

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

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE
SEVOFLURAN VE İZOFLURAN'IN BÖBREK
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Fatma YENER SARICAOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Meral KANBAK

ANKARA

1999

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

KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE
SEVOFLURAN VE İZOFLURAN'IN BÖBREK
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Fatma YENER SARICAOĞLU



TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Meral KANBAK

ANKARA

1999

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

Kütüphane ve Dök. Dai. Bşk. - Tıp



255.07.02.03.00.00-07-013288

Koroner arter bypass cerrahisinde s
Tez/WO 200 S243 1999

TEZ

WO

200

S243

1999

103567





İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa</i>
İÇİNDEKİLER	<i>i</i>
TETEKKÜR	<i>iii</i>
ÖZET	<i>iv</i>
ABSTRACT	<i>vi</i>
SİMGELER VE KISALTMALAR	<i>vii</i>
ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ	<i>viii</i>
I.GİRİŞ VE AMAÇ	1
II.GENEL BİLGİLER	3
II.1.İnhalasyon Anestezikleri	3
II.1.1.Metabolizması	4
II.1.1.a.Metabolizmayı Etkileyen Faktörler	4
II.1.1.b. İlaçların KC'de Metabolize Olması	6
II.2.İzofluran	10
II.2.1.Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	10
II.2.2.Sistamlere Etkisi	10
II.2.3.Metabolizması	12
II.3.Sevofluran	13
2.3.1.Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	14
2.3.2.Sistamlere Etkisi	14
2.3.3.Metabolizması	17
II.4.Böbrek Fizyolojisi	20

	<i>Sayfa</i>
II.4.1.İdrar Oluşumu	20
II.4.2.Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	22
II.5.İnhalasyon Anesteziklerinin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi	23
II.6.Açık Kalp Cerrahisinin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi	26
II.6.1.Böbrek Fonksiyonlarını Etkileyen Faktörler	26
II.6.1.a.KPB	26
II.6.1.b.KPB Süresi	27
II.6.1.c. Operasyon Süresi	28
II.6.1.d. Isı	28
II.6.1.e.Aprotinin Uygulaması	28
II.6.2. Farmakolojik Yöntemler	28
III.GEREÇ VE YÖNTEM	30
IV.BULGULAR	34
V.TARTIŞMA	45
VI.SONUÇ	52
VII.KAYNAKLAR	53

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı aşağıda adı geçen kişilere içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitimime verdikleri katkı ve destekleri için her zaman çalışmaktan zevk aldığım başta Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ülkü Aypar ve tez danışmanım Doç. Dr. Meral Kanbak olmak üzere tüm öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan Paşaoğlu'na, tüm öğretim üyelerine ve başta Dr Murat Özkan olmak üzere tüm araştırma görevlilerine,

Klinik çalışmalarda emeği geçen Anestezi Teknikeri Veysel Aydın'a,

İnorganik Florid ölçümlerini yapan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı.Başkanı Ecz. Prof. Dr. Tevfik Orbay ve araştırma görevlisi Ecz. Fersun Bomba'ya,

NAG ölçümlerini yapan Dr. Emine Sipahi'ye ve Düzen Laboratuvarına,

Ve yaşamım boyunca bana her zaman destek olan aileme
sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklenmiştir (HÜAF 98.T08.101.003).

Dr Fatma Yener Sarıcaoğlu

ÖZET

Açık kalp cerrahisi hastaların gerek kardiyovasküler sistemde olan değişimleri, gerekse ekstrakorporeal sirkülasyona girmeleri nedeniyle böbrek fonksiyonlarının etkilendiği bir operasyondur. Böbrek fonksiyonlarının bozulması ise postoperatif morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Bileşiminde flor içeren volatil anestetik ajanların, anestezi uygulaması sırasında flor açığa çıkararak, böbrek fonksiyonlarını etkiledikleri bilinmektedir.

Bu çalışmada açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda flor içeren sevofluran ve izofluranın intraoperatif ve postoperatif dönemde böbrek fonksiyonları üzerine etkileri araştırılmıştır.

Çalışmaya H.Ü.T.F etik komite onayı ile ASA I-III grubundan açık kalp cerrahisi uygulanacak 20 olgu dahil edildi ve bunlar randomize olarak iki gruba ayrıldı (n=10). Anestezi induksiyonu standardize edilerek etomidat 0.2 mg/kg, fentanyl 2-5 mikrogram/kg ve vekuronyum bromid 0,1 mg/kg ile sağlandı. Anestezi idamesinde I. Grupta İzofluran %1-1.5; II. Grupta Sevofluran %1.5-2 konsantrasyonda % 50-50 O₂ - N₂O karışımı içinde uygulandı.

Hastalarda EKG, radyal arter, santral venöz, pulmoner arter kama basınçları, periferik O₂ saturasyonu ve idrar çıkışı monitörize edildi. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için serum ve idrar örnekleri; induksiyon öncesi, KPB sırasında 30. dakikada, KPB sonrası 15. dakikada, operasyon sonu ve postoperatif 24. saatte alındı. Bu örneklerde; serumda elektrolit (sodyum, potasyum, klor ve kalsiyum) ve inorganik florid düzeyi, idrarda elektrolit, inorganik florid ve N-Asetil -B-D-Glukozaminidaz (NAG) düzeyi analiz edildi. Ayrıca BUN, kreatinin, ürik asit düzeyleri operasyon öncesi, operasyon sonu ve postoperatif 24. saatte değerlendirildi.

İstatistiksel analiz Student's - t testi ve Friedman iki yönlü varyans analizi testi kullanılarak yapıldı, $p<0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

İki grup arasında demografik veriler, idrar miktarı, AKS, pompa süresi, BUN, kreatinin, ürik asit, kan ve idrar elektrolitleri değerlerinde fark gözlenmedi.

Sevofluran grubunda serum ve idrar inorganik florid düzeyleri tüm ölçümlerde isofluran grubuna oranla belirgin artış göstermekle beraber ($p<0,05$), NAG değerlerinde iki grup arasında fark saptanmadı.

Sonuç olarak, açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda sevofluran anestezisinin inorganik florid düzeyini çok artırmakla birlikte renal tubuler hasara yol açmadığı ve böbrek fonksiyonları yönünden izofluran anestezisi ile benzer etki oluşturduğu, ancak sınırlı böbrek fonksiyonları olan hastalarda kullanımında dikkatli olmak gerektiği kanısına varıldı.

ABSTRACT

RENAL TUBULER EFFECTS AND FLUORID LEVELS OF SEVOFLURANE AND ISOFLURANE IN CARDIAC SURGERY

It has been reported that sevoflurane anesthesia produce both inorganic fluoride (F^-) and compound A which may cause renal toxicity and it is important especially in cardiac surgery.

We aimed to investigate the effects of sevoflurane anesthesia on renal tubular function via determining F^- and urinary N-Acetyl-B- Glukozaminidase (NAG) levels in coronary artery bypass (CABG) surgery.

Following ethical committee approval and patient informed consent, prospective, controlled, randomized study was carried out on 20 patient. Anesthesia was induced with etomidate, fentanyl and vecuronium and it was maintained with isoflurane (1-1,5%) in group I (n=10) and sevoflurane (1,5-2%) in group II (n=10) patients. Blood and urine electrolytes, urine output, blood loss, urinary NAG concentration, blood and urine F^- levels were measured. The samples were collected before anesthesia, at the 30th minute in CPB, after CPB, at the end of the operation and on the first day postoperatively.

Data were analyzed using Student's t- test and Friedman two way ANOVA.

Demographic data, urine output, electrolyte levels were similar in two groups. Although urine and blood F^- levels were significantly higher in sevoflurane group, there were no differences in NAG levels between the two groups.

We concluded that, although it increased the fluorid levels, sevoflurane did not cause tubular damage in cardiac surgery, but its use is controversial in patients with impaired renal function.

Key Words: Volatile Anesthetics: Sevoflurane, Isoflurane,

Surgery: Coronary artery bypass Surgery,

Renal: Tubular Function,

Biochemistry: inorganic fluoride, NAG

SİMGELER VE KISALTMALAR:

F	: İnorganik Florid
NAG	: N-Asetil –B-D-Glikozaminidaz
Na⁺²	: Sodyum
K⁺¹	: Potasyum
Cl⁻²	: Klor
Ca⁺²	: Kalsiyum
BUN	: Kan üre azotu
KPB	: Kardiyopulmoner bypass
KABG	: Koroner arter bypass greft
AKS	: Aort klemp süresi
PS	: Pompa süresi
EKG	: Elektrokardiyografi
EEG	: Elektroensefalografi
ADH	: Antidiüretik Hormon
MAC	:Minimum alveoler konsantrasyon

ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ

ŞEKİLLER

- Şekil 1** : İzofluranın kimyasal formülü
Şekil 2 : İzofluran metabolizması
Şekil 3 : Sevofluranın kimyasal formülü
Şekil 4 : Sevofluran metabolizması

TABLOLAR:

- Tablo 1:** Sevofluran ve İzofluranın Fizikokimyasal Özellikleri
Tablo 2: Grupların Demografik Özellikleri
Tablo 3: İki Grubun Anestezi, Cerrahi, Aort klemp ve KPB süreleri
Tablo 4: İzofluran Grubunun Kan Elektrolitleri (Na, K, Ca, Cl) Değerleri
Tablo 5: Sevofluran Grubunun Kan Elektrolitleri (Na, K, Ca, Cl) Değerleri
Tablo 6: İki grubun Serum İnorganik Florid İyonları Düzeyinin Değerlendirilmesi
Tablo 7: İki grubun İdrar İnorganik Florid İyonları Düzeylerinin Değerlendirilmesi
Tablo 8: İki grubun İdrar NAG Düzeylerinin Değerlendirilmesi
Tablo 9: İki Grubun idrar miktarları
Tablo 10: İzofluran Grubunun BUN, Kreatinin, Ürik Asit Değerleri
Tablo 11: Sevofluran Grubunun BUN, Kreatinin, Ürik Asit Değerleri
Tablo 12: İki Grubun İdrar Elektrolit (Na, K, Cl, Ca, Kreatinin) Değerleri

GRAFİKLER:

- Grafik 1:** İki grubun serum inorganik florid seviyeleri
Grafik 2: İki grubun idrar inorganik florid iyonları değerleri
Grafik 3: İki grubun NAG değerleri
Grafik 4: İki grubun kreatinin değerleri
Grafik 5: İki grubun Ürik Asit değerleri
Grafik 6: İki grubun BUN değerleri

ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ

ŞEKİLLER

- Şekil 1** : İzofluranın kimyasal formülü
Şekil 2 : İzofluran metabolizması
Şekil 3 : Sevofluranın kimyasal formülü
Şekil 4 : Sevofluran metabolizması

TABLolar:

- Tablo 1:** Sevofluran ve İzofluranın Fizikokimyasal Özellikleri
Tablo 2: Grupların Demografik Özellikleri
Tablo 3: İki Grubun Anestezi, Cerrahi, Aort klemp ve KPB süreleri
Tablo 4: İzofluran Grubunun Kan Elektrolitleri (Na, K, Ca, Cl) Değerleri
Tablo 5: Sevofluran Grubunun Kan Elektrolitleri (Na, K, Ca, Cl) Değerleri
Tablo 6: İki grubun Serum İnorganik Florid İyonları Düzeyinin Değerlendirilmesi
Tablo 7: İki grubun İdrar İnorganik Florid İyonları Düzeylerinin Değerlendirilmesi
Tablo 8: İki grubun İdrar NAG Düzeylerinin Değerlendirilmesi
Tablo 9: İki Grubun idrar miktarları
Tablo 10: İzofluran Grubunun BUN, Kreatinin, Ürik Asit Değerleri
Tablo 11: Sevofluran Grubunun BUN, Kreatinin, Ürik Asit Değerleri
Tablo 12: İki Grubun İdrar Elektrolit (Na, K, Cl, Ca, Kreatinin) Değerleri

GRAFİKLER:

- Grafik 1:** İki grubun serum inorganik florid seviyeleri
Grafik 2: İki grubun idrar inorganik florid iyonları değerleri
Grafik 3: İki grubun NAG değerleri
Grafik 4: İki grubun kreatinin değerleri
Grafik 5: İki grubun Ürik Asit değerleri
Grafik 6: İki grubun BUN değerleri

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Anestezi uygulamasında kullanılacak inhalasyon anestetigi seçilirken spesifik özelliklerinin yanında, çeşitli organ sistemlerinde etkileri ve yan etkilerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Koroner arter bypass greft cerrahisi de gerek hastaların kardiyovasküler sistemde olan değişimleri gerekse, ekstrakorporeal dolaşıma girmeleri nedeniyle böbrek fonksiyonlarının etkilendiği bir operasyondur (1). Postoperatif dönemde böbrek fonksiyonlarının bozulması ise mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkilemektedir.

İdeal inhalasyon ajanı henüz sentezlenmediğinden, yeni kullanıma geçen ajanların özellikle renal ve hepatik fonksiyonlar üzerine etkisi hakkında bir çok araştırma yapılmaktadır. Sevofluran günümüzde kullanıma geçen en yeni inhalasyon ajanlarından biridir (2). Düşük kan:gaz çözünürlüğü nedeniyle erken etki ve erken derlenme, yumuşak iritan olmayan indüksiyon sağlaması ve kardiyovasküler sistemde minimal depresyon yapması gibi özellikleri olduğu belirtilmektedir (2). Bu nedenle sevofluran gibi kardiyovasküler stabilite sağlayan bir ajanın koroner arter bypass cerrahisinde kullanımı günümüzde vazgeçilmez bir yöntem olmaktadır (3).

Sevofluran, enfluran, izofluran ve metoksifluran gibi florinize anestetik maddelerin metabolik ürünü olan inorganik floridin ve sadece sevofluran metabolizması ile oluşan hekzafloroizopropanol'ün (PIFE) nefrotoksik ajanlar olduğu bilinmektedir (4). Oluşan nefrotoksitenin şiddeti de inorganik floridin serum pik seviyeleri ile koroledir. Yapılan çalışmalar sonucunda, inorganik florid (F^-) seviyesinin 50 mikromol/L üzerinde iken subklinik veya klinik olarak nefrotoksik etki oluşturduğu gözlenmiştir (5).

Bu iyonlar insanlarda, böbrekte toksik etki oluşturarak bazı renal hücrelerdeki lizozomal enzimlerin atılımı ile karakterize klinik durum oluşturabilmektedir (5, 6, 7). Üriner N-Asetil B Glukozaminidaz (NAG) bu enzimlerden biridir. NAG'ın proksimal renal tübüllerde hastalık veya toksisiteye bağlı hasar oluştuğunda tübüler lümene salgılanarak idrara geçtiği ve böbrek tübüler nekrozu gösteren duyarlı bir gösterge olduğu belirtilmektedir (7, 8).

Bu çalışmanın amacı koroner arter bypass cerrahisi uygulanacak hastalarda, inorganik florid ve NAG düzeylerini inceliyerek, sevofluran ve izofluran anestezisinin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

II: GENEL BİLGİLER

II.1. İNHALASYON ANESTETİKLERİ:

Anestezi uygulamasında kullanılan ilk inhalasyon anestetik ajan dietil eterdir. 1540 yılında bulunmuş ve kullanıma 1840 yılında geçmiştir. Azot protoksitte bu yıllarda uygulanmaya başlamıştır. Bu dönemden günümüze kadar bir çok anestetik ajan kullanıma girmiştir, fakat hiçbiri ideal bir inhalasyon ajanından beklenen özellikleri taşımamaktadır.

İdeal inhalasyon ajanının özellikleri (9):

- ◆ Doğal stabilitesi vardır.
- ◆ Oksijen veya azot protoksit ile birleştiğinde yanmaz veya patlamaz.
- ◆ Yüksek konsantrasyonda oksijenle kullanıldığında etkilidir.
- ◆ Kandaki düşük çözünürlüğü ile hızlı indüksiyon ve anestezi derinliğinde esneklik sağlar.
- ◆ Hoş kokulu ve nonirritandır.
- ◆ Vücuttaki metabolizması çok sınırlıdır.
- ◆ Organ toksitesi yoktur.
- ◆ Minimal kardiyovasküler ve respiratuvar yan etki oluşturur.
- ◆ Stimülan aktivite olmaksızın kolayca geri dönen santral sinir sistemi etkileri vardır.
- ◆ Bir dereceye kadar analjezi sağlar.
- ◆ Diğer ilaçlarla ters etkileşimi yoktur ve kalbi katekolaminlere karşı hassaslaştırmaz.
- ◆ Standart buharlaşma teknikleri ile uygulanabilen buhar basıncı ve kaynama noktası vardır.
- ◆ Vital bulgulara minimal etkilidir.

- ◆ Koruyucu gerektirmeden ışık veya başka fiziki etkenler ile yıkılmaz.
- ◆ Uzun raf ömürlüdür ve uygun fiyata saf olarak elde edilebilir.
- ◆ Uzun vadede çalışan sağlık personeli üzerinde olumsuz etki yapmaz.

II.1.1. İnhalasyon anestetiklerinin metabolizması:

Bir ilaç metabolize olduktan sonra dört yolu izler:

1. Farmakolojik veya toksik ajanların deaktivasyonu
2. Daha potent farmakolojik veya toksik bileşene aktivasyonu
3. Farmakolojik veya toksik ajanın değişimi
4. Kendine eşit etkide farmakolojik veya toksik ajan oluşumu

Ajanın etkinlik ve toksisitesini belirleyen faktörler ise,

1. Absorbsiyon
2. Adsorbsiyon
3. Atılım
4. Sekresyon
5. Metabolizma' dır.

Toksititenin, inhalasyon ajanlarının toksik ürünlere metabolize olması sonucunda ortaya çıktığı düşünüldüğünden, ajanın hücre membranında ve içinde oluşturduğu değişikliklerin bilinmesi gerekir.

II.1.1.a.İlaç metabolizmasını etkileyen faktörler:

İyonizasyon, lipid çözünürlüğü,moleküler boyutlar gibi fizikokimyasal özellikler ilaç molekülünün distribüsyonunu ve metabolizmasını etkiler (10).

- ◆ **İyonizasyon:** İlacın pKa'sına ve içinde çözündüğü solusyonun pH'sına bağlıdır. Bir çok ilaç ya zayıf bazik, ya da zayıf asidik yapıdadır. Ayrıca iyonize olabilen bir veya daha fazla fonksiyonel grup içerir. Zayıf asitlerin pKa'sı yüksek iken, zayıf bazların pKa'sı düşüktür.
- ◆ **Lipidde Çözünürlük:** Bir ilacın lipid çözünürlüğü, molekül içinde lipofilik (hidrofobik) veya nonpolar gruplar olup olmasına bağlıdır. İlaç molekülündeki

alkil grubunun uzunluğu arttıkça molekülün lipofilik özelliği de artmaktadır. Ajanın lipidde çözünürlüğü, biyolojik membranları pasif diffüzyonla geçip geçemeyeceğini belirleyen faktördür. Genellikle membranlar lipidde çözünen ajanların non iyonize tiplerine geçirgendir. Bu nedenle; lipidde çözünen non iyonize ajanların diffüzyon hızı daha fazla olmaktadır.

Alkil grubu molekülü içinde karbon (C), nitrojen (N₂), oksijen (O₂) veya sülfür (S) atomu üzerinde tutunabilir. Oksijenin sülfürle yer değiştirmesi ajanın lipofilik özelliğini artırır. Moleküllerin lipofilik özelliğinin artışı metabolizasyonlarını daha hızlandırır. Eğer molekülü içinde hidrojenin su ile birleşmesini sağlayan elementler var ise hidrofilik ve polar özellik artmaktadır.(rnek: -OH, -O-, -CHO, -COOR, -Cl, ve Br)

♦ **Moleküler Boyutlar:** Moleküler boyutlar, büyüklük ve şekil ilaç dağılımını etkilemektedir. Çeşitli hücre membranlarında yer alan değişik büyüklükteki polar moleküllerin membrandan geçişini etkiler.

Bu üç fizikokimyasal faktör ilaç dağılımı ve hücre membranından geçişlerini etkilemektedir.

Hücre Membranı İçeriği: Hücre membranı lipoid yapıdadır. İki katlı fosfolipid matriks içinde fonksiyonel proteinler bulunur. Buradaki fosfolipidler içinde hem hidrofilik hem de hidrofobik bölgeler olduğundan amfoteriktir. Nonpolar hidrokarbon zinciri membranın ortasında, polar gruplar ise daha dışta yer almaktadır. Tabakaların n ve i yüzeyleri membran devamlılığının sağlanması ve moleküler transport için gerekli olan proteinler aracılığı ile bağlanır. Buradaki protenlerin tipi, endojen molleklerin geçişi için özelleştirilmiştir.

Çok küçük moleküller (K ve Cl gibi) ve iyonlar membrandan serbest olarak diffüze olurken, orta büyüklükteki suda çözünebilen iyonlar, hücreye sadece özel transport mekanizmayla girebilirler.

II.1.1.b.İlaçların karaciğerde metabolize olması

İnhalasyon anestetikleri primer olarak karaciğerde metabolize olur. Daha az olarak gastrointestinal sistem, böbrek, akciğer ve deri gibi organlar kullanılır.

Vücuttaki en ağır organ karaciğerdir (1500 gr). Kan akımını % 70 portal venden, %30 hepatik arterden olmak üzere iki yönden sağlar. Pankreas, gastrointestinal sistem ve dalaktan gelen kan portal ven ile toplanır. Bu nedenle gastrointestinal sistemden absorbe edilen herhangi bir toksik materyal sistemik dolaşıma geçmeden önce karaciğerde tutulur. Hepatik arter ise, karaciğer için gerekli olan oksijeni taşır.

Karaciğer lobülleri iki hücre tipinden oluşur: Hepatositler ve Kupfer hücreleri.

Kupfer hücreleri retiküloendotelyal sistem kapsamında bulunurken, hepatositler primer olarak hemostatik sentez ve metabolizmada rol oynarlar.

Küboidal hepatik hücreler, tek katlı iç bağlantılı tabakalar ve bunları ayıran sinuzoidal kapillerlerden oluşmuştur. Kan, portal ven ve hepatik arterlerle kanlanan lobüllerin periferinden, sinuzoid kapiller aracılığıyla santral vene taşınır. Hepatositler içinde ilaç metabolizması ile ilgili bir çok komponent vardır. Bunların en önemlisi endoplazmik retikulumdur (ER). Lipoproteinlerden oluşan bu membranöz matriks protein sentezinin, elektron sentezinin, lipid metabolizmasının, hormonların ve ilaçların oksidasyonunun olduğu başlıca hücre organelidir (11).

Bir ilacın terapötik aktivitesini ve toksitesini saptamak için o ilacın metabolizmasının bilinmesi gerekmektedir. İlaç metabolizması için enzim şarttır. Bir enzimin katalizlediği kimyasal reaksiyon, katalize edilmeyen reaksiyondan 10^9 daha hızlıdır. Kimyasal reaksiyon başlangıcında moleküller arası çekim gücü ile enzim ve ilaç molekülleri birleşerek bir kompleks oluşturur. Bu da sonra dekompanse olur, enzim rejenere olur ve ilaçtan fizikokimyasal olarak farklı olan metabolit meydana gelir.

Enzim + İlaç -----> Enzim-İlaç kompleksi-----> Enzim + Metabolit

İlaç biyotransformasyonunu etkileyen faktörler:

- ♦ İlacın uygulama şekli

- ◆ İlacın uygulama yeri
- ◆ İlacın gün içindeki uygulama saati
- ◆ İlacın uygulama süresi
- ◆ Yaş
- ◆ Cinsiyet
- ◆ Irk
- ◆ Diyet
- ◆ Isı
- ◆ Mevsim
- ◆ Kronik ilaç kullanımı
- ◆ Önceden veya beraber kullanılan diğer kimyasal ajanlar

İnhalasyon anestetiklerinin diğer ajanlardan farklı olarak, kullanım dozuyla oluşan metabolik miktarı arasında sabit bir ilişki yoktur. Bu nedenle farmakolojik aktivitenin saptanmasında inhalasyon anestetiklerinin metabolizmasının rolü azdır. Ancak metabolizmanın saptanması anestetik ajanın toksisitesini saptamak için çok gereklidir.

Bir ilaç ilaçlar için enzim yarışması nedeniyle hemen bir çok metabolizma yoluna girebilir. Son ürün (metabolit) oluşum oranı ve ilacın değişmeyen kısmı enzimatik reaksiyon hızı, enzim yanındaki ilaç konsantrasyonu, metabolit ve enzim arasındaki fizikokimyasal reaksiyona bağlıdır (10, 12).

İlaçların karaciğerde metabolize olması iki reaksiyon tipi ile olmaktadır:

a) Faz I Reaksiyonları:

a-) Oksidasyon

b-) Redüksiyon

c-) Hidroliz

b) Faz II reaksiyonları: Konjugasyon (Glisin, Sülfat, Glukoronik asit)

Oluşan metabolizma iki fazda da sitoplazma, mitokondri veya ER de bulunan enzimler ile kontrol edilmektedir.

◆ **Faz I Reaksiyonları:** Biyotransformasyon reaksiyonlarıdır. Sitokrom P 450 sistemine bağlı monooksijenazlar faz I reaksiyonlarının kollektif enzimleridir.

- a) **Oksidasyon:** Dealkilizasyon, dehalojenizasyon, epoksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları içeren en önemli yoldur.
- b) **Redüksiyon:** Bu reaksiyon sonucunda azo ve nitro bileşikleri oluşur. İlaçlar direkt olarak sitokromdan elektron alırlar.
- c) **Hidroliz:** İnhalasyon anestetiklerinden hiçbiri ester bağı içermediğinden hidroliz yoluyla metabolize olmazlar.

Bu reaksiyonlarda iki tür enzim rol alır. İlk gruptakiler sadece endojen substratların metabolizmasında, ikinci gruptakiler ise endojen ve ekzojen substatların metabolizmasında rol oynar.

Sitokrom P450, esas olarak hepatositlerin endoplazmik retikulumunda bulunur; monooksijenazları içerir ve primer olarak ekzojen maddelerin biyotransformasyonunu sağlar. İnhalasyon ajanları, ikinci gruptaki enzimler tarafından ve primer olarak oksidasyon reaksiyonları ile metabolize olurlar. İnhalasyon ajanları içinde yalnız halotan redüktif metabolizmaya uğrar. Redüksiyon sitokrom P450 sistemiyle katalize olur.

◆ **Faz II Reaksiyonları (Konjugasyon):** Sentez reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar, ilaç endojen bir bileşik ile kombinasyon kurabilecek bir grup taşıdığında oluşur.

Konjugasyon için -OH, -COOH, -NH₂, -SH gibi bazı kimyasal gruplar gerekmektedir. Oluşan metabolitler polar ve hidrofilik olduğu için daha kolay atılabilir. Sevofluran ve izofluran bu metabolizasyon türü ile biyotransformasyona uğrar.

Bu metabolizma reaksiyonları sonucunda safra ve idrarla daha kolay atılan metabolitler oluşur. Metabolizmanın bu fazları plazma, sitoplazma, endoplazmik retikulum ve mitokondrideki doku enzimleriyle gerçekleşir. Faz I metabolizma primer olarak endoplazmik retikulumda, Faz II metabolizma ise sitoplazmada

gerçekleşir. Faz I reaksiyonların substratları Faz II de yer almazlar, ancak Faz I'in metaboliti Faz II reaksiyonunun substratı olabilir.

İnhalasyon ajanlarının metabolizmasından sorumlu enzim sistemi böbrek, karaciğer ve beyinde bulunur. Ancak oksidatif enzimlerin ana kaynağı karaciğerde ER'daki mikrozomlardır.

Bu enzim sistemlerinin indüksiyonu, enzim sentezinin artması veya yıkım hızının azalması nedeniyle spesifik enzim modellerinin artışına bağlı meydana gelir. Genellikle karışık fonksiyonlu oksidaz grubu içeren enzim sistemleri indüklenebilir. Enzim indükleyiciler lipofilik ajanlardır ve sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize olurlar. İndüksiyon ajanın kimyasal yapısına, farmakolojik ve toksik aktivitesine bağlı değildir. Hepatik enzimlerin sentezinin artması ve yıkımın azalması sonucu meydana gelir.

Bir çok enzim indükleyici ajan kendi metabolizmasını hızlandırır. Cooney (13), deney hayvanlarında 200'den fazla indükleyici ajan olduğunu kanıtlamıştır. Fenobarbital tedavisini takiben ER'da proliferasyon ve karaciğer ağırlığında artış olduğu, NADPH-sitokrom P450 redüktazın arttığı Remmer H ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (14).

Enzim aktivitesi kronik karaciğer yetmezliğinde gözlendiği gibi enzim miktarı değişmeden de artabilir. Karaciğer hücresi başına düşen ilaç miktarı ve metabolizması belirgin ölçüde artar, ancak hücre sayısı azalmıştır. Enzim indükleyici başlıca ajanlar: Antikonvülzanlar, steroidler, trankilizanlar, anestetikler ve insektisitlerdir.

Cerrahi girişimde bulunulunan hastalarda polifarmasi nedeniyle enzim indüksiyonu sık olarak meydana gelir. Enzim indükleyici ajanlar bütün anestetiklerin metabolizmasını aynı ölçüde artırmaz, fakat sonuç olarak akut ve kronik toksik etkilerini potansiyalize edebilir.

Enzim inhibisyonu sonucunda ise farmakolojik ve toksik etkilerin süresi uzayabilir. İki tip inhibisyon tipi klinikte önem kazanmaktadır. Aynı enzim için yarışan iki substratın yarıştığı kompetatif inhibisyon (sikloheksimid), diğeri ise ilacın metabolize olduğu sistem olan sitokrom P450'nin sayısını azaltan inhibisyon tipidir (Metoksifluran, enfluran ve halotan vs.).

II.2. İZOFLURAN

İzofluran'ın sentezi Terrel tarafından gerçekleştirilmiş ve klinik kullanıma 1971' de başlanmıştır.



(1-kloro - 2, 2, 2, - trifloroetil diflorometil eter)

Şekil 1: İzofluranın kimyasal formülü

II.2.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri:

Renksiz, patlayıcı ve yanıcı olmayan, koruyucu içermeyen, kimyasal olarak stabil bir maddedir.

- ◆ Molekül ağırlığı 184,59 mM
- ◆ Kaynama noktası 48,5 °C
- ◆ Özgül ağırlığı 1,5 m/lt
- ◆ Buhar basıncı (20 C) 238 mmHg olup halotana yakındır.
- ◆ MAC değeri oksijen içinde 1,15 , %70 azot protoksit içinde 0,56 dır.
- ◆ Partisyon katsayıları; Kan :gaz: 1,4, Su:gaz: 0,6 ve Yağ dokusu:gaz: 94,5

Bu değerler halotan ve enfluranın partisyon katsayılarından düşük olduğu için uyuma ve uyanma onlardan daha hızlıdır. Bu özellikler anestezi derinliğinin daha iyi kontrol edilmesine olanak verir.

II.2.2.Sistemlere Etkisi:

Kardiyovasküler Sistem Etkileri: Miyokardı deprese eder, ancak bu etki halotandan azdır. Ventriküler iletimi deprese etmez, bu nedenle katekolaminlerin endojen ve ekzojen olarak arttığı durumlarda miyokardın duyarlılığı halotan ve enflurana göre çok daha azdır. Karotid baroreflekslerin parsiyel olarak korunmasına bağlı olarak kalp hızı genellikle stabildir. Kalp hızını azaltmadığı, ventrikül miyokardında minimal depresyon oluşturduğu için kardiyak outputu enfluran, halotan gibi düşürmez. Sistemik vasküler dirençteki düşmeye paralel olarak kan basıncı düşebilir (15). Miyokardiyal depresyon, periferik vasküler dirençte oluşan düşmeye bağlı olarak sağ atriyum basıncı minimal azalmaktadır. Bu etki halotan ve enflurandan az, sevofluranla benzer düzeyde olmaktadır (2).

Koroner damarları genişletir, ancak esas olarak proksimal arterlerde değil de distal arteriollerde genişleme yaptığı için bu etkinin koroner arter hastalarında zararlı olabileceği belirtilmektedir (3). Koroner Çalma Fenomeni olarak da ifade edilen bu etki, koroner kan akımının hem yüzey hem de derinlik (epi, miyo, ve endokard katları) yönünden dağılımındaki değişikliğin sonucudur. KABG cerrahisi uygulanacak hastalarda izofluran, sevofluranla bezer profil göstermektedir. Sevofluran grubunda intraoperatif hipotansiyon daha sık oluşmasına rağmen, postoperatif miyokard enfarktüs insidansı iki grup arasında eşit bulunmuştur (sevofluran %8 - izofluran %10) (16).

Solunum Sistemine Etkileri: Hoş olmayan kokusu ve solunum yollarında iritan etkisi nedeniyle indüksiyonu zor tolere edilir. Doza bağımlı olarak solunumu deprese edici etkisi vardır (Halotan < izofluran < enfluran). Bronkodilatör etkisi ile birlikte aritmojen olmayışı (B₂ agonistleri gibi semptomimetik ajanlarla rahatlıkla kullanılabilir) nedeniyle astım hastalarında tercih edilir. Uzun süreli anestezi gerektiren status astmatikus tedavisinde başarıyla uygulanmıştır. Tek akciğer ventilasyonunda etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Hipoksiye ve karbondioksit retansiyonuna karşı oluşan refleks ventilasyon yanıtı deprese eder. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu doza bağlı inhibe eder (2).

Santral Sinir Sistemine Etkileri: Serebral oksijen tüketimini azaltır. Yüksek yoğunluklarda serebral kan akımını dolayısıyla intrakranial basıncı artırır, fakat bu etki diğer inhalasyon ajanlarından daha az olup, hiperventilasyonla kontrol

edilebilir.Yapılan çalışmalarda izofluran ve sevofluranın 0.5, 1.0, 1.5 MAC değerlerinde intrakranial basıncı, serebral kan akımını, serebral perfüzyon basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir (2). Konvulsif etkisi yoktur. Ruh hali ve entellektüel fonksiyon üzerinde olumsuz etkiler halotandan daha azdır. Kognitif fonksiyonlara etkisi minimaldir. Halojenize eterlerin EEG aktivitesi üzerinde çok çeşitli ve değişik etkileri bulunmaktadır. İzofluran, desfluran ve sevofluran ile benzer olarak, doza bağımlı depresyon oluşturur. İzofluran 0.5 MAC üzerinde EEG aktivitesinde depresyon oluşturmaya başlamaktadır. İnsanda yine doza bağımlı olarak somatosensoryal uyarılmış potansiyellerde supresyon oluşturmaktadır (2).

Nöromusküler Sisteme etkileri: İzofluran diğer inhalasyon ajanları gibi, nöromusküler kavşakta bloke edici etki yapan ilaçların etki sürelerini ve potansiyelini artırır. Bu etki halotan ve enflurandan az, sevofluran ve desflurandan fazladır. Malign hipertermi oluşma şüphesi olan hastalarda kullanılmamalıdır (2).

Hepatik Sisteme Etkileri: İzofluran, florinize metil etil eterdir. Halojenize eterlerin metabolizasyonu sonucu oluşan trifloroasetil proteinleri hepatotoksik etkilerden sorumludur (21). İzofluran anestezisi sonucunda akut hepatit olduğu konusunda çelişkili bulgular mevcuttur, fakat anestezinin indüklediği hipoksi sonucunda hepatik nekroz oluşabilir (16, 17).

Renal Sisteme Etkileri: Enfluranın bir izomeri olan izofluran, metabolizması sonucunda açığa çıkan inorganik florid iyonları özellikle deflorizasyonu artıran ilaçlar varlığında (fenobarbital, fenitoin, ethanol, INAH) nefrotoksik seviyelere ulaşabilir (17, 18).

II.2.3. İzofluranın Metabolizması:

İzofluran florinize inhalasyon ajanlarının en yavaş metabolize olanıdır. Alfa karbonun oksidasyonu ile sınırlı olan minimal bir metabolizma geçirir. Diflorometil karbon oksidasyona dirençli olmasına rağmen, insanların idrarında trifloroasetik asit izleri gözlenmektedir. Enfluran gibi deflorinize karbonu oksidasyona rezistandır. Oluşan trifloroasetaldehit (TFAA) ve trifloroasetilçiklorid (TFAC) idrar ile atılmaktadır. Bu arada oluşan inorganik florid seviyeleri benzer yapıdaki florinize anestetik ajanlardan enfluran, desfluran ve sevoflurandan daha az olmaktadır.

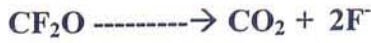
Fenobarbital, fenitoin ethanol, izoniazid deflorizasyonu artırsa da enzim indüksiyonu, serumda inorganik florid oluşumunu artırmaz ve klinikte önemi yoktur (19).



İzofluran

Trifloroasetilaçilklorid

Trifloroasetaldehit



Şekil 2: İzofluran metabolizması.

II.3. SEVOFLURAN

Metil isopropil eterin oldukça florlanmış bir türevi olan sevofluran, ilk olarak güvenlik ve etkinlik açısından halotana göre daha avantajlı olabilecek inhalasyon anestetik ajanları bulmak için yapılan kapsamlı bir çalışmanın bir bölümü olarak sentezlenmiştir.



(Florometil-2, 2, 2 trifloro-1- (triflorometil) etil eter.)

Şekil 3: Sevofluranın kimyasal formülü.

1970 de izole edilmiş 1975 yılında Wollin ve arkadaşları tarafından ilk kez klinikte uygulanmıştır (2). 1990'da tescil edilmesinden beri Japonya'da ve Avrupa'daki uygulama ile geniş bir klinik deneyim kazanılmıştır.

II.3.1.Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri:

Renksiz, patlayıcı ve yanıcı olmayan, koruyucu içermeyen, kimyasal olarak stabil bir maddedir (2).

- ◆ Molekül ağırlığı: 200.05mM
- ◆ Kaynama noktası: 58.6 °C
- ◆ Özgül ağırlığı: 1.53 m/lit
- ◆ Buhar basıncı: 157 mmHg
- ◆ MAC değeri: 2.05
- ◆ Partisyon katsayıları: Kan:gaz : 0.63, Yağ dokusu:gaz : 47 ve Beyin:kan : 1,7

Partisyon katsayıları izoflurandan daha düşük olduğundan; alveoler anestetik madde konsantrasyonunun kesin kontrolüne induksiyon sırasında alveoler anestetik konsantrasyonunda hızlı yükselmeye ve anesteziden sonra hızlı bir derlenmeye katkıda bulunur (20).

Sevofluran kimyasal olarak stabildir. Güçlü asitler ve ısı mevcudiyetinde fark edilir derecede hiç bir degradasyon meydana gelmez. Bununla birlikte, güçlü bir baz mevcudiyetinde sevofluran degrade olur. CO₂ absorbanlarla (soda lime, baralyme) direkt teması ile, klinik ortamda, Bileşik A olarak bilinen pentafloroizopropopenil florometil eter (PIFE) ve çok az miktarda Bileşik B olarak pentoflorometoksi izopropil florometil eter (PMFE) meydana gelir. Anestezi devrelerinde sevofluranın Bileşik A'ya degradasyonunun doza bağlı olduğu gösterilmiştir (20, 21, 22).

II.3.2.Sistemlere Etkisi:

Kardiyovasküler Sistem Etkileri: Hemodinamik etkileri izoflurana benzemekle beraber, koroner çalma fenomeni görülmemiştir (2).

Negatif inotropik etki ve periferik vazodilatasyonla, doza bağımlı kardiyovasküler sistemi deprese eder. Sistemik vasküler rezistansı azaltır (15). Sempatik sinir sistemini uyarmaz ve katekolamin deşarjı oluşturmaz (16).

Sağlıklı gönüllüleri kapsayan bir çalışmada, Malan ve arkadaşları (23), sol ventriküler fonksiyonu, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ve çevresel fibril

kısalmasının ekokardiyografik ejeksiyon fazı göstergelerinin 1.0, 1.5, 2.0 MAC sevofluran verilmesinden etkilenmediğini tespit etmişlerdir. Bu kişilerde, preload devam etmiş ve afterload azalmıştır; bu da azalmış miyokardiyal kontraktiliteyi göstermektedir. Bu bulgular, benzer MAC'da izofluran verilen kişilerde gözlenilene benzemektedir. Uygulanan tüm anestetik konsantrasyonlarında, azalmış ortalama arteriyel basınç, ortalama pulmoner arteriyel basınç, sol ventrikül atım iş indeksi, atım volüm indeksi, total vücut oksijen tüketimi ve sistolik duvar basıncı gözlenmiştir (2). İntraoperatif kardiyovasküler yan etkileri incelendiğinde: hipotansiyon (%11), bradikardi (%5), hipertansiyon (%2) ve taşikardi (%2) oluşturduğu gözlenmiştir (23).

1.5 ve 2.0 MAC'da kalp hızını artıran izofluranın tersine, sevofluran, çalışma yapılan konsantrasyonların hiç birinde kalp hızını değiştirmemiştir (25).

Solunum Sistemine Etkileri: Sevofluranın üç önemli özelliği keskin olmayan, hoş kokusu, düşük çözünürlülüğü, düşük respiratuar iritabilitesidir ve bu özellikleri maske indüksiyonu için onun ideal bir anestezi ajanı olmasını sağlamaktadır (2).

Bütün güçlü inhalasyon anestetikleri gibi, arteriyel karbondioksit parsiyel basıncındaki artış ile doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olur.

Diğer anestetiklerde olduğu gibi, anestezi derinliğinin artmasıyla, tidal volüm ve karbondioksit cevap eğrisi düşer ve parsiyel karbondioksit basıncı yükselir. 1 MAC üzerinde enfluran ve halotandan daha fazla solunum depresyonu yapar. Bu depresyon diyafragmatik fonksiyonun azalması, kontraktilite ve medüller respiratuar nöronlarda santral depresyon oluşumu ile meydana gelir. Solunum depresyonu, solunum hızında artış, tidal volümde düşüş, parsiyel karbondioksitte artış (PaCO_2) ve kan pH'da düşmeyi takiben apne oluşması ile karakterizedir (26). Sevofluran, izofluran gibi, hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu doza bağlı olarak inhibe eder.

Santral Sinir Sistemine Etkileri: Sevofluran, diğer anestetik ajanlarda görülen tarzda oksijenin serebral metabolik hızını (CMRO_2) azaltır. Oksijen kullanımının serebral metabolik oranı iskemik serebrovasküler hastalarda sevofluran ile 2.81 ml/100g/dak'dan 1.34 ml/100g/dak'ya düşmektedir (27). İntrakranial basınç üzerindeki etkisi ve hipokapniye yanıtı izoflurana benzer olarak, konsantrasyona bağlı intrakranial basıncı artırır ve serebrovasküler rezistansı düşürür. Sevofluranın daha düşük olan kan:gaz çözünürlüğü nedeniyle, intraoperatif uyanma gereken

nöroşirürjik prosedürler sırasında, izoflurana göre daha üstün olacağı düşünülmektedir.

Ebert ve arkadaşları (28), sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmalarda, sevofluranın sempatik sinir sistemini aktive etmediğini göstermiştir.

Uygun konsantrasyonda kullanılan sevofluran verilmesi ile ilişkili EEG değişiklikleri, izofluranda gözlenenlere benzerdir. EEG aktivitesi 1 MAC üzerinde suprese olur ve 2.5 MAC üzerinde ise nöbet oluşum aktivitesi oluşmaz (29). İnsanda, 0.5 ile 1.5 MAC düzeylerinde doza bağlı olarak somatosensoryel uyarılmış potansiyellerde supresyon oluşur (2).

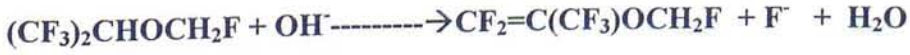
Nöromüsküler Sistem Etkileri: Yaygın olarak kullanılan diğer halojenli anestezi ajanları gibi sevofluran da malign hipertermiyi tetiklemektedir. Ayrıca non depolarizan kas gevşeticilerin etkilerini uzatır. Yapılan çalışmalarda nöromüsküler bloke edici ajan kullanılmadan trakeal entübasyona uygun anestezi derinliği sağladığı gözlenmiştir. Erişkinde intratrekeal entübasyon MAC'ı (MAC_{EI}) %4.52'dir (25).

Hepatik Sistem Etkileri: Hepatik dolaşımı iyi bir şekilde sürdürür. Sevofluran, triflorik asit veya ilişkili bileşiklere metabolize olmayan ilk florinlenmiş anestetiktir; bu nedenle trifloroasetillenmiş araçlardan kaynaklanan immünolojik hepatit büyük oranda olanak dışıdır (30). Sevofluranın organik metaboliti olan PIFE karaciğer makromoleküllerine, halotanın organik metabolitlerinin tersine az afinite gösterir. Yapılan bir çok çalışmada sevofluranın hepatik zarara neden olmadığı gösterilmiştir (30, 31, 32). Bu güne kadar sevofluran anestezisi sonrasında hepatik disfonksiyon gösteren 5 olgu yayınlanmıştır. Fakat bu olguların multifaktöriyel mi, yoksa primer olarak sevoflurana mı bağlı olduğu kanıtlanamamıştır (2).

Renal Sistem Etkileri: Sevofluranın metabolizması sonrası oluşan inorganik florid ve Bileşik A renal hasara neden olabileceği için bu sistem üzerine etkileri önem taşımaktadır (33, 34, 35). Yapılan bir çok çalışmada, sevofluranın nefrotoksik olarak bilinen metaboliti olan inorganik floridin anestezisi süresince arttığı ve toksik sınırı olan 50 mikromol/lit üzerine çıktığında yandaş faktörlerin bulunduğu ortamda böbrek hasarı yaptığı gözlenmiştir (4, 36, 37, 38). Bu hasar genellikle sevofluranın kesilmesi sonrasında inorganik florid düzeyinin azalmasıyla beraber düzelmekte nadiren de kalıcı hasar oluşmaktadır (38, 39, 40, 41).

II.3.3. Sevofluran Metabolizması:

Sevofluran, düşük doku çözünürlüğü, hızlı pulmoner eliminasyon ve metabolitlerinin stabilitesi nedeniyle, primer olarak ilacın verilmesi sırasında meydana gelen minimal bir (< % 5) metabolizma geçirir.



Sevofluran

Bileşik A

İnorganik Florid

(PIFE)

(F⁻)

Şekil 4 :Sevofluranın metabolizması

Oksidasyon bölgesi triflorometil karbonundan ziyade alfa karbon bölgesidir. Trifloroasetik asit veya ilişkili bileşikler sevofluranın metabolitleri değildir, daha çok izofluran metabolizması sonucu oluşur (42).

Sevofluran anestezi solunum sistemlerinden karbondioksit tutulumunu sağlayan sodalime (kalsiyum, sodyum ve potasyum hidroksit karışımı) ve baralime (baryum, kalsiyum, potasyum hidroksit karışımı) ile degrade olur.

Sevofluranın ve diğer poliflorinize haloalkenlerin degradasyon metabolitleri Pentafloroizopropinil florometileter'dir (PIFE). Bileşik A olarak da bilinir. Karbondioksit absorbanlarının sevofluranı degrade etme oranı, anestetik konsantrasyona (taze gaz akımı arttığında oran düşer), karbondioksit absorbanının ısisına (ısı arttıkça oran artar) ve karbondioksit absorbanının içeriğine (kuru sodalime'da ve baralime'da yaş olana göre daha hızlıdır) bağlıdır. Sevofluran kolaylıkla degrade olur. Diğer anestetikler ile karşılaştırıldığında degradasyon hızı sevofluran > halotan > enfluran > izofluran > desfluran sırasında olmaktadır (21).

Yapılan çalışmalarda Bileşik A'nın ratlarda nefrotoksik etki yaptığını, fakat insanlarda herhangi bir renal hasar oluşturmadığını gösterilmiştir. Bileşik A, diğer haloalkenlerde olduğu gibi invivo glutatyon konjugatlar oluşturur (43). Bu konjugatlar, özellikle proksimal tübüler hücrelerde bulunan sistein-B-liyaz enzimi ile metabolize olur. Ratlarda bu metabolizma sonucunda halotinoasetilhalidler oluşur ki,

bu metabolitler renal hücre ölümünden sorumlu tutulmakta ve Bileşik A, ratlarda konsantrasyona bağlı nefrotoksitite oluşturmaktadır (20, 33). Özellikle proksimal tübüler lezyon oluşturur. Düşük akımlı uygulama, kapalı sistem, ventilasyon artışı, hipertermi, yüksek ısı, karbondioksit absorbanının neminin az olması, baralime kullanımı ve sevofluranın yüksek konsantrasyonları gibi bir çok faktör Bileşik A oluşumunu ve konsantrasyonunu artırır (22, 43).

Ratlarda gösterilen nefrotoksik etkiye karşılık, yukarıda sayılan tüm artırıcı etkiler olduğunda bile insanlarda Bileşik A'ya bağlı nefrotoksitite veya postoperatif renal fonksiyonlarda herhangi bir değişiklik görülmemiştir (2, 43)

Nefrotoksik etki ratlarda 150-200 ppm Bileşik A ile oluşmaktadır, insanlarda ise genellikle 32 ppm üzerine çıkmamaktadır. Bunun nedeni sistein konjugatların insanlarda ratlara göre sistein B-liyaz enzimi için zayıf bir substrat oluşturmasıdır (43).

Bileşik A oluştuğu zaman, glukoronik asit ile hızlı bir şekilde konjuge olur. İnsanlarda genellikle serbest Bileşik A konsantrasyonlarının ölçülememesine rağmen, Bileşik A verilen sıçanlarda bunun %70'i 15 dakika içinde konjuge olur. Konjugasyondan sonra Bileşik A, üriner bir metabolit olarak elimine edilir. Bileşik A, idrarda glukoronid konjugat olarak atıldığından dolayı, sevofluran, metabolizma ve metabolik ürünlerin atılımı için Faz II reaksiyon gerektiren tek halojenlenmiş inhalasyon anestetikidir (1, 3, 13). Gönüllülerde yapılan çalışmada, diğer metabolit olan inorganik florid düzeyinin sevoflurana maruz kalma döneminde arttığı, fakat maruziyet bittikten birkaç saat sonra azalmaya başladığı gözlenmiştir (2).

Tablo 1: Sevofluran ve İzofluranın Fizikokimyasal Özellikleri (44).

FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLER	İZOFLURAN	SEVOFLURAN
Koku	Hoş değil	Hoş
Solunum sistemine iritan	Evet	Hayır
Molekül ağırlığı	184.5	200.05
Kaynama noktası(760 mmHg)	48.5	58.6
Özgül ağırlık(25 ⁰ C/4 ⁰ C)	1.50	1.53
Su buharı basıncı (mm Hg): 20 ⁰ C 24-25 ⁰ C	238	157
	295	197
Konvansiyonel vaporizatör	Evet	Evet
Kan/Gaz dağılım katsayısı	1.4	0.63
Yağ/Gaz dağılım katsayısı	91	47
Beyin/kan dağılım katsayısı	1.6	1.7
MAC (MAC %) (40 yaş)	1.15	2.05
Metallerle reaksiyon	Hayır	Hayır
UV ışın stabilitesi	Stabil	Stabil
Soda Lime stabilitesi	Hayır	Hayır
Antioksidan gerektirir	Hayır	Hayır
%10 oksijen varlığında minimum yanıcı konsantrasyon	%7.0	%7.5
Yanıcı	Hayır	Hayır
Patlayıcı	Hayır	Hayır
Additif gerektirir	Hayır	Hayır
Metabolizma (%)	< 0.2	< 5

II.4. BÖBREK FİZYOLOJİSİ

Böbrekler vücuttaki sıvı hemostazını sağlayan en önemli organdır. Total sıvı alımı kişisel seçimler ve değişik besinlerle farklılık göstermektedir. Sıvı atılımı ise akciğerler, cilt, tükürük, dışkı ve idrar ile olmaktadır (45).

Her bir böbrek, yaklaşık bir milyon fonksiyonel ünite, yani nefron içerir. Nefronların %15'i jukstamedüller alanda, %85'i ise kortekste yer alır. Bir nefronun içeriğinde; glomerül denen kapiller yumağı, bunu çevreleyen bowman kapsülü, buradan çıkan proksimal tüp, henle kulpu, maküla densa, distal kıvrımlı tüp olmak üzere işlev ve lokalizasyon açısından farklılık gösteren bir sistem bulunur. Bu sistem sonuçta toplayıcı kanallara bağlanır.

Böbrekler idrar çıkararak organizmada metabolizma artıklarının atılmasını, su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesini, ekstrasellüler sıvıların kristalloid osmotik basıncının normal sınırlarda tutulmasını, detoksifikasyon yapılmasını ve kan pH'sının sabit tutulmasını sağlar. Bunun yanında iç salgı bezi gibi görev yaparak renin salgılanması ile kan basıncını ayarlarken, eritropoetin hormonu salgılayarak eritrosit yapımını da düzenler.

II.4.1.İdrar oluşumu:

İdrar, böbreklerde glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon olayları sonucu oluşmaktadır (45).

II.4.1.a.Glomerüler Filtrasyon:

Bir ultra filtrasyondur. Glomerüllere arteriollerle gelen kan kapiller endoteli ve bowman kapsülü epiteli arasındaki deliklerden ve ikisi arasındaki bazal membrandaki aralıklardan süzülmemektedir. Böbrekteki arteriyel ve arterioler kanallarının dirençlerinin düşük olması nedeniyle aortik kan basıncının %70'i glomerüllere ulaşır. Böylece sistemik kapillerlerdeki basınç 25-30 mmHg iken, glomerüler kapillerlerde basınç 75 mmHg dolayında olur. Bu filtrasyon kuvvetine karşı gelen kuvvetler ise, plazma proteinlerinin osmotik basıncı (30 mmHg), intertisyel basınç (10 mmHg) ve sıvıyı tüplerden aşağı iten kuvvet (10 mmHg) olmak üzere toplam 50 mmHg'dır. Sonuçta net filtrasyon basıncı 25 mmHg olmaktadır.

Dakika hacminin %25'ni alan böbrek glomerülerinden bir dakikada 1200 ml kan geçmektedir. Bunun ortalama 120 ml'si glomerüler filtrat olarak bowman kapsülüne süzülür. Günlük filtrat miktarı ortalama 170 litre kadardır, fakat bunun ortalama 1.5 litresi idrar olarak çıkarılmakta, geri kalanı tübüler reabsorbsiyonla geri emilmektedir.

II.4.1.b.Tübüler Reabsorbsiyon:

Büyük miktarlara ulaşan bu glomerüler filtrat içindeki maddeler, vücut için gereğine göre aktif veya pasif olarak reabsorbsiyona uğrayarak geri emilir.

İnülin, mannitol, sakkaroz gibi maddeler eşiksiz maddelerdir. Kanda bulundukları sürece tübüllerden geri emilemezler, glomerüler filtrasyona geçerler ve tamamı idrarla çıkarılır.

II.4.1.c.Tübüler Sekresyon:

Aktif ve pasif olarak gerçekleşmektedir. Proksimal tübüllerde potasyum, hidrojen iyonu, kreatinin, paraaminohippürik asit, fenolsülfotalein, penisilin gibi maddeler aktif olarak sekrete edilmektedir.

Vücut sıvısının osmolalitesinin korunmasında böbreklerin önemli bir rolü vardır. Böbrekler bu işlevi, ADH, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve atrionatriüretik hormon (ANH, atriopetin) kontrolünde, idrar miktar ve yoğunluğunu düzenleyerek yapar. Asit-baz dengesinde de hem asit sekresyonunun kontrolü, hem de asidoz ve alkalozdaki kompensatuar işlevi ile önemli rol oynar.

Günde yaklaşık 180 L plazma filtre eden böbrek, özellikle suda eriyen ilaçlar için etkin bir atılım yolu oluşturur. Böbrek yetmezliğinde glomerüller filtrasyon hızı azaldığından ilaçların dozunu azaltmak gerekir. Bu işlev özellikle digoksin, aminoglikozid, prokainamid gibi terapötik indeksi küçük ilaçlarda geçerlidir. Glomerüler filtrasyon dışında tübüler reabsorbsiyon, tübüler sekresyon ve aktif transport da ilaç ekskresyonunda rol oynayan etkenlerdir.

Normal koşullarda, böbrek damarlarındaki kan akımı büyük değişiklik göstermez ve renal arteriollerin çapındaki değişikliklerle sabit tutulmaya çalışılır. Böbreğin, sistemik basınç değişikliklerine karşı yeterli kan alması için kendine özgü ayarlayıcı yöntemleri vardır. Ancak bu intrinsek regülasyon ortalama kan basıncı 60-

160 mmHg arasında olduğu sürece geçerlidir. Böbrek kan akımının düzenlenmesinde etkili nöral ve hormonal ekstrensek etkenler de söz konusudur. Sempatik sistem yolu ile etkili olan sinirsel uyarı ancak, genel anestezi, hipoksi, hiperkapni, ağır egzersiz, ağrı ve kanama gibi ağır stres durumlarında etkili olur; böbrek kan akımı dolayısıyla glomerüler filtrasyon hızı azalır.

II.4.2. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

II.4.2.a. Kalitatif Böbrek Fonksiyon Testleri:

- ◆ Basit idrar tetkiki: Albumin ve silindirler olması glomerüler harabiyeti gösterir.
- ◆ 24 saatlik idrar miktarı: 400 ml nin altında bulunması oligüriyi gösterir.
- ◆ İdrar dansitesi: 1010'nun altında sabit olması fonksiyon bozukluğunu gösterir.
- ◆ IVP (İntravenöz Pyelografi): Tetkik anında normal dozda opak madde verilmesi ile yeterli görüntü ve opak madde konsantrasyonunun sağlanması böbrek fonksiyonlarının normal olduğunu gösterir.
- ◆ Dilüsyon ve Konsantrasyon Testleri:
 - a- Dilüsyon Testi: Su diürezi anında böbreklerin idrarı dilüe edebilme kabiliyetini gösterir.
 - b- Konsantrasyon Testi: Susuzluktan sonra böbreklerin idrarı maksimal konsantre etme esasına dayanır.
- ◆ NPN (Proteine bağlı olmayan azot) ve BUN (Kan üre azotu): Normalde serum NPN miktarı %15-35, BUN miktarı ise %15-20 mg'dır. Bu değerlerin üzerinde olması böbrek fonksiyon bozukluğunu gösterir.

II.2.4.b. Kantitatif Böbrek Fonksiyon Testleri:

Bunlar klerens testleridir. Bir dakikada böbrek yoluyla belirli bir maddeden temizlenen kan veya plazma hacmine klerens denilmektedir.

Kreatinin pratik olarak glomerüler filtrasyona uğrar. Tübüler sekresyonu ihmal edilir seviyededir. Endojen kreatinin klerensi en çok kullanılan böbrek fonksiyon ölçüm testidir. Normal değerleri: 75-125 ml/ dk dır.

3-Böbreklerde bulunan bazı glikolitik enzimler:

Böbreklerde bulunan bazı glikolitik enzimler özellikle ekskresyon yapılan tübülü hücrelerinde, değişik yerlerde ve değişik durumlarda spesifik olarak atılırlar (46, 47, 48, 49, 44). Bu enzimler:

- ◆ N-Asetil-B-D-Glikozaminidaz (NAG)
- ◆ Beta₂ Mikroglobulin (BMG)
- ◆ Alfa₁ Mikroglobulin (AMG)
- ◆ Alanin Aminopeptidaz (AAP)' dir.

N-Asetil-B-D-Glikozaminidaz (NAG): Glikolitik enzimlerden biridir. Birçok doku hücresinde üretilmektedir. Böbrek proksimal tübüler hücrelerdeki lizozomlar da çok miktarda NAG üreten dokulardan biridir. NAG böbrek hasarı oluştuğunda idrara geçer ve bu nedenle tübüler hasarın göstergesi olarak kullanılır (48).

NAG elektroforez kullanılarak 3 izomere ayrılır: Pre A, A ve B. NAG ölçümlerinde yanlış (+) olgu çok nadirdir. Aktif hastalık boyunca veya toksik madde maruziyeti boyunca yüksek kalır ve iyileşme, toksinin kesilmesi ile normal sınırlara gelir.

İnorganik fuloridin renal hasarını göstermek için çok sensitif bir enzim olduğundan çalışmamızda idrarda NAG ölçümleri kullanılmıştır (44).

II.5. İNHALASYON ANESTETİKLERİNİN BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ:

Volatil ajanlar, böbrekler üzerinde indirekt etkiler ve doğrudan nefrotoksik etkileri içeren direkt etkiler olmak üzere iki bölümde incelenebilir (49).

İnhalasyon anestetikleri verildikleri süre boyunca böbrek fonksiyonlarında genel depresyona neden oldukları gibi, kardiyovasküler ve nöroendokrin sistemde yaptıkları değişikliklerin böbrek üzerinde yaptıkları dolaylı etki de eklenebilir (50).

Reversible olan bu durum vazokonstriksiyon, osmolalitede artış, elektrolit atılımında azalma, tübüler reabsorbsiyonda artma, ADH salınması ve aldosteron salınması sonucu ortaya çıkmaktadır.

Hastanın fizik durumu, yaşı, sıvı-elektrolit dengesi, cerrahi girişimin tipi ve süresi, premedikan ilaçlar gibi pek çok faktörün, depresyonun derecesini belirlemede rolü varsa da, en önemli etken anestezi derinliğidir (21).

İnhalasyon ajanlarının birçoğu anestezi düzeyi ile paralel olarak böbrek kan akımını azaltır. Uyanık hastada 1200 ml/dk olan kan akımı intraoperatif 30-60 dakika sürede stabilize olur ve anestezi süresince başka bir etken yoksa stabil kalır. Kan akımı yüzeysel anestezi altında 800 ml/dk, derin anestezi altında ise 200 ml/dk' ya kadar düşebilir. Ancak anestetik ajan kesilir kesilir kesilmez normale dönmeye başlar ve anestezi sonunda kısa sürede kontrol değerlere ulaşır. Renal kan akımındaki azalmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, anestetiklerin stimüle ettiği katekolamin salınmasına bağlı vazokonstriksiyon ve hipotansiyon sonucu olabilir. Genel anestezi, renal fonksiyonları filtrasyon ve reabsorbsiyonu azaltarak etkiler. Tüm anestetik ajanlar, volatil veya intravenöz olsun kan basıncını etkileyerek kardiyak outputu ve intrarenal kan akımını değiştirir (50). Bu değişim sonunda sodyum ve su tutulumu olur, idrar oluşumu azalır (51). İnhalasyon ajanlarının hepsi doza bağımlı olarak glomerüler filtrasyon hızını (GFH) ve böbrek kan akımını düşürürler. Bu olay indüksiyon öncesi hidrasyon ile bir miktar önlenabilir. Böbrek kan akımı azaldığında glomerüler basınç ve filtrasyon da düşer. Sonuçta klorid iyon konsantrasyonu makula densada düşer ve refleks olarak afferent arteriollerde vazodilatasyon olur (52). Dilatasyon sonucunda GFH ve renal kan akımı kabul edilebilir seviyede artar. Makula densada düşen klor seviyeleri ayrıca juksta glomerüler hücrelerde renin salgılatır ve sonuçta potent bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II oluşur (50).

Kullanılmakta olan inhalasyon anestetiklerinin hiçbiri direkt nefrotoksik etkiye sahip değildir. Flor içeren anestetikler nefrotoksik metabolit olan inorganik flor açığa çıkararak direkt böbrek hasarına neden olmaktadır (38, 52).

Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinden salınan bir oktapeptid olan Antidiüretik Hormon (ADH) idrar miktarını ayarlayan en önemli

etkenlerden biridir. ADH salınımı başlıca plazma osmololitesi ve kan volümündeki değişimler ile kontrol edilir. Osmololitedeki artış ADH salınımına neden olur ve konsantre idrar çıkarılır (50). Flor iyonu ADH'nın da dahil olduğu bir çok enzim sisteminin güçlü inhibitörüdür. Toplayıcı tübüllerde vazopressinin etkilediği adenilat siklazı inhibe ederek bu hormona karşı direnç oluşturur. Böbrek medullasında vazodilatasyon sonucu kan geçişini artırarak, orada interstisyel mesafedeki tuz konsantrasyonunda düşmeye yol açar ve medüllerin akıma karşı idrarı konsantre etme sistemini bozar (50). Toksik konsantrasyonlardaki flor, böbrekte aktif klor transportunu bozarak yüksek debili böbrek yetmezliğine (Florid Induced Diabetes Insipitus) neden olabilir. Bu durum genel olarak reversibldir, nadiren böbrek yetmezliğine dönüşür (53).

Nefrotoksisitenin ortaya çıkması, flor içeren anestetik ajanın uygulanma süresi, dozu ve serum pik flor konsantrasyonları ile ilişkilidir. Böbrek disfonksiyonu oluşturan eşik serum flor düzeyi 50 mikro mol /lt dir (38, 54). Bu hastalarda indüksiyon öncesi üriner osmolaliteye geri dönüş gecikmiştir, subklinik toksisite belirtileri vardır. Serum flor düzeyleri 90-120 mikromol/lt ise hafif derecede nefrotoksisite belirgin hale gelir, poliüri, hipernatremi, üriner hipoosmololite vardır (6, 18, 24).

İzofluran anestezisi ile beraber flor nefrotoksisitesi nadir olmakla birlikte, anestezi süresi ve uygulanan konsantrasyona bağlı olarak serum florid konsantrasyonunda belirgin artış görülebilir.

Sevofluran nefrotoksisite yapabilecek kadar inorganik florid üretebilmektedir. Sevofluranın iki üriner metaboliti bulunmaktadır (5, 33, 55). Bunlardan biri inorganik florid, diğeri ise β - glukorinidaz enzimi ile karşılaştığında Bileşik A ortaya çıkaran non volatil bir bileşiktir. Bileşik A, düşük akımlı kapalı devrede sodalime ile reaksiyona giren sevofluranın, nonenzimatik degradasyonu sonucu 30 ppm'e kadar oluşan konsantrasyonlarda saptanan bir üründür (22).

Volatil inhalasyon ajanları karışık fonksiyonlu oksidaz sistemi ile deflorinize edildiği için, bu sistemin enzimlerini indükleyen ilaçlar flor yapımının artmasına ve nefrotoksisiteye neden olabilir. İzoniazid ve fenobarbital bu ilaçlara örnek teşkil edebilir.

II.6. AÇIK KALP CERRAHİSİNİN BÖBREK FONKSİYONLARINA ETKİSİ:

Açık kalp cerrahisi uygulanan ve postoperatif 24 saat izlenen 500 hasta üzerinde yapılan araştırmada, böbrek hasarı oluşmasını indükleyen risk faktörleri şöyle sıralanmıştır (56):

- ◆ Aktif renal disfonksiyon
- ◆ Kardiyopulmoner bypass (KPB) ve aort klemp süresi
- ◆ Operasyon süresi

Etkilemeyen risk faktörleri ise şunlardır:

- ◆ Operasyon tipi
- ◆ Preoperatif diüretik tedavi
- ◆ Kronik hastalık
- ◆ Düşük ortalama kan basıncı

Genelde, KPB uygulanan kardiyak cerrahi sonrası akut böbrek yetmezliği (ABY) görülme oranı % 4-15 arasındadır (50).

KPB’da teknolojik ilerlemeler, intraoperatif hemodinamik monitörizasyon, yoğun bakım tedavileri, diyaliz tekniklerinin gelişmesi ve antibiyotik tedavisine rağmen kardiyak cerrahide renal hasar nedeniyle mortalite oranı yüksek olmaya devam etmektedir (55, 57, 58).

II.6.1.Böbrek Fonksiyonlarını Etkileyen Faktörler:

II.6.1.a.Kardiyopulmoner Bypass:

KPB başlıbaşına fizyolojik bir stress oluşturduğundan, hemodinamik, hormonal ve farmakolojik cevap oluşturur.

Lema ve arkadaşları (1) yaptıkları çalışmada KPB boyunca GFH, filtrasyon ve tübüler fonksiyonu izlemişler, KPB öncesi veya sonrası dönemle arasında bir fark gözlememişlerdir.

KPB sırasında gerek hastada ortaya çıkan nörohumoral etkenler, gerekse hastaya bu dönemde uygulanan ilaçların böbrek üzerindeki etkileri aşağıda açıklanmıştır.

♦ KPB'nin Hemodinamik Etkileri:

KPB süresince ortalama arter basıncının yüksek tutulması renal fonksiyonları olumlu yönde etkilemektedir, fakat bir çok anesteziist KPB sırasındaki hemodinamiden ziyade perioperatif hemodinamik instabilitenin renal patogenezi etkilediğini savunmaktadır. Koning ve arkadaşları (56) ile Yeboah ve arkadaşları (51) yaptıkları çalışmalarda, yüksek perfüzyon basıncı ile uygulanan KPB sonrası renal yetmezliğin daha az görüldüğünü söylemektedir. Buna karşılık Bhat ve arkadaşları (60) ile Urzua ve arkadaşları (61), yüksek tutulan ve düşük tutulan perfüzyon basınçlarının postoperatif böbrek fonksiyonlarını etkilemediğini söylemektedirler.

♦ KPB'nin Nörohumoral Etkileri:

Atriyal Natriüretik Hormon (ANF): ANF atriyal distansiyon sonucunda kalp tarafından salgılanan ve dolaşımı vücut sıvıları ile regüle eden bir polipeptiddir. Farmakolojik dozları vazodilatasyon, diürez ve natriürez yapar. Ayrıca sodyum retansiyonunu ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini antagonize eder. Bu nedenle ANF kardiyak ve renal yetmezliği olan hipertansif hastalarda yararlı olmaktadır. KPB boyunca ANF plazma konsantrasyonunda düşüş görülmüştür (50).

Prostasiklin: Vazodilatötör etkisi ile organ perfüzyonunu sağlar. KPB'da primer olarak platelet sayısını, fonksiyonunu korumak ve kan kaybını azaltmak için kullanılır. Gailunas ve arkadaşları (62) tübüler epitelin hasarı ile kardiyak cerrahi sonrası renal tübüler nekroz olduğunu göstermişlerdir. KPB boyunca böbrek dış korteksinin kan akımı azalırken, intrakortikal ve intramedüller kan akımı artmaktadır. Prostasiklin dış korteksin kan akımını artırmakta ve sodyum diürezi sağlamaktadır.

II.6.1.b.KPB süresi:

Postoperatif renal fonksiyonları bozan diğer predispozan faktör de KPB süresidir. Nuutinen ve arkadaşları (63) KPB süresi 60 dakikanın altında olan

hastalarda kreatinin klerensinin, sodyum ve potasyum ekskresyonunun, 60 dakikanın üzerinde olduğu hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

II.6.1.c. Operasyon Süresi:

Operasyon süresi, Koning ve arkadaşlarının (56) yaptıkları çalışmada renal hasar oluşumunu etkileyen faktörler arasında yer almıştır.

II.6.1.d. Isı:

Hipotermi, böbreklerde olumsuz etki oluşturan bir başka etmendir. Utley ve arkadaşları (64) hipotermi potasyum filtrasyonunu artırdığını, renal kan akımını ve osmolar klerensi bozduğunu göstermiştir. Ayrıca hipotermi dış ve iç koteksteki kan akımı ve oksijen taşınmasını da bozmaktadır.

Açık kalp cerrahisinde, böbrek fonksiyonlarını düzenlemek için bazı farmakolojik yöntemler uygulanmaktadır.

II.6.1.e. Aprotinin: Aprotinin bir çok biyokimyasal sistemde etkisi olan bir proteinaz inhibitörüdür. Aprotinin proksimal tübüllerden aktif olarak reabsorbe edilir ve böbreklerdeki lizozimal enzimlerce yıkılır.

KPB uygulanan kardiyak cerrahi hastalarında kullanılan aprotininin, plazma ve kallikreine bağılı fibrinolizisi inhibe ettiği ve fibrin yıkım ürünlerinin oluşumunu azalttığı gözlenmiştir (50).

Yapılan bir çok çalışmada uygulanan aprotinin sonrası renal fonksiyon bozukluğu oluşabileceği gösterilmiştir.

II.6.2. Farmakolojik Yöntemler:

Dopamin: Düşük doz dopamin GFH ve böbrek kan akımını artırır ve direkt olarak proksimal tübüllerde sodyum reabsorbsiyonunu inhibe eder. Böbrek fonksiyonları normal hastalarda düşük doz dopamin GFH'ı artırırsa da, sınırda GFH olan hastalarda bu artış görülmez (56). Dopaminin rutin olarak böbrek fonksiyonlarını korumak için düşük dozda uygulanması yararı kanıtlanmamış bir klinik yaklaşımdır.

Mannitol: KPB sırasında renal tübüller koruma için kullanımı siktir. Enerji gerektiren bir durum olan sodyum ve suyun proksimal tübüller reabsorbsiyonunu azaltır. Ayrıca

medüller tonositeyi, renin üretimini, vasküler konjesyonu ve endotelial hücrelerdeki ödemi de azaltır. Mannitol prostaglandin formasyonunu artırarak renal kan akımını artırır (50).

Furosemid: Kortikal damarlarda ve tübüllerde dilatasyon oluşturur. Renal arter kan akımı artar, kortikal ve medüller dokunun oksijenizasyonu artar (50).

Kortikosteroid: Böbrekleri de içine alan bir çok organ sisteminde oluşturduğu yararlı etkiler nedeniyle KPB sırasında hastalara verilmektedir. Glikokortikoidler platelet agregasyonunu korur, lizozimal membranları stabilize eder, kapiller endotelin mikrosirkülasyonunu korur (50).

Nitröz Oksit: Hava kullanımı ile karşılaştırıldığında, kreatinin klerensinin ve idrar oluşumunun nitröz oksit kullanılanlarda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Nitröz oksit gibi düşük moleküler ağırlıklı inhalasyon ajanlarının, osmolal stimülüs ile posterior pitüiter bezden ADH salınımını artırdığı gözlenmiştir (50).

Fenilefrin: Fenilefrin gibi vazokonstrikör ajanlar, sistemik perfüzyon basıncı sağlamak amacıyla KPB sırasında sıklıkla kullanılır. Böbrek kan akımını artırıcı etkisi yoktur (50)

Yukarıda anlatılan faktörler nedeniyle KPB uygulanacak hastalarda preoperatif, perioperatif ve postoperatif böbrek fonksiyonlarının iyi izlenerek değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, elektif koroner arter bypass greft cerrahisi uygulanacak 14 erkek, 6 kadın toplam 20 hasta kendi onayları da alındıktan sonra çalışma kapsamına dahil edildi.

Diyabetik, ağır karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan, 6 haftadan önce miyokard enfarktüsü geçirmiş, kalp yetmezliği, ilave kapak hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İntraoperatif ikinci kez pompaya geçilmesi gereken, cerrahi komplikasyon nedeniyle revizyona alınan, intraaortik balon pompası ihtiyacı olan ve erken dönemde eksitus olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde, sol ventrikül diyastol sonu basıncı 20 mmHg altında olan hastalar alındı.

Hastalar operasyondan önceki gece ve operasyondan bir saat önce oral 10 mg. diazepam ile premedike edildi.

Operasyon masasına alınmayı takiben, EKG (Hellige, Servomed) ve palsoksimetre (Vital Tech. Max. 500) ile monitörize edilen hastalara perferik bir venden 16 - 18 G intravenöz kanül (Venflon 2 Viggio Spectamed 1455-5 Sweden) yerleştirildi ve % 0.9 izotonik sodyum klorür infüzyonuna başlandı. Diazepam 5 mg./intravenöz verilmesini takiben hastalara lokal anestezi ile radial arter kateterizasyonu (Arterial Cannüla Viggio Spectamed 4440-4 Sweden) yapıldı ve invaziv kan basıncı monitörizasyonuna başlandı.

Tüm hastalarda anestezi induksiyonu etomidate (Hypnomidate, Jannsen, Belgium) 0.3 mg/kg ve fentanyl (Jannsen, Belgium) 5 mikrogr./kg, droperidol (Dehidrobenzperidol, Jannsen, Belgium) 5mg. verilerek gerçekleştirildi. Endotrakeal entübasyon için yeterli kas gevşekliği vekronyum bromid (Norcuron, Organon, Netherlands) 0.1 mg/kg ile sağlandı.

Randomize olarak onar kişilik 2 gruba ayrılan hastalardan birinci grubun idamesinde, sevofluran (Abbott, USA) (inspirasyon konsantrasyonu < 2.4 %), 2. Grubun idamesinde ise izofluran (Abbott, USA) (inspirasyon konsantrasyonu <1.9

%) 6 lt/dak taze gaz akımı içerisinde % 50-50 oranında azotprotoksit ve oksijen ile uygulandı. Ekstrakorporeal sirkülasyon sırasında kesilen inhalasyon anestetiklerine normal sirkülasyona geçildikten 15 dakika sonra kan örnekleri alınıp devam edildi. Bu dönemde hastalara 5 mikrogram/kg fentanil ve 2 mg/saat midazolam uygulandı.

Entübasyonu takiben sağ internal juguler venden pulmoner arter kateterizasyonu (Thermodilution Catheter, USA) yapılarak hastaların; santral venöz, ortalama pulmoner arter ve pulmoner arter kama basınçları monitörize edildi. İkinci bir periferik venden 16-G kanül takıldı. Özefagial ısı probu ve idrar sondası takıldı. Peroperatif ve post operatif ölçümler yapıldı ve kaydedildi.

Bütün hastalarda kanülasyondan önce heparin sülfat 300 Ü/kg olacak şekilde cerrah tarafından direkt olarak sağ atriüme verildi. Antikoagülasyon, aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT-Hemachron 801 System, International Techidyne Corp. Edison, USA) ile takip edildi ve KPB süresince 400 saniye üzerinde tutuldu. KPB sırasında ACT 400 saniyenin altında ise gereken heparin sülfat miktarı, heparin doz takip çizelgesine göre hesaplanarak dolaşıma ilave edildi. KPB'dan sonra heparin, protamin sülfat 3 mg/kg verilerek antagoneze edildi.

KPB sırasında, membran oksijenatörü ve De Bakey roller pompa kullanıldı ve nonpulsatil akım 2.4 lt/dk/m² olacak şekilde tutuldu.

Soğuk potasyum kardiyoplejisi (Plegisol NDC 0074-7969-05, Abbott Lab. North Chicago IL. USA) ve topikal soğutma ile orta dereceli hipotermi (özefagial ısı 25-28 °C) uygulandı. Oksijenatörlere priming volüm olarak, 2000 ml Ringer Laktat, 80-100 ml %20'lik mannitol, 10 ml kalsiyum glukonat, 30 ml sodyum bikarbonat, 10 ml potasyum klorür, 1.5 ml magnezyum sülfat, 50 ml %30'luk dekstroze konuldu.

Tüm ameliyatlar aynı anestezi ve cerrahi ekip tarafından yapıldı.

Operasyon sonunda hastalar yoğun bakım ünitesine alındı, 24 saat süresince hemodinamik değerler, idrar miktarı ve drenaj izlendi.

Hastaların aort klemp, pompa ve operasyon süreleri kaydedildi.

İki grupta da kan ve idrar örnekleri aynı zamanlarda alındı:

◆ İndüksiyon öncesi:

(T1) - (Z1)

- ◆ Kardiyopulmoner bypassın 30. dakikası (T2)
- ◆ Kardiyopulmoner bypasstan 15 dakika sonra (T3)
- ◆ Operasyon sonunda (T4) - (Z2)
- ◆ Operasyondan 24 saat sonra (T5) - (Z3)

Hastalardan alınan kan örneklerinde ölçüm yapılan parametreler şunlardır:

- ◆ İnorganik florid (F^-): T1, T2, T3, T4, T5 zamanlarında
- ◆ BUN, Kreatinin, Ürik Asit: Z1, Z2, Z3 zamanlarında
- ◆ Kan Elektrolitleri (Na, K, Ca, Cl): Z1, Z2, Z3 zamanlarında

Hastalardan alınan idrar örneklerinde ölçüm yapılan parametreler ise şunlardır:

- ◆ İnorganik florid (F^-): T1, T2, T3, T4, T5 zamanlarında
- ◆ İdrar elektrolitleri (Na, K, Ca, Kreatinin, Cl): Z1, Z2, Z3 zamanlarında
- ◆ N-Asetil -B -D- Glukozaminidaz (NAG) düzeyi: T1, T2, T3, T4, T5 zamanlarında

Laboratuvar Yöntemleri:

Biyokimya ve elektrolit :

Tüm kan biyokimyası ve idrar elektrolitleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Rutin biyokimya tüplerine alınan 10 cc kan ve idrar aynı gün değerlendirildi.

N-Asetil-B-D-Glikozaminidaz (NAG) :

İdrarda NAG ölçümü özel bir laboratuvarda yaptırıldı. Özel propilen tüplere 5 cc idrar alındı ve $-20^{\circ}C$ de dondurularak ölçüm zamanına kadar saklandı. Ölçüm yapılacağı zaman oda sıcaklığında eritilen örneklerle, kresosülfonfitalenin NAG kullanılan spektrofotometrik yöntem (HITACHI 7150 tip otomatik analizör; Hitachi Co., Tokyo; Japan) uygulanarak ölçümler yapıldı.

İnorganik Florid:

İnorganik florid ölçümleri Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı. Özel olarak deiyonize edilmiş, flor içermeyen propilen tüpler kullanıldı. 5 cc olarak alınan kan 700 g de 15 dakika santrifüj edildikten sonra alınan serum örnekleri yine propilen tüplere alınarak -20 C de saklandı. Ölçümlerde kullanılan yöntem: NaF (Merch) kullanılarak 1 mM konsantrasyonlarda stok çözelti hazırlandı. Daha sonra kalibrasyon 100 ppm florür içeren Orion marka standart çözelti kullanılarak hazırlandı. Tüm standartlara ve numune çözeltilere TISAB (Total Ionic Strength Adjustment Buffer) çözeltisi ilave edilerek uygun seyreltmeler yapıldı ve potansiyel değerleri Orion model 720-A potansiyometre ile ölçüldü.

İnorganik florid ölçümleri orion F elektrot ve Orion Double Junction Referans Elektrot (Ag/AgCl) kullanıldı. Sevofluran ve izofluranın kalibrasyonları yapıldı.

Sevofluran kalibrasyonu: $y = 56.89 x - 173.8792$

$$r=0.9999$$

$$y=mV \text{ (potansiyel)}$$

$$x=-\log (F)$$

İzofluran kalibrasyonu: $y=57.68 x -176.3304$

$$r=0.9998$$

İstatistiksel Yöntem:

Bulguların istatistiksel analizi SPSS for Windows 6.1 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası yaş, vücut ağırlığı, boy gibi demografik özellikler, aort klemp, pompa ve cerrahi sürelerin karşılaştırılmasında non parametrik Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Grup içi zamanlar arası karşılaştırmalar ilk olarak Fridman iki yönlü varyans analizi kullanılarak yapıldı. Zamanlar arası fark tespit edildiğinde, bazal değere göre karşılaştırma yapılarak hangi zamanlar arasında fark olduğu Wilcoxon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak belirlendi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya katılan 20 hastanın demografik bulgularının gruplara göre dağılımı Tablo 2' de görülmektedir.

Tablo 2 : Grupların Demografik Özellikleri (Ort±SD)

GRUPLAR	DENEK SAYISI	CİNS (K/E)	YAŞ (Yıl)	AĞIRLIK (Kg)	BOY (Cm)	KABG sayısı (Tane)
İzofluran	10	3/7	56±7.6	68.9±11.03	168.5±8.03	2.7±0.15
Sevofluran	10	3/7	54.5±5.9	76.7±6.30	168.7±6.09	2.4±1.17

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve koroner arter greft sayısı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

İki grubun anestezi süresi, cerrahi süresi, aort klemp süresi ve KPB süreleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: İki Grubun Anestezi, Cerrahi, Aort klemp ve KPB süreleri (Ort±SD).

GRUPLAR	Anestezi Süresi (dk)	Cerrahi Süre (dk)	Aort Klemp Süresi (dk)	KPB Süresi (dk)
İzofluran	243.0±37.30	215.5±36.70	32.10±9.62	58.90±17.32
Sevofluran	240.5±50.17	221.0±53.47	30.20±11.36	62.70±30.32

Hastaların anestezi süreleri, cerrahi süreleri, aort klemp süreleri ve KPB süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

İzofluran grubundaki hastaların serum elektrolit değerleri Tablo 4’de gösterildi.

İzofluran grubundaki hastaların, serum elektrolitleri olan Na, K, Ca, Cl’un indüksiyon öncesi değerleri ile operasyon sonu ve postoperatif 24. saat değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu parametrelerin operasyon sonu ve postoperatif 24. saat değerleri arasında da anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4: İzofluran Grubunun Kan Elektrolitleri (Na, K, Ca, Cl) Değerleri (Ort±SD)

Kan Biyokimyası	İndüksiyon Öncesi (Z1)	Operasyon sonu (Z2)	Postoperatif 24. Saat (Z3)
Na (mEq/lt)	141.0±2.83	138.30±3.50	140.20±2.49
K (mEq/lt)	4.35±0.30	4.11±0.59	4.24±0.30
Cl (mEq/lt)	104.17±1.50	106.10±3.54	105.9±2.92
Ca (mg/dl)	9.58±0.75	8.39±0.71	8.68±1.10

Sevofluran grubundaki hastaların kan biyokimyası değerleri Tablo 5’te gösterilmiştir.

Serum elektrolitleri olan Na, K, Ca ve Cl’un indüksiyon öncesi değerleri ile operasyon sonu ve postoperatif 24.saat değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Bu parametrelerin operasyon sonu ve postopeatif 24 saat değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sevofluran ve izofluran gruplarının kan elektrolitleri değerleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında indüksiyon öncesi, operasyon sonu, postoperatif 24 saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 5:Sevofluran Grubunun Kan Elektrolitleri (Na, K, Ca, Cl) Değerleri (Ort $\pm$ SD)

Kan Biyokimyası	İndüksiyon öncesi (Z1)	Operasyon Sonu (Z2)	Postoperatif 24.saat (Z3)
Na (mEq/l)	140.48 $\pm$ 3.93	136.80 $\pm$ 3.08	138.40 $\pm$ 2.07
K (mEq/l)	4.48 $\pm$ 0.87	4.38 $\pm$ 0.47	4.44 $\pm$ 0.39
Cl (mEq/l)	102.20 $\pm$ 7.27	101.50 $\pm$ 2.84	103.40 $\pm$ 3.63
Ca mg/dl	9.73 $\pm$ 0.74	8.67 $\pm$ 0.61	9.08 $\pm$ 0.57

Sevofluran ve İzofluran grubunun serum İnorganik Florid iyonlarının ölçüm değerleri Tablo 6’da gösterilmiştir (Grafik 1).

Sevofluran grubunda, inorganik florid seviyesi indüksiyondan sonra artarak KPB öncesi en yüksek seviyeye ulaşmıştır. KPB sırasında azalan değerler operasyon sonunda hızla azalmaya başlamıştır. Postoperatif 24. saatte ise florid seviyeleri indüksiyon öncesi değerlerlerinden yüksektir. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında ölçüm zamanlarındaki tüm değerler anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

İzofluran grubunda ise, indüksiyondan sonra değerlerde hafif artma olmuş, KPB sırasında azalmaya başlamış ve operasyondan sonra düşerek postoperatif 24. saatte başlangıç değerlerine yaklaşmıştır.

İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında inorganik florid düzeylerinde T1 hariç, tüm ölçüm zamanlarında (T2, T3, T4, T5) bulunan değerlerde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Tablo 6: İki Grubun Serum İnorganik Florid İyonları Düzeyinin Değerlendirilmesi (Ort±SD)

GRUPLAR	İndüksiyon Öncesi (T1)	KPB 30. Dk (T2)	KPB Sonrası 15.Dk (T3)	Operasyon Sonu (T4)	Postoperatif 24.Saat (T5)
İzofluran	1.35±1.27	4.87±1.39 *#	4.20±1.19 *#	5.22±1.99 *#	2.23±1.68 *#
Sevofluran	0.54±0.2	21.45±19.39 *#	15.63±17.19 *#	18.72±3.71*#	7.33±3.37 *#

*($p<0.05$) indüksiyon öncesi değerlerle karşılaştırıldığında

($p<0.05$) iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında

İki grubun idrar inorganik florid iyon düzeyi ve Tablo 7’de gösterilmiştir (Grafik 2).

Tablo 7: İki grubun İdrar İnorganik Florid İyonları Düzeylerinin Değerlendirilmesi : (Ort±SD)

GRUPLAR	İndüksiyon Öncesi (T1)	KPB 30.Dk (T2)	KPB Sonrası 15.Dk (T3)	Operasyon Sonu (T4)	Postoperatif 24.Saat (T5)
İzofluran	1.57±0.4	4.81±2.07 *#	3.74±1.99 *#	5.61±2.63 *#	2.64±2.23 *#
Sevofluran	2.96±1.74	13.81±3.43 *#	10.44±3.0 *#	11.45±3.79 *#	4.26±1.35 *#

* ($p<0.05$) İndüksiyon öncesi değerler ile karşılaştırıldığında.

($p<0.05$) İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında

İdrar inorganik florid değerleri serum değerlerine paralellik göstermektedir. KPB dönemine kadar yükselmekte, inhalasyon anestezisi kullanılmayan dönemde değişiklik göstermemekte, operasyon sonunda azalmaya başlayarak, postoperatif 24.saatte başlangıç değerlerine dönmektedir.

Sevofluran grubunda postoperatif 24.saate florid düzeyinin düşüş gösterdiği, fakat indüksiyon öncesi değerlerin üzerinde kaldığı gözlemlendi. İki grupta da indüksiyon öncesi değerleri ile T2, T3, T4, T5 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

İki grup karşılaştırıldığında tüm ölçüm zamanlarında anlamlı fark saptanmıştır.

Her iki grubun idrar NAG değerleri ölçülmüş ve saptanan değerler Tablo 8’de gösterilmiştir (Grafik 3). Hem sevofluran hem de izofluran grubunda indüksiyon öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında tüm zamanlar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). İndüksiyon öncesi değerlerde görülen hafif yükselmenin, operasyon sonunda da sürdüğü ve postoperatif 24.saatte en yüksek değerlerine ulaştığı görülmüştür. İki grup arasında idrar NAG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 8: İki grubun İdrar NAG Düzeylerinin Değerlendirilmesi (Ort±SD)

GRUPLAR	İndüksiyon Öncesi(T1)	KPB 30.Dk (T2)	CPB Sonrası 15. Dk (T3)	Operasyon Sonu(T4)	Postoperatif 24.Saat (T5)
İzofluran	9.15±2.52	10.14±2.61*	13.95±2.29*	10.38±2.49*	21.23±10.73*
Sevofluran	11.64±0.99	12.70±1.53*	14.54±1.81*	11.85±0.80*	23.95±13.33*

*($p<0.05$) İndüksiyon öncesi değerler dışındaki tüm zamanlarda

Sevofluran ve izofluran grubundaki hastaların idrar miktarları Tablo 9’da gösterildi. İdrar miktarları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Tablo 9: İki Grubun idrar miktarları (Ort±SD)

GRUPLAR	İndüksiyon Öncesi (T1)	KPB 30.Dak (T2)	KPB Sonrası 15.Dk (T3)	Operasyon Sonu (T4)	Postoperatif 24.Saat (T5)
İzofluran	165±88.34	425±248.60	630±309.30	805±265.04	2730±607.91
Sevofluran	145±109.16	335±209.56	660±365.75	1020±547.82	2090±854.66

İzofluran grubunun BUN, kreatinin, ürik asit değerleri Tablo10’da gösterildi

BUN değerlerinin indüksiyon öncesi, operasyon sonu ve postoperatif 24.saat ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Kreatinin ve ürik asit değerlerinde ise indüksiyon öncesi ile operasyon sonu ve postoperatif 24.saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Tablo 10 : İzofluran Grubunun BUN, Kreatinin, Ürik Asit Değerleri (Ort±SD).

	İndüksiyon öncesi (Z1)	Operasyon sonu (Z2)	Postoperatif 24.Saat(Z3)
BUN	18.40±5.33	15.80±4.91	15.70±3.62
Kreatinin	0.87±0.18	0.96±0.31*	0.98±0.6*
Ürik Asit	6.57±1.18	5.39±1.68*	5.49±0.85*

* ($p<0.05$): İndüksiyon öncesi, operasyon sonu değerler karşılaştırıldığında

Sevofluran grubunun BUN, kreatinin, ürik asit değerleri Tablo 11’de gösterildi.

BUN değerlerinde indüksiyon öncesi, operasyon sonu ve postoperatif 24.saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Kreatinin ve ürik asit değerlerinde ise izofluran grubuna benzer olarak, indüksiyon öncesi ile operasyon sonu ve postoperatif 24. saat ölçümler arasında ve indüksiyon öncesi ile postoperatif 24.saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

İki grup arasında, BUN, kreatinin ve ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

İki grubun kreatinin, BUN ve ürik asit değerleri sırası ile Grafik 4, 5 ve 6’da gösterilmiştir.

Tablo 11: Sevofluran Grubunun BUN, Kreatinin, Ürik Asit Değerleri (Ort±SD)

	İndüksiyon öncesi (Z1)	Operasyon sonu (Z2)	Postoperatif 24.Saat (Z3)
BUN	17.57±4.99	15.86±4.86	18.18±7.13
Kreatinin	0.87±0.36	0.97±0.29*	0.97±0.37*
Ürik Asit	6.14±0.78	5.45±0.74*	5.80±1.61*

*($p<0.05$) İndüksiyon öncesi, operasyon sonu değerler karşılaştırıldığında.

İki grubun idrar elektrolitleri değerleri Tablo 12’de gösterildi.

İdrar kloru, potasyumu ve kreatinini iki grupta da benzer olarak indüksiyon öncesi ölçümler ile operasyon sonu ölçümler arasında ve operasyon sonu ölçümler ile

postoperatif 24.saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Burada saptanan grup içi farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik açıdan önem teşkil etmemektedir.

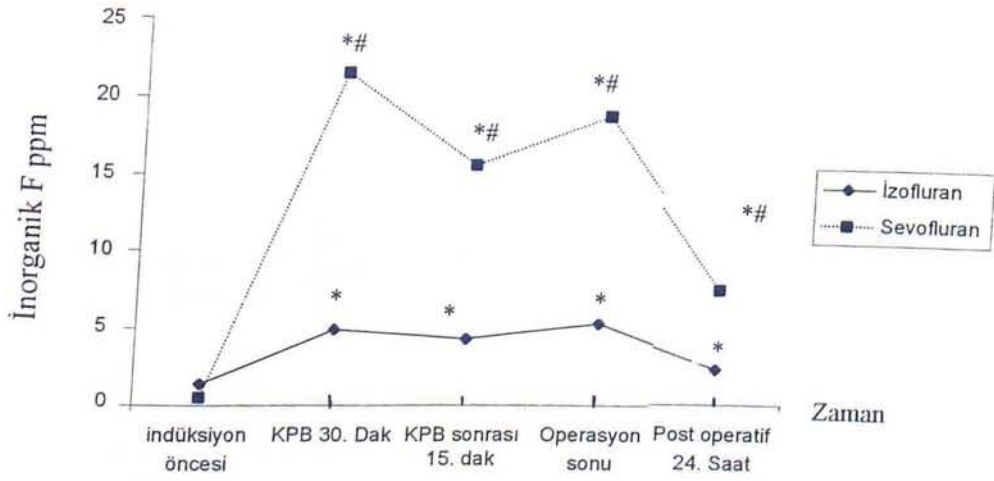
İki grup arasında idrar sodyum, klor, kalsiyum ve kreatinin atılımı bakımından, ölçüm zamanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 12: İki Grubun İdrar Elektrolit (Na, K, Cl, Ca, Kreatinin) Değerleri (Ort±SD)

İdrar Elektroliti	İndüksiyon öncesi (Z1)		Operasyon sonrası (Z2)		Postoperatif 24.Saat (Z3)	
	sevofluran	izofluran	sevofluran	izofluran	sevofluran	izofluran
Na	111.3±55.7	109.8±39.8	72.48±37.55	105.6±39.2	114.9±52.2	110.3±18.58
K	71.26±46.58	79.96±27.0	100.3±48.46*	138.41±23.8*	95.89±46.02†	80.17±28.90†
Cl	127.4±68.9	151.6±18.4	164.2±34.48*	193.7±28.05*	125.4±66.11†	166.5±17.42†
Ca	8.33±4.09	6.63±1.67	12.89±5.83	4.05±1.70	8.49±5.11	7.16±3.43
Kreatinin	155.9±61.9	147.04±28.7	87.16±33.84*	88.02±17.60*	135.4±44.92†	132.1±21.72†

* ($p<0.05$) İndüksiyon öncesi ve operasyon sonrası değerler karşılaştırıldığında

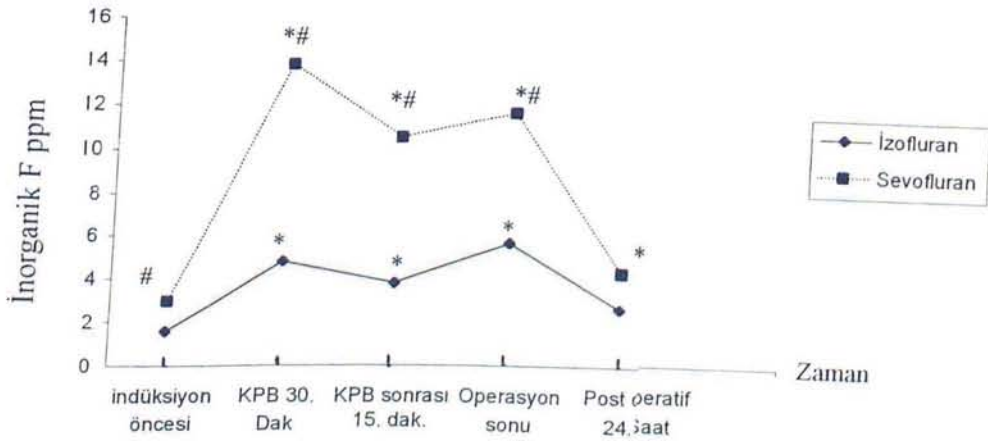
† ($p<0.05$) Operasyon sonu ve postoperatif 24. saat değerleri karşılaştırıldığında



* (p<0.05) İndüksiyon öncesi değerler ile karşılaştırıldığında.

(p<0.05) İki grup birbiriyle karşılaştırıldığında.

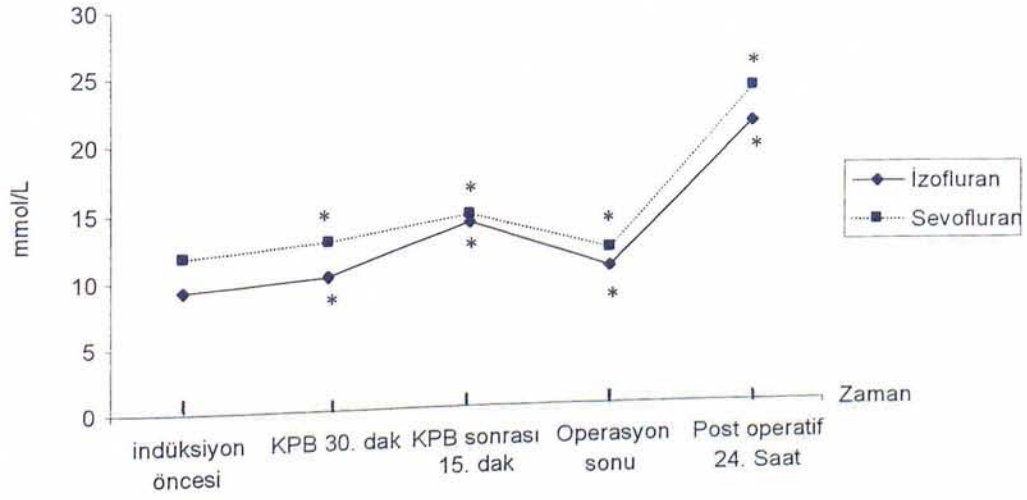
Grafik 1: İki grubun serum inorganik florid seviyelerin



* (p<0.05) İndüksiyon öncesi değerler ile karşılaştırıldığında.

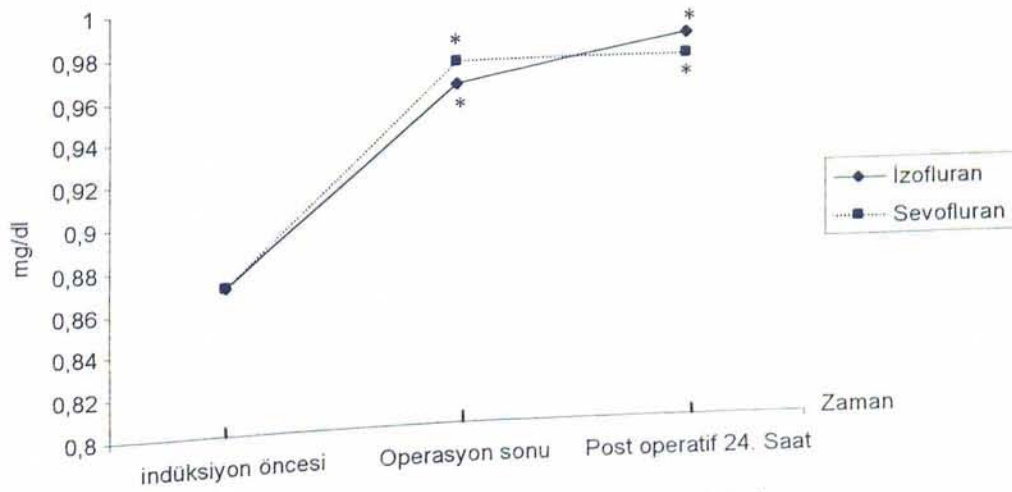
(p<0.05) İki grup birbiriyle karşılaştırıldığında.

Grafik 2: İki grubun idrar inorganik florid değerler



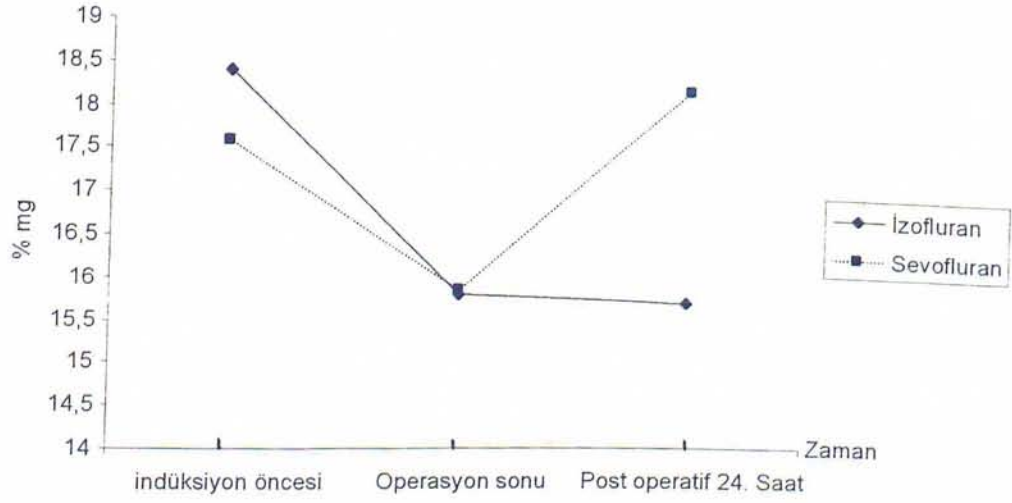
*(p<0.05) İndüksiyon öncesi değerlere göre.

Grafik 3: İki grubun NAG değerleri

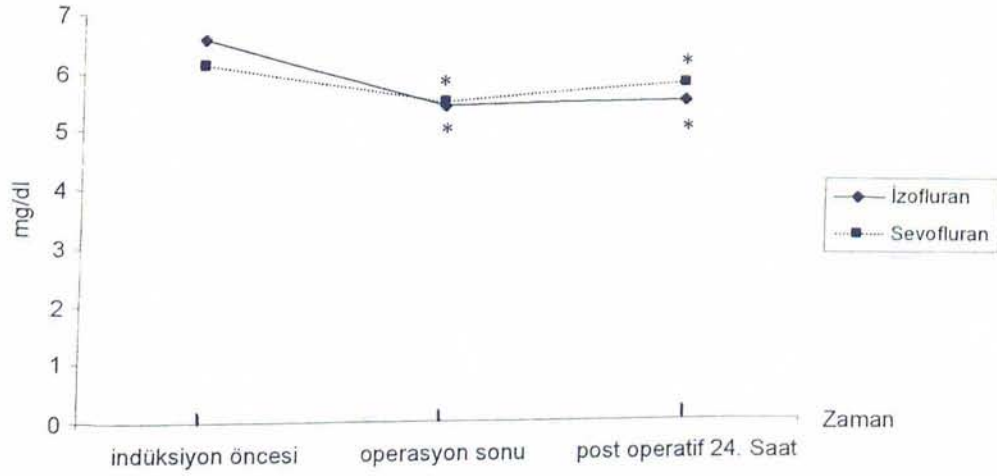


*(p<0.05) İndüksiyon öncesi, operasyon sonu değerler karşılaştırıldığında

Grafik 4: İki grubun kreatinin değerleri.



Grafik 5: İki grubun BUN değerleri



*(p<0.05) Preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında.

Grafik 6: İki grubun Ürik Asit değerleri

V: TARTIŞMA

İnhalasyon ajanlarının potansiyel renal toksisite etkisi ilk kez 1966 yılında Crandell ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Abdominal cerrahi geçiren ve metoksifluran anestezisi uygulanan 41 hastanın 13'ünde renal yetmezlik saptanmıştır (37).

Hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar sonucunda bu etkinin doza bağımlı ve metoksifluranın inorganik floride biyotransformasyonuna sekonder olduğu bulunmuştur (53).

Klinikte vazopressin rezistans poliürik böbrek yetmezliği olarak bilinen bu renal disfonksiyonun bulguları şunlardır:

Serum inorganik florid konsantrasyonları (Normal sınır 1-3 mikromol/lit):

- ◆ 50-80 mikromol/lit iken: Hafif bir hipernatremi ve serum hiperosmolalitesi oluşur.
- ◆ 80-120 mikromol/lit iken: Yüksek debili renal yetmezlik oluşur. Poliüri, dehidratasyon, susuzluk hissi, kilo kaybı, hipernatremi, serum hiperosmolalitesi, BUN ve serum kreatinin de artma oluşur.

Bu tip bir renal yetmezlikte her zaman iyileşme görülmemektedir. 1970 yıllarına kadar metoksifluran nefrotoksitesisi olarak rapor edilen 100 hastada ölüm oranı %25 olarak saptanmıştır (37).

Metoksifluran, nefrotoksitesisinin bu denli kötü sonuçları olması nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Ayrıca her yeni bulunan florinize inhalasyon ajanından da serum florid seviyesini yükselterek nefrotoksisite yapmasından korkulmuştur.

Florlu metil etil eter grubu inhalasyon ajanları aşağıda sıralanmıştır (21):

- ◆ Metoksifluran
- ◆ Halotan
- ◆ Enfluran
- ◆ İzofluran

◆ Desfluran

◆ Sevofluran

Bu inhalasyon ajanlarının hepsi karaciğerdeki sitokrom P-450 sisteminin katalize ettiği oksidatif biyotransformasyona uğrar (42). Mikrozomal deflorinizasyon sonucu nefrotoksik etkileri ortaya çıkabilir. Sonuç olarak çözünürlüğü en fazla ve biyolojik dengesi en az olan metoksifluran en fazla toksik potansiyele sahip iken, en dengeli ve en az çözünen desfluran en az toksiktir (32).

Florlu metil etil eter grubu inhalasyon ajanlarının deflorinize olma oranı aşağıda gösterilmiştir (21):

Metoksifluran > Sevofluran > Enfluran > İzofluran > Halotan > Desfluran

İnhalasyon ajanlarındaki bu deflorinize olma durumundaki farklılık, ajanı oluşturan karbon iskeletindeki değişimlere bağlıdır. Karbon iskeletinde belirli bölgedeki flor atomunun sayısı arttıkça molekülün deflorinizasyona direnci artmaktadır. Çünkü karbon-flor bağlantısı (C-F) karbon-hidrojen (C-H) bağlantısından daha stabildir ve parçalanması için daha fazla enerjiye (Kırılma Enerjisi) ihtiyaç vardır (12, 21). Yukarıda saydığımız nedenlerden, halotanın deflorinize olmadığı kabul edilirken, izofluranın metabolizması minimaldir. Sadece iki flor atomu içeren metoksifluranın ise enzimler ile parçalanmaya beş florlu desflurandan daha hassas olması doğaldır (53).

Mazze ve arkadaşları (65) gönüllülerde uzun süreli enfluran ve halotan anestezisi uygulamışlar ve serum inorganik florid düzeyinde 33 mikromol/lit değerlerine varan artış olduğu, bunun sonucunda da poliürik renal yetmezlik oluştuğunu tespit etmişlerdir. Bu, klinik böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda, hasarı daha da artıracaktır.

Metoksifluranın kesin nefrotoksik etkisiyle kullanımdan kalkması, enfluranın da şüphe uyandırması sonucu izofluran en çok kullanılan inhalasyon anestetiklerinden biri olmuştur.

Absorbe olan dozun sadece %0.2'si biyotransformasyona uğrayan izofluranın nefrotoksik potansiyelinin çok düşük olması beklenmektedir (5, 18, 24).

Mazze ve arkadaşları (17) 2-7.5 saat süren cerrahi girişimlerde 3.1 MAC/saat uygulanan izofluran sonrasında inorganik florid düzeyinin 4.4 mikromol/l'te çıktığını tespit etmişlerdir.

Kong ve arkadaşları (66) ile Mazze ve arkadaşları (17) uzun süreli izofluran uygulamalarından sonra serum inorganik florid seviyelerinin arttığını, fakat hiçbirinde nefrotoksik seviyeye (50 mikromol/l) ulaşmamasına karşın izofluranın kesilmesinden sonra bu artışın sürdüğünü gözlemişlerdir. Bu nedenle 24 saati geçen kullanımların güvenli olmadığını belirtmişlerdir.

ASA I-II sınıfında hastalarda 1.7 MAC/saat sevofluran uygulandığında serum inorganik florid seviyeleri ortalama 29 ± 2 mikromol/l olarak bulunmuştur. Bu değerler anestezi sonrası 2 saat içinde pik yaparak 8 saat içinde % 50 oranında düşmektedir (35).

Kobayashi ve arkadaşları (67) renal fonksiyonları normal olan 10 hastada sevofluran anestezisi sonrası (13.5 MAC/saat) plazma inorganik florid konsantrasyonunun 50 mikromol/l'tin üzerinde olduğunu, fakat sevoflurana bağlı nefrotoksisite görülmediği belirtmişlerdir.

Anestetik ajanların nefrotoksisitesini inceleyen çalışmalardan çoğunun cerrahi hastalarda yapıldığı görülmektedir (68). Oysa anestezinin renal etkilerini daha önce var olan hastalıktan ve cerrahi travmadan ayırmak zordur. Büyük cerrahi operasyonlardan sonra renal konsantrasyon bozukluğu ve endojen kreatinin klerensinde değişikliklerle birlikte böbrek fonksiyonlarında geçici bozukluk olduğu yıllardır bilinmektedir (13, 49).

Enzimlerin kimyasal olarak tanımlanması ve aktivitelerinin saptanması ile hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Renal ve ekstrarenal bozukluklara bağlı olarak idrar enzim aktivitelerinde gözlenen değişiklikler, akut tübüler nekroz, renal transplant rejeksiyonu, ilaç nefrotoksisitesi, üriner sistem neoplazmları, pyelonefrit ve alt üriner sistem enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (69, 70). Kliniğimizde Dural ve arkadaşları (46) tarafından yapılan çalışmada açık kalp cerrahisinde böbrek fonksiyonlarının izleminde, NAG kullanılmıştır. Klinik ve deneysel çalışmalarda en fazla kullanılan enzimlerden biri

NAG'dır. NAG proksimal renal tübüllerden salgılanıp böbrekte herhangi bir nedenle iskemi yapan durumlarda idrara geçen bir enzimdir (8).

Higuchi ve arkadaşları da (71) sevofluran ve izofluranın böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerini idrarda NAG düzeylerine bakarak araştırmışlardır. Price RG (8) ise renal hastalıkların veya nefrotoksik hasarın sonucunda tübüler disfonksiyonun en erken göstergesinin idrarda gösterilen NAG olduğunu belirtmiştir.

Açık kalp cerrahisi de bu büyük cerrahi operasyonlardan biridir. Özellikle kardiyopulmoner bypass için uygulanan ekstrakorporeal sirkülasyon bilinen bir stress faktör olduğundan hemodinamik, humoral ve farmakolojik yanıtlar oluşmaktadır. Böbrekler de bu faktörlerden etkilenmektedir (1, 55, 57).

Lema ve arkadaşları (1) koroner arter cerrahisi geçiren ve indüksiyon öncesi kreatinin değerleri 1.5 mg/dl altında olan hastaları incelemişlerdir. Bu hastaların Renal plazma akımını ¹²⁴I-Hippuran klerensi ile, glomerüler filtrasyon hızını inülin ile tübüler disfonksiyonu idrar NAG değeri ile ölçmüşlerdir.

Kardiyopulmoner bypass sırasında:

- ◆ Efektif renal plazma akımı yükselmiş, fakat normotermik faza gelindiğinde başlangıç değerlerine dönmüştür.
- ◆ Glomerler filtrasyon hızı normal kalmış, fakat normotermik fazda biraz azalmıştır.
- ◆ Tübüler fonksiyon ise idrar elektrolitlerinde minimal değişiklikler olmasına rağmen normal kalmıştır.

Bu verilere dayanarak kardiyopulmoner bypassın renal fonksiyonları etkilemediği sonucuna varmışlardır.

Koroner arter hastalarında perioperatif dönem cerrahi ve anestezi stresi nedeniyle instabil geçecek dönemlerden biridir (64). Bu dönemde myokardiyal iskemi ve sistemik arteriyel basıncın kontrolü ve kardiyak ritmin stabil olması gerekir. Bu nedenle koroner arter hastalarında anestetik ilaçların güvenilirliği gerekmektedir (50).

Searle ve arkadaşları (3) yaptıkları çalışmada, hemodinamik parametrelerde, miyokardiyal iskemi oluşum insidansında, vazoaaktif ilaç kullanımında izofluran ve

sevofluran grubu arasında fark olmadığını ve sevofluranın açık kalp cerrahisinde en az izofluran kadar güvenli kullanılabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca Ebert ve arkadaşları (28) sevofluranın sağlıklı gönüllülerde ve elektif KABG cerrahisi uygulanan hastalarda kullanılan diğer volatil anestetikler kadar güvenli uygulanabildiğini saptamışlardır.

Biz çalışmamızda peroperatif hemodinami ve böbrek fonksiyonlarının postoperatif morbititeye en çok etki eden operasyonlardan biri olan koroner bypass greft cerrahisinde, sevofluran ve izofluran anestezisinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisini inceledik.

Çalışmamızda böbrek fonksiyonlarını etkilediği bilinen inorganik florid seviyesi sevofluran grubunda tüm ölçüm zamanlarında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. İnorganik florid değerleri indüksiyondan sonra giderek artmış ve KPB sırasında sevofluran grubunda en yüksek düzeye ulaşmıştır. KPB sonunda her iki grupta da KPB sırasındakine oranla azalma gözlenmesine rağmen bu değer indüksiyon öncesine oranla anlamlı yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da KPB zamanlarında florid düzeyinin düşmesi bu dönemlerde inhalasyon anestezisi kullanılmamasına bağlanmıştır. KPB sonrası yeniden inhalasyon anestezisi kullanıldığı için operasyon sonunda florid düzeyinde artma saptanmıştır. İzofluran grubunda serum florid düzeyi operasyon sonu en yüksek 5.22 ppm'e kadar çıkarken sevofluran grubunda KPB sırasında 21.45 ppm'e kadar yükselmiştir. Bu değerler toksik sınırların (50 ppm) altında kalmıştır. Postoperatif 24.saatte florid düzeyi izofluran grubunda 2.23 ppm iken, sevofluran grubunda 7.73 ppm bulunmuştur. Yani sevofluran grubundaki serum florid düzeyindeki artış yaklaşık 3.5-5 kat fazla olmuştur. Benzer şekilde idrar florid düzeyinde de en yüksek değer izofluran grubunda 5.61 ppm, sevofluran grubunda 13.81 ppm bulunmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda inorganik florid düzeylerinin kullanılan izofluran ve sevofluran miktarı ile korele olduğu gösterilmiştir (65, 38, 24, 16, 72).

Rooke ve arkadaşları (16) koroner arter hastalarında izofluran ve sevofluranın böbrek fonksiyonları üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda iki grupta iskemik kalp hastalarında renal fonksiyonların istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediğini bulmuşlardır.

Çalışmamızda her iki grupta da postoperatif BUN değerleri değişmemiş, serum kreatinin değerlerinde azalma, ürik asit değerlerinde ise artma görülmüştür. Bu değişim protein alımındaki azalmaya veya diürezin artmasına da bağlı olabilir. Serum kreatinin ve ürik asit değerlerindeki azalma postoperatif 24.saatte bazal değerlere yükselmiştir.

Aynı parametreleri kullanan Nishimori ve arkadaşları (73) ile Conzen ve arkadaşları (71) da klinik olarak nefrotoksisite saptamamışlardır. Yaptıkları çalışmalarda, sevofluran ve izofluran uygulanan hastalarda postoperatif ölçülen serum BUN, kreatinin, kreatinin klerensinde indüksiyon öncesi değerlere oranla fark olmadığı, ayrıca iki grup arasında da fark bulunmadığını göstermişlerdir. Bu durumda renal tübüler hasar olmamakta veya bu parametreler hasarı belirlemekte yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızda hastaların postoperatif protein ölçümleri düşük bulunmuş, postoperatif 2.gün yükselmeye başladığı tespit edilmiştir. Ayrıca intraoperatif ve postoperatif 24.saate kadar saptanan idrar miktarlarında iki grup arasında değişiklik görülmemiştir.

İki durumu ayırabilmek için Higuchi ve arkadaşları (74) renal disfonksiyonun daha hassas indikatörü olan NAG aktivitesini incelemişlerdir. Çalışmalarında düşük ve yüksek MAC uygulanan sevofluran grubu ile izofluran grubunda idrarda NAG miktarlarına bakmışlar ve yüksek MAC sevofluran grubunda NAG ölçümlerinin en yüksek olduğunu, izofluran grubunda ise bazal değerlerin değişmediğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda NAG değerleri hem izofluran hem de sevofluran grubunda benzer şekilde artış göstermiştir. KPB sırasında artmaya başlayan değerler postoperatif 24.saatte her iki grupta da en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Bu artış sevofluran grubunda daha fazla (Sevofluran grubunda 23.95 mikromol/l, izofluran grubunda 21.23 mikromol/l) olmuştur. Sevofluran grubunda idrar NAG değerleri daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Koroner arter bypass cerrahisinde sevofluran anestezisinin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini Rooke ve arkadaşları (16), incelemiş ve inorganik florid seviyelerinin sevofluran uygulanan grupta dikkat çekici şekilde yüksek olduğunu,

fakat böbrek hasarını göstermek için seçtikleri Beta₂ mikroglobulin de fark göremediklerini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda sevofluran grubunda inorganik florid değerlerinin izofluran grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak çok yüksek bulunmasına karşın, NAG değerleri açısından iki grup arasında fark saptanamamıştır. Bu da bize inorganik florid düzeyinin nefrotoksisite oluşturacak düzeye erişmediğini göstermektedir. Bu, açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda hem izofluran hem de sevofluran anestezisinin böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediğini ve renal tubuler hasara yol açtığını göstermiştir. Fakat iki grup arasında NAG değerlerinde fark olmaması, her iki grupta da renal etkilerin benzer olduğunu ve artışın anestezik yöntemden kaynaklanmadığını düşündürmüştür.

Böbrek fonksiyonlarında değişiklik olmamasına rağmen inhalasyon anestetiklerinin deflorinizasyonunu etkileyen sayısız faktörler (ilaçlar, kilo, yaş, diyet, alkol ve sigara alışkanlığı, ırk, egzersiz, karaciğer kan akımı, hipoksi) ve önceden var olan böbrek hastalığının serum inorganik florid değerlerini olumsuz yönden etkileyeceğini unutmamalı ve kullanımında dikkatli olmalıdır.

VI: SONUÇ

Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda sevofluran ve izofluran anestezisinde;

Kan ve idrar elektrolitleri değerleri ve idrar miktarları açısından fark gözlenmemiştir.

Serum ve idrar inorganik florid düzeyleri sevofluran grubunda izofluran grubuna oranla tüm ölçüm zamanlarında anlamlı yüksek bulunmuştur. Artmış florid düzeylerinin nefrotoksik düzeye ulaşmadığı görülmüştür.

Hem izofluran, hem de sevofluran grubunda NAG değerleri indüksiyondan sonra giderek artmış ve postoperatif 24. saatte en yüksek değere ulaşmıştır. Bu, açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda hem izofluran hem de sevofluran anestezisinin böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediğini ve renal tubuler hasara yol açtığını göstermiştir. Fakat iki grup arasında NAG değerlerinde fark olmaması, her iki grupta da renal etkilerin benzer olduğunu ve artışın anestezik yöntemden kaynaklanmadığını düşündürmüştür.

Sonuç olarak, açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda sevofluran anestezisinin inorganik florid düzeyini çok artırmakla birlikte renal tubuler hasara yol açmadığı ve böbrek fonksiyonları yönünden izofluran anestezisi ile benzer etki oluşturduğu, ancak sınırlı böbrek fonksiyonları olan hastalarda kullanımında dikkatli olmak gerektiğı kanısına varılmıştır.

VII: KAYNAKLAR

1. Lema G, Meneses G, Urzua J et al. : Effects of extracorporeal circulation on renal function in coronary surgical patients. *Anesth Analg* 1995; 81:446-451.
2. Ebert TJ, Trunk EJ : Absence of renal and hepatic toxicity from 8 hr. Sevoflurane anaesthesia in volunteers. *Anesthesiology*.1977; 87:A1135
3. Searle NR, Martineau RJ, Conzen P, Hodgins LR : Comparison of sevoflurane/fentanyl and Isoflurane/fentanyl during elective CABS. *Can J. Anaesth* 1996 ; 4 : 890-899
4. Eger I, Koblin DD, Bowlan T, Ionescu P : Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997; 84:160 168
5. Cousins MJ, Greenstain LR, Hitt BR, Mazze RI : Metabolism and renal effects of enflurane in men. *Anesthesiology* 1976; 44:44-53
6. Kharasch Ed, Frink EJ, Zager R, Bowdle TA : Assessment of low flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubuler toxicity. *Anesthesiology* 1997; 86:1238-1253.
7. Price RG : Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. *Toxicology* 1982 ; 23:99-134.
8. Price RG : The role of NAG in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 38:9-14.
9. Esener Z. Genel Anestezi : Klinik anestezi 1991; Ch 4 pp: 56-71; Ch 14 pp:277-283
10. Daniels TC, Jorgansen EC: Physiochemical properties in relation to biologic action. *Textbook of Organic Medicinal and Pharmacological Chemistry*. 7th Ed. Edited by Wilson CO, Gisvold O, DeGeorge RF. Philadelphia, Lippincott;1977 pp:5-67
11. De Pierre JW, Dallner G : Structural aspects of the membrane of endoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta* 1975; 415:411-413.
12. Cohen EN : Metabolism of the volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1971; 35:193

13. Kenna JG, Jones RM : The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1995; 81:1-10
14. Munday IT, Stoddart PA, Jones RM, Lytle J : Urine osmolality during fluorid defluorisation following 9 MAC hours of anesthesia with enflurane or sevoflurane. *Anesthesiology* 1994; 81:A363
15. Rodig G, Keyl C, Wiesner G, Philipp A : Effects of sevoflurane and isoflurane on systemic vascular resistance: use of cardiopulmonary bypass model. *Br J Anaesth* 1996; 76:9-12.
16. Rooke GA, Ebert T, Muzi M, Kharasch ED : The hemodynamic and renal effects of sevoflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease and chronic hypertension. *Anesth Analg* 1996; 82:1159-1165.
17. Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA : Renal effects and metabolism of isoflurane in man. *Anesthesiology* 1991; 40:536-542
18. Mazze RJ, Woodruff RE, Heardt ME : Isoniazid induced enflurane defluorination in humans. *Anesthesiology* 1982; 57:5-8
19. Davidkova T, Kikuchi H, Fujii L : Biotransformation of isoflurane; urinary and serum fluoride ion. *Anesthesiology* 1988; 69:218-222.
20. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C : Clinical sevoflurane metabolism and disposition. *Anesthesiology* 1995; 82:1369-1378.
21. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, Alan A : Clinical sevoflurane metabolism and disposition. *Anesthesiology* 1995; 82:1379-1388.
22. Cunningham DD, Huang S, Webster J ve ark. : Sevoflurane degradation to compound A in anaesthesia breathing systems. *Br J Anaesth* 1996; 77:537-543.
23. Malan TP, Dinardo JA, Isner RJ ve ark. : Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83:918-928.
24. Goldberg ME, Cantillo J, Larijani GE, Torjman M : Sevoflurane versus isoflurane for maintenance of anesthesia: are serum inorganic fluoride ion concentrations of concern ?. *Anesth Analg* 1996; 82:1268-1272

25. Frink EJ, Malan TP, Atlas M ve ark. : Comperison of sevofluran and isofluran in healthy patients. *Anesth Analg* 1992; 74:241-245.
26. Doi M, İkedo K : Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1987; 66:241-244.
27. Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M : Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patient with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology* 1993;79:704-709.
28. Ebert TJ : Cardiovasculer and autonomic effects of sevoflurane. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 1996; 47:15-21.
29. Scheller MS, Nakakimura K ve ark. : Cerebral effects of sevoflurane in dog, comperison with isofluran and enflurane. *Br J Anaesth* 1990; 65:388-392.
30. Nishiyama T, Hanaoka K : Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87:468-473.
31. Frink EJ, Ghantous H, Malan TP, Morgan S : Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: correlation with indices of hepatic and renal functions. *Anesthesiology* 1992; 74:231-235.
32. Wandel C, Neff S, Keppler G, Bohrer H, Stockinger K : the relationship between cytochrome P4502E1 activity and plasma fluoride levels after sevoflurane anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1997; 85:924-930.
33. Holaday DA, Smith FR : Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981; 54:100-106
34. Hara T, Fukuseki M, Nakamura T, Sumikawa K : Renal function in patients during and after hypotensive anesthesia with sevoflurane. *J Clin Anesth* 1998;10:539-545.
35. Artru AA : Renal effects of sevoflurane during conditions of possible increased risk. *J Clin Anesth* 1998;10:531-538.
36. Cousins MJ, Mazze RJ, Kosek JC : The etiology of metoxyflurane nephrotoxicity. *J. Pharmacol Exp.* 1974; 190:530-541.

37. Cousins MJ, Mazze RJ : Metoxyflurane nephrotoxicity: a study of dose response in men. JAMA 1953; 225:1611-1616.
38. Kharasch ED, Hankins DC, Kenneth E : Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Anesthesiology 1995;82:689-697
39. Lowe D, Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC : Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo. Anesthesiology 1996; 85:112-120.
40. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K : The effects of low flow sevoflurane anesthesia on renal function. 1996; 95:3A
41. Nishiyama T, Aibiki M, Hanaoka K : Inorganic serum kinetics and renal tubular function after sevoflurane anesthesia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. Anesth Analg 1996; 83:574-577. 45. 42.
42. Kharasch ED, Thummel KE : Identification of cytochrome P-450 2E1 as the pre dominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane and methoxyflurane. Anesthesiology 1993; 79:795-807.
43. Gonosowski CT, Laster MJ, Eger EI : Toxicity of compound A in rats effect of increasing duration of administration. Anesthesiology 1994; 80:566-573.
44. Bahar M, Köseoğlu E : Sevoran ürün monografi. Abbot, Logos Yayıncılık; pp:345.
45. Miller RD Anesthesia Renal Physiology, Volume 2; pp: 771-784.
46. Dural O, Özkara A, Çelebioğlu B, Kanbak M, Aypar Ü: Comparison of dopamine and mannitol effects on the renal function during coronary artery surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 1994; 8:3-5.
47. Kharasch ED, Frink EJ, Zager R, Bowdle TA : Assessment of low flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. Anesthesiology 1997; 86:1238-1253.
48. Mueller PW, MacNail ML, Stainberg KK : N-acetyl-beta-glucosaminidase assay in urine: urea inhibition. J Anal Toxicol 1989; 13:188-190.
49. Schwenger KJ, Miller ED : The effect of anaesthesia and surgery on renal function. In. General Anaesthesia. Nunn JF et al (eds). Butter Worth and Co.Ltd., London 1989;pp:234-250

50. Aronson S, Blumenthal R : Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12:567-586.
51. Yeboah ED, Petrie A, Pead JL : Acute renal failure and open heart surgery. *Br Med J* 1972;1:415-418.
52. Frink EJ, Malan TP, Isner RJ : Renal function in patients with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1994;80:1019-1025.
53. Baden JM, Rice SA, Mazze RJ : Restorated metoxyflurane anesthesia and renal function in Fisher rats. *Anesthesiology* 1982; 56:203-206.
54. Tsukamoto N, Hirabayashi Y, Shimizu R, Mitsuata 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.
55. Mazerella V, Galluci T, Tozzo C : Renal function in patients undergoing CPB operation. *J thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:1625-1627
56. Koning HM, Koning AJ, Defauw JJ : Optimal perfusion during extracorporeal circulation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 21:207-213.
57. Remmer H, Merker HJ : Drug induced changes in the liver endoplasmic reticulum. *Science* 1973; 142:1642-1657
58. Barry KG, Mazze RI, Schwartz FD : Prevention of surgical oliguria and hemodynamic suppression by sustained hydration *N Engl J Med* 1964 ;270:1371-1377
59. Holoday DA, Fiserova-Bergerova , Lato IP ve ark. : Resistance of isoflurane to biotransformation. *Anesthesiology* 1981; 54:583-585
60. Bhat JG, Gluck MC, Lowenstein J : Renal failure after open heart surgery. *Ann Intern Med* 1976; 84:677-682.
61. Urzua J, Troncoso S, Bugedo G : Renal function and cardiopulmonary bypass: effects of perfusion pressure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6:299-303.

62. Gailiunas P, Chawle R : Acute renal failure following cardiac operations . J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 79:241-243
63. Nuutinen LS, Kairaluoma M, Larini TK : The effect of furosemide on renal function in open heart surgery. J cardiovasc Surg 1978; 19:471-479.
64. Utley JR, Wachtel C, Cain RB : Effects of hypothermia, hemodilution, and pump oxygenation on organ water content, blood flow, and oxygen delivery, and renal function. Ann Thorac Surg 1981; 31:121-133.
65. Mazze RJ, Calverly RK, Smith NT : Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. Anesthesiology 1977; 46:265-271
66. Kong KI, Tyler JE, Willtts SM : Isoflurane sedation for patients undergoing mechanical ventilation: Metabolism to inorganic fluoride and renal effects. Br J Anaesth 1996; 64:159-162
67. Kobayashi Y, Ochiai R, Takeda J, Sekiguchi H, Fukushima K : Serum and urinary inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans. Anesthesiology 1992; 74:735-757.
68. Cooney AH : Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. Pharmacol Rev 1976;19:317
69. Patel SS, Goa KL : Sevoflurane: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anesthesia. Drugs 1996; 51:651-700.
70. Sterner G, Weibull H, Hultberg B, Bergqvist D, Hulthen L : Determination of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in patients with hypertension and renal artery stenosis. J Intern Med 1993; 234:281-285.
71. Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, Peter K : Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. Anesth Analg 1995; 81:569-575.
72. Hiromichi B, Kazuyaki I : Renal and hepatic function in surgical patients after low flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. 1996; 82:173-176.

73. Nishimori A, Taraka K, Veno K : Effects of sevoflurane anaesthesia on renal function J Int Med Res 1997 ; 25:87-91.
74. Higuchi H, Sumita S, Wada H, Ura T : Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. Anesthesiology 1998; 89:307-322.