

Sevofluranın Böbrek Ve Karaciğer Toksisitesinin Belirlenmesinde, Paraoksonaz Ve β 2-Mikroglobulinin Yeri

Demet YAŞAR^{a1}, M. Akif YAŞAR¹, Ömer L. ERHAN¹, A. Belin ÖZER¹, İsmail DEMİREL¹, Gonca ÇAĞLAR TOPRAK¹, Fulya İLHAN², Funda GÜLCÜ³

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı,

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı,

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Amaç: Sevofluran anestezisinin hepatik ve renal fonksiyonlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

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

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

Sonuç: Sevofluranın güvenle kullanılabilmesi ve sevofluranın hepatik ve renal etkilerinin değerlendirilmesinde PON 1 ve β 2-M'nin rutin ölçümler arasında yeni parametreler olarak kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

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

ABSTRACT

Use of PON and β 2-M in the determination of renal and hepatic toxicity of sevoflurane

Objectives: We aimed to evaluate the effects of sevoflurane anesthesia on hepatic and renal functions.

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

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

Conclusion: With these data we concluded that sevoflurane can be used safely and PON 1, β 2-M, Lp(a) and MDA levels can be used as new parameters at the evaluation of the hepatic and renal effects of sevoflurane among the routine measurings. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

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

Sevofluran; metil isopropil eterin florlanmış türevi olan halojenlenmiş inhalasyon anestetiklerinden birisi olup (1), renksiz, herhangi bir koruyucu kimyasal madde içermeyen, hoş kokulu bir sıvıdır (2, 3). Sevofluran, % 95-97 oranında pulmoner eliminasyona uğrayarak, vücutta % 2-5 oranında metabolize olmaktadır (2). Sevofluran, karaciğerde bütün volatil anestetiklerin metabolizmasında rol oynayan sitokrom

P-450'nin 2E1 izoformu aracılığıyla deflorinlenerek, heksafloroisopropanol (HFIP), karbondioksit (CO₂) ve floro-metil grubunun parçalanmasına bağlı olarak da inorganik flor açığa çıkartmaktadır (4). HFIP; % 85 oranında glukronik asitle konjuge olarak, glukronik konjugatı şeklinde idrarla atılır (4, 5). Sevofluran metaboliti olan HFIP, potansiyel olarak hepatotoksik bir ajan olmakla birlikte, vücuttan süratli bir

^a Yazışma Adresi: Dr. Demet Yaşar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ELAZIĞ
Tel: 0 424 2333555 e-mail: dmyasar@yahoo.com

şekilde glukronize edilerek idrarla uzaklaştırılmaktadır. Böylece teorik olarak önemli bir karaciğer hasarına yol açması beklenmemektedir (2, 6).

Sevofluran metabolizması sonucu oluşan inorganik flor, renal ve nonrenal klirensine uğramaktadır (4). Sevofluranın biyotransformasyonu sonucunda açığa çıkan inorganik flor ve CO₂ absorbanları ile etkileşimi sonucunda oluşan bileşen A'nın, insanlarda nefrotoksisiteye yol açtığı gösterilememiştir (2, 3, 7).

İnhalasyon ajanlarının çoğu anestezi seviyesi ile paralel olarak böbrek kan akımını azaltır. Uyanık hastada 1200 ml/dk olan kan akımı anestezi esnasında 30-60 dk süre ile dalgalanmalar göstererek stabilleşir. Anestezi süresince başka bir etken söz konusu değilse stabil kalır (8, 9). Yüksek perfüzyonu ve metabolizma sonucu oluşan artık ürünlere yüksek konsantrasyonlarda maruz bulunmasından dolayı böbrekler ilaç ve toksinlerin hasarına özellikle hedef olmaktadır. Günümüzde kullanılan modern inhalasyon anesteziklerinden hiçbiri bilinen direkt bir nefrotoksik etkiye sahip değildir (7).

Paraoksonaz (PON); organofosfatlar, doymamış alifatik esterler, aromatik karboksilik esterler ve karbamatlar gibi bazı ksenobiyotiklerin hidrolizini katalizleyen bir ester hidrolizidir. Karaciğerde sentezlenir ve seruma salgılanır. PON 1 aktivitesindeki düşme hepatik disfonksiyonun derecesi ve standart karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerle uyumludur (10, 11, 12).

Düşük mol ağırlıklı, negatif yüklü bir protein olan β 2-Mikroglobulin (β 2-M), glomerül membranından hiçbir engelle karşılaşmadan filtrata geçer ve % 99.9'u proksimal tübülenden geri emilir. İdrarda artması proksimal tübül fonksiyonunun erken ve minimal hasarının bir göstergesidir (13, 14, 15).

Bu çalışma; Hemoglobin, hematokrit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin, kan üre azotu (KÜA), kreatinin, lipoprotein (a) (Lp(a)) ve malondialdehit (MDA) eşliğinde, sevofluranın insanda klinik uygulama dozunda, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına olası etkisinin PON 1 ve β 2-M ile de belirlenip belirlenemeyeceğini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Fakülte etik kurulu onayı ve hastaların izinleri alındıktan sonra, ASA I-II grubundan iki saati aşan elektif jinekolojik operasyon planlanan 40 hasta çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak, sevofluran ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. Anestezi induksiyonu 2 mg kg⁻¹ propofol, 2 μ kg⁻¹ fentanil ve 0.1 mg kg⁻¹ veküronyum ile sağlandı. Anestezi idamesi ise %50/50 O₂/hava içinde sevofluran grubunda (Grup S) %2 sevofluran ile sağlanırken, kontrol grubunda (Grup K) 0.8 mg kg⁻¹ saat⁻¹ propofol infüzyonu ile sağlandı. Hastalardan anestezi induksiyonundan önce (A), postoperatif 30. dakikada (B) ve postoperatif 24. saatte (C) olmak üzere üç dönemde PON 1, Lp(a), MDA, AST, ALT, total bilirubin, KÜA, kreatinin, hemoglobin ve hematokrit ölçümleri için kan ve idrarda β 2-M ölçümü için idrar örnekleri alındı. Son cilt dikişi atılırken anestezi ajanları kapatılıp, % 100 O₂ ile elle ventilasyona geçildi. Spontan solunum başladıktan sonra 0.03 mg/kg neostigmin ve 0.01 mg/kg atropin ile etkinin sonlandırılması işlemi gerçekleştirilip ekstübe edildi.

İstatistiki analiz olarak; eş zamanlı karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon Ranks Test kullanıldı ve her ikisinde de p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. AST, ALT, total bilirubin ile PON, KÜA, kreatinin ile β 2-M, AST, ALT ile Lp(a), KÜA, kreatinin ile Lp(a), AST, ALT, KÜA, kreatinin ile MDA arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı, p<0.01 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri ve anestezi süreleri benzerdi. Grup içi ölçümlerde; Hb ve Hct değerleri her iki grupta anlamlı olarak azaldı. Sevofluran grubunda ALT düzeyleri A(12.45±12.15)-C(18±8.66) ve B(13.40±12.27)-C(18±8.66) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış bulunurken, kontrol grubunda değişiklik saptanmadı. AST ve total bilirubin düzeylerinde her iki grupta da anlamlı fark bulunamadı. PON1 düzeylerinde sevofluran grubunda A(336.42±93.93) ve C(236.94±112.21) ölçümleri arasında anlamlı fark bulunurken, kontrol grubunda bir fark gözlenmedi. β 2-M düzeylerinde sevofluran grubunda A(102.09±58.31)-C(243.495±159.8) ölçümleri arasında ve B(136.51±110.21)-C(243.495±159.8) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış vardı. Sevofluran grubunda A(102.09±58.31)-B(136.51±110.21) ölçümleri arasında ve kontrol grubundaki ölçümleri arasında anlamlı değişiklik bulunamadı. Lp(a) ölçümleri arasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. MDA değerlerinde; Grup K'de A(0.739±0.159)-C(0.592±0.179), B(0.665±0.166)-C(0.592±0.179) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı. Kan üre azotu ve kreatinin düzeylerinde iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Parsiyel korelasyon analizinde ise PON1 ile AST ve ALT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). PON1'deki düşüş ile AST ve ALT'deki artış korelasyon gösteriyordu. β 2-M ile kan üre azotu ve kreatinin değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, Lp(a)'daki artış AST ve ALT'deki artışlarla korelasyon gösteriyordu.

TARTIŞMA

İnhalasyon ajanları değişik oranlarda karaciğerde biyotransformasyona uğramakta ve metabolitleri de bu organda çeşitli zararlar verebilmektedir (8, 16).

Hepatotoksisiteyi doğrudan inhalasyon anesteziklerine bağlamak güç görünmektedir. Postoperatif hepatik disfonksiyon ve nekrozu predispoze eden; kronik karaciğer hastalığı, viral enfeksiyonlar, septisemi, ciddi yanıklar, gebelik, beslenme bozukluğu ve önceden veya o anda kullanmakta olduğu ilaçları içeren birçok faktör olabilir. Ayrıca peroperatif oluşan hipoksi, hiperkarbi, hipotansiyona bağlı azalmış karaciğer perfüzyonu ve karaciğere yakın cerrahi işlemler de hepatik enzimlerde artışa neden olabilmektedir (17).

Daha önce enfluran anestezisi alan ve 46 gün sonra sevofluran anestezisi uygulanan bir hastada, anestezi uygulamasını takiben AST ve ALT değerlerinde artış saptanmıştır. Hepatotoksik ilaç kullanımı ve hepatit ekarte edilen bu olguda olası etkenin enfluranla sevofluran arasındaki çapraz reaksiyon olabileceği ileri sürülmüştür (18). Sevofluran anestezisi uygulamasından 40 gün sonra başka bir olguda, serum ALT seviyesinde artış saptanmış ve olası etkenin sevofluran olabileceği ileri sürülmüştür (19).

Sato ve ark (20), sevofluranın in vivo ve in vitro rat karaciğer mikrozomlarında lipid peroksidasyonuna yol açabileceğini ve özellikle ALT değerinde daha fazla olmak üzere AST ve ALT değerlerinde artışa yol açtığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak sevofluran grubunda; AST, ALT, total bilirubin değerlerinde artışlar tespit edildi. Ancak bu artışlar AST ve total bilirubinde istatistiksel olarak anlamlı görülmezken ALT'de başlangıç değerine göre 24. saatte ve postoperatif 30. dakikaya göre de 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi.

Köksal ve ark (21), laparoskopik kolesistektomi vakalarında sevofluran ile MDA düzeylerinde hiçbir anlamlı artış olmadığını tespit ederlerken bizim çalışmamızda, lipid peroksidasyon yıkım ürünlerinden birisi olan MDA düzeylerinde tespit ettiğimiz minimal artışlar istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir.

Ferre ve ark (22), hepatik antioksidan PON 1'in aktivitesi, lipid peroksidasyonu ve karaciğer hasarı arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla ratlarda CCl(4) ile siroz modeli oluşturmuşlardır. Bu çalışmada kontrol grubuna göre çalışma grubunda PON 1 düzeyi daha düşük bulunmuştur. Lipid peroksidasyonu ve PON 1 aktivitesi arasındaki ilişki, bu enzimin karaciğer mikrozomlarında antioksidan sistemde önemli rol oynadığını göstermiştir. Çalışmamızda, sevofluran ile oluşan akut karaciğer hasarının belirlenmesinde ucuz, kolay ve önemli bir gösterge olması nedeniyle serum PON 1 aktivitesi kullanılabilir bir parametre olarak ortaya çıkmasına rağmen, literatürde sevofluran hepatotoksitesitesi ve serum PON 1 ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışmanın olmadığı görüldüğünden, bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Myles PS, Power I. Critical assessment of sevoflurane. Victorian Drug Usage Advisory Committee. 1999; 1-5.
- Heijke S, Smith G. Quest for the ideal inhalation anaesthetic agent. Br J Anaesth. 1990; 64: 3-6.
- Biebuyck JF, Phil D. New inhaled anesthetics. Anesthesiology. 1994; 80: 906-922.
- Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane and methoxyflurane. Anesthesiology. 1993; 79: 795-807.
- Kharasch ED. Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. Acta Anaesthesiol Belg. 1996; 47: 7-14.
- Jones MD. Inhalation anesthetics. Acta Anaesthesiol. 1996; 47: 613-617.
- Barash GP, Bruce FC, Stoelting RK. Çeviri: Elar Z. Klinik Anestezi El Kitabı. 3. baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul-Türkiye. 1989; 129-134.
- Esener ZK. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul-Türkiye. 2004; 2-3, 75-94, 375-380, 388-392.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology. Third Edition. Lange. 2001.
- Gülcü F, Gürsu MF. Paraoksonaz ve aril esteraz aktivite ölçümlerinin standardizasyonu. Türk Biyokimya Dergisi. 2003; 28: 45-49.
- Gürsu ve ark (23), koroner kalp hastalarında Lp(a) ve lipid peroksidasyon düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında Lp(a) düzeyleri yüksek olan grupta MDA düzeylerinin de yüksek olduğunu tespit etmişler ve bunun Lp(a) düzeylerinin artışına bağlı lipid oksidasyonundan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada da sevofluran grubunda MDA ve Lp(a) düzeyleri yükselmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır.
- Keller ve ark (24), KÜA ve kreatinin değerlerindeki artışın yüksek dozlarla meydana geldiğini bildirmişlerdir. Güler ve ark (25), koroner revaskülarizasyon operasyonlarında sevofluranın böbrek fonksiyonlarına etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; kanda KÜA, kreatinin değerlerinde bir değişiklik tespit etmemelerine rağmen, idrarda β -M düzeylerinde anlamlı fakat geçici artış tespit etmişlerdir.
- Nishiyama ve ark'nın (26), 30-90 gün içerisinde tekrarlayan sevofluran anestezisine maruz kalan hastalarda renal ve hepatik etkilenmeyi değerlendirdikleri çalışmalarında; AST, ALT ve idrar β -M düzeylerinde anlamlı bir artış tespit etmemişlerdir.
- Bizim yaptığımız çalışmada ise; başlangıç değerine göre 24. saatte ve postoperatif 30. dakikaya göre 24. saatte idrar β -M düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi. Nishiyama ve ark'nın (27) yaptıkları bir başka çalışmada ise bizim çalışmamızla zıt olarak β -M düzeylerinde herhangi bir anlamlı artış olmamış fakat bizim çalışmamızla uyumlu olarak KÜA ve kreatinin düzeylerinde renal fonksiyonları etkileyebilecek bir değişiklik olmamıştır.
- Sonuç olarak; sevofluranın hepatik ve renal etkilerinin değerlendirilmesinde PON 1 ve β -M'nin yeni birer parametre olarak kullanılabilmesi önerilebilir.
- Senti M, Tomas M, Fito M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, Masia R, Marrugat J. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 5422-5426.
- Erhan ÖL, Özer AB, Gürsu F, Yılmaz F, Timurkaan N, Gülcü F, Gülbayrak K. Halotan ile oluşan karaciğer toksitesitesinin belirlenmesinde paraoksonazın (PON1) yeri. Fırat Tıp Dergisi. 2004; 9: 103-107.
- Güler F, Koçak T, Güzelmeriç F, Oğuş H, Güler M, Sevinç M, Yakut Ç. Koroner revaskülarizasyon operasyonlarında sevofluranın böbrek fonksiyonlarına etkisi. Anestezi Dergisi. 2002; 10: 240-246.
- Nishiyama T, Aibiki M, Hanaoka K. Inorganic fluoride kinetics and renal tubular function after sevoflurane anesthesia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. Anesth Analg. 1996; 83: 574-577.
- Tsakamoto N, Hirabayashi Y, Shimizu R, Mitsuhata H. The effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal tubular function in patients with moderately impaired renal function. Anesth Analg. 1996; 82: 909-913.
- Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. Anesth Analg. 1995; 81: 27-38.
- Miller RD. Anesthesia. Second Edition, Churchill Livingstone. 1986; 3-8, 581-745, 1199-1249.
- Watanabe K, Hatakenaka S, Ikemune K, Chigyo Y, Kubozono T, Arai T. A case of suspected liver dysfunction induced by sevoflurane anesthesia. Masui. 1993; 42: 902-905.

19. Ogawa M, Doi K, Mitsufuji T, Satoh K, Takatori T. Drug induced hepatitis following sevoflurane anesthesia in a child. *Masui*. 1991; 40: 1542-1545.
20. Sato N, Fujii K, Yuge O. In vivo and in vitro sevoflurane-induced lipid peroxidation in guinea-pig liver microsomes. *Pharmacol Toxicol*. 1994; 75: 366-370.
21. Köksal GM, Sayılğan C, Aydın S, Uzun H, Öz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol*. 2004; 21: 217-220.
22. Ferre N, Camps J, Cabre M, Paul A, Joven J. Hepatic paraoxonase activity alterations and free radical production in rats with experimental cirrhosis. *Metabolism*. 2001; 50: 997-1000.
23. Gürsu MF, Çıkım G, Aydın S, Kılıç N. Lipoprotein (a) ile lipid peroksidasyon düzeylerinin koroner kalp hastalarında araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi*. 2001; 6: 466-471.
24. Keller KA, Callan C, Prokocimer P, Delgado-Herrera L, Friedman MB, Hoffman GM, Wooding WL, Cusick PK, Krasula RW. Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology*. 1995; 83: 1220-1232.
25. Güler F, Koçak T, Güzelmeriç F, Oğuş H, Güler M, Sevinç M, Yakut Ç. Koroner revaskülarizasyon operasyonlarında sevofluranın böbrek fonksiyonlarına etkisi. *Anestezi Dergisi*. 2002; 10: 240-246.
26. Nishiyama T, Hanaoka K. Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1998; 87: 468-473.
27. Nishiyama T, Nagase M, Tamai H, Watanabe S, Hirasaki A. Effects of inorganic fluoride, inhalation time and dosage of sevoflurane on renal function during sevoflurane anesthesia of long duration. *Masui*. 1994; 43: 1846-1850.

Kabul Tarihi: 13.02.2006