \pm 11.10	79.67 \pm 12.65

Preop.: Preoperatif, İnd.: İndüksiyon, Ekst.: Ekstübasyon
 Δ ; Grup 1 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$ #; Grup 2 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$



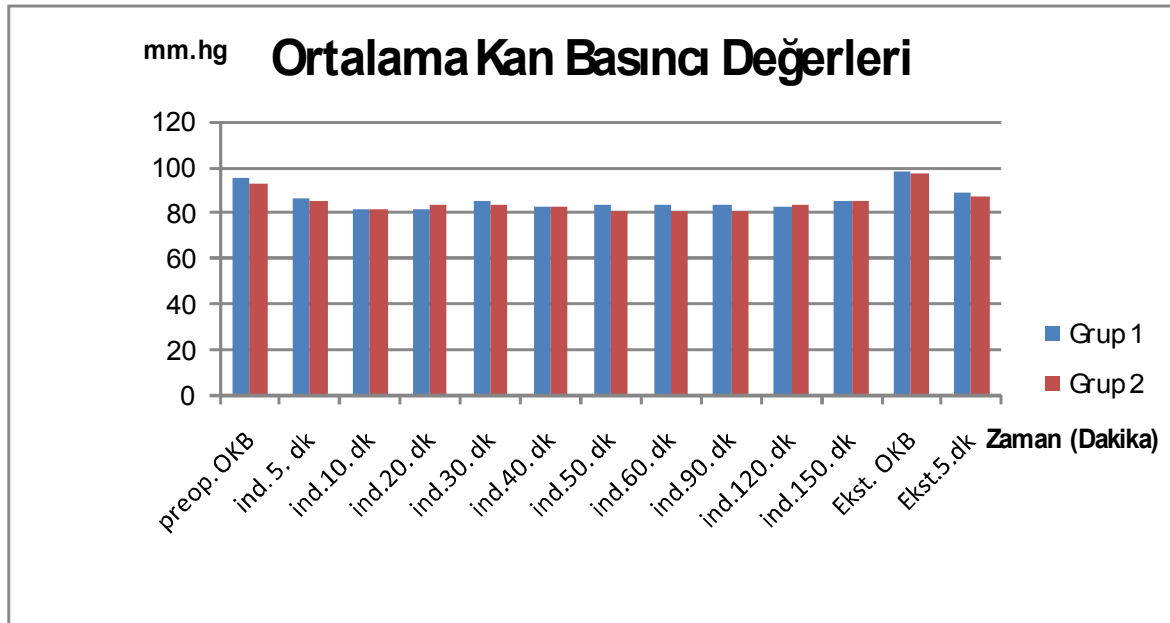
Grafik 2. Diyastolik Kan Basıncı Değerleri Ortalama Kan Basıncı Değerleri

OKB değerleri açısından (Tablo 6, Grafik 3) gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmalarda ise her iki grupta da preoperatif değerlere göre ekstübasyon değerleri hariç diğer ölçüm zamanlarında fizyolojik sınırlar içinde anlamlı düşme saptandı ($p<0.05$).

Tablo 6. Grupların Ortalama Kan Basıncı Değerleri (Ort \pm SD)

Ortalama Kan Basıncı(mmHg)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
preoperatif	95.43 \pm 13.52	93.27 \pm 13.33
ind. 5. dk	Δ 85.73 \pm 11.88	#85.33 \pm 10.00
ind.10. dk	Δ 82.00 \pm 9.45	#81.43 \pm 13.16
ind.20. dk	Δ 81.50 \pm 10.17	#84.03 \pm 11.00
ind.30. dk	Δ 84.47 \pm 11.00	#84.33 \pm 12.50
ind.40. dk	Δ 83.33 \pm 10.24	#83.13 \pm 12.77
ind.50. dk	Δ 83.80 \pm 8.86	#81.27 \pm 10.46
ind.60. dk	Δ 83.97 \pm 11.59	#81.03 \pm 8.96
ind.90. dk	Δ 84.43 \pm 10.73	#81.13 \pm 9.34
ind.120. dk	Δ 82.80 \pm 11.62	#84.00 \pm 10.80
ind.150. dk	Δ 84.85 \pm 8.93	#84.50 \pm 9.97
Ekstübasyon	97.83 \pm 10.00	97.03 \pm 7.23
Ekst.5.dk	89.20 \pm 9.94	86.97 \pm 9.23

Preop.: Preoperatif, ind.: İndüksiyon, Ekst.: Ekstübasyon,
 Δ ; Grup 1 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$ #; Grup 2 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$



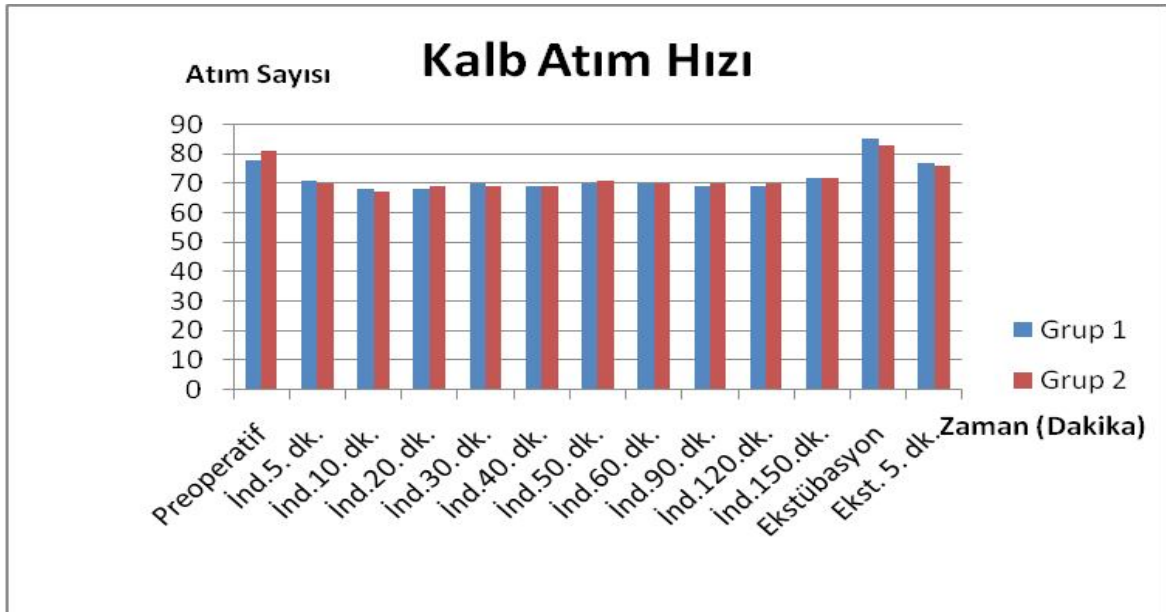
Grafik 3. Ortalama Kan Basıncı Kalp Atım Hızı Değerleri

Kalp atım hızı değerleri açısından (Tablo 7, Grafik 4) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Kalp atım hızı değerleri açısından her iki grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında preoperatif ölçülen değere göre ekstübasyon değerleri hariç diğer ölçülen zamanlarda fizyolojik sınırlar içinde anlamlı derecede azalma saptandı ($p<0.05$).

Tablo 7. Grupların Kalp Atım Hızı Değerleri (Ort \pm SD)

Kalp Atım Hızı (Atım/dk)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif	78.73 \pm 10.63	81.77 \pm 14.30
İnd.5. dk.	Δ 70.97 \pm 8.84	# 70.07 \pm 9.94
İnd.10. dk.	Δ 68.70 \pm 8.15	#67.03 \pm 9.97
İnd.20. dk.	Δ 68.47 \pm 8.41	#69.53 \pm 9.29
İnd.30. dk.	Δ 70.37 \pm 10.42	#68.90 \pm 10.67
İnd.40. dk.	Δ 69.47 \pm 10.81	#68.50 \pm 10.71
İnd.50. dk.	Δ 70.73 \pm 8.28	#71.00 \pm 10.24
İnd.60. dk.	Δ 70.40 \pm 8.47	#69.63 \pm 8.58
İnd.90. dk.	Δ 68.70 \pm 9.06	#69.80 \pm 6.94
İnd.120.dk.	Δ 69.17 \pm 7.60	#70.70 \pm 8.62
İnd.150.dk.	Δ 71.73 \pm 6.56	#71.53 \pm 9.08
Ekstübasyon	85.20 \pm 7.06	83.60 \pm 6.71
Ekst. 5. dk.	76.97 \pm 5.76	75.77 \pm 7.83

Preop.: Preoperatif, İnd.: İndüksiyon, Ekst.: Ekstübasyon, KAH:Kalp atım hızı
 Δ ; Grup 1 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$ #; Grup 2 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$



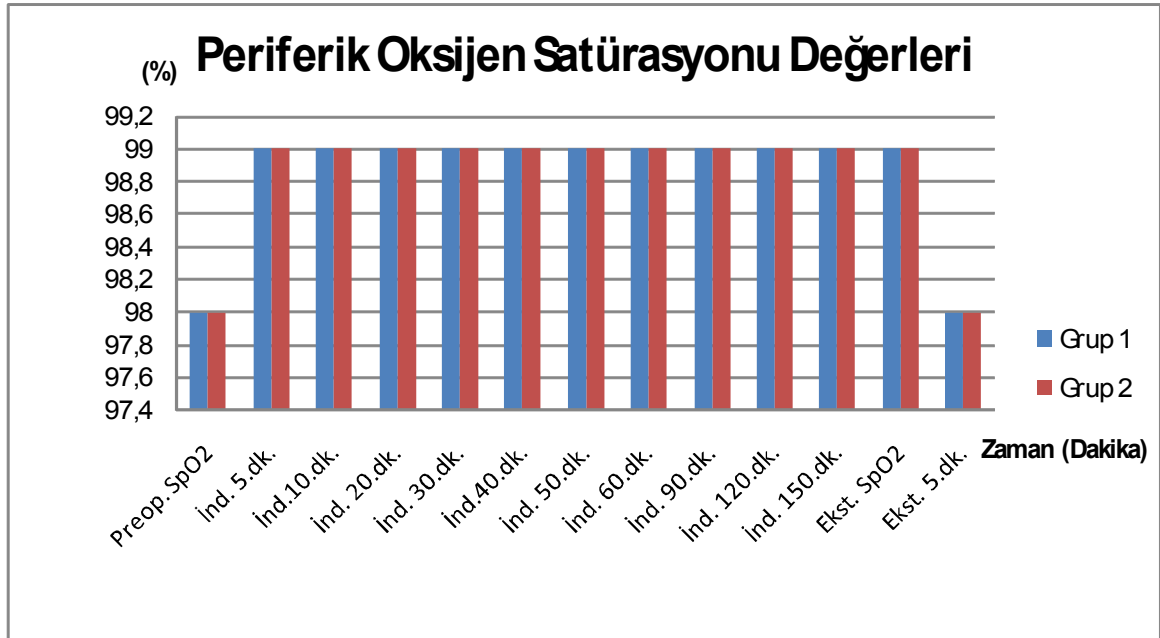
Grafik 4. Kalp atım hızı Değerleri
Periferik Oksijen Saturasyonu Değerleri

SpO₂ değerleri açısından (Tablo 8, Grafik 5) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Entübasyon sonrası SpO₂ değerleri iki grupta da fizyolojik sınırlar içinde artmıştı.

Tablo 8. Grupların Periferik Oksijen Saturasyonu (SpO₂) Değerleri (Ort ± SD)

Periferik Oksijen Saturasyonu (%)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif	96,50 ± 1,61	97,53 ± 1,07
İnd. 5.dk.	98,17 ± 0,95	98,63 ± 0,63
İnd.10.dk.	98,70 ± 0,65	98,97 ± 0,18
İnd. 20.dk.	98,55 ± 0,91	99,00 ± 0,01
İnd. 30.dk.	98,77 ± 0,68	99,00 ± 0,02
İnd.40.dk.	98,73 ± 0,78	99,00 ± 0,01
İnd. 50.dk.	98,70 ± 0,84	99,00 ± 0,02
İnd. 60.dk.	98,73 ± 0,78	99,00 ± 0,01
İnd. 90.dk.	98,67 ± 0,61	99,00 ± 0,02
İnd. 120.dk.	98,67 ± 0,76	99,00 ± 0,01
İnd. 150.dk.	98,70 ± 0,70	99,03 ± 0,11
Ekstübasyon	97,60 ± 1,19	99,00 ± 0,01
Ekst. 5.dk.	97,90 ± 1,09	98,40 ± 0,81

Preop: Preoperatif, ind: İndüksiyon, Ekst: Ekstübasyon,
 Δ; Grup 1 grup içi karşılaştırmada p<0.05 #; Grup 2 grup içi karşılaştırmada p<0.05



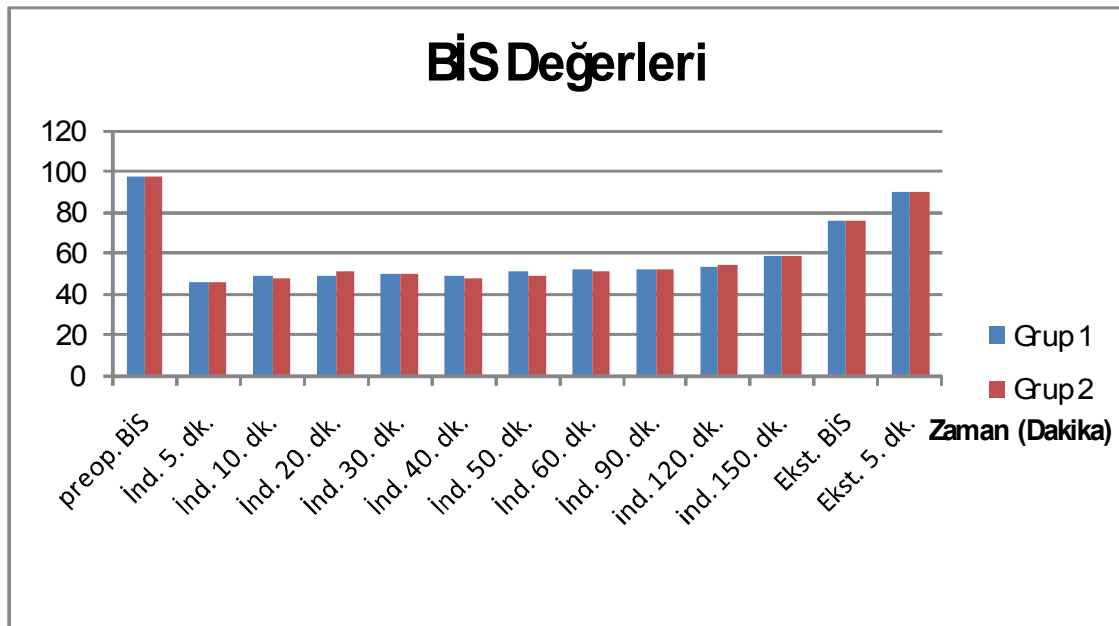
Grafik 5. Periferik Oksijen Saturasyonu (SpO₂) Değerleri
 BİSPEKTRAL İNDEKS

BİS değerleri açısından (Tablo9, Grafik 6) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada BİS değerlerinde preoperatif değerlere göre ekstübasyon değerleri hariç diğer ölçüm zamanlarında fizyolojik sınırlar içinde anlamlı düşme bulundu ($p<0.05$).

Tablo 9. Grupların Bispektral İndeks Değerleri (Ort \pm SD)

Bispektral İndeks	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
preoperatif	96,47 \pm 1,17	96,73 \pm 0,87
İnd. 5. dk.	Δ 45,97 \pm 4,48	#46,20 \pm 6,63
İnd. 10. dk.	Δ 49,23 \pm 4,31	#48,37 \pm 4,11
İnd. 20. dk.	Δ 48,77 \pm 3,58	#50,50 \pm 3,84
İnd. 30. dk.	Δ 49,83 \pm 4,86	#50,17 \pm 3,24
İnd. 40. dk.	Δ 49,67 \pm 3,94	#48,03 \pm 4,61
İnd. 50. dk.	Δ 51,33 \pm 3,82	#48,83 \pm 4,48
İnd. 60. dk.	Δ 52,60 \pm 4,78	#51,17 \pm 0,23
İnd. 90. dk.	Δ 52,80 \pm 4,85	#52,37 \pm 4,00
İnd. 120. dk.	Δ 53,50 \pm 5,13	#54,90 \pm 4,44
İnd. 150. dk.	Δ 58,47 \pm 5,00	#58,90 \pm 4,13
Ekstübasyon	Δ 75,50 \pm 2,16	#75,43 \pm 1,59
Ekst. 5. dk.	89,23 \pm 2,19	89,60 \pm 1,83

İnd.: İndüksiyon, Ekst.: Ekstübasyon, BİS: Bispektoral indeks
 Δ ; Grup 1 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$ #; Grup 2 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$



Grafik 6. Bispektral İndeks Değerleri

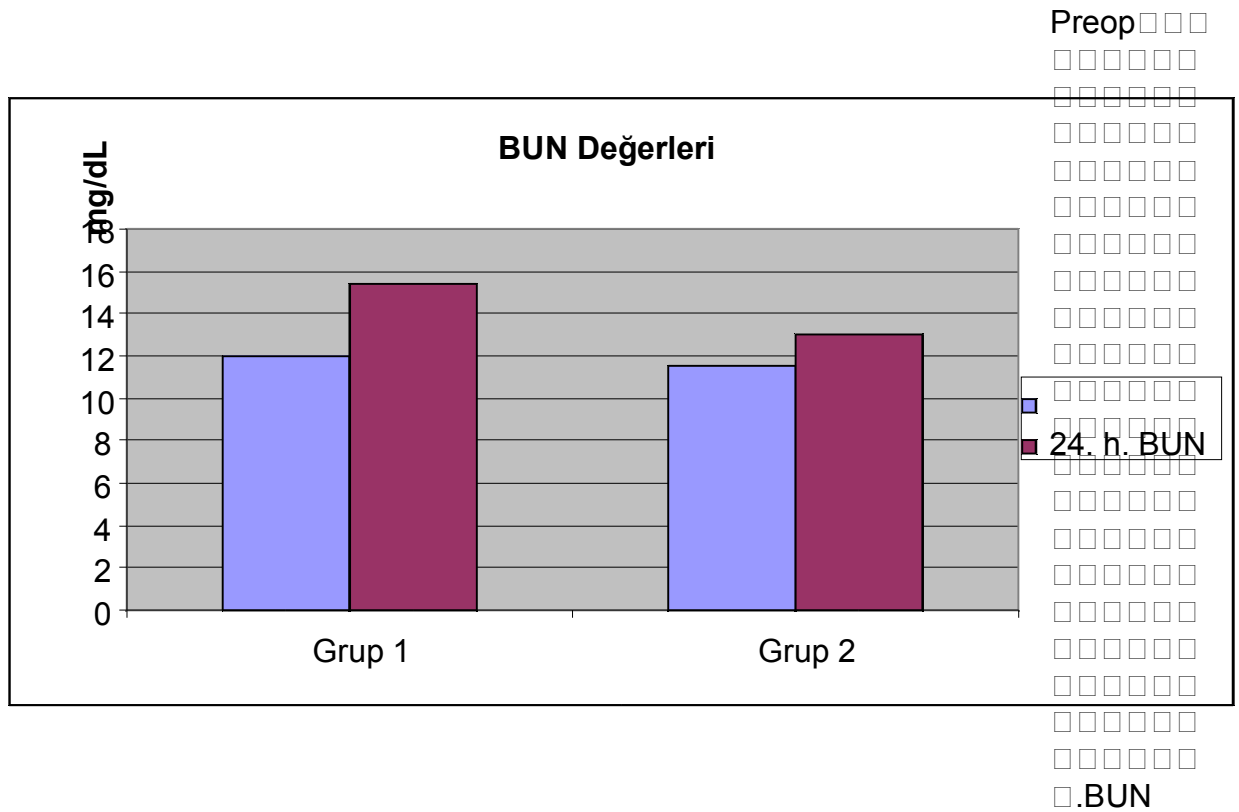
Kan Üre Azotu (BUN) Değeri

BUN değerleri açısından (Tablo 10, Grafik 7) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada preoperatif değere göre 24. saat BUN değeri her iki grupta da fizyolojik sınırlarda anlamlı artmıştı ($p<0.05$).

Tablo 10. Grupların Kan Üre Azotu Değerleri (Ort \pm SD)

BUN(mg/dL)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif kan	12,02 \pm 4,26	11,47 \pm 2,78
24. Saat kan	Δ 15,38 \pm 6,25	# 13,31 \pm 4,00

Δ ; Grup 1 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$ #; Grup 2 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$



Grafik 7. Kan üre azotu Değerleri

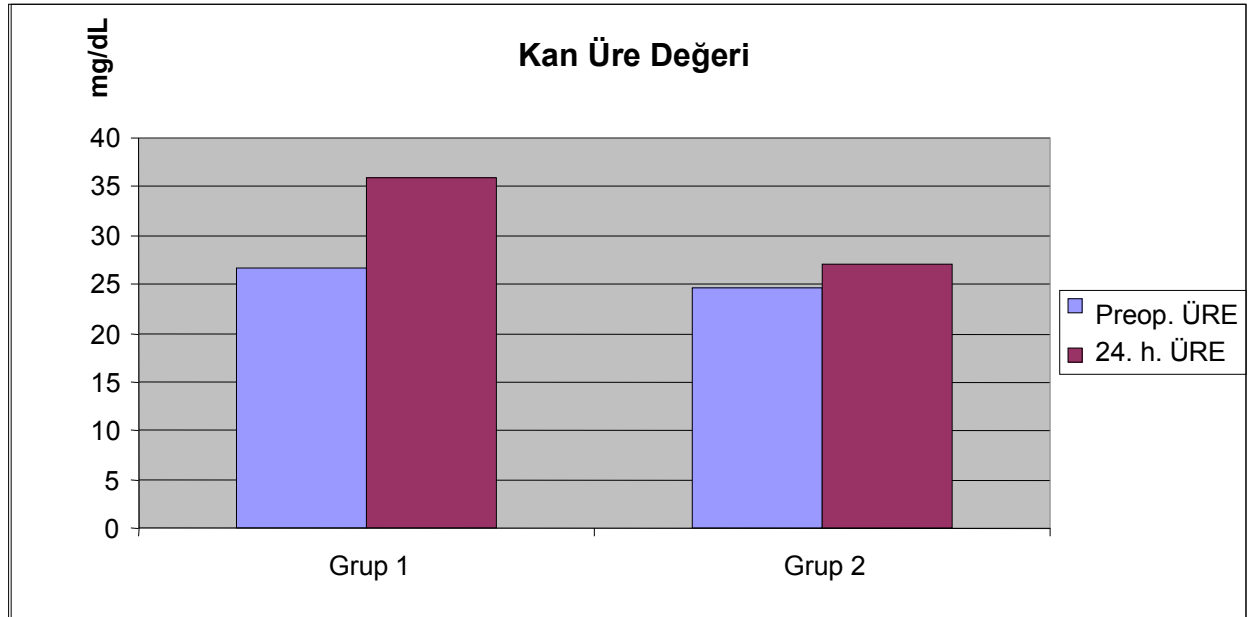
KAN ÜRE DEĞERİ

Kan üre değerleri (Tablo 11, Grafik 8.) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada preoperatif değere göre 24. saat kan üre değeri her iki grupta da fizyolojik sınırlarda artmakla birlikte sadece grup 1’de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Tablo 11. Grupların Kan Üre Değerleri (Ort \pm SD)

ÜRE (mg/dL)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif kan	26.66 \pm 8.92	24.60 \pm 6.25
24. Saat kan	Δ 36.37 \pm 24.47	27.24 \pm 8.83

Δ :Grup 1 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$



Grafik 8. Kan Üre Değerleri

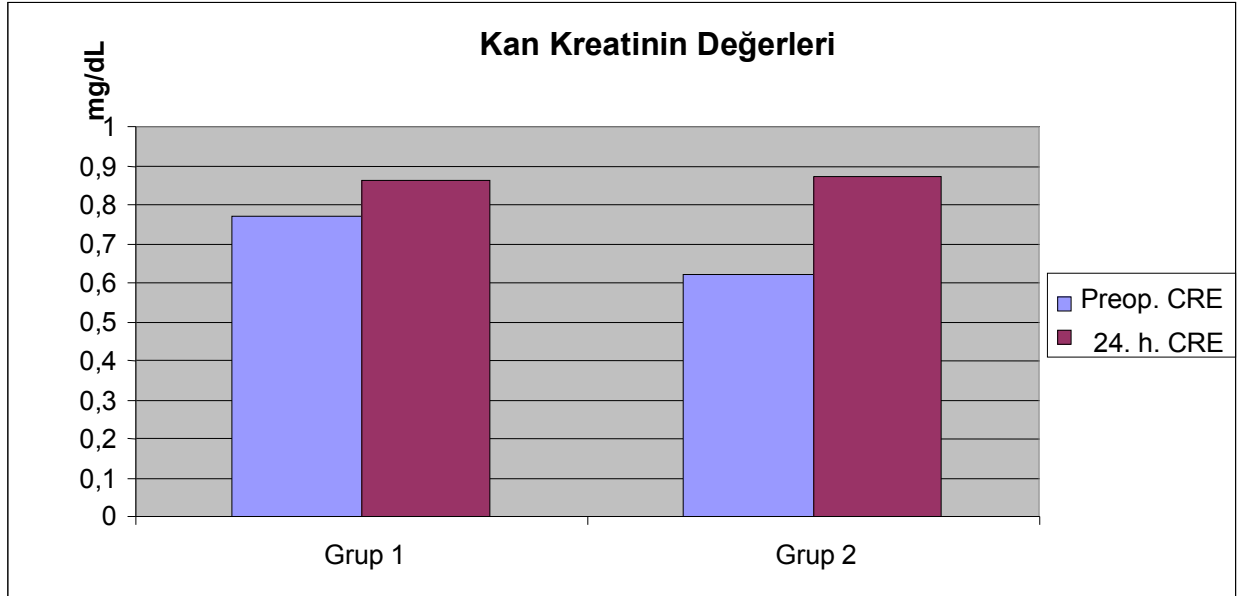
KAN KREATİNİN DEĞERİ

Kan kreatinin değerleri açısından (Tablo 12, Grafik 9) grup 1’de preoperatif kreatinin değeri fizyolojik sınırlarda olmakla birlikte anlamlı yüksekti ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada preoperatif değere göre 24. saat kan kreatinin değeri her iki grupta da fizyolojik sınırlarda artmakla birlikte istatistiksel anlamlılık arz etmedi.

Tablo 12. Grupların Kan Kreatinin Değerleri (Ort \pm SD)

Kreatinin (mg/dL)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif kan	$\Delta 0.77 \pm 0.29$	0.62 ± 0.24
24. saat kan	0.86 ± 0.36	0.87 ± 0.77

Δ ; Gruplar arası karşılaştırmada $p<0.05$



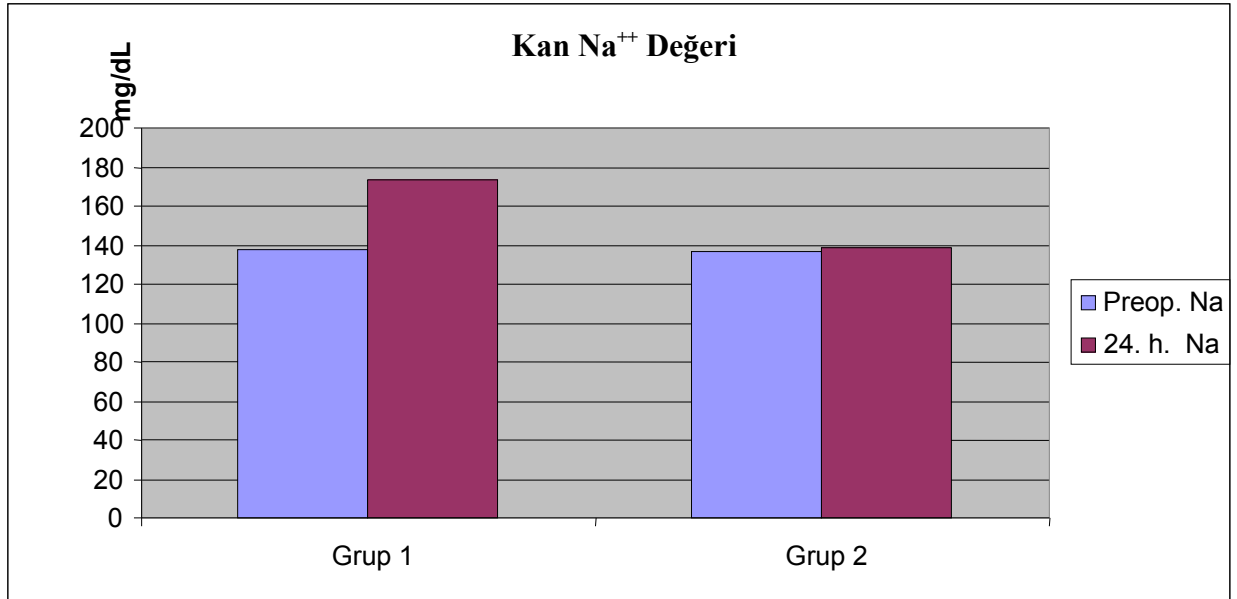
Grafik 9. Kan Kreatinin Değerleri

KAN SODYUM (Na⁺) DEĞERİ

Kan Na⁺ değerleri açısından (Tablo 13, Grafik 10) gruplar arası ve grup içi değerlendirmede preoperatif değere göre 24. saat değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Tablo 13. Grupların Kan Na⁺ Değerleri (Ort ± SD)

Na ⁺ (mg/dL)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif kan	137.73 ± 6.45	136.77 ± 6.72
24. Saat kan	140.57 ± 6.55	137.93 ± 6.19



Grafik 10. Kan Sodyum (Na⁺) değeri

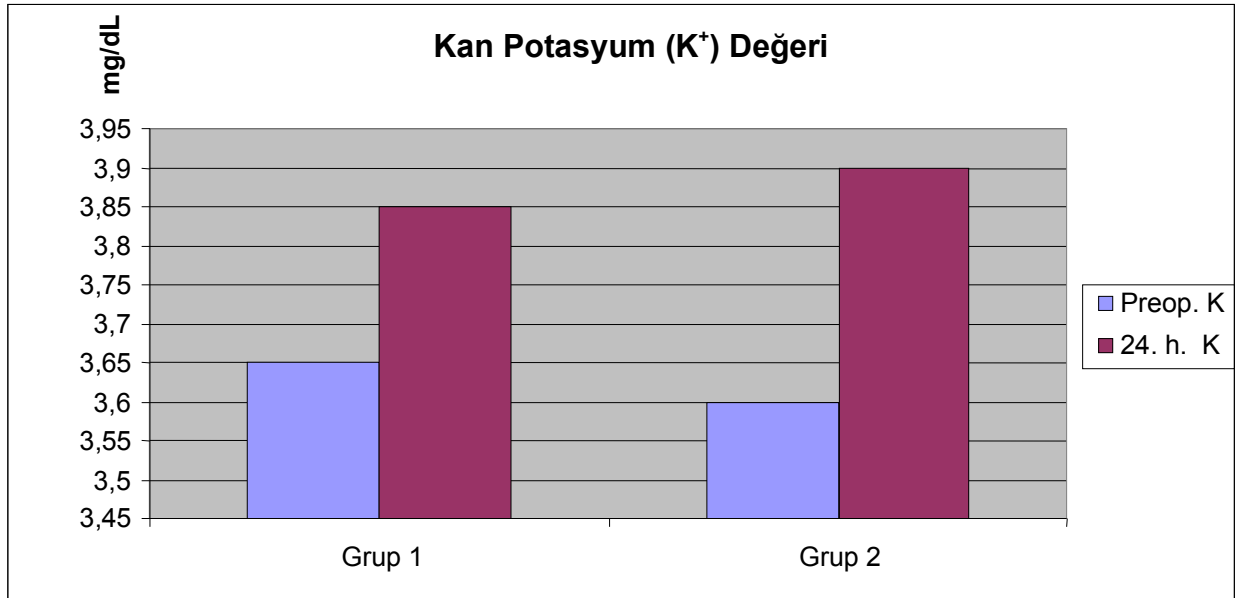
KAN POTASYUM (K⁺) DEĞERİ

Kan K⁺ değerleri açısından (Tablo 14, Grafik11) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Grup içi karşılaştırmada preoperatif değere göre 24. Saat K⁺ değerleri her iki grupta da fizyolojik sınırlarda artmakla birlikte sadece grup 2’de istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05).

Tablo 14. Grupların Kan K⁺ Değerleri (Ort ± SD)

K ⁺ (mg/dL)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif kan	3.65 ± 0.41	3.61 ± 0.36
24. saat kan	3.85 ± 0.55	#3.91 ± 0.37

#: Grup 2 grup içi karşılaştırmada p<0.05



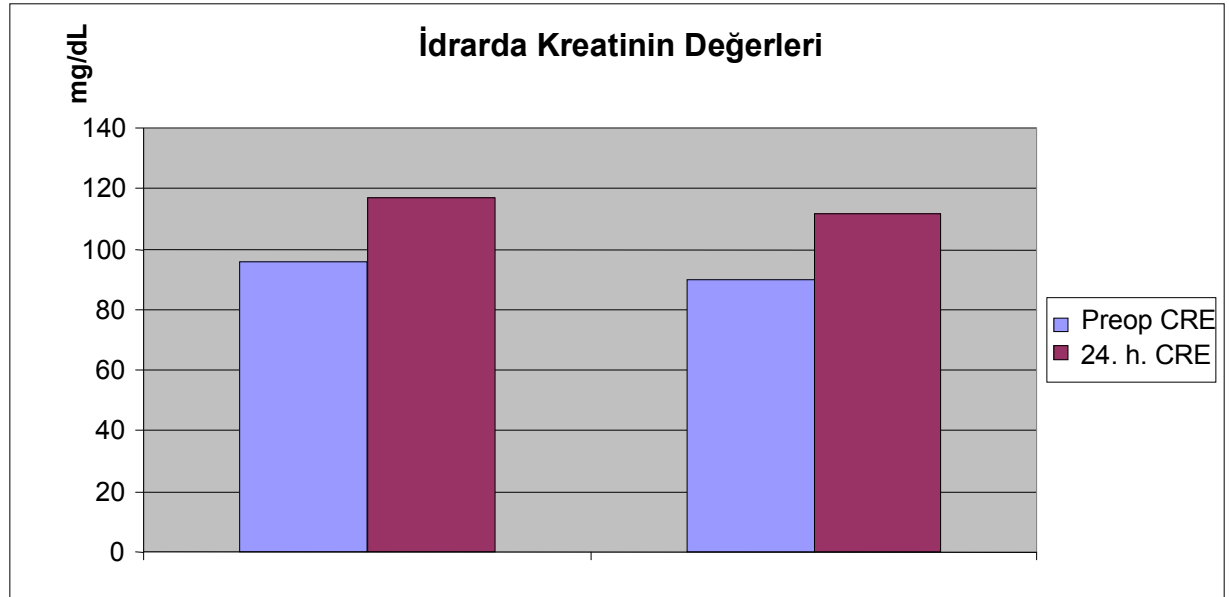
Grafik 11. Kan Potasyum (K⁺) Değeri

İDRARDA KREATİNİN DEĞERİ

İdrarda kreatinin değerleri açısından (Tablo 15, Grafik 12) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada ise preoperatif değere göre 24. saat kreatinin değerleri her iki grupta da fizyolojik sınırlarda artmakla birlikte istatistiksel anlam arzetmedi.

Tablo 15. Grupların İdrarda Kreatinin Değerleri (Ort \pm SD)

Kreatinin (mg/dL)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif idrar	95.83 \pm 63.00	90.00 \pm 63.51
24. saat idrar	116.67 \pm 98.18	111.83 \pm 86.74



Grafik 12. İdrarda Kreatinin Değeri

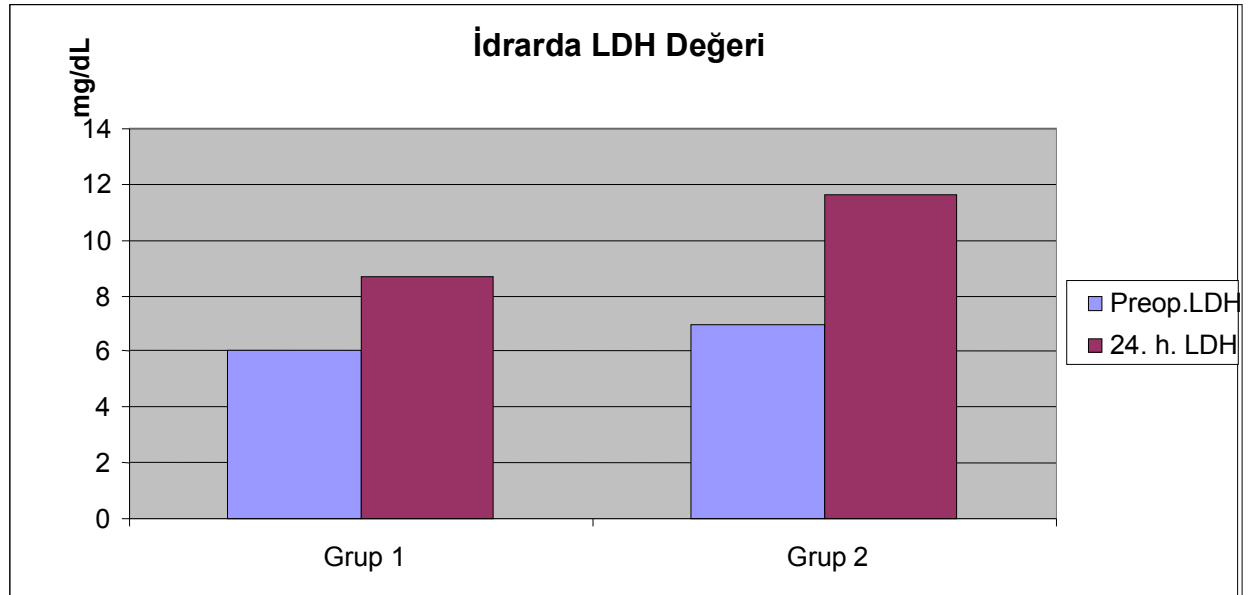
İDRARDA LAKTAT DEHİDROGENAZ DEĞERİ

İdrarda LDH değerleri açısından (Tablo 16, Grafik 13) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada preoperatif değere göre 24. saat idrarda LDH değeri her iki grupta da fizyolojik sınırlarda artmış olmakla birlikte sadece Grup 2' deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Tablo 16. Grupların İdrarda LDH Değerleri (Ort \pm SD)

LDH (mg/dL)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif idrar	6.00 \pm 9.06	7.03 \pm 9.22
24. saat idrar	8.73 \pm 13.18	#11.63 \pm 13.87

#: Grup 2 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$



Grafik 13. İdrarda LDH (laktat dehidrogenaz) değeri

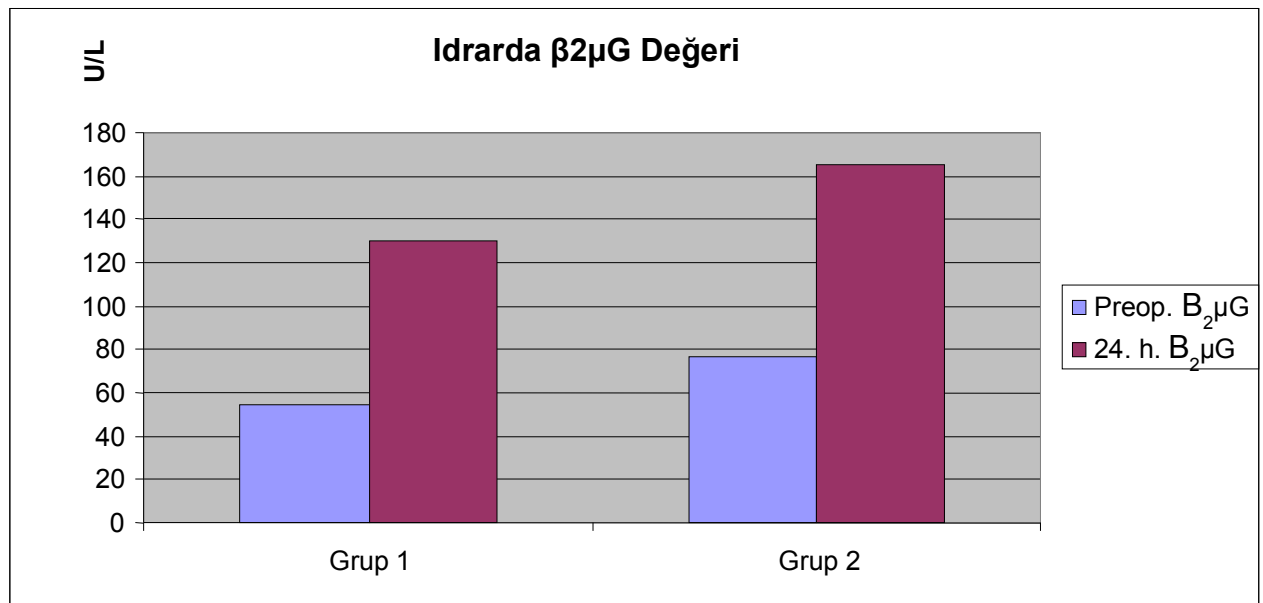
İDRARDA β 2 MİKRO GLOBULİN DEĞERİ

İdrarda β 2 mikro globulin değerleri açısından (Tablo17, Grafik 14) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada preoperatif değere göre 24. saat β 2 mikro globulin değeri her iki grupta da fizyolojik sınırdan anlamlı artmıştı ($p<0.05$).

Tablo 17. Grupların β_2 - μ G Değerleri (Ort \pm SD)

β_2 - μ G (U/L)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif idrar	54.69 \pm 49.61	77.38 \pm 125.83
24. saat idrar	Δ 129.72 \pm 213.46	$\#$ 165.26 \pm 220.10

Δ ; Grup 1 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$ $\#$; Grup 2 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$



Grafik 14. B_2 Mikro Globulin (β_2 - μ G) değeri

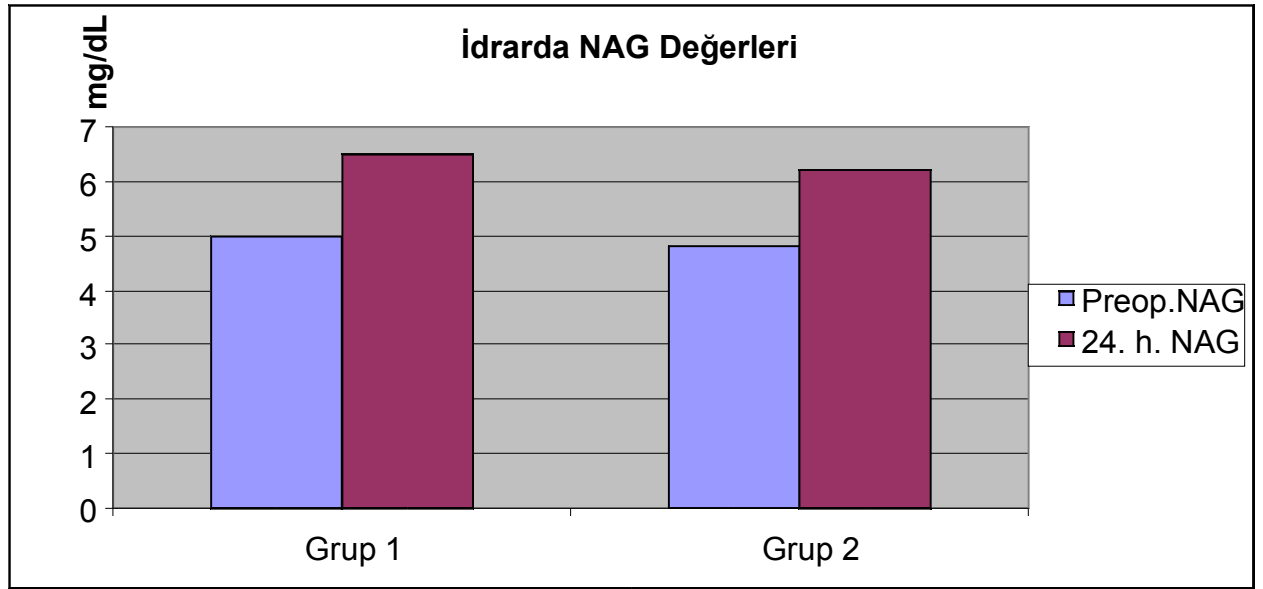
İDRARDA N-ASETİL-β-D GLUKOZAMİNİDAZ (NAG) DEĞERİ

İdrarda N-asetil-β-D glukozaminidaz (NAG) değerleri açısından (Tablo18, Grafik 15) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada preoperatif değere göre 24. saat N-asetil-β-D glukozaminidaz (NAG) değeri her iki grupta da fizyolojik sınırdan anlamlı artmıştı ($p<0.05$).

Tablo 18. Grupların NAG değerleri (Ort ± SD)

NAG (mg/dL)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif idrar	5,00 ± 3,16	4,81 ± 3,34
24. saat idrar	Δ 6,53 ± 3,23	#6,15 ± 2,88

Δ; Grup 1 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$ #; Grup 2 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$



Grafik 15. İdrarda NAG değerleri

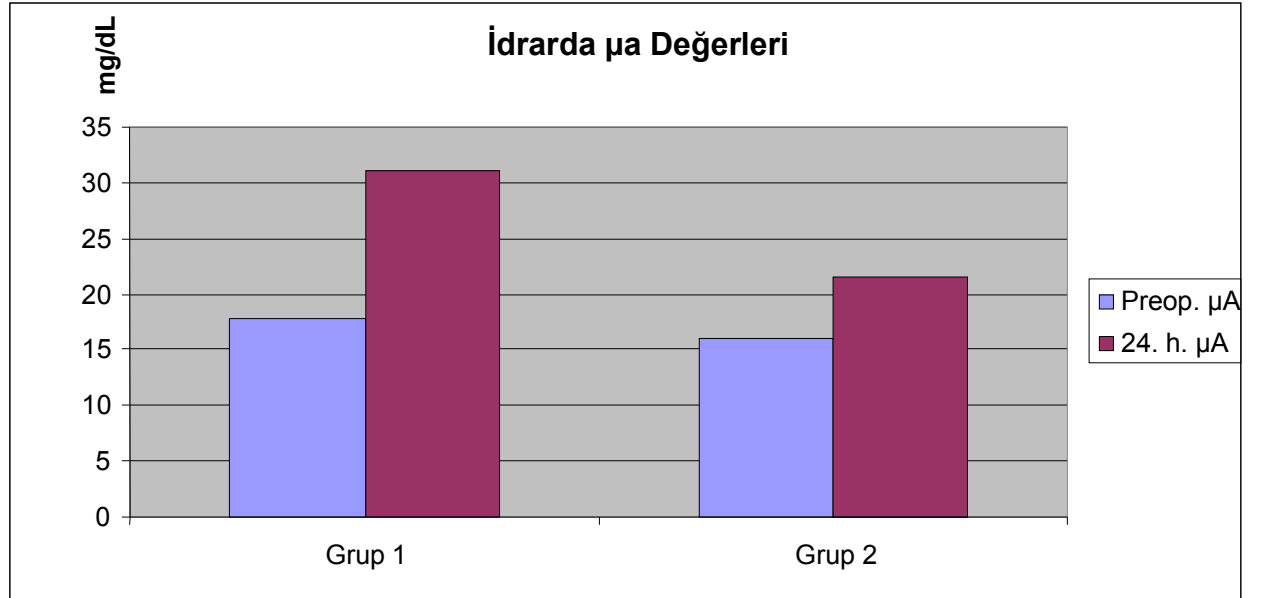
İDRARDA MİKROALBUMİN (µA) DEĞERİ

İdrarda mikroalbumin değerleri açısından (Tablo 19, Grafik16) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada preoperatif değere göre 24. saat idrarda mikroalbumin değeri her iki grupta da fizyolojik sınırdan artarak artmakta birlikte sadece grup 1'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Tablo 19. Grupların İdrarda Mikroalbumin Değerleri (Ort ± SD)

µA (mg/dL)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preop idrar	17.80 ± 30.58	16.22 ± 27.56
24. saat idrar	Δ 31.31 ± 46.54	21.53 ± 28.75

Δ; Grup 1 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$



Grafik 16. İdrarda Mikroalbumin Değerleri

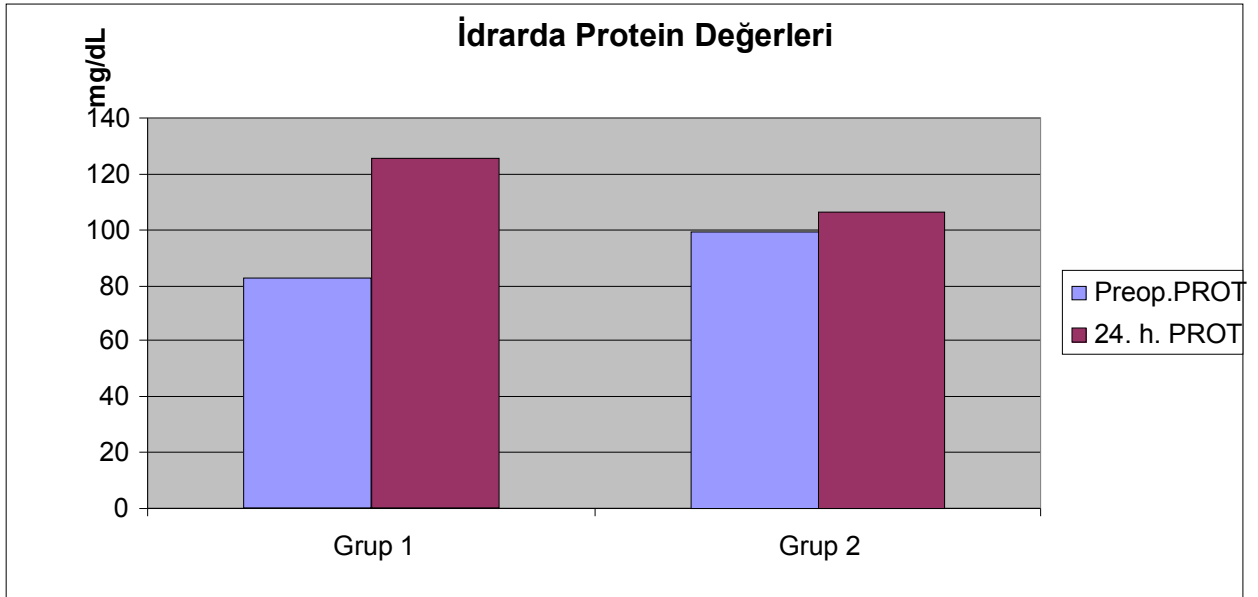
İDRARDA PROTEİN DEĞERİ

İdrarda protein değerleri açısından (Tablo 20, Grafik 17) gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada preoperatif değere göre 24. saat idrarda protein değeri her iki grupta da fizyolojik sınırlarda artmış olmakla birlikte sadece Grup 1’de ki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Tablo 20. Grupların İdrarda Protein Değerleri (Ort \pm SD)

Protein (mg/dL)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif idrar	82.83 \pm 76.51	99.00 \pm 86.47
24. saat idrar	Δ 126.23 \pm 122.96	106.10 \pm 76.67

Δ : Grup 1 grup içi karşılaştırmada $p<0.05$



Grafik 17. İdrarda Protein Değerleri

XI. TARTIŞMA

Modern inhalasyon ajanları yanıcılıkları azaltılmak için halojenlendiklerinden teorik olarak nefrotoksik potansiyel taşırlar. Doğrudan nefrotoksik etkileri olan florürün nefrotoksisite mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. İnorganik flor birçok enzim sistemini inhibe ederek çeşitli metabolik yolları etkiler. Toplayıcı tübüllerde vazopressinin etkilediği adenilat siklazı inhibe ederek bu hormona karşı direnç oluşturur. Böbrek medullasında vazodilatasyon sonucu kan geçişini arttırarak interstisyel mesafedeki tuz konsantrasyonunun düşmesine yol açar. Böylece medullanın idrarı konsantre etme yeteneğini bozar (40). Toksik konsantrasyondaki F⁻ böbrekte aktif klor transportunu bozarak Diabetes Insipitus'a neden olabilir. Bu durum genellikle reversibl olmasına rağmen seyrek olarak da yetmezliğe dönüşebilir (17,25,50). Genetik farklılık, ilaç etkileşimi, önceden var olan renal hastalıklar nefrotoksisiteyi etkileyen diğer faktörlerlerdendir (1,17,38,40).

Sevofluran, % 95–98 oranında pulmoner eliminasyona uğrayarak, vücutta % 2-5 oranında metabolize olmaktadır (20). Sevofluran invivo şartlarda karaciğerde sitokrom p-450 aracılığıyla deflorinlenerek heksafloroisopropanol (HFIP), CO₂ ve floro-metil grubunun parçalanmasına bağlı olarak da inorganik flor açığa çıkartmaktadır (29,30). Sevofluran metabolizması oldukça hızlı olup, anestezi başlangıcı ile birlikte plazmada HFIP ve inorganik flor saptanabilmektedir (31). HFIP, % 85 oranında glukronik konjugatı şeklinde idrarla atılır. İnorganik flor ise renal ve nonrenal klirens uğramaktadır (30,32).

Nefrotoksisite eşiği, inorganik flor için 50 ppm olup, yapılan iki çalışmada sevofluran anestezisi altındaki serum F⁻ değeri 22 ppm olarak bulunmuştur (20,38). Bu da nefrotoksik eşiğin çok altındadır. Fakat bazı çalışmalarda 50 ppm'nin üzerinde bulunmasına rağmen belirgin bir renal disfonksiyon görülemediği bildirilmiştir (35,36).

Sevofluran in vivo şartlarda inorganik F⁻ ve HFIP'a metabolize olurken, in vitro şartlarda ise bara-lime ve soda-lime ile etkileşim sonucu 5 ayrı bileşik oluşturmaktadır (Bileşen A, B, C, D ve E). Bileşen A'nın oluşumunda CO₂ absorbanının ısısı ve kompozisyonu, artmış vücut ısısı ve dakika ventilasyonu ile azalmış taze gaz akımı önemli rol oynamaktadır (29,30). İnsanlarda sevofluran anestezisinde bara-lime'lı CO₂ absorbanı kullanılan devrelerde bileşen A miktarı 10- 25 ppm, soda-lime'lı devrelerde ise 15 ppm

olarak bulunmuştur. Bileşen A gibi florlu haloalkelenlerin ratlar için nefrotoksik olduğu bilinmekle beraber insanlar için toksik olduğunu gösteren bulgular yoktur (20, 38, 39). Ratlardaki nefrotoksisiteden haloalkelenlerin biyoaktivasyonunun sorumlu olduğu ve insanlarda biyoaktivasyonunun farklılıkları olduğu ileri sürülmektedir (82, 83). 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 (46). Çeşitli çalışmalarda bileşen A'nın, insanlarda nefrotoksisiteye yol açmadığı göstermekle birlikte (20, 24, 25), bir çalışmada bileşen A'nın insanlarda da ratlar kadar toksisite riski taşıdığı iddia edilmektedir (84).

Sevofluran anestezisi altında elde edilen değerler, bileşen A için nefrotoksik eşik değer olarak kabul edilen 50 ppm'den düşük değerlerdir (37). Frink ve ark (85), 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 hasar saptamamışlardır. 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. Yapılan diğer çalışmalarda sevofluran anestezisinde, inorganik flor için eşik değer olarak kabul edilen 50 ppm değerinin aşılmasına rağmen, nefrotoksisite ile tam bir ilişki kurulamamıştır (21,30).

Renal fonksiyonları gösteren testlerin tam ve doğru yorumlanması gereklidir. Hiçbir histopatolojik hasar yokken bile renal fonksiyon testlerinde geçici bozulma; renal hasar veya toksisite yönünde yorumlanabilecek fizyolojik durumlara yol açabilir (84). Sevofluranın böbrek üzerine olan etkileri flor seviyesi ve Bileşen A üzerinden olmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda flor ve bileşen A düzeyine bakılmadı. Bunun yerine çalışmamız renal fonksiyonları gösteren parametreler üzerine planlandı.

Haloalkelenlerin metabolik yolağının birinci aşaması, insan ve ratlarda aynı olup karaciğerde oluşan glutatyon mekanizması renal hasarın belirleyicisi konumundadır (82,83). Iyer ve ark (83), bileşen A'nın glutatyonla ve sistein S kojugatıyla ilişkisini göstermişlerdir. Hepatik S glutatyon kojugatı böbrekte β-liyaz aktivitesi ile amonyum, piruvat ve tiyole dönüşüp sellüler makromoleküllere bağlanarak nefrotoksisiteyi oluşturmaktadırlar. β-liyaz aktivitesi ratlarda 8-30 kat insandan daha yüksektir. Bileşen A

ve diğ er haloalkelenlerin nefrotoksik etkisi reversibl olup, uygulamadan 4-5 gün sonra normal değ er ve morfolojiye dönüşebilmektedir (82,83).

NAC, intrasellüler bir tripeptid olan glutatyon (γ -glutamil-sisteinil-glisin) (GSH) prekürsörüdür ve karaciğ erde Glutatyon S-transferaz aktivitesini belirgin olarak arttırır. Bu aktivite, ajanın anti-oksidan, antikarsinojenik ve anti-mutajenik etkilerinin temelidir (69). Asetaminofen zehirlenmesi sonrası karaciğ er hasarının ve radyografik kontrast maddelerin üriner sistem üzerindeki zararlı etkisinin önlenmesi amacıyla uzun süredir kullanılmaktadır. Yapılmış olan klinik ç alış malarda son derece güvenli bir ilaç olduğ u gösterilmiştir (3,70,71). NAC'ın birçok deneysel böbrek yetmezliğı modeline karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir. GSH; hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin glutatyon peroksidaz etkisi ile indirgenmesinde ve ksenobiyotiklerin merkaptürat yolu ile detoksifikasyonunda yer almaktadır. Ayrıca, GSH direkt olarak serbest sülfidril grubu aracılığıyla hidrojen peroksit, süperoksit, hidroksil ve alkoksil radikalleri ile etkileş ime girebilmekte, böylece hücreyi oksidanların, elektrofilik maddelerin, serbest radikallerin hasarına karşı korumada önemli bir rol üstlenmektedir. Doku için GSH konsantrasyonunun dü ştüğü durumlarda glikolitik enzim olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin ve doku ATP içeriğ inin azaldığı gösterilmiş ve GSH'un hücresel enerji durumunu etkileyebileceğı ileri sürülmüştür. Ayrıca hipoksik koşullarda kan ve doku GSH düzeylerinin azaldığı, lipid peroksidasyon ürünlerinin ise arttığı bildirilmektedir (75). Biz de ç alışmamızda sevofluran anestezisi ile oluşabilecek muhtemel böbrek hasarında NAC'ın olası faydalı etkilerinden yararlanmayı hedefledik.

BUN ve kreatinin, renal fonksiyonu gösteren önemli fonksiyon testleri olmakla beraber sensitivitesi tartışmalıdır. BUN renal disfonksiyonda basit bir takip aracı olup bu amaçla serum kreatinin konsantrasyonuyla beraber kullanılır, Normal BUN değ erleri 8-20 mg/dL'dir. BUN konsantrasyonundaki bozukluk GFH için önemli bir kriterdir. Kreatinin böbrek hastalıklarının tespitinde standart laboratuvar testidir. GFR azaldığında serum kreatinin konsantrasyonu artma gösterir (67). Serum kreatinini normal değ erleri 0.7-1.5 mg/dL'dir. Normal değ erler sınırı geniş olduğ undan serum kreatininde % 50'lik artış GFH'de % 50'lik düşüşü gösterir (1,17,50,54). Serum kreatinini stabil renal fonksiyonlarda faydalı iken GFR'nin hızla değ iş tiğı durumlarda güvenli değildir (68). Sevofluran toksisitesini göstermede, BUN ve kreatinin artışının gerekli olmadığını ileri sürenler olduğ u gibi (86) bu parametrelerde değ iş iklik olmadığı sürece renal hasar oluş mayacağını

ileri sürenler de bulunmaktadır (87). Mazze ve ark. BUN ve kreatinin artışının preoperatif ve postoperatif değerlendirmede renal fonksiyonu gösteren önemli birer ölçek olduğunu ancak BUN ve kreatinin değerleri ile sevofluran anestezisine ait renal toksisitenin ilişkili olmadığını ileri sürmektedirler. (88).

Sevofluranın sağlıklı gönüllülerde, uzamış uygulamalarda idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulmaya yol açmasına rağmen renal kan akımının korunduğu gösterilmiştir (20,25). Keller ve ark. ratlara 0, 30, 61, 114 veya 202 ppm bileşen A' nın 3 saatlik periyotlarda nazal yolla verilmesini takiben BUN ve kreatinin değerlerindeki artışın sadece yüksek dozlarla (202 ppm) meydana geldiğini bildirmişlerdir (83). Kumano ve ark (89), renal tubuler fonksiyonlar üzerine enfluran, izofluran ve sevofluranın etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, BUN, kreatinin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit etmemişlerdir. Elde ettikleri bu verilerle enfluran, izofluran ve sevofluranın 4 saatten az bir süre ile uygulanmalarının renal tubuler fonksiyonları etkilemediklerini belirtmişlerdir.

Güler ve ark. (56), sevofluranı % 1-2,5 konsantrasyonda sevofluran kullanarak 1,3,7. günlerde böbrek fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında BUN, kreatinin ve kreatinin klirensinde değişiklik saptamamışlardır. Obata ve arkadaşları (87), 10 saatten uzun süren ameliyatlarda, düşük ve yüksek akımlı sevofluran (sırasıyla 1 ve 6-10 L/ dk) veya düşük akımlı izofluran (1L/dk) kullanımını takiben BUN, kreatinin ve kreatinin klirensinin değişmediğini saptamışlardır. Kharasch ve ark. (90), uzun süre düşük akımlı sevofluran ve izofluran anestezisi alanlarda BUN, kreatinin, kreatinin klirensinin değişmediğini, idrarla protein ve glukoz atılımının ise iki grup arasında benzer olduğunu saptamışlardır. Ebert ve arkadaşlarının (84) iki ayrı merkezde yaptıkları bir çalışmaya göre 1.25 MAC sevofluran 2 L /dk taze gaz akımı 8 saat süre ile verildiğinde, renal ve hepatic disfonksiyona ait biyokimyasal değişikliklerde klinik olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Lawrence ve ark'ın spontan soluyan maymunlarda 8 hafta süreyle haftada 3 kez, günde 3 saat sevofluran uyguladıkları çalışmalarında üre, kreatinin değerlerinde artış saptanmamıştır (91). Morio ve ark (92), ratlarda % 1, % 2 ve % 3 konsantrasyonda, 1-3 saat süre ile sevofluran anestezisi uyguladıkları çalışmada, bir saatlik anestezide BUN ve kreatinin değerlerindeki artışı, bileşen A'nın 1150 ppm değerlerine ulaştığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda BUN değerleri açısından gruplar arasında fark olmamakla birlikte her iki grupta da preoperatif değerlere göre 24.saat değerlerinde normal sınırlarda anlamlı artış tespit edildi. Plazma ve idrar kreatinin değerleri açısından gruplar arasında

anlamli fark bulunmadı. Grup içi değerlendirmede her iki grupta da preoperatif değerlere göre 24.saat kreatinin değerlerinde istatistiksel anlamı olmayan artış tespit edildi.

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 (24).

Çalışmamızda her iki grupta ortalama kan basıncı değerleri 65 mmHg'nın üzerinde idi, MAK değerleri de ortalama % 1-2 olarak ayarlandı.

β_2 - μ G, 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 (56,57,58). Mazze ve ark. (88), BUN ve kreatinin artışının preoperatif ve postoperatif değerlendirmede renal fonksiyonu gösteren önemli birer ölçek olduğunu ancak BUN ve kreatinin değerleri ile sevofluran anestezisine ait renal toksisitenin ilişkili olmadiğını ileri sürmektedirler. Ayrıca idrar konsantrasyonunun da ölçüldüğünü ve idrar β_2 - μ G değerinde artış olduğunu göstererek, idrar ölçümlerinin kan ölçümlerinden daha spesifik olduğunu belirtmektedirler.

şekeroğlu ve ark. 6 lt/dk gaz akımlı %2 MAC'tan verilen sevofluranın böbrek fonksiyonlarına etkisini araştırdıkları çalışmada birinci ikinci ve sekizinci saatlerdeki B_2 - μ G düzeylerinin değişmediğini, LDH ve mikroalbümin düzeylerinde 2. saatte anlamlı artış olduğunu bulmuşlardır. Bu artışın anestezinin geç periyodlarında normale dönmesi nedeniyle sevofluranın renal glomerül fonksiyonlarını akut olarak değiştirdiğini fakat biyokimyasal ve renal tubuler hasarlanma üzerine anlamlı etkisinin olmadiğını ifade etmişlerdir (93). Nishiyama ve ark. 30-90 gün içerisinde tekrarlayan 6 L/dk sevofluran anestezisine maruz kalan hastalarda renal etkilenmeyi değerlendirdikleri çalışmalarında idrar β_2 - μ G düzeylerinde anlamlı bir artış tespit etmemişlerdir (94). Nishiyama ve ark'nın (95) yapmış oldukları başka bir çalışmada da β_2 - μ G düzeylerinde herhangi bir anlamlı artış olmamış ve renal fonksiyonları etkileyebilecek bir değişiklik olmamıştır.

Yaşar ve ark.'nın sevofluranın böbrek üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada %2 MAC konsantrasyonda sevofluran ile 24. saatte idrar β_2 - μ G düzeylerinde başlangıç değeri ve postoperatif 30. dakikaya göre anlamlı yükselme tespit edilmiştir(86). Yapılan başka bir çalışmada %1,29 MAC konsantrasyonda sevo fluran 4 saatten daha kısa süre kullanılmış ve β_2 - μ G düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir (90). Güler ve ark. koroner revaskülarizasyon operasyonlarında % 1-2,5 konsantrasyonda sevofluranın böbrek

fonksiyonlarına etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; idrarda β_2 - μ G düzeylerinde anlamlı fakat geçici artış tespit etmişlerdir (56). Bizim çalışmamızda idrar β_2 - μ G düzeyleri açısından grup içi değerlendirmede grup 1 ve grup 2’de 24. saatte fizyolojik sınırlarda istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. Ancak gruplar arası karşılaştırmada fark saptanmadı.

N-asetil- β -D Glukozaminidaz özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda yüksek miktarda bulunur (59,60). Toksinlere ya da hastalıklara bağlı olarak oluşan böbrek hasarının erken dönemde taranması ve hastalığın ilerlemesinin takibinde non invaziv bir test olan NAG’ın önemli bir rolü vardır. NAG renal fonksiyonlarda gerileme oluşmadan önceki dönemde böbrek hasarının şiddetini ölçmek için kullanılan duyarlı bir test yöntemidir. Proksimal tubüllere lokalizedir ve bu bölgenin fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (96). Kumano ve ark.’nın yukarıda bahsedilen çalışmasında da ne anestezi sırasında ne postoperatif dönemde NAG düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır(90)

Frink ve ark. (97) uzamış sevofluran anestezisi uyguladıkları gönüllülerde (1-1.2 MAC ve 9 saat süreyle), üriner NAG atılımı ve renal konsantrasyonu incelemişlerdir. Hastaların hiçbirinde renal konsantrasyon defekti tespit edilmemiş ve anestezi sonrası 1.,2. ve 5.günlerde üriner NAG ve kreatinin atılımının normal sınırlarda kaldığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada serum kreatinin, BUN, sodyum, serum ozmolarite ve kreatinin klirensinde de değişiklik gözlenmemiştir. Sevofluran sonrası renal fonksiyonların incelendiği çalışmaların çoğunda sevofluran uzun süreli (9-13.5-15 saat, 1 MAC) kullanılmıştır. Bu çalışmalarda renal fonksiyonları gösteren, BUN, kreatinin, NAG düzeylerinde renal hasarlanmayı göserecek bozukluk gözlenmemiştir (97,98,99) .

Obata ve ark.(87) 10 saatten uzun süreli operasyonlarda düşük ve yüksek akımlı (sırasıyla 1 ve 6-10 L/dk) sevofluran anestezisinin böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında düşük akımlı grupta NAG değerlerinde artış olduğunu fakat diğer grupla arasında istatistiksel fark olmadığını bulmuşlardır. Çalışmamızda NAG değerleri açısından gruplar arasında fark olmamakla birlikte her iki grupta da preoperatif değerlere göre 24.saat değerlerinde anlamlı artış tespit edildi.

Higuchi ve ark.(100) yarı kapalı anestezi devresinde yüksek akım hızı (6L/dk) ve %2.05 MAC’ta pik florid konsantrasyonu 50 üzerinde ve altında sevofluran ve izofluranı

karşılaştırdıkları çalışmada sevofluran grubunda idrarda N-asetil glukozaminidaz atılımının anlamlı olarak arttığını gözlemlemişlerdir.

LDH, L-laktatın pirüvata oksidasyonunu reversibl bir reaksiyonla katalize eden sitozolik bir enzimdir. Nefronun tüm bölümlerine yayılmış olarak bulunan bu enzim deneysel nefropatiler için de en hassas enzim olarak kabul edilir (62). Şekeroğlu ve ark. yukarıda bahsedilen çalışmasında LDH düzeyleri anestezinin ikinci saatinde yükselmiş ancak geç periyotlarda normal düzeye gerilemiştir. Çalışmamızda idrardaki LDH düzeyleri açısından gruplar arasında fark olmamakla birlikte her iki grupta da preoperatif değerlere göre 24. saat değerlerinde normal sınırlarda artış görülmesine rağmen Grup 2' deki artışın daha fazla olduğu görüldü.

Albümin üriner anormal protein atılımının ana bileşenidir. Glomerüller tarafından filtre edilen az miktardaki albüminin % 97'ye yakın bir bölümü böbrekteki proksimal tubuluslarda seçici olmayan bir biçimde geri emilir. Geri emilim işlemi filtre edilen protein miktarıyla orantılıdır. Mikroalbuminüri ilerledikçe atılan albümin oranı da artar (65). İdrarla 4 saatte atılan albümin miktarının 30 mg kadar olması normal kabul edilir. Ulusal Böbrek Cemiyeti'ne göre mikroalbuminüri, 2-3 ay içerisinde birbirini takip eden 3 testten en az ikisinde 24 saatte toplanan idrarda 30-300 mg arasında albümin saptanması olarak tarif edilmektedir (66). Bito ve ark.'nın(101) düşük akımlı (2 L/dk) ve yüksek akımlı (6 L/dk) sevofluranın renal etkilerini isofluranla karşılaştırdıkları çalışmada mikroalbuminüriyi etkilemediği gösterilmiştir. Aynı şekilde Higuchi ve ark.'nın düşük ve yüksek akımlı sırasıyla 1-6 L/dk 2.4 MAC konsantrasyonda sevofluran anestezisinde mikroalbuminüride artış saptamamışlardır (102).|

Çalışmamızda mikroalbuminüri değerleri açısından gruplar arasında fark olmamakla birlikte her iki grupta da preoperatif değerlere göre 24.saat değerlerinde anlamlı artış tespit edildi.

Sonuç olarak sevofluran anestezisi altında postoperatif böbrek fonksiyon testleri değerleri yükselmekte ancak fizyolojik sınırlar içinde kalmaktadır. Kullandığımız dozda NAC verilmesinin buna bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bozulmuş olan tubuler fonksiyonların geçici olup-olmadığı sonraki günlerde takip yapılmadığından belirsiz kalmıştır. Bu konunun açıklığa kavuşması için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

XII. SONUÇ

Çalışmamızda sevofluran uygulanan tüm vakalar dikkate alındığında grup 1 ve grup 2 de böbrek fonksiyonlarının göstergesi olan BUN, β_2 - μ G, NAG, mikroalbüminüri açısından preoperatif değerlere göre anlamlı artış tespit edilmiştir. Ancak sevofluran ve N-asetilsisteinin birlikte uygulandığı Grup 1 ile tek başına sevofluran uygulanan Grup 2 arasında fark bulunamamıştır. Preoperatif plazma ve idrar kreatinin değerlerine göre 24. saatte kreatinin artışı her iki grupta da saptanmakla birlikte istatistiksel önem arzetmemiştir. Bu bulgular ışığında sevofluranın özellikle tubuler fonksiyonları etkilediği ve bunun vermiş olduğumuz doz N-asetilsistein ile önlenemediği söylenebilir. Bozulmuş olan tubuler fonksiyonların geçici olup olmadığı sonraki günlerde takip yapılmadığından belirsiz kalmıştır. Bu konunun açıklığa kavuşması için daha geniş serilerde çalışmaya ihtiyaç vardır.

XIII. KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, İstanbul Logos Yayıncılık A.Ş. 2004; 1-7,99-122,177,2-3,75-94,375-380,388-392 .
2. Edmond J.Eger EJ. , Eisenkraftj B. ,Weiiskopf RB. The Pharmacology of İnhaled Anesthetics 2002 .
3. Cotgreave IA. N-acetylcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications. Advances in Pharmacology.1997;38: 205-227.
4. Atlee AL: General Anaesthesia. Complications in Anesthesia. WB Saunders and Company 1999; 125-221.
5. Edward Morgan, Michael J, Murray, Maged S Mikhail: Anesthetic Complications. Clinical Anaesthesiology 2008; 959-978.
6. Esener Z: Anestezi sırası ve sonrasında gelişen sorun ve komplikasyonlar. Klinik Anestezi 3,baskı 2004; 22: 590-654.
7. Snow J.O the inhalation of the vapors of ether in surgical operations. St. Georges and Universty College Hospitals.1959.
8. Guedel AE. Inhalational anesthesia. A fundamental guide.New York:Macmillan;1937.
- 9.Pyrs-Roberts C.Anesthesia: A practical or impractical construct. Br J Anaesth 1987.59:1341-1345.
10. Kissin I.General anesthetic action: Anesth Analg 1993;76:215-218
11. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery. Anaesthetic complications. Br J Anaesth 1981; 53: 153.
12. Dinarello C. Interleukin 1. Rev Inf Dis 1984; 6: 51.
13. George JM, Reier E, Lanase R et al. Morphine anesthesia blocks cortisol and growth hormone response to stres in humans. J Clin Endocr Metab 1974; 38: 736.
14. Hall GM. Effects of anesthesia on the endocrine and metabolic stres response to surgery. General Anesthesia 5 th Ed 1989; 252-259.
15. Kayaalp O. Tibbi Farmakoloji 1990, 3.cilt 2751-2755.
16. Kayhan Z: Klinik anestezi.2.baskı 1997; 59-60.
17. Miller RD. Anesthesia. Second Edition, Churchill Livingstone. 1986; 3-8, 581-745, 1199-1249.

18. Laurance DR, Bennett PN, Brown MJ. *Clinical Pharmacology*. New York. 1997; 378-80.
19. Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane-a long-awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth*. 1996; 76: 435-445.
20. Heijke S, Smith G. Quest for the ideal inhalation anaesthetic agent. *Br J Anaesth*. 1990; 64: 3-6.
21. Jones RM. Desflurane and sevoflurane: Inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth*. 1990; 65: 527-536.
22. Myles PS, Power I. Critical assessment of sevoflurane. Victorian Drug Usage Advisory Committee. 1999; 1-5.
23. Holaday DA, Smith FR. Clinical Characteristic and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology*. 1981; 54: 100- 106.
24. Biebuyck JF, Phil D. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 1994; 80: 906-922.
25. Barash GP, Bruce FC, Stoelding RK. Çeviri: Elar Z. *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3. baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul-Türkiye. 1989; 129-134.
26. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg*. 1975; 54: 758-766.
27. 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.
28. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 36:13-26.
29. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg*. 1995; 81: 27-38.
30. 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.
31. Jones MD. Inhalation anesthetics. *Acta Anaesthesiol*. 1996; 47: 613-617.
32. Kharasch ED. Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1996; 47: 7-14.
33. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 1995; 82: 1369-1378.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Mazze RI. The safety of sevoflurane in humans. *Anesthesiology.* 1992; 77:1062-1063.
39. Bito H, Ikeda K. Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1995; 74: 56-59.
40. 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.
41. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger E I 2nd, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats. *Anesthesiology.* 1994; 80: 556-565.
42. 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.
43. Wenker OC. Review of currently used inhalation anesthetics: Part II: The Internet Journal of Anesthesiology. 1999; 3: number 3.
44. 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.
45. Harkin CP, Pagel PS, Kertsen JR, Hettrick DA, Warltier DC. Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology.* 1994; 81: 156-167.
46. Atalay H, Çolakoğlu N, Tomatır E, Demir S, Gönüllü M. On saatlik sevofluran anestezisinin rat böbreği üzerine etkileri: Soda lime'm rolü. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası.* 2001; 29: 59-64.

47. 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.
48. 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.
49. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Clinical Anesthesiology*. Third Edition. Lange. 2001.
50. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 1996; 883-886.
51. Çatal D, Gökmen N, Koroğlu N, Taplı 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.
52. Adachi M, Ikemoto Y, Kubo K, Takuma C. Seizure-like movements during induction of anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth*. 1992; 68: 214-215.
53. Nishiyama T, Hanaoka K. Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1998;87: 468-473.
54. 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.
55. Mazze RI, Jamison R. Renal effects of sevoflurane *Anesthesiology*. 1995; 83: 443-445.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Turecky L, Uhlikova. Diagnostic significance of urinary enzymes in nephrology. *Bratisl Lek Listy* 2003; 104 (1): 27-31.

60. Raab WP. Diagnostic value of urinary enzyme determinations. *Clin Chem* 1972; 18(1): 5-25
61. Handerson AR, Moss DW. Enzimler. *Klinik Biyokimya'da Temel İlkeler*. Ed. Diler Aslan. Palme yayıncılık, Ankara, 2005: 352-389.
62. Bomhard E, Maruhn D, Vogel O, Mager H. Determination of urinary glutathione S-transferase and lactate dehydrogenase for differentiation between proximal and distal nephron damage. *Arch Toxicol* 1990; 64: 269-278.
63. Kaysen JA, Myers BD, Cowser DG, Rabkin R, Felts JM. Mechanisms and consequences of proteinuria. *Lab Invest* 1985; 54: 479-98.
64. Noth R, Krolewski A, Kaysen G, Meyer T, Schambelan M. Diabetic Nephropathy: Hemodynamic basis and implications for disease management. *Ann Intern Med* 1989; 110:795-813.
65. Viberti GC, Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1984; 33: 686-692.
66. American Diabetes Association Diabetic nephropathy. *Diabetes care* 2003;26(suppl 1):S94-S98.
67. Thomas JC. Quantification of renal function. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GJ, et al. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic approach* (5. edition) McGraw-Hill medical publishing division. 2002, pp 753-766.
68. Aronson S. Renal Function Monitoring. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia* (6. edition). Elsevier, California 2005, pp.1483-1510.
69. Slusser SO, Grotyohann LW, Martin LF, Scaduto RC. Glutathione catabolism by the ischemic rat kidney. *Am J Physiol*. 1990; 258:1546-1553.
70. Tepel M, Van Der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *New England Journal of Medicine*. 2000;343:180-184.
71. Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. *Annals of Emergency Medicine*. 1998; 31: 710-715.
72. Avi A, Weinbroum AK, Edith Hochhauser AH. Liver glutathione level influences myocardial reperfusion injury following liver ischemiareperfusion. *Med Sci Monit*. 2001; 7:1137-11.

73. Conesa LE, Valero F, Nadal JC ve ark. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. *Am J Physiol.* 2001; 281: 730-737.
74. Abbasoğlu SD, Balkan J, Kanba I Ö ve ark. Aminoguanidin ve Nasetilsisteinin endotoksemik sirozlu sıçanlarda karaciğer hasarı, oksidatif ve nitrozatif stres üzerine etkisi. *Kocatepe TıpDergisi.* 2004; 5:27-32.
75. Kurtuluş H, Eskiocak S, Tütüncüler F, Ba aran Ü.N, Gülen. Sistemik Hipoksi Geliştirilmiş Yenidoğan Ratlarda N Asetilsistein Uygulamasının Etkileri. *Turkish Journal of Biochemistry.* 2003; 28: 40-44.
76. Jhjh Rose BD, Ed.Acetylcystein: Patient drug information. 2003 Up To Date 11.3 Version.
77. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of Nacetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci.* 2003 Jan;60(1):6-20.
- 78.Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10: 392-404.
79. Tempe KD. In search of reliable awareness monitor. *Anesth Analg* 2001; 92: 802-4.
80. Goto T, Nakata Y. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 85: 359-63 .
81. Kreuer S, Bruhn J. Narcotrend or Bispectral Index Monitoring During Desflurane-Remifentanil Anesthesia: A Comparison with a Standard Practice Protocol. *Anesth Analg* 2005; 101: 427-34.
82. 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.
83. 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.
84. Ebert TJ, Frink EJ. 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.

- 85.** 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.
- 86.** Yaşar D, M. Yaşar A, Erhan ÖL, Özer AB, Demirel İ, Çağlar Toprak G, İlhan F, Gülcü F. Sevofluranın Böbrek Ve Karaciğer Toksisitesinin Belirlenmesinde, Paraoksonaz ve β 2-Mikroglobulinin Yeri. *Fırat Tıp Dergisi* 2006;11(2): 126-129.
- 87.** Obata R, Bito H, Ohmura M et al. The effects of prolonged lowflow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2000; 91: 1262-8.
- 88.** 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).
- 89.** Kumano H, Osaka S, Ishimura N, Nishiwada M. Effects of enflurane, isoflurane and sevoflurane on renal tubular functions. *Masui*. 1992; 41: 1735-1740.
- 90.** Kharash E.D., Frink E.J., Artru A., et al: Long duration low flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. *Anesth Analg*. 2001; 93: 1511-1520.
- 91.** 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.
- 92.** 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.
- 93.** Sekeroğlu MR, Kati I, Noyan T, Dülger H, Yalçinkaya AS. Alterations in the biochemical markers of renal function after sevoflurane anaesthesia. *Nephrology (Carlton)*. 2005 10(6):544-7.
- 94.** Nishiyama T, Hanaoka K. Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1998;87: 468-473.
- 95.** 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.

- 96.** Price.R.G.: Measurement of N acetyl β -D- glucosaminidase and its isoenzymes in urine methods and clinical applications, *Eur. J. Clin. Biochem.*; 30: 693-705, 1992 .
- 97.** Frink EJ, Malan TP, Isner J. Renal concentrating function with prolonged sevoflurane and enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1994;80:1019-25.
- 98.** Kazama T, Ikeda K. The effect of prolonged administration of sevoflurane on serum concentration of fluoride ion in patients. *Anesthesiology* 1991;75:53-6.
- 99.** Kobayashi Y, Ochiai R, Takeda J, Sekiguchi H, Fukushima K. Serum and urinary fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans. *Anesth Analg* 1992; 74: 753-7.
- 100.** Higuchi H, Sumikura H, Sumita S et al. Renal function in patients with high serum fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 449-58.
- 101.** 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
- 102.** Higuchi H, Sumita S, Wada H, et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and possible markers of nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1998;89:307-22.

XIV. ÖZGEÇMİŞ

22.01.1972 Batman doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Batman'da tamamladım. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1998 yılında mezun oldum. 1998-2000 yıllarında Batman Beşiri İlçesi Merkez Sağlık Ocağında, 2000-2006 yılları arasında Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesinde pratisyen hekim olarak çalıştım. Ocak 2006 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilimdalı'nda ihtisas yapmaya başladım. Halen aynı kurumda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim iki çocuk babasıyım.