

Kronik Böbrek Hastalarında ve Sağlıklı Gönüllülerde Serum ve Tükrük Üre Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

Cemil ÇELİK
Cumhur ÖZKUYUMCU
Hulusi KOÇAK

CORRELATION BETWEEN SERUM AND MIX
SALIVARY URFA LEVEL IN CHRONIC
RENAL PATIENTSAND HEALTHY VOLUNTERS

Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Biyokimya, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalları, SAMSUN

Geliş Tarihi: 13 Mayıs 1989
Kabul Tarihi: 27 Şubat 1990

Ö Z E T

Düzenli olarak hemodiyalize giren 46 kronik böbrek hastasından (31 erkek ve 15 kadın) ve 20 sağlıklı gönüllüden (12 erkek, 8 kadın) alınan kan serum ve kanşık tükrük örneklerimle üre, ürik asit ve kreatinin konsantrasyonları karşılaştırıldı. Hemodiyaliz hastalanndaf diyaliz öncesi w sonrasında) ve sağlıklı gönüllülerde serum ve lükriik üre düzeyleri arasında yüksek bir korelasyon saptandı ($r=0.84$, $r=0.85$, $r=0.83$). Her İki grupta senim ve tükrük ürik asit ve kreaünün düzeyleri arasında ise bir korelasyon görülmedi. Tükrük örnekleri + 4°C'de 24 saat saklandığında üre düzeylerinde bir yükselme veya alçalma gözlenmedi. Sonuç olarak üremili hastalarda ve diğer bazı özel dımtmlarda tükrük üresinin mtin olarak kan üresi yerine kul-lanılabilceği kanısına vanldı.

Analar Kelimeler Tükrük Üresi. Kronik Renal Yetmezlik

T Kİ Tıp »il Araş Dergisi C.8, S.5,1990,507-510

GİRİŞ

İnsan tükrüğünde üre ilk olarak 1841 yılında Wright (14) tarafından tesbit edildi. Daha sonra Hench ve Aldrich (6) renal fonksiyonun bir göstergesi olarak tükrük üre indeksinin kullanılması fikrini ortaya attı. Bu noktadan hareket eden araştırmacılardan bazıları kan ve tükrük üre düzeylerinin değişik oranlarda uyum gösterdiğini buldular (8). Forland (5), Dahlberg ve araştırma grubu (10,11) tükrük ve serumda üre değerlerini üremili ve hemodiyalize giren hastalarda incelediler ve hastaların serum ve tükrük üre düzeylerinin bir-biriyle korele bir ilişkisinin olduğunu saptadılar.

SUMMARY

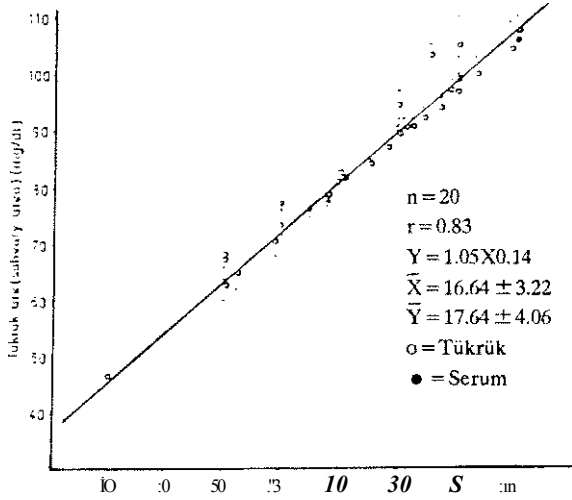
Salivary and blood senun urea, uric acid, and creatinine concentrations were compared in 46 patients with chronic renal diseases (31 male, 15 female) regularly undergoing hemodialysis and 20 healthy volunteers (12 male, 8 female). We have obtained high correlation between semm urea and salivary urea in patients undergoing hemodialysis (before and at the and of dialysis) and in healthy volunteers ($r=0.84$, $r=0.85$, $r=0.83$). We did not find correlations between uric acid and creatinine levels in senim and saliva in both group. Also we did not find any significant differences of salivary urea levels when we stored at 4°C in 24 hours. It was concluded thai salivary urea can be used rutinfy to determine the urea levels of uremic patients and the other special cases.

Key Words: Salivary Urea, Chronic Renal Patients.

TJ Research Med Set V.8. NS.1990,507-510

Akai ve arkadaşları (1) renal fonksiyonun bir göstergesi olarak tükrük üre nitrojeninin kullanılması için bir test strip metodu geliştirdi. Tun Sein ve Arumainayagam (12) bu konuda yaptıkları en son bir araştırmada kan üresi ile tükrük üresi arasında değişik hastalarda büyük bir uyumun bulunduğunu ve deney sonuçlarının Akai ve grubu ile çok benzer olduğunu bildirdiler.

Kaynaklardan anlaşıldığı kadarı ile kan ve tükrük üre değerleri arasında korele bir ilişki bulunmaktadır. Biz bu çalışmamızla tükrük ve kan serumu üre düzeyleri arasında belirtilen uyumlu ilişkinin ülkemiz rutin laboratuvar koşullarında



Şekil 1. Sağlıklı kişilerde tükrük ve kan serumu üre değerleri arasındaki korelasyon.

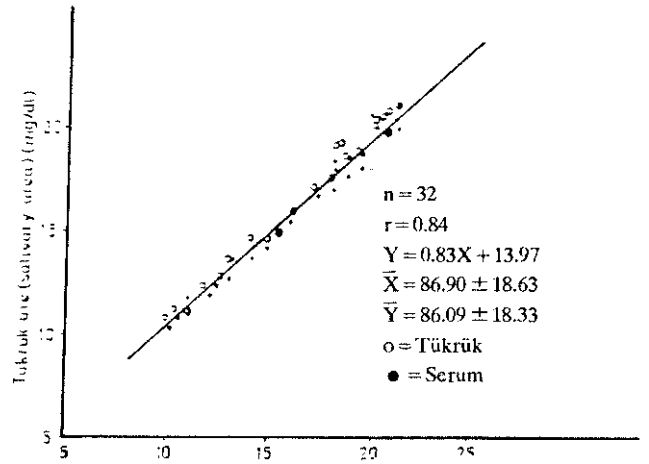
sağlıklı çalışıp çalışmadığını ve rutin olarak uygulanabilirliğini araştırmaya gayret ettik. Bu amaçla hemodialize giren böbrek hastalarında ve sağlıklı gönüllü grubunda tükrük ve kan serumunda üre ile birlikte ürik asit ve kreatinin değerleri arasında bir uyumluluğun olup olmadığını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Öndokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Hemodializ ünitesinde haftada 2 veya 3 kez dialize giren yaşları 10 ile 65 arasında bulunan 46 böbrek hastasından (31 erkek, 15 kadın) hemodializ öncesi ve 5 saat dializ sonunda kan ve tükrük örnekleri alındı. Ayrıca yaşları 17 ile 60 arasında olan sağlıklı gönüllü gruptan (12 erkek, 8 kadın) da kan ve tükrük örnekleri toplandı. Kan ve tükrük örnekleri alınmadan önce hasta ve gönüllü grubun dişleri fırçalandı ve ağızları 3 kez damıtık su ile yıkandı. Tükrük örnekleri dışarıdan hiç bir uyarıya baş vurmadan 15 dakikalık bir sürede 10 ml'lik plastik kaplarda toplandı ve çok düşük devirde santrifüje edildi. Serumu çıkartılan kan örnekleri ile birlikte tükrük örneklerinin üre, ürik asit ve kreatinin değerleri otoanalizörde (Tecnicon) RA-1000 analizör) okundu. Üre; üreaz/glutamik dehidrogenaz (13), ürik asit; ürikaz/peroksidaz (7) ve kreatinin ise kreatinin alkali ortamda pikrik asitle verdiği reaksiyon esasına göre (9) ölçüldü.

BULGULAR

Renal yetmezliği olan ve hemodialize giren hastalarda dializ öncesinde kan serumlarında üre,



Şekil 2. Hemodializ öncesi böbrek hastalarında tükrükte ve kanda üre değerleri arasındaki korelasyon.

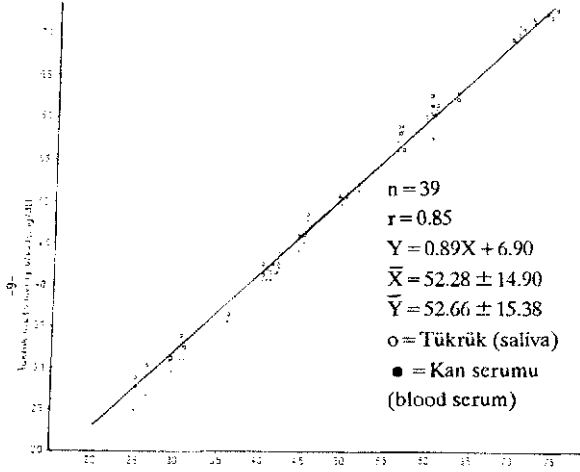
kreatinin ve ürik asit değerleri, 86.90 ± 18.63 mg/dl, 11.59 ± 3.62 mg/dl ve 5.97 ± 1.03 mg/dl ve tükrüklerinde 86.09 ± 18.33 , 2.75 ± 3.36 mg/dl ve 2.93 ± 1.65 mg/dl olarak ölçüldü. Aynı metabolitler 5 saatlik hemodializ sonunda kan serumunda sırası ile 52.28 ± 14.90 mg/dl, 7.38 ± 2.95 mg/dl, 4.37 ± 1.31 mg/dl ve tükrüklerinde 52.66 ± 15.38 mg/dl, 1.52 ± 0.94 mg/dl ve 1.92 ± 1.37 mg/dl olarak ölçüldü.

Sağlıklı gönüllü grupta kan serumunda üre, kreatinin ve ürik asit değerleri 16.64 ± 3.22 mg/dl 1.31 ± 0.14 mg/dl, 4.33 ± 1.12 mg/dl, tükrüklerinde ise 17.64 ± 4.06 mg/dl, 0.16 ± 0.10 mg/dl 1.71 ± 0.85 mg/dl olarak ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunda ölçülen yukarıdaki değerlerden sadece ürenin kan ve tükrükteki düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu (Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3). Kan ve tükrükte hasta ve kontrol grubunda ürik asit ve kreatinin değerleri arasında ise anlamlı bir uyumluluk (korelasyon) görülmedi.

Hemodializ öncesi, hemodializ sonrası ve gönüllü sağlıklı grubunda kan ve tükrükte ölçülen üre değerleri arasındaki regresyon katsayısı ve regresyon denklemleri sırası ile şöyle saptandı. Hemodializ öncesi $r=0.84$ $y=0.83 X + 13.97$, hemodializ sonrası $r=0.85$, $y=0.89 X + 6.90$, kontrol grubunda $r=0.83$, $y=1.05 X + 0.14$.

Kreatinin ve ürik asit değerlerinin tükrükteki miktarları kan serumundan düşük düzeyde bulun-



Şekil 3: Hemodiyaliz sonrası tükrük ve kan serumu üre değerleri arasında korelasyon.

du ve bu değerlerin istatistiki anlamlılık taşıdığı görüldü ($P<0.01$).

Kreatinin ve ürik asit değerlerinin tükrükteki miktarları kan serumundan düşük düzeyde bulundu ve bu değerlerin istatistiki anlamlılık taşıdığı görüldü ($P<0.01$).

Rutin analiz için $+4^{\circ}\text{C}$ 'de bekletilen tükrük örneklerinin içerdiği üreler 1, 4, 8, 12, 24 saatlik dilimlerde ölçüldüğünde üre miktarlarında önemli bir farklılık saptanamadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Giriş kısmında belirtilen kaynaklardan anlaşılacağı gibi, sağlıklı ve değişik hasta gruplarında tükrük ve kanda ölçülen üre düzeyleri arasında yüksek bir korelasyonun bulunduğu anlaşılmaktadır (10,11,12).

Araştırma sonuçlarımız önceki bulguları doğrulamaktadır. Rutin analiz koşullarında kan serumu ve tükrükte ölçtüğümüz üre değerleri arasında yüksek düzeyde bir korelasyon görülmektedir (Şekil 1,2,3).

Akai ve grubu (1) sağlıklı ve hemodiyalize giren ve girmeyen böbrek hastalarında kan serumu ve tükrük üresi (üreaz-indol metodu ile) arasında sıra ile $r=0.99$, $r=0.98$ olan bir korelasyon, Shannon ve arkadaşları (6) ise hemodiyalize giren üremili hastalarda tükrük örnekleri ile (tükrük sekresyonu uyarılarak) kan serumu arasında (diacetyl

monoxime metodu ile) $r=0.953$, hemodiyalize girmeyenlerde $r=0.988$ olan bir korelasyon bulmuşlardır. Tun Sein ve Arumainayagam (12) ise hipertansiyonlu, diabetli ve kronik böbrek hastalarında serum ve tükrük üresi arasında (üreaz/glutamat dehidrogenaz metodu ile) $r=0.999$ olan bir korelasyon bulmuşlardır. Biz gönüllü sağlıklı grupta ve hemodiyalize giren (hemodiyaliz öncesi ve sonra) böbrek hastalarında sırası ile korelasyon katsayılarını $r=0.83$, $r=0.84$, $r=0.85$ bulduk (Şekil 1, 2, 3). Araştırmanın diğer araştırmacıların sonuçlarına yakın olduğu anlaşılmaktadır.

Tükrükte ölçülen üre değerlerinin kan serumu üre değerlerine oranı, sağlıklı gönüllü grupta 1.06, hemodiyalize giren böbrek hastalarında dializ öncesi 0.99, hemodiyaliz sonrası 1.00 bulundu. Dahlberg ve grubu (2) tükrük (tükrük bezlerinin stimülasyonu ile alınan) ve kan serumu arasında aynı oranları hemodiyaliz öncesi 0.75, hemodiyaliz sonrası 0.70 bulmuşlardır. Shannon ve grubu (11) ise bu oranı her iki grupta da 0.72 bulduklarını belirtmişlerdir. Oysa bizim sonuçlarımız kan ve tükrükte ölçülen üre değerleri bakımından orantısız olarak fazla bir farkın olmadığını ortaya koymaktadır. Bu sonuçlarımız Akai ve grubunun sonuçlarına daha yakındır.

Non-protein olan azot bileşiklerinden ürik asit ve kreatinin değerleri bakımından tükrük ve kan serumu arasında sağlıklı ve hasta grubunda korele bir ilişki saptanamadı. Ancak tükrükte ölçülen her iki metabolitin değerlerinin kan serumundan daha düşük olduğu görüldü ($P>0.01$). Kanda ölçülen ürik asitin tükrükte ölçüleme oranı kontrol grubunda 2.53, hemodiyalize giren hastalarda dializ öncesi 2.03, dializ sonrası ise 3.07 olarak bulundu. Aynı oran kreatinin için ise sıra ile 8.18, 4.21 ve 4.85 olarak saptandı. Ürik asit ve kreatinin suda üreye göre daha az çözündükleri bilinmektedir (3,4). Bu yüzden üre kadar kolay tükrük bezlerine difüze olamadıkları düşünülebilir. Ayrıca ürik asit ve kreatinin'in tükrükte ve kan serumundaki düzeyleri arasında üreye benzer bir korelasyon literatürde de rastlanılmadı (8,10).

Tükrükte üre değerlerini ölçerken bakteriyel kaynaklı üreazın interfere edici etkisinden söz edildiğinden (11), biz bu çalışmada rutin laboratuvar koşullarında $+4^{\circ}\text{C}$ 'de saklanan tükrük örneklerinden 1, 4, 8, 12, 24 saatlik zaman dilimlerinde

Tablo 1. Hastaların Klinik Özellikleri

| Gruplar | Yaş | Ağırlık(kg) | E/K | Hasta sayısı |
|---------|---------------|---------------|-------|--------------|
| 1 | 14-67 (40.4) | 50-88 (66.2) | 10/15 | 25 |
| 2 | 19-60(37.68) | 42-103(64.84) | 7/18 | 25 |
| 3 | 17-70(37.4) | 43-84 (64.24) | 10*15 | 25 |

önleyici olmadığı da gösterilmiştir (7). Anestezi indüksiyonunda tiyopental kullanımının süksinilkoline bağlı disritmilerin oluşmasını engellediği bildirilmiştir (1,6,8). Bizde bu çalışmada indüksiyon ajanı olarak tiyopental, ketamin ve etomidat kullanıldığında süksinilkoline bağlı gelişen ritm bozukluklarını incelemeye çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma ASA 1 sınıftan elektif operasyona alman 27 si erkek 48 i kadın toplam 75 hastada 3 grup halinde planlandı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Bütün hastalara cerrahi girişimden 30-45 dakika önce intramüskülcr 0.5 mg atropin ve 10 mg diazepam uygulandı. Kalp hızı ve ritmini sürekli olarak incelemek ve gerektiğinde E K G çekmek amacı ile monitörize edildi. Gözlemler süresince D1 ve D2 derivasyonları dönüşümlü olarak sürekli izlendi. Anestezi indüksiyonu 1. grupta 7 mg/kg tiyopental, 2. grupta 1.5 mg/kg ketamin, 3. grupta ise 0.4 mg/kg etomidat ile gerçekleştirildi. Tüm gruplarda kas gevşetici olarak 1.5 mg/kg intravenöz süksinilkolin verildi. Endotrakeal entübasyonu takiben anestezi idamesi %50 **O2**, %50 **N2O** ve %1.5 konsantrasyonda halotan ile sağlandı. İlk süksinilkolin dozunun verilisinden sonra ikinci doz 10 dakika sonra uygulandı. Bu süre içinde sonucu etkileyebileceği düşünülerek cerrahi girişim başlatılmadı.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde ortalamalar arasındaki farkın önemlilik testi ve grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi-Barlett testi kullanıldı, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her üç grupta anestezi öncesi ve sonrası kalp hızı değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Tablodan da anlaşılacağı üzere ketamin ve etomidat verilen

Tablo 2. Üç Grupta Kalp Hızı Değişiklikleri

| Gruplar | Anestezi öncesi kalp hızı | 2. Doz SK'den kalp hızı | 2. Doz SK'den sonra kalp hızı ¹ |
|------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|
| I | 87.12 ± 14.91 | 98.56 ± 18.15* | 82.36 ± 23.72 ⁺ |
| II | 90.96±12.71 | 98.36 ± 15.11* | 80.76 ± 22.30 ⁺ |
| III | 89.92 ± 15.24 | 89.08 ± 17.67 | 67.16 ± 15.52* ⁴ |

* $P < 0.05$ Anestezi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında

+ $P < 0.05$ 2. doz süksinilkolin öncesi değerler ile karşılaştırıldığında

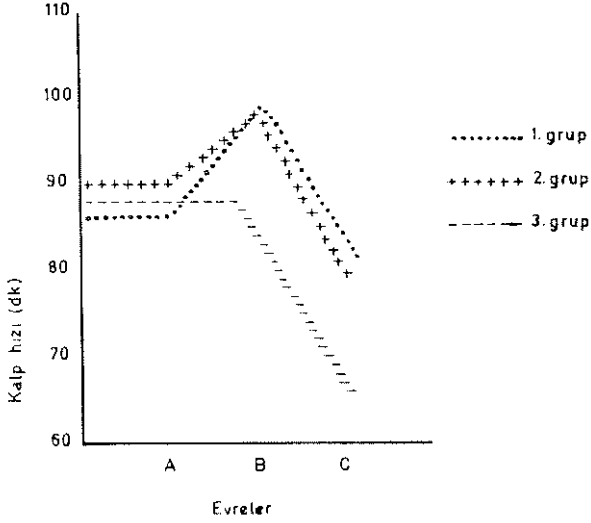
4 - $p < 0.05$ **I.** ve **II.** grup ile karşılaştırılması.

2. ve 3. gruplarda ikinci doz süksinilkollinden sonraki kalp hızı değerleri anestezi öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülmektedir ($P < 0.05$). Ancak tiyopental verilen 1. grupta kalp hızındaki azalma önemsiz bulunmuştur ($P > 0.05$). Her 3 grup ikinci doz süksinilkolin öncesi ve sonrası kalp hızı değerleri yönünden karşılaştırıldığında etomidat verilen üçüncü grup diğeer iki gruba göre belirgin şekilde farklılık göstermiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($P < 0.05$).

Uyulmalar sırasında tiyopental verilen grupta 4, ketamin verilen grupta iki hastada ikinci doz süksinilkolin uygulanmasından sonra kalp hızı 60/dak.nın altına inmiş ve 0.5 mg atropin intravenöz uygulanarak düzeltilmiştir. Ketamin grubunda entübasyondan sonra 1 hastada atrial ekstrasistol gelişmiş ancak müdahale gerekmiştir. Etomidat grubunda 9 hastada kalp hızı ikinci doz süksinilkolinden sonra 60/dak. mn alltına düşmüş ve yine 0.5 mg intravenöz atropin uygulaması ile düzeltilmiştir. Ancak bu gruptaki 3 hastada üçüncü doz süksinilkolinden sonra gelişen derin bradikardi ilginç kabul edilmiş ve bir hastada ikinci doz süksinilkolinden sonra ortaya çıkan kısa süreli asistoli intravenöz atropin ile düzeltilmiştir. Grupların kalp hızı değerleri grafiği Şekil 1'e görülmektedir.

TARTIŞMA

Süksinilkolinin bradikardi ve asistolisi erişkinlerde genellikle ikinci dozdan sonra ortaya çıkmaktadır. Oysa dijitalize hastalarda çocuklarda ve nisbeten tek defada yüksek dozların uygulandığı durumlarda birinci dozdan sonrada görülebilmektedir (2,7). Süksinilkolinin hangi mekanizma ile kalp hızı ve ritmini etkilediği kesin olarak bilin-



Şekil 1: A. Anestezi öncesi, B. İkinci doz Süksinil kolin öncesi, C. İkinci doz Süksinil kolin sonrası

memektedir. Çalışmaların çoğunda bradikardi sinoatrial nod da bulunan muskarinik reseptörlerin stimülasyonuna bağlanmıştır (8). Mathias ve arkadaşları (4) ise bradikardinin baroreseptörlerin süksinilkolinle stimülasyonu neticesinde meydana geldiğini ve d-tubokürrinin kalbi direkt olarak etkilemeden bu stimülasyonu engelleyebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bugün Nigroviç'in (5) geliştirdiği bir hipoteze göre süksinilkolin kolinerjik bir maddedir ve asetilkolin gibi hem muskarinik hemde nikotinik reseptörlerle etkileşir. Süksinilkolinin etkisi değişik reseptör bölgelerinde farklılık gösterebilir. Klilikte hiçbir ilacın bugün benzer şekilde etki gösterdiği bilinmemektedir. Süksinilkolinin kolinerjik reseptörlerle etkileşime girmesi sonucunda postganglionik sempatik terminallerdeki presinaptik nikotinik reseptörlerin aktivasyonu norepinefrinin kısa süreli salınımına yol açar. Presinaptik muskarinik reseptörlerin aktivasyonu

norepinefrinin salınımını durdurur. Hastaların çoğunda bu zıt etkiler dengelenir ve sonuçta oluşan fark küçüktür, değişkendir ve klinik önemi azdır. Şayet premedikasyon farmakolojik inhibisyon ve kişideki reseptörlerin anatomik olarak az gelişmiş olması gibi herhangi bir sebepler reseptörlerden biri diğerlerinden daha fazla aktive edilirse süksinilkoline karşı dengelenmemiş kardiyovasküler cevaplar oluşur. Yine Nigroviç'in bildirdiğine göre arteryel kandaki norepinefrin düzeyinin süksinilkolin enjeksiyonundan hemen sonra hızla yükseldiği ve enjeksiyondan 10 dakika sonra başlangıç öncesi seviyelere düştüğü saptanmıştır. Bizde çalışmamızda ikinci süksinilkolin enjeksiyonunu birinci dozdan 10 dakika sonra uygulayarak ikinci dozdan sonra oluşabilecek ritim değişikliğini daha açık bir şekilde gözledik.

İkinci doz süksinilkolin bradikardisinin pratikte çok fazla görülmemesinin tiyopentalin önleyici etkisinden kaynaklandığı bilinmektedir (1,6,8). Nitekim bizim çalışmamızda da tiyopental verilen grupta diğer iki gruba göre ikinci dozdan sonra kalp hızındaki azalma önemsiz bulunmuştur. Biz çalışmamızda indüksiyonda ketamin kullanılmasının tiyopental kadar olmasada ikinci doz süksinilkolin bradikardisini önlemede etkin olduğunu saptadık. Bu da ketaminin sempatik stimulan etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Abdul-Rasool ve arkadaşları (1) çalışmalarında tiyopentalin ikinci doz süksinilkolin bradikardisini önlediğini etomidatın ise böyle bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmacılar ketaminin etkisini araştırmamışlardır. Bizim çalışmamızda da etomidat verilen üç grupta asistoliye kadar varabilen bradikardi ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak süksinilkolinin tekrarlanan dozlarını uygulamak gerekiyorsa indüksiyon ajanı olarak tiyopental ve ketamin etomidata tercih edilmesi uygun olacaktır. Ancak mutlaka etomidat kullanılacaksa süksinilkolinin ikinci dozundan kaçınmak veya gerekli önlemler alındıktan sonra uygulamak yerinde olacaktır kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Abdul-Rasool IH, Sears DH, Katz RL: The Effect of a Second dose of Succinylcholine on cardiac rate and rhythm following induction of anesthesia with etomidate or midazolam. *Anesthesiology* 67: 795-797, 1987.
2. Collins VJ: Principles of anesthesiology. Philadelphia, Lea-Febiger. 1976, p 594-637.
3. Cozantis DA; Dundee JW, Khan MM: Comparative study of atropine and glycopyrolate and Suxamethonium induced changes in cardiac rate and rhythm. *Br J Anaesth.* 52: 291-293, 1980.

4. Mathias JA, Evans-Prosser CDG, Churchill-Davidson HC: The role of non-depolarizing drugs in the prevention of suxamethonium bradycardia. *Br J Anaesth.* 42: 609,1970.
5. Nigrovic V: Succinylcholine, cholinoreceptors and catheclomins: Proposed mechanism of early adverse hemodynamic reactions. *Can Anaesth Soc J.* 31: 382-394, 1984.
6. Shoenstadt DA; Whitcher CE: observations on the mechanisms of succinylcholine-induced cardiac arrhythmias. *Anaesthesiology* 24: 358-362,1962.
7. Stoelting RK; Peterson C: Hart rate slowing and junctional rithm following intravenous succinylcholine with and without intramuscular atropine preanesthetic medicaton. *Anaesth Analg.* 54: 705-709,1975.
8. Williams CM, Deutschs LHW, Bullough JW, Dripps RD: Effects of intravenously administered succinylcholine on cardiac rate, rhythm and arterial blood pressure in anesthetized man. *Anesthesiology*, 22: 947-954,1961.
9. Wyline WD, Churchil-Davidson HC: A practive of anesthesia Fourt Edition. Lodon: Lloyd-luke, 1978: 864-911.