

# Sodalaymlı ve sodalaymsız tekrarlanan sevofluran anestezişinin yetişkin rat karaciğer ve böbreği üzerine etkileri#

Mesut ÜNAL\*, Ruhiye REİSLİ\*, Jale ÇELİK\*, Sema TUNCER\*, Mustafa AVUNDUK\*\*, Selmin ÖKESLİ\*

\* S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,

\*\*S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

## ÖZET

Deneysel çalışmalar sevofluranın tekrarlanan uygulamalarının toksik olabileceğini belirtmektedir. Bu anestezi ajanının direk etkisinden olabileceği gibi, sevofluranın sodalaym tarafından parçalanması sonucu oluşan toksik ürünlere bağlı da gelişebilir. Bu çalışmanın amacı, yetişkin ratlarda sodalaymlı ve sodalaymsız devrelerde tekrarlanan sevofluran anestezişinin, karaciğer ve böbrek üzerine etkilerini araştırmaktır. Lokal hayvan etik kurul kararı alındıktan sonra 30 adet yetişkin Wistar rat 3 gruba ayrıldı. Ratlar özel olarak yaptırılmış transparan plastik kutuya alındılar. Kontrol grubu olan Grup K'ya %100 O<sub>2</sub> verildi. Sodalaymsız anestezi devresinde sevofluran uygulanan gruba Grup S %100 O<sub>2</sub> içinde % 2.5- 2.7 konsantrasyonda sevofluran uygulanırken, aynı gaz karışımı sodalaymlı anestezi devresinde Grup SS'e uygulandı. Ratlara, gün aşırı toplam 5 kez olmak üzere 60 dakika sevofluran anestezişisi uygulandı. Kan örneklerinden Üre, kreatinin, SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz değerleri elde edildi. 10. günde ratlar sakrifiye edildikten sonra, karaciğer ve böbrek doku örnekleri ışık mikroskopisi ile histopatolojik olarak değerlendirildi ve preparatların ortalama hasar skorları (OHS) hesaplandı. Grup S ve Grup SS'de SGPT değerleri grup C'ye göre yüksek bulundu (p<0.05). Karaciğer histopatolojisinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal değişiklikler mevcuttu. BUN ve kreatinin düzeylerindeki değişiklikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Grup S ve grup SS'in böbrek OHS'ları, grup C den yüksekken (p<0.05), grup S ve grup SS arasında fark yoktu. Tekrarlanan sevofluran anestezişinin OHS'na göre karaciğer üzerine minimal etkisi olduğu, %100 O<sub>2</sub> ile sodalaymlı devrede uygulanan sevofluranın histopatolojik olarak karaciğer hasarını artırmadığı gözlemlendi. Sodalaymın ek karaciğer hasarına sebep olmadığı kanaatine varıldı. Tekrarlanan sevofluran anestezişinin, yetişkin rat böbrek dokularına toksik etkisi olduğu ve bu toksisiteyi sodalaymın artırdığı saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Sevofluran, hepatotoksisite, nefrotoksisite, sodalaym, yetişkin rat

## SUMMARY

### **The renal and hepatic effects of repeated sevoflurane anaesthesia with or without sodalime**

Experimental studies showed that recurrent exposure to sevoflurane can be toxic. It may be either related with direct effects of this anaesthetic agent or with the degradation of sevoflurane by soda lime which is also known to produce toxic products. The aim of this study was to investigate the effect of repeated sevoflurane anaesthesia on kidney and liver in rats with or without soda lime. After local ethical committee approval thirty adult Wistar rats were divided into three groups. The rats were placed in a specially prepared transparent plastic box. Group C was the control group. They received 100 % O<sub>2</sub>. In the anaesthesia circle without soda-lime sevoflurane in 2.5 –2.7 % concentration with O<sub>2</sub> (100 %) were administered directly in group S, while the same gas mixture was applied through the soda lime in group SS. Repeated anaesthesia (five times) was applied to the rats for sixty minutes with two days intervals. Blood urea nitrogen, creatinin, SGOT, SGPT and ALP levels were assessed from the blood sample. Following sacrifice, kidneys and livers were obtained from the rats for examination using light microscopy for histopathological evaluation and mean damage scores (MDS) of the specimens were calculated. SGPT values were higher in group S and SS when compared with group C (p<0.05). There were only minimal changes in histopathological evaluation of liver which was not statistically significant. The changes in BUN and creatinin levels were not significant among the groups. The MDS's in renal tissues were significantly higher in group S and SS when compared with group C, while there were no differences between group S and SS. It was concluded that repeated exposure to sevoflurane has minimal effects in liver according to mean damage score and in the presence of soda lime, sevoflurane anaesthesia with 100 % oxygen did not significantly increased histopathological damage to liver. The toxic effects of sevoflurane on renal tissue were greater in rats especially when sevoflurane was administered through the sodalime

**Key Words:** Sevoflurane, hepatotoxicity, nephrotoxicity, soda lime, adult rat

Haberleşme Adresi: Dr. Ruhiye REİSLİ, S.Ü.M.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, KONYA

Geliş Tarihi : 11.12.2002

Yayına Kabul Tarihi : 24.4.2003

#T.A.R.D. XXXIV. Ulusal ve I. Uluslararası Kongresinde Poster olarak sunulmuştur.

Sık ve tekrarlanan genel anestezi uygulamaları organ toksisiteleri ile sonuçlanabilir. Organ toksisitesi ile volatil anesteziğin metabolizması arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Büyük oranda pulmoner eliminasyona uğrayan volatil anesteziğin, çok az da olsa biyotransformasyona uğraması ve oluşan metabolitlerin klinik açıdan ciddi sonuçlara yol açabilecekleri bilinmektedir. Halotanın tekrarlanan uygulamalarında, hepatite yol açabilmesi ve en az üç aylık bir süreç sonrasında tekrar uygulanabilirliği gibi kısıtlayıcı durumların varlığından dolayı, sevofluranın tekrarlanan uygulamalarında da bazı sorunların olabileceği düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda sevofluranın CO<sub>2</sub> absorbanları ile etkileşimi sonucunda, ratlarda nefrotoksik potansiyelinin olabileceğinin gösterilmesi ve uzayan anestezi uygulamalarında inorganik flor değerinin toksik eşik değerini aşabilmesi, nefrotoksikite çalışmalarını gündemde tutmuştur. Hepatotoksik bazı etkilerinin de bildirilmesi, sevoflurana bağlı organ toksisitesi üzerinde daha ciddi bir şekilde durulması gerekliliğini ortaya koymaktadır (1,2).

Bu çalışmada sodalaym kullanılarak veya kullanılmaksızın tekrarlanan sevofluran anestezisinin erişkin Wistar cinsi ratlarda karaciğer ve böbrek üzerine olan toksik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde, etik komite onayı ve denetimi altında gerçekleştirildi. Çalışmada, 30 adet 150-300 günlük 150-250 gram rat kullanıldı. Anestezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar besin alımları serbest bırakıldı ve bu sürede ratların bulunduğu ortam 20-24°C arasında tutularak, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ritmi uygulandı. Ratların dışarıdan gözlemlenmesine olanak tanıyan 19.25 litre hacimli transparan plastik fanus, yarı açık sistemli bir anestezi makinasına (Anemat N8 91. Anestezi cihazı, Slovakya) statik hortumlarla bağlandı. Fanus içerisindeki gaz konsantrasyonları sürekli olarak monitörize edildi (Criticare system Inc 602-4 No: 19198039, USA). Çalışma öncesinde, sevofluran vaporizatörü (Dräger Mediatechnic GMBC, ARMA 0236, Germany) kalibre edildi. 10 arlı gruplar oluşturulacak şekilde 3 gruba ayrılan ratlara 48 saat arayla, toplam 5 kez 60 dakika süre ile anestezi verildi.

Grup K; Tekrar solumalı devrede, %100 O<sub>2</sub> verilen kontrol grubu

Grup S; Sodalaymsız, tekrar solumalı devrede, %

100 O<sub>2</sub> ile 1 MAC (%2.5-2.7)(3) sevofluran uygulanan grup.

Grup SS; Sodalaymlı ve tekrar solumalı devrede, %100 O<sub>2</sub> ile 1 MAC sevofluran anestezisi uygulanan grup.

Sodalaymsız gruplar çalışıldıktan sonra, anestezi makinesinin kanisterleri sodalaym (indikatörlü sodalime USP XXI-1881-Berkim Kimya, Türkiye) ile dolduruldu ve her uygulamadan önce değiştirildi. Her çalışma sırasında kanister ısı ve kanisterde oluşabilecek renk değişiklikleri takip edildi. Fanus içerisindeki ratların hareketleri gözlenerek, ratların hareketsiz kaldığı dönem, anestezi başlangıcı olarak kabul edildi. 60 dakikalık, 1 MAC sevofluran anestezisi sonlandırıldığında ratlara, 15-20 dakika süre ile % 100 O<sub>2</sub> solutuldu. Son anestezi uygulamasından sonra ratlar, anestezi maddenin etkisi altında iken batın açılarak, abdominal aorta'dan biyokimya çalışmaları için kan alındı ve SGOT, SGPT, alkalin fostataz, üre, kreatinin değerleri standart solüsyonlarla kalibre edilmiş olan otoanalizator (Hitachi 717-Automatic Analyzer, Boehringer-Manheim) ile analiz edildi. Kontrol grubunda intramusküler ketamin ile anestezi sağlandı ve kan örnekleri alındı. Doku örnekleri, usulüne uygun olarak açılan batından, dokuların bütünlüğünü bozmayacak ve travmatize etmeyecek şekilde elde edildi. Karaciğer ve böbrek örnekleri, % 10 formalin solüsyonuna konularak Patoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi. Patoloji laboratuvarında tesbit için bir süre bekletilen örnekler, bütün olarak alkol ve ksilol solüsyonuna konuldu. Parafin blokları alınan örnekler, 5 mikron kalınlıkta kesitler alınarak hemotoksilen eozin boyasıyla boyandı. Elde edilen preparatlar, ışık mikroskopu yöntemi ile histopatolojik açıdan, 10-20-40 büyütmeyle değerlendirildi.

Karaciğer doku örnekleri, hepatositlerde oluşabilecek değişiklikler açısından değerlendirmeye alındı. Hepatositlerde, vaküollü dejenerasyon, mikro ve makro veziküler yağlanma, apoptoz, nükleusdaki büyüklük, şekil, yer farklılıkları, yaygın nekroz ve fokal nekroz, portal ve sinuzoidal infiltrasyon, portal ve intrahepatik safra stazı, kuppfer hücrelerindeki değişiklikler açısından değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmede, Demirel ve ark.'nın (4), skorlama tablosu kullanıldı ve karaciğerdeki değişikliklere ait skor tablosu elde edildi (Tablo 1). Her karaciğer preparatı HD, NP, PNI, PLI, FN ve PMN için benzer şekilde hasar kriterleri açısından değerlendirilerek,

**Tablo 1.** Rat karaciğer histopatolojik değişikliklerini skorlama tablosu

Skor	0	1	2	3
HD	Değişiklik Yok	Hücrenin % 10 - 20'de	Hücrenin % 20 - 50	Hücrenin % 50'den fazla
NP	Değişiklik Yok	Hücrenin % 10 - 20'de	Hücrenin % 20 - 50	Hücrenin % 50'den fazla
PNİ	Değişiklik Yok	1 - 2 portal alan	3 - 5 portal alan	6'dan çok portal alanda
PLİ	Değişiklik Yok	1 - 2 portal alan	3 - 5 portal alan	6'dan çok portal alanda
FN	Değişiklik Yok	1 - 2 portal alan	3 - 5 portal alan	6'dan çok portal alanda
PMN	Değişiklik Yok	1 - 2 portal alan	3 - 5 portal alan	6'dan çok portal alanda

**HD:** Hidropik dejenerasyon, **NP:** Nükleer polimorfizm, **PNİ:** Portal nötrofil infiltrasyonu, **PLİ:** Portal lenfosit infiltrasyonu, **FN:** Fokal nekroz, **PMN:** Piece-meal nekroz

histopatolojik hasarlı preparat skorları (HHPS) tespit edildi. Tablo 1'deki patolojiler açısından değerlendirilen her preparat aldıkları hasar puanları toplanarak toplam hasar skorları (T.H.S) elde edildi ve gruplar için ortalama hasar skorları (O.H.S) hesaplandı.

Böbrek preparatlarının skorlaması, Bayar ve ark.'nın (5), skorlama sistemine göre yapıldı. Böbrek dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde patolojiye rastlanmadığında skor 0; glomerüler mezengial proliferasyon ve/veya intertisyumda damar konjesyonu skor 1; bazal membranda kalınlaşma ve/veya tubüllerde madde birikimi ve/veya intertisyel nefrit görünümü skor 2 ve hücrelerde yapısal yağlı dejenerasyon ve/veya bazal membranda kalıcı değişiklikler ve/veya jukstamedüller nekroz, skor 3 kabul edildi. Her böbrek preparatı, patolojik bulgular ışığında değerlendirilerek, histopatolojik hasarlı preparat sayıları (HHPS) bulundu. Her preparatın aldığı hasar puanları toplanarak grup içi toplam hasar skoru (T.H.S) elde edildi. Gruplar için de ortalama hasar skorları (O.H.S.) hesaplandı.

Verilerin özeti ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde olarak verildi. Parametrik şartların sağlanabildiği veriler, tek yönlü varyans analizi ve Post Hoc Tukey HSD ile değerlendirildi. Parametrik şartların sağlanamadığı veriler, Kruskal- Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık tespit edilen değişkenler, Post Hoc Bonferroni düzeltmeli Mann- Whitney U testi ile değerlendirildi.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak

anlamli kabul edildi. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde Paired T testi uygulandı.

### BULGULAR

Ratların yaşam süresi, cinsiyet ve başlangıç ağırlıkları bakımından istatistiksel bir farklılığa rastlanmadı. Anestezi uygulama süresi bakımından gruplar arasında önemli fark yoktu ( $P > 0.05$ ).

Grupların üre, kreatinin, SGOT, SGPT, ALP değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. SGPT değerleri açısından, Grup K ile grup S arasında anlamlı fark bulundu ( $P < 0.05$ ). Kontrol grubu ile Grup SS arasında ve Grup S ile Grup SS arasında SGPT değerleri açısından fark yoktu ( $P > 0.05$ ) (Tablo 2). Alkalen fosfataz değerleri Grup SS'de Grup S ve K'a göre anlamlı derecede yüksekti ( $P < 0.05$ ). Sodalaymsız grupla, sodalaymlı grup arasında alkalen fosfataz değerleri bakımından anlamlı fark mevcuttu ( $P < 0.05$ ).

Grupların karaciğer ve böbrek dokuları histopatolojik değerlendirmeleri Tablo 3 ve Tablo 4'de özetlenmiştir. Preparatlardaki bazı spesifik görüntüler şekil 1 (a,b) ve şekil 2 (a,b) de gösterilmektedir. Erişkin grupta, karaciğer histopatolojik skorlaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 3) ( $p > 0.05$ ).

Kruskal Wallis testi ile böbrek skorlaması (O.H.S ları) Grup S ve Grup SS'de kontrol grubuna göre yüksek bulundu (Tablo 3) ( $p < 0.005$ ). Grup S ile Grup SS arasında ise fark yoktu (Tablo 4) ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 2.** Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri

GRUP	SS	S	K	P
Üre(mg/dl)	37.9 $\pm$ 5.85	37.5 $\pm$ 5.6	37.5 $\pm$ 6.1	0.988
Cre(mg/dl)	0.16 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.07	0.15 $\pm$ 0.08	0.938
SGOT(IU/L)	16.3 $\pm$ 35	136.7 $\pm$ 48	131.3 $\pm$ 25	0.152
SGPT(IU/L)	49.9 $\pm$ 4.8	52.4 $\pm$ 6.3	44.1 $\pm$ 5.5 <sup>a</sup>	0.008
ALP(IU/L)	724.4 $\pm$ 13	448.5 $\pm$ 61 <sup>b</sup>	606.5 $\pm$ 18 <sup>b</sup>	0.000

a;  $P < 0.05$  S grubuna göre,

b;  $P < 0.05$  SS grubuna göre

**Tablo 3. Erişkin ratlarda karaciğer histopatolojisi**

GRUP	S			SS			K		
	HHPS	THS	%	HHPS	THS	%	HHPS	THS	%
Histopat. değişim									
HD	6	11	60	7	9	70	3	5	30
NP	2	3	20	2	3	20	3	3	30
PLI	2	2	20	2	2	20	0	0	0
PNİ	2	2	20	2	2	20	2	2	20
FN	2	2	20	3	4	30	1	1	10
İLİ	2	2	20	3	3	30	2	2	30
PMN	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HPS	6	6	60	8	8	80	5	5	50
THS	16	19		19	21		11	15	
OHS	1.66 ± 2.06			2.50 ± 2.71			1.33 ± 1.65		

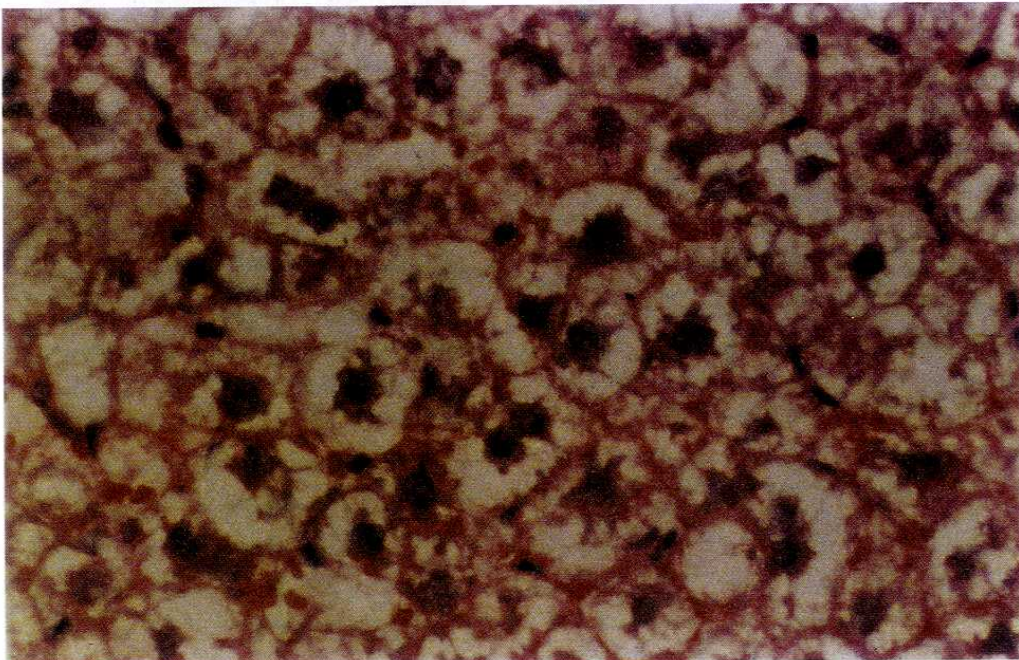
**HD:** Hidropik dejenerasyon, **NP:** Nükleer polimorfizm, **PNİ:** Portal nötrofil infiltrasyonu, **PLİ:** Portal lenfosit infiltrasyonu, **FN:** Fokal nekroz, **İLİ:** İnteritsiyel lenfosit infiltrasyonu, **PMN:** Piece - meal nekroz, **HPS:** Hasarlı histopatolojik preparat sayısı, **THS:** Toplam Hasar skoru, **OHS:** Ortalama hasar skoru.

**Tablo 4. Erişki ratlardaki böbrek histopatolojisi**

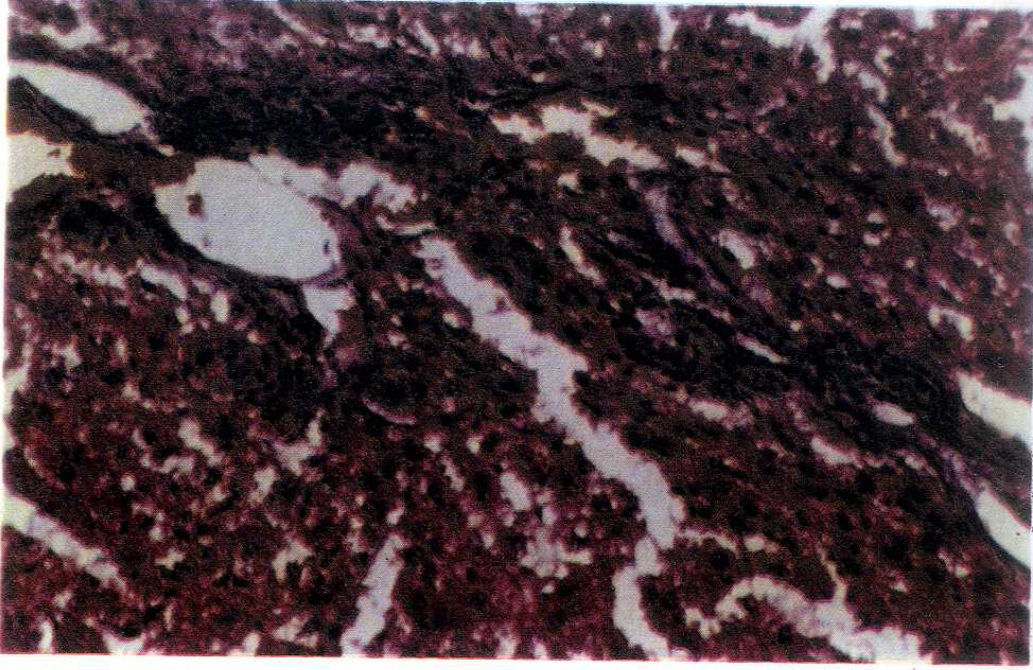
GRUP	Grade	HD	S			SS			K		
			HHPS	THS	%	HHOS	THS	%	HHOS	THS	%
I	GMP		4	4	40	7	9	70	4	4	40
I	IDK		8	8	80	5	5	50	2	2	20
II	BMK		2	2	20	3	3	30	0	0	0
II	TMB		2	2	20	3	3	30	0	0	0
II	İN		3	3	30	5	5	50	1	1	10
III	HYD		5	5	50	3	3	30	0	0	0
III	BMK		0	0	0	0	0	0	0	0	0
III	KMN		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	THS		24	24		26	28		7	7	
	OHS		2.90 ± 1.2			3.2 ± 1.81			0.60 ± 0.96*		

\*P<0.05 Grup S ve SS' e göre

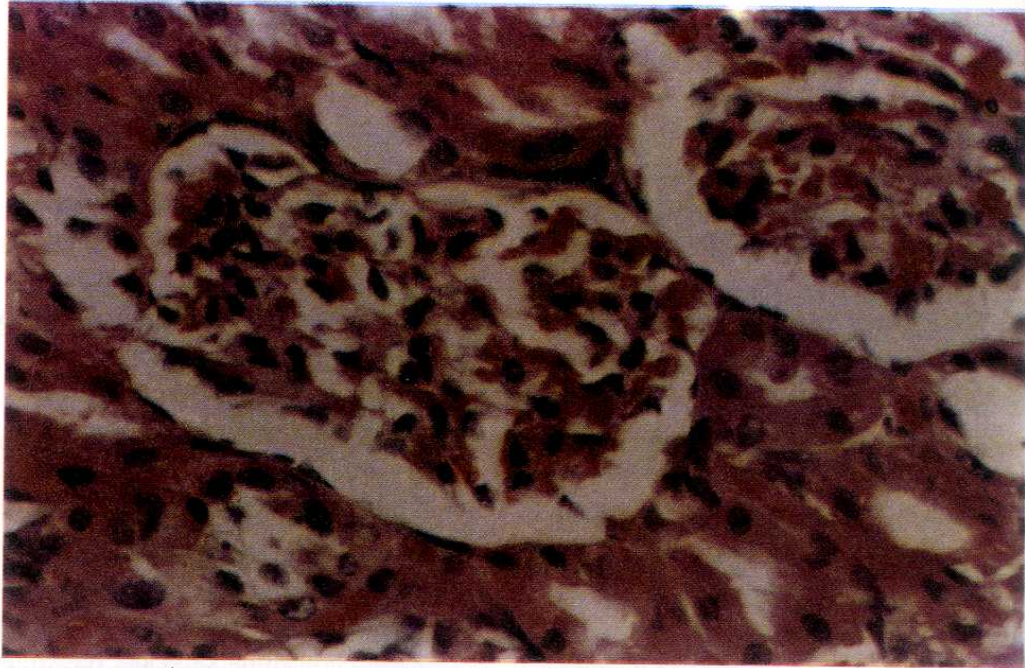
**HD:** Histopatolojik değişim, **GMP:** Glomerüler mezengial proliferasyonu, **IDK:** İnteritsiyel damar konjesyonu, **BMK:** Bazal membranda kalınlaşma, **TMB:** Tubuler madde birikimi, **İN:** İnteritsiyel nefrit, **HYD:** Hücrede yağlı dejenerasyon, **BMK:** Bazal membranda kalıcı değişiklik, **KMN:** Kortikomedüller nekroz, **HHPS:** Hasarlı Histopatolojik Preparat Sayısı, **TSH:** Toplam Hasar Skoru, **OHS:** Ortalama hasar skoru



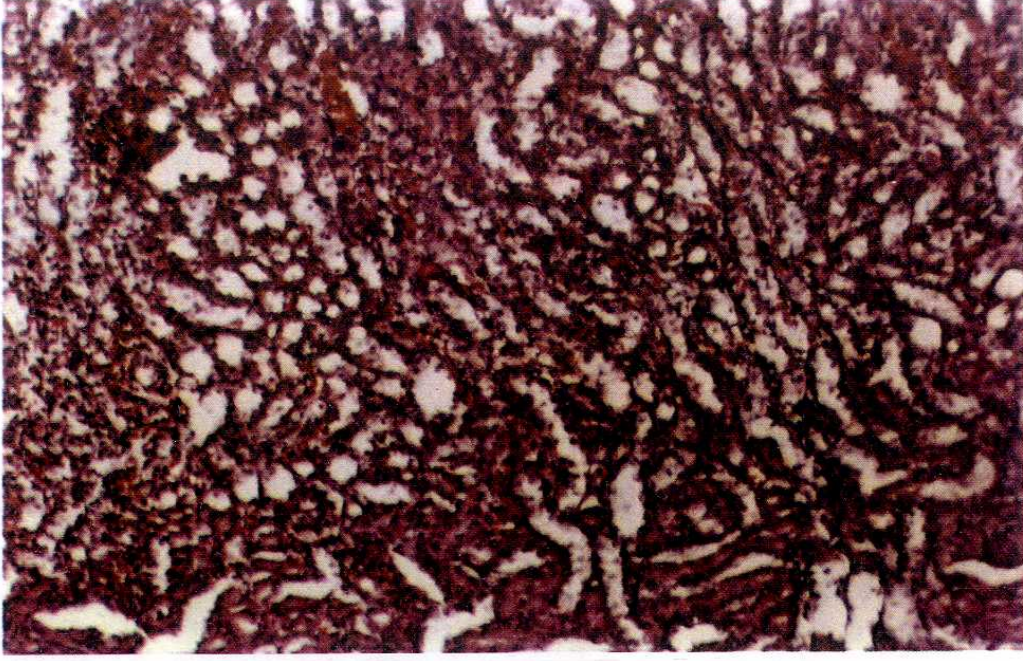
**Şekil 1. a) Hidropik dejenerasyon (10XHE) - Grup S**



Şekil 1. b) Portal lenfosit infiltrasyonu (20XHE) - Grup SS



Şekil 2. a) Glomerler mezegial proliferasyon (20XHE) - Grup S



Şekil 2. b) Bazal membranda kalınlaşma (20XHE) - Grup SS

#### TARTIŞMA

Sevofluran, Stc P450 2E1 enzimi tarafından, karaciğerde HFIP ve inorganik flor bileşiklerine ayrılmaktadır. Bu bileşikler, plazmada sevofluran anestezisinin başlamasıyla birlikte tesbit edilebilmektedir. HFIP, nörotoksik ve hepatotoksik bir madde olmasına rağmen, sevofluranın klinik uygulamalarında toksisitesi gösterilememiştir (6). Rattardaki, HFIP'in toksik dozu 0,6 mmol/kg olup, sevofluran anestezisinde toksik değerlere ulaşmadığı gözlenmiştir (7). Sevofluran metabolizması sonucu oluşan inorganik florun toksik değere ulaşması ve hepatik hasar oluşturması beklenmemektedir (8-10). Yine sevofluranın, trifluoroasetik asit gibi neoantijen oluşumuna yol açmaması ve biyotransformasyonu sonucu oluşan HFIP'in de, çok hızlı şekilde idrarla uzaklaştırılması nedeniyle; direkt, metabolik veya immünolojik yolla hepatotoksositeye yol açması teorik olarak olası görünmemektedir (6,8,10). Fakat, 1991 ve 1993 yılları arasında hepatotoksosite ile ilişkilendirilebilecek sevofluran uygulamaları bildirilmiştir (11,12).

Sevofluranın ratlarda hepatotoksik olduğunu bildiren çalışmalarda, hepatotoksik etkilerin spesifik kimyasal toksisiteden daha çok, termoregülasyon defekti veya hipertermiye bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (13). Çalışmada kullandığımız anestezi devresinde, çevre ısı faktörlerinin kontrol altına alınması amacıyla, ameliyathane odası ve

anestezi uygulanan fanus ısı 20-24 °C arasında tutulması sağlandı. Sodalaym, her anestezi uygulamasından önce değiştirildi. Çalışma süresince, yüksek ısı sonucunda oluşabilecek, sodalaym kanisterinde renk değişikliği veya ısıda artış görülmedi. Bu çalışmada ısının, olumsuz etkisinin oluşmadığı kanaatine varıldı.

Ratlarda, tekrarlanan sevofluran uygulamalarında, istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber hafif yapısal değişikliklerin bulunması, sodalaymsız grupta SGPT düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanması ve sodalaymlı gruptaki karaciğer enzim yükselmeleri, karaciğerin tekrarlanan uygulamalarda fonksiyonel olarak etkilenebildiğini göstermektedir. Sodalaymlı devrelerde hepatik enzim artışı, bileşen A'nın karaciğerde glutatyon ile konjuge edilmesi sırasında, glutatyon miktarında azalmaya yol açması ve glutatyonun böbreğe deplasyonuna bağlı olarak, detoksifikasyon defektine yol açması ile ilişkili olabilir (14). Laster ve ark.(14), asetaminofen verilen aç ratlarda, glutatyon depolarının azalması ve deplasyonu nedeniyle bileşen A'nın hem renal hemde hepatik toksisiteye yol açabileceğini ileri sürmektedirler.

Enzim artışlarına karaciğer hasarı oluşturabilecek direkt mekanizmaların yanında, kronik karaciğer hastalıkları, viral enfeksiyonlar, kan transfüzyonu, septisemi, yanık, gebelik, nutrisyonel defektler ve ilaçlar, peroperatif oluşan hipoksi, hiperkarbi,

hipotansiyona bağlı azalmış karaciğer perfüzyonu ve karaciğere yakın cerrahi işlemler de neden olabilmektedir (10,15). Bu çalışmada, %100 oksijen, 6 lt/dk olarak uygulanmış olması ile hipoksi, kan örnekleri elde edilene kadar herhangi bir cerrahi işlem gerçekleştirilmemiş olması ile cerrahi bir stres, sevofluran dışında herhangi bir ilacın uygulanmamış olması ile ilaçlara bağlı enzim induksiyonu söz konusu değildir. Besin alımının serbest bırakılması nedeniyle nütrisyonel defekt de söz konusu değildir.

Sevofluranın karaciğer hücrelerinde,  $Ca^{++}$  serbestleşmesine neden olduğu kesin olarak gösterilememekle birlikte, intrasellüler  $Ca^{++}$  mobilizasyonuna neden olabileceği; doza bağımlı  $Ca^{++}$  hareketlerinin ise mitokondrileri etkilemediği ve etkisinin endoplazmik retikulum ile sınırlı olduğu ileri sürülmektedir (16). Mitokondrial  $Ca^{++}$  salınımı olmaması ile hücrelerde nekroza yol açamayacağı bildirilmesine rağmen, Sato ve ark. (17) sevofluranın *in vivo* ve *in vitro* rat karaciğer mikrozomlarında lipid peroksidasyonuna yol açabileceğini ve özellikle SGPT değerinde daha fazla olmak üzere SGOT ve SGPT değerlerinde artışa yol açtığını göstermişlerdir. Bu çalışmadaki SGPT enzimindeki artış Sato ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur ve lipid peroksidasyonun da karaciğer enzimlerindeki artışlarda rolü olabilir.

Nagata ve ark.'nın (18), 1.8 MAC/1 saat sevofluran anestezi-sinin, domuzlarda minor ve reversibl SGOT, SGPT artışına neden olduğu, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yapısal değişikliğe neden olduğunu göstermeleri, çalışmamız ile uyumludur.

Sevofluran nefrotoksisite açısından üzerinde en çok durulan anestezi-k ajanlardandır (6,19). Sevofluran,  $CO_2$  absorbanlarının yapısında bulunan  $Ca(OH)_2$ , NaOH ve  $Ba(OH)_2$  gibi güçlü bazlarla etkileşerek asidik proton ekstraksiyonu sonucunda, toksiteden sorumlu tutulan bileşen A (PIFE) ve az miktarda da bileşen B'ye (PMFE) dönüşebilmektedir (6,19-21). Parçalanma ürünlerinin oluşumu, kullanılan absorbanın tipine, ısısına, tazeliğine ve su içeriğine, ayrıca devredeki taze gaz akımına, hastanın karbondioksit eliminasyonuna, sevofluranın konsantrasyonu ve uygulama süresine bağlı olarak değişebilmektedir (21-23). 2 lt/dk üzerindeki taze gaz akımı ve taze absorbanın varlığında, bileşen A'nın daha az oluştuğu bildirilmektedir (22-23). Sevofluranın karbondioksit absorbanına maruz

kaldığı süre burada önemli olup, pik bileşen A seviyesi, 2. saate meydana gelirken, uygulama süresinin artışı ile birlikte su içeriğinde azalma sonucunda bileşen A oluşumu da 10. saatte azalmaya başlamaktadır (24). Bu çalışmada, kurulan anestezi devresi tekrar solunmalı, yarı kapalı ve insüflasyon anestezi-sine olanak sağlayan bir sistemdir. Bu devrede, taze gaz akımı %100  $O_2$ , 6 lt/dk olacak şekilde sağlandı. Karbondioksit absorbanı olarak kullanılan sodalaym her çalışma öncesinde değiştirildi. Fanusun içerisindeki gaz akımı sürekli olarak monitorize edilerek hipoksi oluşmadığı gözlemlendi. Bu çalışmada, sevofluran konsantrasyonunun erişkin ratlarda % 2.2 olması, 48 saat arayla ve günde 60 dk süreyle anestezi uygulanması sonucunda, bileşen A düzeyinin çok yüksek değerlere ulaşması beklenmemektedir. Bileşen A düzeyini ölçebileceği, 5 metre uzunluğunda ve 3 milimetre genişliğindeki kromotografik ölçüm için gerekli özel cam kolon ve standart bileşen A bulunmadığından bileşen A düzeyleri bu çalışmada elde edilemedi. Fakat Bileşen A'nın toksisite işaretleri olan histopatolojik ve biyokimyasal üzerinde duruldu. Bileşen A'nın ratlarda spesifik toksisite işaretleri, histopatolojik olarak proksimal tübülde lokalize kortikomedüller nekroz, bu lezyona eşlik edebilen üre ve kreatinin artışı ile birlikte, glikozüri ve proteinüri olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, üre ve kreatinin değerlerinin ratlarda, bazal değerlere oranla istatistiksel olarak artış göstermemiş olması ve bileşen A'ya spesifik olan proksimal tübülde nekrozun gösterilememiş olması ile 5 kez tekrarlanan 1 MAC/1 saat sevofluran anestezi-sinde, yüksek akım hızında ve yarı kapalı devrelerde, bileşen A'ya bağlı spesifik toksisite işaretlerinin görülmediğini göstermektedir.

Gonsowski ve ark.'nın (24), 6 ve 12 saat süreyle ve artan konsantrasyonlarda tek doz bileşen A uygulayarak yaptıkları diğer bir çalışmada, 1. ve 4. gün sonunda elde ettikleri değerler oldukça ilgi çekicidir. Yazarlar (24,25) konsantrasyon artışı ile renal hasar yapıcı dozun azaldığını, renal hasar oluşumunda bileşen A'nın konsantrasyonundan çok kümülatif dozunun sorumlu olduğunu iddia etmişlerdir. Bileşen A'nın düşük dozda uygulama süresi arttığında, biriki-ci etkiyle toksik etkisinin olabileceği bildirilmektedir. Ratlarda, tek bir uygulama ile bu zararlı etkenlere karşı reparatif sürecin hemen başladığı, 4. günde renal hasarın azalmaya başladığı ve 10.-14. günlerde de reparatif sürecin tamamlandığı gösterilmiştir. Gonsowski ve ark.'nın (24) da belirttiği gibi düşük

konsantrasyonda ve tekrarlanan uygulamalarla bileşen A'ya maruz kalma ile renal hasar oluşması olası görünmektedir. Bu çalışmadaki elde edilen hafif düzeydeki renal hasar, düşük dozdaki bileşen A'nın birikici etkisine bağlanabileceği gibi (24) diğer bir parçalanma ürünü olan inorganik flora da bağlı olabilir (26). Elde ettiğimiz verilerle, tekrarlanan sevofluran anestezisinde, düşük konsantrasyondaki bileşen A ve inorganik florun, yüksek gaz akımına rağmen kümülatif etki ile hafif düzeyde renal hasara yol açabileceği, fakat spesifik toksisite işaretlerinin görülmebileceği görüşündeyiz.

Bu çalışmadaki renal histopatolojik skorumla sonucunda, sodalaymlı gruplarda, sodalaymsız gruplara göre hasar daha çok izlenmektedir. Bileşen A'nın kümülatif dozdaki renal hasar yapıcı etkisi, sodalaymlı devreki renal hasarın daha çok görülmesini açıklayabilir. Sodalaymsız devredeki renal hasarın bileşen A ile ilişkili olmaması, yıkım ürünü olan inorganik florun renal toksisitede rolü olabileceğini göstermektedir. Glomerül hastalıklarının, daha çok immünolojik; tübül ve interstisyel hastalıkların ise toksik etkilere bağlı olduğu genelde kabul edilen bir görüştür (27). Bu çalışmada, glomerüler mezengial proliferasyonun gösterilmiş olması, immünolojik bir mekanizmanın da rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Fakat bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Atalay ve ark. (28), sodalaymlı ve sodalaymsız devre ile 10 saat sevofluran anestezisi uyguladıkları rat çalışmalarında, histopatolojik olarak enflamatuvar hücre artışı ile hafif hasar göstermişlerdir. Histopatolojik değerlendirme açısından bulgularımız, Atalay ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumlu gözükmektedir.

Bileşen A'nın ratlar için nefrotoksik olduğu bilinmekle beraber insanlar için toksik olduğunu gösteren bulgular azdır (29). Ratlardaki nefrotoksisteden haloalkelenlerin biyoaktivasyonu sorumlu olduğu ve insanlarla biyoaktivasyonunun farklılıkları olduğu ileri sürülmektedir (1,2,30). Ayrıca bileşen A'nın insanlarda da ratlar kadar toksisite riski taşıdığı iddia edilmektedir (26). Haloalkelenlerin metabolik yolağının birinci aşaması, insan ve ratlarda aynı olup, glutatyon mekanizması renal hasarın belirleyicisi konumdadır (1,2,30). Biyoaktivasyon yolağında, birinci aşamada bileşen A, hepatik S glutatyon konjugatı tarafından sistein konjugatı şekline dönüştürülerek böbreğe taşınmakta, ikinci aşamada ise biyoaktivasyon yolu ile zincirleme reaksiyonlar oluşmaktadır.

Glutamil transferaz aktivitesi insan karaciğerinde yüksek, böbreklerinde ise düşük iken, ratlarda bu durum tersidir. Sistein S konjugatı şeklinde böbreğe ulaşan bileşen A, b-liyaz aktivitesini katalizlerken, aynı zamanda sistein S konjugatı N-asetilasyonu aktivitesinde azalmaya yol açarak merkaptürük asidin böbrekten uzaklaşmasını bozmaktadır. Son adımda S konjugatı böbrekte b-liyaz aktivitesi ile amonyum, purivat ve tiyole dönüşüp, sellüler makromoleküllere bağlanarak nefrotoksisteyi oluşturmaktadırlar. b-liyaz aktivitesindeki artışların ratlardaki sevofluranın renal toksisitesinden sorumlu olduğu ve insanlara oranla ratlarda 10-30 kat daha fazla etkin olduğu kabul edilmektedir. Bileşen A'nın nefrotoksik etkisi reversibl olup, uygulamadan 4-5 gün sonra normal değer ve morfolojiye dönüşebilmektedir (1,2,30). Fakat bu görüş, tek anestezi uygulaması ile ilişkilidir. Tekrarlanan uygulamalar sonrasında hasarın geri dönüşümlü olup olmadığı hakkında herhangi bir yayına rastlamadık.

BUN ve kreatinin; renal fonksiyonu gösteren testler olmakla beraber, sensitivitesi tartışmalıdır. Sevofluran toksisitesini göstermede, BUN ve kreatinin artışının gerekli olmadığını ileri sürenler olduğu gibi, bu parametrelerde değişiklik olmadığı sürece renal hasar oluşmayacağını ileri sürenler de bulunmaktadır (31,32). Mario ve ark. (33), ratlarda % 1- % 2- % 3 konsantrasyonda, 1-3 saat süre ile sevofluran anestezisi uyguladıkları çalışmada, bir saatlik anestezide BUN ve kreatinin değerlerindeki artışı, bileşen A'nın 1150 ppm değerlerine ulaştığında tespit etmişlerdir. Histopatolojik olarak bu değerlerde renal tübülde dejenerasyon ve nekroz oluştuğunu göstermişlerdir. Tekrarlanan 3 saatlik uygulamada ise, 4. günde renal tübülde nekroz ve dejenerasyon göstermişlerdir.

Volatil anestezikler direkt etkileri ile glomerüler filtrasyon hızını ve renal kan akımını azaltırken, indirekt etkileri ile de kardiyovasküler, nöral ve endokrin sistem etkileri sonucunda renal fonksiyonları bozabilirler (15). İnhalasyon anestezisi sırasında oluşan respiratuvar ve kardiyovasküler depresyonun etkilerinin, sodalaymdan bağımsız olması gerekir. Çalışma boyunca, renal fonksiyonları etkileyebilecek pre ve postanestezik, direkt ve indirekt etkiler kontrol altına alınmaya çalışıldı fakat teknik güçlükler nedeni ile kan basıncı değerleri elde edilemedi. Cerrahi işlem uygulanmayarak cerrahi stresin etkileri minimize edildi. Sodalaymsız devredeki, sevofluran anestezisine



bağlı renal hasarın olası nedenleri, intrarenal sevofluran metabolizması sonucunda açığa çıkan inorganik flora veya sevofluran anesteziinin indirekt etkilerine bağlı gelişen muhtemel hipotansiyona bağlı olabilir.

Sevofluran anesteziinde, inorganik flor için eşik değer olarak kabul edilen, 50 µmol değerinin aşılmasına rağmen, nefrotoksisite ile tam bir ilişki kurulamamıştır (6,19). Sevofluranın, % 95-97 oranında pulmoner eliminasyona uğraması ve hızlı bir şekilde metabolize olması sonucunda, anestezi sırasında oluşan pik serum flor seviyesinin hızla toksik değer altına indiği ve pik flor değerinin de kısa süreli olması ile inorganik flora bağlı toksisitenin daha az oluşabileceği iddia edilmektedir (6). Fakat inorganik florun vucuttan tam olarak metabolize edilme süresi 51 saatte olup (7), bu süre içerisinde tekrar-

lanan sevofluran anesteziinde birikici etkiye yol açabileceği ve toksisite oluşturabileceği görüşündeyiz.

Sonuç olarak, erişkin ratlarda sevofluranın tekrarlanan uygulamaları, karaciğer enzimlerinde artışa yol açabilmekte fakat karaciğer üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif yapısal değişikliğe sebep olmaktadır. Buna karşın erişkin ratlarda sodalaymlı veya sodalaymsız sevofluran anesteziinde, BUN ve kreatinin değerlerinde artış olmaksızın, histopatolojik olarak renal hasar gözlenebilmektedir. Bu nedenlerle renal fonksiyonları bozuk veya kısıtlı hastalarda tekrarlanan sevofluran uygulamalarında dikkat edilmesi ve olası immunolojik mekanizmalar için ileri araştırmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

- Keller KA, Callan C, Prokocimer P, Delgado Herrera L, Freidman MB, Hoffman GM, et al. Inhalation Toxicity Study of Haloalkelene Degradant of Sevoflurane, Compound A (PIFE) in Sprague Dawley Rats. *Anesthesiology* 1995; 83: 1220-32
- Lixia J, Margeret RD, Kharasch ED, Doss GA, Baillie T. Identification in Rat Bile of Glutathione Conjugates of Fluoromethyl 2,2 Difluoro Vinily Ether, A Nephrotoxic Degradate of the Anesthetic Agent Sevoflurane. *Chem Res Toxicol* 1996; 9: 555-61
- Kashimoto S, Furuya A, Nonaka A, Oguchi T, Koshimuzu M, Kumazawa T. The Minimum Alveolar Concentration of Sevoflurane in Rats. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14(4) :359-61
- Demirel MD, Kösem M, Katı I, Özbek H, Hüseyinoğlu ÜA, Koçoğlu H. Tekrarlanan Halotan İzofluran ve Sevofluran Anesteziinin Fare Karaciğeri Üzerine Histopatolojik Etkileri. *Anestezi Dergisi* 2000; 8(4): 279-85
- Bayar MK, Özçelik E, Özercan İ, Erhan Ö. Tavşanlarda Tekrarlanan Dozlarda Kullanılan Sevofluranın Oluşturduğu Renal Histopatolojik Değişiklikler ve Plazma Florür Düzeyine Etkileri. *Anestezi Dergisi* 1998; 6: 144-48
- Biebuyck JF, Phill MB, EgerII, Edmond I. New Inhaled Anaesthetics. *Anesthesiology*. 1994; 80 (4): 906-14
- Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical Sevoflurane Metabolism and Disposition I, Sevoflurane and Metabolite Pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995; 82: 1369-78
- Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, Artu A. Clinical Sevoflurane Metabolism and Disposition II, The Role of Cytrome P 450 2E1 in Floroid and HFIP Formation. *Anesthesiology* 1995; 82(6): 1379-89
- Kharasch ED, Thummel KE. Identification of Stc P 450 2E1 As the Predominant Enzym Catalyzing Human Liver Microzamal Defluration of Sevoflurane, Isoflurane and Methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993; 79: 795-807
- Elliot R, Strunin L. Hepatotoxicity of Volatile Anesthetics. *Br J Anaesth* 1993; 70: 339-60
- Watanabe K, Hatakana S, Ikemura K, Chigyo Y, Kubozora T, Arai T. A Case Suspected Liver Dysfunction Induced By Sevoflurane Anesthesia. *Masui* 1993; 42 (6): 902-5 (Abstrakt)
- Shichonhe Y, Masuda Y, Takahashi H, Kotaki M, Omote T. A Case Postoperative Hepatic Injury After Sevoflurane Anesthesia. *Masui* 1992; 41 (11): 1802-5 (Abstrakt)
- Hitt BA, Mazze RI, Cook TL, Beppu WJ, Kosek JC. Thermoregulatory Defects in Rats During Anaesthesia 1977; 56: 9-14
- Laster MJ, Gong Diane, Kerschmann RI, Eger EII. Acetaminpohen Predisoposes to Renal and Hepatic Injury From Compound A in The Fasting Rat. *Anesth Analg* 1997; 84: 169-72
- Morgan EG, Maged SM. *Clinical Anesthesiology 2'th Edition*. Apleton Lange Company 1996: 575-587, 611-23
- Lazzo PA, Seewald MJ, Powis G, Van Dyke RA. The Effect of Sevoflurane on Intracellüer Ca Regulaton in Rat Hepatocytes. *Toxicol Lett* 1993; 66(1): 81-8
- Sato N, Fuji K, Yuge O. In Vivo and In Vitro Sevoflurane Induced Lipid Peroxidation In Guinea Pig Liver Microsomes. *Pharmacol Toxicol* 1994; 75 (6): 366-70
- Nagata R, Someshima H, Komaki T, Tanaka K, Koja T, Okasaki K. ,Tamura T. The Effect of Inhalation of Sevoflurane For An Hours on the Liver Beagles. *Masui* 1991; 40: 887-95 (Abstrakt)
- Jones RM. Desflurane and Sevoflurane; Inhalation Anaesthetics for this Decade. *Br J Anaesth* 1990; 65: 527-36
- Kharasch ED. Renal Metabolism and Factoring Affecting the Degradation of Sevoflurane. *Sevoflurane M79. Workshop*
- Fang ZX, Eger 2EII, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L, Ienescu P. CO Production From Degradation of Desflurane Enflurane, Isoflurane, Halothane Sevoflurane by Sodalime and Baralyme. *Anesth Analg* 1995; 80 (6): 1187-92
- Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effect of the Water Content of Sodalime on Compound A Concentration in the Circuit Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 66-71
- Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effect of Low Flow Sevoflurane Anesthesia on Renal Function Comparasion with High Flow Sevoflurane Anesthesia and Low Flow Isoflurane Anesthesia *Anesthesiology* 1997; 86: 1231-37

24. Gonsowski CT, Laster NJ, Eger EII, Ferrel LD, Kerschmann RI. Toxicity of Compound A in Rats Effect of Increasing Duration Administration. *Anesthesiology* 1994; 80: 566-73
25. Kandel L, Laster MJ, Eger EII, Kerschmann RI, Martin J. Nephrotoxicity in Rats Undergoing A One Hour Exposure to Compound A. *Anesth Analg* 1995; 81 (3): 559-63
26. Eger EII, Koblin DD, Bowland T, Laster MJ, Fang Z, Sonner J, Wiskopft RB. Nephrotoxicity of Sevoflurane Versus Desflurane Anesthesia in Volunteers. *Anesth Analg* 1997; 84: 160-8
27. Kumar V, Cotran R, Stanley RB. Çeviri Çevikbaş U. *Temel Patoloji*, 5 Baskı, Nobel Kitabevi: 1992: 437-52
28. Atalay H, Çolakoğlu N, Tomatır E, Demir S, Gönüllü M. On Saatlik Sevofluran Anestezisinin Rat Böbreği Üzerine Etkileri Sodalimenin Rolü. *Türk Anes Rean Cem Mec* 2001; 29(2): 59-64
29. Ebert TJ, Frink EJ, Edward JJ, Kharasch ED. Absence of Biochemical for Renal and Hepatic Dysfunction After 8 Hours of 1.25 Minimum Alveolar Concentration Sevoflurane Anesthesia in Volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 601-10
30. Lyer R, Andres MW. Cysteine Conjugate b-Lyase –Dependent Biotransformation of the Cysteine S Conjugates of the Sevoflurane Degradation Product Compound A in Human, Nonhuman Primate and Rat Kidney Cytosol and Mitochondria. *Anesthesiology* 1996; 85: 1454-61
31. Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, Delgado Herrero L, Mayer DB. The Effects of Sevoflurane on Serum Creatine and Blood Ürea Nitrogen Concentration A Retrospective, Twenty Two Center, Comparative Evaluation of Renal Function In Adult Surgical Patients. *Anesth Analg* 2000; 90 (3): 683-8
32. Artu AA. Renal Effects of Sevoflurane During Conditions of Possible Increased Risk. *J Clin Anesth* 1998; 10(7): 531-8.
33. Morio M, Fujii K, Satoh N, Imai M, Kawakami U, Takahiro M, et al. Reaction of Sevoflurane and Degradation Products with Sodalime Toxicity of the by Products. *Anesthesiology* 1992; 77: 1155-61