

# Akciğer, Karaciğer, Böbrek ve Beyin Dokularında Sevofluran Eliminasyonu ve Histopatolojik Değişiklikler

## Sevoflurane Elimination and Hystopathological Changes in Lung, Liver, Kidney and Brain Tissues

Dr. Meral KANBAK,<sup>a</sup>  
Dr. Nalan ERDEM,<sup>a</sup>  
Dr. Banu AYHAN,<sup>a</sup>  
Dr. Özay ÖZKAYA GÖKÖZ,<sup>b</sup>  
Elif BAYINDIR,<sup>c</sup>  
Dr. Fatma SARICAOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
<sup>b</sup>Patoloji AD,  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
<sup>c</sup>Analitik Kimya BD,  
Orta Doğu Teknik Üniversitesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 23.03.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Meral KANBAK  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
kanbakm@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Çalışmamızda; sevofluran anestezisi uygulanan tavşanlarda; akciğer, karaciğer, böbrek ve beyin dokularında florür düzeyinin ölçülmesi, organlarda gözlenen histopatolojik değişikliklerin araştırılması ve bu değişikliklerin florid birikimi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada 2500-3000 gr ağırlığında, 24 adet Yeni Zelanda türü dişi tavşan kullanıldı. Denekler im 35 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin ile uyutulduktan sonra, EKG, oksijen saturasyonu, orofaringeal ısı monitorizasyonu yapıldı ve kulak venleri kateterize edildi. Denekler dört gruba ayrıldı; Grup I: Kontrol Grubu (n= 6) (anestezi idamesi; IV 10 mg/kg ketamin, 3 mg/kg ksilazin ve %100 oksijen ile kontrollü mekanik ventilasyon yapılarak sağlandı), Grup II: Sevofluran 1 (n=6),Grup III: Sevofluran 24 (n= 6) ve Grup IV: Sevofluran 48 (n=6) (anestezi idamesi %100 oksijen ve %2 konsantrasyonda sevofluran ile sağlandı). Üç saat anestezi uygulandıktan sonra denekler ekstübe edildiler.Anestezi sonrası; Grup I ve II'deki denekler 1.saatte, Grup III'dekiler 24.saatte ve Grup IV'dekiler 48. saatte yüksek doz intrakardiyak ketamin/ksilazin ile sakrifiye edildiler. Doğu inorganik flor düzeyi (DİF) ölçümü için böbrek, karaciğer, beyin ve akciğer dokusu alındı. Böbrek, karaciğer ve akciğer dokusunda histopatolojik inceleme yapıldı. **Bulgular:** Grup II'de DİF en yüksek böbrek dokusunda, en düşük karaciğer dokusunda izlenmiştir. Florür düzeyi 24 ve 48 saat sonrasında böbrek dokusunda azalırken, akciğerlerde fazla miktarda birikmekte, bu birikim akciğerde hasar oluşturmamaktadır. DİF karaciğer dokusunda 24 saatte en yüksek düzeyde bulunmuştur (p< 0.05). Karaciğer ve böbrek dokusunda 24 saatte histopatolojik değişiklikler olduğu ve 48. saatte de devam ettiği gözlenmiştir. **Sonuç:** Çalışmamızda sevofluran metabolizması sonucu açığa çıkan florürün erken dönemde böbreklerde biriktiği, 24 saat sonra ise böbrek dokusundan atılarak, akciğerlerde ve karaciğerde biriktiği, karaciğer ve böbrekte oluşan patolojik değişikliklerin florür birikmesi ile ilişkili olmadığı kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sevofluran; florürler; karaciğer; böbrek; akciğer; beyin

**ABSTRACT Objective:** The aim of this study was to investigate the fluoride levels in lung, liver, kidney and brain tissues, and the histopathological changes of lung, liver and kidney tissues due to sevoflurane metabolism and fluoride uptake. **Material and Methods:** Study was performed on 24 New Zealand white rabbits weighing 2500-3000g. After the animals were anesthetized with intramuscular 35 mg/kg ketamine and 5 mg/kg xylazine, all rabbits were monitored with ECG, oxygen saturation, oro-pharyngeal temperature, and the ear vein was cannulated. Rabbits were randomly allocated into four groups as Group I: Control group (n= 6), (anesthesia was maintained with IV 10 mg/kg ketamine, 3 mg/kg xylazine and 100% O<sub>2</sub>), Group II: Sevoflurane I (n= 6), Group III: Sevoflurane 24 (n= 6) and Group IV: Sevoflurane 48 (n= 6).Anesthesia was maintained with sevoflurane in oxygen at a concentration of 2% in sevoflurane groups. All rabbits were extubated after three hours of anaesthesia. Rabbits were sacrificed with high dose ketamine/xylazine at 1, 24 and 48 hours postexposure in Group II, III and IV, respectively. Biopsies were obtained from kidney, liver, brain, and lung for the determination of inorganic fluoride deposition and histopathological examination was performed in kidney, liver and lung tissues. **Results:** While maximum fluoride deposition was observed in kidney, minimum deposition was observed in the liver at one hour after anesthesia. After 24 and 48 hours, the fluoride levels decreased in the kidneys and increased mostly in the lungs. However, this deposition did not produce histopathological damage. In the liver, the fluoride levels increased at 24 hours (p< 0.05). The histopathological damages were observed in the liver and kidney at 24 hours, and continued at 48 hours. **Conclusion:** It is concluded that the fluoride which occurs after sevoflurane metabolism deposits in the kidney at early phase and is eliminated after 24 hours however it deposits mostly in the lung and secondly in the liver. The histopathological changes seen in the liver and kidney 24 hours after sevoflurane anesthesia were not related to fluoride deposition in these tissues.

**Key Words:** Sevoflurane; fluorides; liver; kidney; lung; brain

1995 yılından beri bütün dünyada yaygın olarak kullanıma giren sevofluran; düşük kan ve doku çözünürlüğüne sahip, yanıcı olmayan ve renksiz bir anestezi ajanıdır. Sevofluranın in vivo biotransformasyonu dozdan bağımsız olup absorbe edilen dozun %1-5'i metabolize olur. Bu metabolizasyon temel olarak karaciğerde ve sitokrom P450 2E1 (ayrıca 2A6, 3A4) tarafından gerçekleştirilir, daha az oranda da sitokrom p450 2A6 aktivitesine bağlı olarak deflurinasyona uğrar. Sevofluranın insanlarda metabolizasyonu çok hızlıdır. Pik plazma florür derişimi, sevofluranea maruz kalma dozuna ve süresine bakmaksızın sevoflurane kesildikten yaklaşık bir saat sonra oluşur.<sup>1,2</sup> Florlu eter bileşiklerinin in vivo biyotransformasyon göstergeleri, organik ve inorganik flor bileşikleridir. Sevofluran için bu bileşikler inorganik flor iyonu, (heksafloroisopropanol) HFIP ve bileşen A (triflorometil-vinileter)'dir.<sup>3,4</sup> Bu eliminasyonun büyük oranda karaciğerde olduğu gösterilmekle birlikte; gastrointestinal sistem, akciğer, böbrekler, yumuşak dokular, merkezi sinir sistemi gibi diğer dokuların bu eliminasyona katkıda bulunup bulunmadıkları ya da hangi oranda katkıda buldukları açık değildir. Sevofluran'ın böbrekte de azalan sırayla CYP 450 2E1, 2A6, 3A4 2B6 tarafından metabolize edildiği de bildirilmiştir. Fakat diğer dokuların in vivo sevofluran metabolizmasına katkıları ve flor tutma yetenekleri açıklık kazanmış değildir.

Bir florlu eter bileşiği olan metoksifluranın renal toksisitesi, inorganik flor düzeyi ile ilgili bulunuktan sonra, diğer florlu inhalasyon anesteziyelerinin benzer toksisiteleri de araştırma konusu olmuştur.<sup>5,6</sup>

Bu amaçla histopatolojik, sintigrafik ve manyetik rezonans spektroskopik yöntemlerle yapılan az sayıda araştırma sayesinde inhalasyon anesteziyelerinin dokulara dağılımı hakkında önemli veriler elde edilmiştir.<sup>7,8</sup>

Bu çalışmada; sevofluran anestezi uygulanan deneklerde; akciğer, karaciğer, böbrek ve beyin dokularında florür düzeyinin ölçülmesi, organlarda gözlenen histopatolojik değişikliklerin araştırılması ve bu değişiklikler ile florid birikiminin

ilişkinin olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 24 adet, ağırlıkları 2500-3000 gr arası değişen Yeni Zelanda türü dişi tavşan kullanılmıştır. Çalışma öncesi Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan ve GATA Komutanlığı Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulundan onay alınmıştır. Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesinin (15 Ekim 1978) 1, 8 ve 11. maddelerine (Madde 1: Bütün hayvanlar yaşam önünde eşit doğar ve aynı var olma hakkına sahiptir. Madde 8: Hayvanlara fizik ya da psikolojik acı çektiren deneyler yapmak, hayvan haklarına aykırıdır; tıbbi, bilimsel, ticari ve başkaca biçimlerdeki her türlü deneyler için durum böyledir. Bunun yerine başka bir şey koyma tekniklerinden yararlanılmalı ve bu teknikler geliştirilmelidir. Madde 11: Zorunlu olmaksızın bir hayvanın öldürülmesi demek olan her davranış, bir "biocide", yani yaşama karşı suçtur) uyularak bu çalışma gerçekleştirilmiştir.

Denekler çalışmadan önceki 14 gün boyunca günde 12-14 saat ışık alan, 18-24 C° ısı ve %50 nem düzeyindeki metal kafeslerde, mümkün olduğunca tek olarak tutuldular. İlk 1 kg için 60 kcal/kg ve sonraki her 0.5 kg için ise 2 kcal günlük besin (çoğu yeşil yapraklı) aldılar. Böylece ortama alışmaları sağlanmış oldu. Taşınmaları sırasında sırt ve gluteal bölgeden kavis verilecek şekilde tutulup manüple edildiler. Çalışma öncesinde 12 saat aç bırakıldılar, ancak deneylere başlamadan 60 dakika öncesine kadar su alımları kısıtlanmadı.

Denekler supin pozisyonunda ısıtılabilen ameliyat masasına konuldu. İntramüsküler (İM) 35 mg/kg ketamin (Ketalar®, Eczacıbaşı®, İstanbul, Türkiye) ve 5mg/kg ksilazin ile uyutuldu. Tüm deneklere EKG, arteriyel oksijen saturasyonu, orofaringeal vücut ısısı monitorizasyonu uygulandı (SurgiVet monitör). Sıvı ve IV ilaç uygulamaları için; önceden alkol uygulanan (venin daha rahat görülmesi ve antisepsi için) sağ marjinal kulak venleri 20 G intraket ile kateterize edildi. Buradan anestezi süresince, 4 ml/kg/saat olacak şekilde 1/3 izodeks ile sıvı resüsitasyonu yapıldı. Daha sonra denekler; 3-3.5 G büyüklükteki endotrakeal tüp ile

entübe edildiler ve mekanik ventilatöre (Drager-Chirana ventilatör) bağlandılar. Deney boyunca sevofluran sağlamak amacıyla yine bu ventilatöre bağlı Sevotec (temperature-compensate vaporizör) kullanıldı. Tüm deneklere; tidal volüm: 20 ml, solunum sayısı: 50/dk olacak şekilde kontrollü ventilasyon uygulandı. Vital fonksiyonların takibi 5 dk aralıklarla yapıldı. Göz kırpma refleksi ile cerrahi anestezi derinliği takip edildi. Kalp hızı: 170-220/dk, kan basıncı: 90-130/60-90 ve ısı:  $37.5 \pm 0.5$  °C düzeyinde tutulmaya çalışıldı.

Bilgisayar destekli olarak randomize edilen denekler dört gruba ayrıldılar; Grup I: Kontrol Grubu (n=6), Grup II: Sevofluran 1 (n=6), Grup III: Sevofluran 24 (n=6), Grup IV: Sevofluran 48 (n=6).

Kontrol grubunda (Grup I) anestezi idamesi; İV 10 mg/kg ketamin, 3 mg/kg ksilazin ve %100 oksijen ile kontrollü mekanik ventilasyon uygulanarak yapıldı. Üç saat anestezi uygulandıktan sonra denekler uyandırılarak ekstübe edildi. Anestezi sonrası birinci saatte kontrol grubundaki denekler; 30 mg/kg ketamin ve 6 mg/kg ksilazinin intrakardiyak verilmesi ile sakrifiye edilerek doku inorganik flor ölçümü ve histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı.

Sevofluran grubundaki deneklere ise anestezi idamesi %100 oksijen ve %2 konsantrasyonda sevofluran ile kontrollü mekanik ventilasyon uygulanarak yapıldı. Üç saat anestezi uygulandıktan sonra denekler uyandırılarak ekstübe edildiler. Grup II'deki (Sevofluran 1) denekler anestezi sonrası birinci saatte, Grup III'deki (Sevofluran 24) denekler anestezi sonrası 24. saatte ve Grup IV'deki (Sevofluran 48) denekler anestezi sonrası 48. saatte 30 mg/kg ketamin ve 6 mg/kg ksilazinin intrakardiyak verilmesi ile sakrifiye edildiler. Tüm deneklerden sakrifiye edildikten sonra doku inorganik flor ölçümü için böbrek, karaciğer, akciğer ve beyin dokusu alındı. Ayrıca böbrek, karaciğer ve akciğer dokusunda histopatolojik inceleme yapıldı.

Alınan örnekler, doku inorganik flor ölçümü yapılana kadar -40°C'de saklandı. Doku flor ölçümü Ortadoğu Teknik Üniversitesi Üniversitesi Kimya Bölümünde yapıldı. Dokular 18 saat süreyle liyofli-

lize edildi (LYOLAB C/CII) ve öğütüldü. Toz edilmiş 40-60 mg'lık örnekler 0.1 mg hassasiyetinde tartılarak mikrodalga kaplarına aktarıldı (Milestone, ETHOSPLUS). Üzerlerine 2.5 ml derişik HNO<sub>3</sub> (Merck) ve 0.4 ml derişik H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Merck) ilave edildi. Kapatılarak mikrodalga fırına yerleştirilen örnekler 1-5 dk süreyle 250-650 watt güç ile çözüldü. Oda sıcaklığına kadar soğutulmuş kaplar açılarak deiyonize su ile (18 mili q water purification system) 10 ml'ye tamamlandı. Ardından iyon selektif elektrot ile flor derişimleri hesaplandı.

Histopatolojik inceleme ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapıldı. Böbrek, karaciğer ve akciğer dokuları, %10'luk formalin fiksasyonundan sonra proses edilerek hematoksinin eosin boyalı kesitler hazırlandı ve ışık mikroskobu ile incelendi.

Histopatolojik yapısal değişikliklerin değerlendirmesinde Schmidt Skorlama Kriterleri kullanıldı:

ÖDEM: 0: yok; 0.5: interlober alanda fokal genişleme; 1: interlober alanda diffuz genişleme; 1.5: 1 ile aynı + interlobuler alanda fokal genişleme; 2: 1 ile aynı + interlobuler alanda diffuz genişleme; 2.5: 2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında fokal genişleme; 3: 2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında diffuz genişleme; 3.5: 3 ile aynı + interselüler boşlukta fokal genişleme; 4: 3 ile aynı + interselüler boşlukta diffuz genişleme

ASİNER NEKROZ: 0: yok; 0.5: 1-4 nekrotik hücrede fokal tutulum; 1: 1-4 nekrotik hücrede diffuz tutulum; 1.5: 1 ile aynı + 5-10 nekrotik hücrede fokal tutulum; 2: 5-10 nekrotik hücrede diffuz tutulum; 2.5: 2 ile aynı + 11-16 nekrotik hücrede fokal tutulum; 3: 11-16 nekrotik hücrede diffuz tutulum (birleşik nekroz odağı); 3.5: 3 ile aynı + >16 nekrotik hücrede fokal tutulum; 4: >16 nekrotik hücrede diffuz tutulum (yaygın birleşik nekroz alanları)

HEMORAJİ VE YAĞ NEKROZU: 0: yok; 0.5: 1 odak; 1: 2 odak; 1.5: 3 odak; 2: 4 odak; 2.5: 5 odak; 3: 6 odak; 3.5: 7 odak; 4: >7 odak.

İNFLAMASYON VE PERİVASKÜLER İNFİLTRASYON: 0: 0-1 intralobuler veya perivasküler

lökosit; 0.5: 2-5 intralobuler veya perivasküler lökosit; 1: 6-10 intralobuler veya perivasküler lökosit; 1.5: 11-15 intralobuler veya perivasküler lökosit; 2: 16-20 intralobuler veya perivasküler lökosit; 2.5: 21-25 intralobuler veya perivasküler lökosit; 3: 26-30 intralobuler veya perivasküler lökosit; 3.5: >30 lökosit ya da fokal mikroabse; 4: >35 lökosit ya da birleşik mikroabse.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 13.0 programı kullanıldı. Hem Kolmogorov-Smirnov hem de Shapiro-Wilks testine göre verinin normal dağılıma uygunluk göstermediği belirlendiğinden, grupların karşılaştırılmasında non-parametrik Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Patolojik inceleme sonuçları ise nonparametrik Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

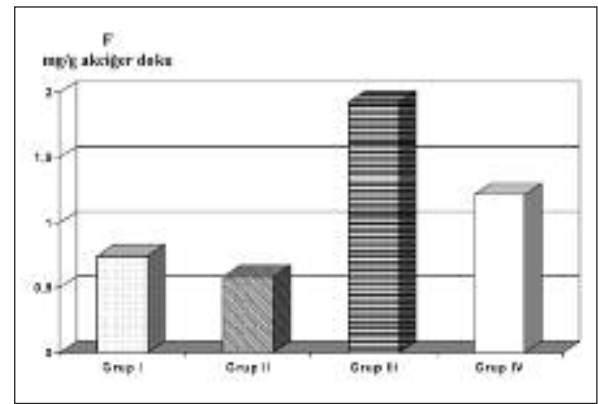
Deneklerin organlardaki inorganik florür düzeyleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Akciğer dokusundaki florür düzeyine bakıldığında, sevofluran anestezisinden 24 saat sonra (Grup III) en yüksek değere ulaştığı ve 48 saat sonra bile yüksek olduğu (Grup IV) gözlenmiştir. Ancak diğer gruplarla (Grup I ve Grup II) karşılaştırıldığında bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Şekil 1).

Karaciğer dokusundaki florür düzeyinin 24. saatte (Grup III) en yüksek düzeyde olduğu gözlenmiş ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında (Grup I, Grup II ve Grup IV) istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.03$ ,  $p < 0.05$ ) (Şekil 2).

Böbrek dokusunda, sevofluran anestezisinden 1 saat sonra (Grup II) florür düzeyinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında en yüksek düzeyine eriştiği, 24-48 saat (Grup III-Grup IV) sonra azaldığı gözlenmiştir. Bu fark diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Şekil 3).

Beyin dokusundaki florür düzeyi ise anesteziden bir saat (Grup II) sonra, kendi kontrol değeri-



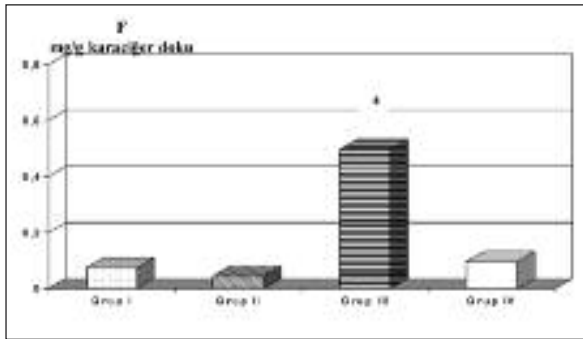
ŞEKİL 1: Deneklerin akciğer dokusunda saptanan inorganik florür düzeyi ( $p > 0.05$ ).

**TABLO 1:** Deneklerde dokularda ölçülen inorganik florür düzeyleri (mg/g doku) ( $\bar{x} \pm SS$ ) (Med;Min-Mak).

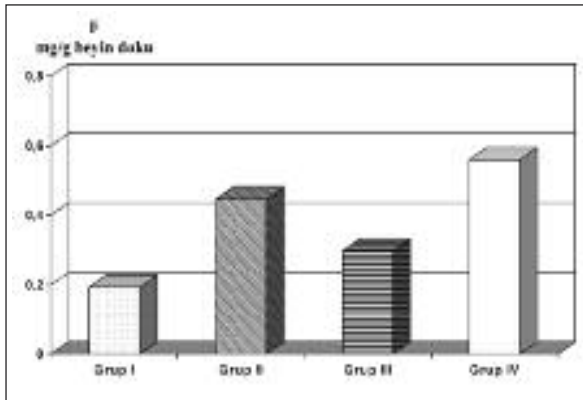
	Akciğer ( $\bar{x} \pm s$ ) (Med; Min-Mak)	Karaciğer ( $\bar{x} \pm s$ ) (Med; Min-Mak)	Böbrek ( $\bar{x} \pm s$ ) (Med; Min-Mak)	Beyin ( $\bar{x} \pm s$ ) (Med; Min-Mak)
Grup I (Kontrol)	0.743 ± 0.59 (1.005; 0-1.23)	0.073 ± 0.17 (0; 0-0.44)	0.517 ± 0.82 (0; 0-1.81)	0.193 ± 0.47 (0; 0-1.16)
Grup II (Sevo 1)	0.583 ± 1.36 (0; 0-3.36)	0.043 ± 0.07 (0; 0-0.13)	0.73 ± 1.15 (0; 0-2.50)	0.446 ± 0.62 (0.29; 0-1.50)
Grup III (Sevo 24)	1.926 ± 2.26 (1.53; 0.12-5.80)	0.497 ± 0.4* (0.57; 0-1.07)	0.482 ± 0.6 (0.17; 0-1.43)	0.297 ± 0.53 (0; 0-1.31)
Grup IV (Sevo 48)	1.216 ± 1.71 (0.23; 0-3.91)	0.096 ± 0.21 (0; 0-0.48)	0.498 ± 0.98 (0; 0-2.25)	0.56 ± 0.76 (0.1; 0-1.70)
p	0.265	0.036	0.807	0.525

\*  $p < 0.05$ ; Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında.

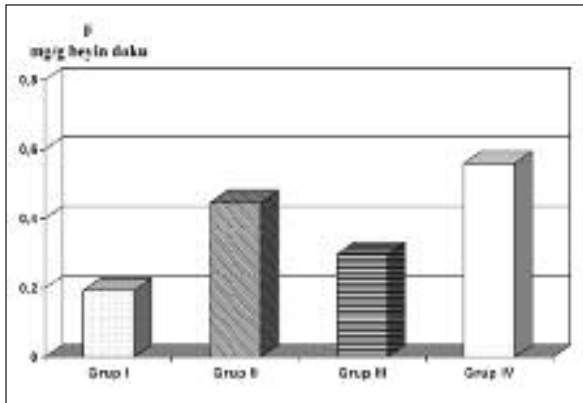




**ŞEKİL 2:** Deneklerin karaciğer dokusunda saptanan inorganik florür düzeyi ( $p = 0.03$ ,  $p < 0.05$ , diğer gruplar ile karşılaştırıldığında).



**ŞEKİL 3:** Deneklerin böbrek dokusunda saptanan inorganik florür düzeyi ( $p > 0.05$ ).



**ŞEKİL 4:** Deneklerin beyin dokusunda saptanan inorganik florür düzeyi ( $p > 0.05$ ).

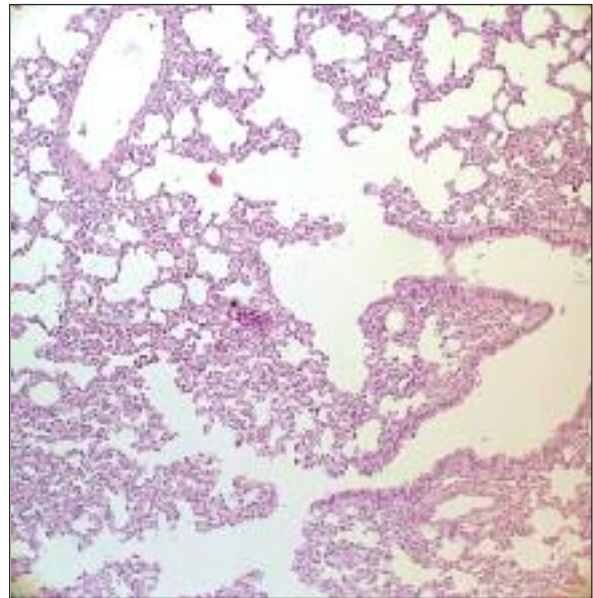
ne göre yüksek bulunan florür düzeyleri 24 saatte (Grup III) düşmüştür. Kırk sekizinci saatte (Grup IV) tekrar yükseldiği gözlenmiştir, ancak bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4).

Dokuların histopatolojik incelemelerinde kontrol grubunda, karaciğer ve böbrek dokularında histolojik olarak patoloji saptanmamıştır. Akciğer dokularında ise amfizematöz değişiklik dışında belirgin patoloji gözlenmemiştir. Sevofluran gruplarında ise akciğer dokusunda amfizematöz değişikliklerle birlikte alveol duvarlarında hafif kalınlaşma saptanmıştır (Resim 1).

Beyin dokusunda ise histopatolojik inceleme yapılamamıştır.

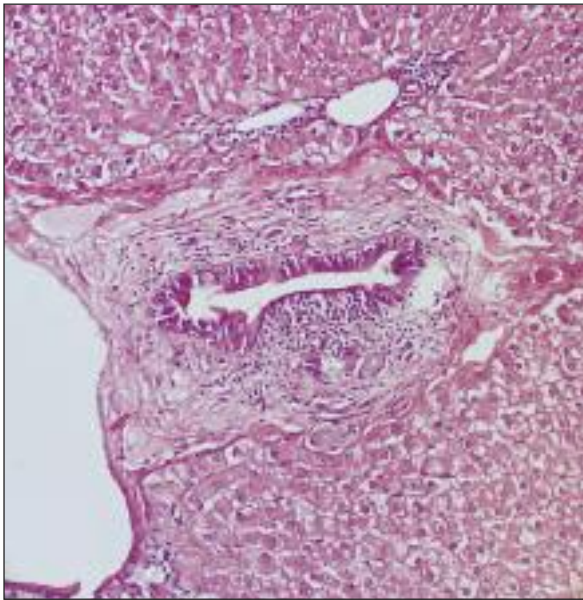
Sevofluran 24 grubunda (Grup III) en belirgin patolojik değişiklikler karaciğer ve böbrekte görüldü. Karaciğerde parankimal hasar bulgusuna rastlanmadı. Portal alanlarda ve hepatik ven dalcıklarında genişleme ile beraber, hafif-orta şiddette lenfositik inflamatuvar hücresel reaksiyon saptandı. Lenfositler, fokal olarak safra kanal epiteline infiltrasyon gösteriyorlardı (Schmidt Skorumla Kriterlerine göre inflamasyon puanı 2-2.5) (Resim 2). Bu bulgulara, sevofluran 48 grubunda (Grup IV) da rastlandı (Schmidt Skorumla Kriterlerine göre inflamasyon puanı 2-2.5).

Böbrek dokusunda birinci saatte belirgin glomerüller ya da tübüler zedelenme bulgusu saptanmadı. Yirmi dördüncü saatte ise interstisyel alanda

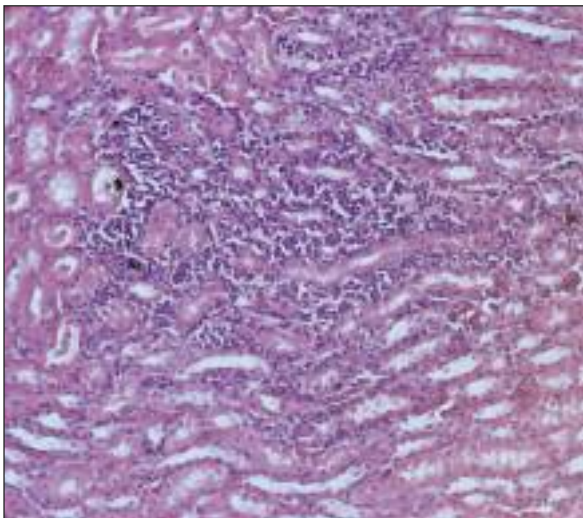


**RESİM 1:** Sevofluran I grubunda Akciğerde gözlenen amfizematöz değişiklikler ve alveol duvarlarında kalınlaşma HEX100.

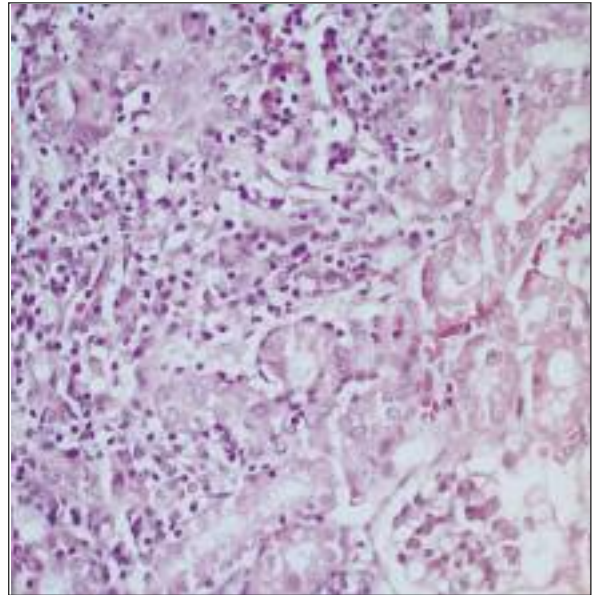
lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan hafif şiddette odaksal inflamasyon dikkati çekmekteydi. İnflamasyon, fokal olarak tübül epiteline uzanmaktaydı (Resim 3). (Schmidt Skorlama Kriterlerine göre inflamasyon puanı 1.5). Sevofluran anestezisinden 48 saat (Grup IV) sonra ise böbrekte, tubulusları fokal olarak destrükte eden intertisyal inflamatuvar reaksiyon görülmekteydi (Schmidt Skorlama Kriterlerine göre inflamasyon puanı 1.5,



**RESİM 2:** Sevofluran 24 Grubunda karaciğerde portal alanda gözlenen safra kanalikül epiteline lenfosit infiltrasyonu. HEX200.



**RESİM 3:** Sevofluran 24 Grubunda böbrekte gözlenen intertisyal inflamatuvar reaksiyon HEX200.



**RESİM 4:** Sevofluran 48 Grubunda böbrekte gözlenen, tubulusları fokal olarak destrükte eden intertisyal lenfoplazmositer inflamatuvar reaksiyon. HEX400.

asiner nekroz puanı 0.5) (Resim 4). Sevofluran 24 grubu (Grup III) ile 48 grubu (Grup IV) arasında nekroz dışında patolojik bulguların niteliği ya da şiddeti açısından belirgin bir fark saptanmadı. Grup III ve IV arasında inflamasyon bulgusu açısından istatistiksel fark yoktu ( $p < 0.05$ ).

Genel olarak, karaciğerde Grup III ve Grup IV'te tanımlanan değişiklikler, ortamda kronik florür maruziyeti olmasa da, kronik evreye geçmiş bir inflamasyonu ve safra kanal zedelenmesini düşündürür niteliktedir. Böbrekte izlenen intertisyal alanda lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan hafif şiddette odaksal inflamasyon ve sevofluran anestezisinden 48 saat (Grup IV) sonra gözlenen tubulusları fokal olarak destrükte eden bu intertisyal inflamatuvar reaksiyon, ilaç (NSAID) kullanımına bağlı olarak böbrek dokusunda ortaya çıkan değişiklikler<sup>17</sup> ile benzer bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Sevofluran, klinik anestezide oldukça yaygın olarak kullanılan inhaler bir ajandır. İlk kez 1995 yılında kullanıma girmiştir. Temel olarak hekzafloroisoproponolden (HF) elde edilir. Yapısındaki bu madde, özellikle soda lime'da bulunabilen silikon oksit ile birleşerek, silikon tetraflorür

(SiF<sub>4</sub>) gibi toksit metabolitler oluşturabilir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; bir saat süresince, düşük düzeyde (50 ppm) inhalasyon bile böyle bir durumda ciddi yan etkiler oluşturabilmektedir.<sup>10</sup> Bu nedenle, sevofluranın vücuttaki farmakokinetiğinin ve doku etkilerinin bilinmesi önemlidir.

Sevofluran düşük kan-gaz eriyebilirliği katmasına sahiptir. Bu yüzden hızlı bir farmakokinetiği vardır. Lu ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada; erişkin bir kişide, %3.5 konsantrasyonda sevofluran inhalasyonundan yaklaşık 38.5 dakika sonra, beyindeki sevofluran düzeyi ile arteriyel kandaki sevofluran düzeyinin eşitlendiği görülmüştür.<sup>11</sup> Takeda ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmaya göre ise, sevofluran inhalasyonunun başlamasından 10 dakikadan daha az bir sürede, end-tidal sevofluran konsantrasyonu, maksimum konsantrasyonun %90'ına ulaşmaktadır.<sup>12</sup> Beyinde, sevofluranın %25'i 3.12 dakikada; %80'i 38 dakikada uptake olmaktadır. Yine aynı çalışmada; end-tidal sevofluran konsantrasyonunun %100'den, %10'a düşmesi yaklaşık olarak 18 dakika olarak bulunmuştur. Gaz kromatografisi ile sevofluran düzeyleri ölçülmüş ve sevofluran eliminasyonunun en hızlı arteriyel kanda, sonra sırasıyla karaciğer dokusunda, venöz kanda, beyin ve kas dokusunda olduğu tespit edilmiştir. Uzun süren sevofluran anestezisinde, beyinde sevofluran birikimi olmamakta ve bu da uyanma süresini etkilememektedir. Beyin dokusundan sevofluranın eliminasyonu, alımından daha yavaş olmaktadır.<sup>12</sup>

Bizim çalışmamızda sevofluran yerine bir metaboliti olan florür düzeylerini araştırdık. Çalışmamızda sevofluran anestezisinden bir saat sonra en fazla florür düzeyi böbrekte, en düşük düzey ise karaciğerde saptanmıştır. Beyin dokusunda, karaciğerden daha fazla florür düzeyi bulunmuştur. Ancak 24 saat sonrasında karaciğer düzeyi beyinden fazladır. Bu dönemde en fazla akciğerde bulunmuştur.

Sevofluran metabolizmasının karaciğerde sitokrom P450, 2E1, 2A6 ve 3A4 ile olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda ise sitokrom P450'nin karaciğer dışı dokularda da bulunduğu ve bu dokuların da sevofluran metabolizmasına katkıda bulun-

duğu ileri sürülmektedir.<sup>13</sup> Böbreklerde bulunan P450, 2E1, 2A6, 3A4 ve 2B6'nın özellikle karaciğer transplantasyonu vakalarında sevofluranın eliminasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Bu nedenle de sevofluranın ekstrahepatik eliminasyonu araştırma konusu olmaya başlamıştır.<sup>11,13,14</sup>

Daha önce yaptığımız bir çalışmada sevofluranın in vivo metabolizma ve eliminasyonunu karaciğer, böbrek, akciğer, gastrointestinal sistem, yumuşak dokular ve santral sinir sisteminde, eş zamanlı alınan kan, idrar, safra ve doku örneklerinde inorganik flor ölçümleriyle incelemiştik. Bu çalışmamızın sonucunda sevoflurane'in temel metabolizmasının karaciğerde olmakla birlikte, böbrekte de önemli ölçüde deflurasyonun gerçekleştiğini saptamıştık. Atılımının ise hem idrar hem de safra ile oldukça yüksek düzeylerde olduğunu gözlemiştik. Ayrıca akciğer dokusunda yüksek miktarlarda flor tutulduğu, yumuşak dokular ve merkezi sinir sisteminin deflurasyona katkısının anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştı.<sup>15</sup>

Karaciğer primer metabolizma organı olmasına rağmen, florür düzeyi karaciğer dokusunda 24 saatte yüksek, 48. saatte en düşük düzeylerde bulunmuştur. Bu da sevofluranın karaciğerde metabolize olmasına rağmen, metabolizma sonucu ortaya çıkan florürün anesteziden 24 saat sonra karaciğer dokusunda tutulduğunu ve 48 saat sonra ise atıldığını göstermektedir. Yirmi dördüncü saatte florür düzeyi yüksek iken, karaciğerde parankimal hasar oluşturmadığı ancak portal alanda inflamatuvar bir reaksiyon olduğu ve safra kanal epiteline infiltrasyon olduğu saptanmıştır. Daha önceki çalışmamızda<sup>15</sup> metabolizma sonucu oluşan florürün safra ile atıldığını gözlemiştik. Bu bize oluşan hasarın florürün dokuda birikmesi ile değil, sevofluran metabolizması sonucu oluşan florürün safra ve idrar ile atılması sırasında gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Karaciğer transplantasyonu olgularında yaptığımız iki çalışmada ise sevofluranın ekstrahepatik metabolizmasını inceleyerek, böbrekler yolu ile atılan florür iyonunun böbreklere toksik etkisi olup olmadığı araştırılmıştı. Bu çalışma sonucunda sevofluranın karaciğer transplantasyonu olgularında böbreklere minimal etkisi olduğu gözlenmişti.<sup>16,17</sup>



Çalışmamızda akciğer dokusunda florür düzeyinin özellikle 24-48 saat sonra yüksek düzeyde biriktiği gözlenmiştir. Sevofluran anestezisinden bir saat sonra akciğerlerde florür düzeyi düşük olmasına rağmen, 24 saat sonra akciğerlerde florür düzeyinin en yüksek olduğunu, 48 saat sonra bile yüksek olarak kaldığını gözledik. Bu da bize sevofluranın metabolizması sonucunda, geç dönemde florürün akciğerlerde biriktiğini düşündürmüştür. En yüksek florür düzeyi akciğerlerde olmasına rağmen, bu yüksekliğin akciğerlerde histopatolojik olarak bir hasara yol açmadığı gözlenmiştir. Bununla ilgili literatürde de herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

Sevofluran metabolizmasında böbreklerin ikinci sırada rol aldığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmada florür düzeyi, anesteziden bir saat sonra en yüksek böbrek dokusunda bulunmuştur. Bu değerler 24 ve 48 saat sonra azalmıştır. Fakat histopatolojik incelemede bir saat sonra florür düzeyi yüksek iken patoloji saptanmamış, 24 saat sonra florür düzeyi azalmış olmasına ve böbrek dokusunda belirgin hasar saptanmamasına rağmen interstisyel alanda inflamasyon gözlenmiştir. Florür düzeyleri

düşük olmasına rağmen bu inflamasyon, 48 saat sonrasında bile devam etmektedir. Bu da bize; böbreklerde oluşan değişikliklerin dokudaki florür düzeyi ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, sevofluran anestezisi sonrası oluşan organ hasarının dokularda biriken florür düzeyleri ile ilişkili olmadığını gözledik. Bu da bize dokuda biriken florürün organ toksisitesine yol açmadığını düşündürmektedir.

Unutulmamalıdır ki yapılan tüm bu çalışmalarda kullanılan denekler ile insanlar farklı farmakokinetiklere sahiptir. Örneğin, deneklerin ve insanların beyin gri ve beyaz cevher komponentlerinin farklı olması, sevofluranın denekte ve insanda kan-beyin dağılımının da farklı olmasına neden olur. Aynı zamanda her bir dokunun kan akımı distribüsyonu da homojen değildir ve multiexponansiyel kinetiklere bağlıdır. Ancak deneklere uygulanan ilaç kinetikleri biekxponansiyeldir. Hızlı ve yavaş komponentler olarak ayrılan relatif volümler ile; alım ve eliminasyon arasında değişiklikler oluşur.<sup>12</sup> Bu yüzden; uzun süreli sevofluran anestezisinin organlar üzerindeki toksik etkileri ile ilgili yeni klinik çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81(6 Suppl):S27-38.
2. Holaday DA, Smith FR. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981;54(2):100-6.
3. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995;82(6):1369-78.
4. 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(4):795-7.
5. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1995;82(3):689-99.
6. Cousins MJ, Mazze RI. Methoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose response in man. *JAMA* 1973;225(13):1611-6.
7. Xu Y, Tang P, Zhang W, Firestone L, Winter PM. Fluorine-19 nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy of sevoflurane uptake, distribution, and elimination in rat brain. *Anesthesiology* 1995;83(4):766-74.
8. Takeda T, Makita K, Ishikawa S, Kaneda K, Yokoyama K, Amaha K. Uptake and elimination of sevoflurane in rabbit tissues--an in vivo magnetic resonance spectroscopy study. *Can J Anaesth* 2000;47(6):579-84.
9. John R, Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol* 2009;62(6):505-15.
10. Baker MT. Sevoflurane: are there differences in products? *Anesth Analg* 2007;104(6):1447-51.
11. Lu CC, Tsai CS, Ho ST, Chen WY, Wong CS, Wang JJ, et al. Pharmacokinetics of sevoflurane uptake into the brain and body. *Anaesthesia* 2003;58(10):951-6.
12. Takeda T, Makita K, Ishikawa S, Kaneda K, Yokoyama K, Amaha K. Uptake and elimination of sevoflurane in rabbit tissues--an in vivo magnetic resonance spectroscopy study. *Can J Anaesth* 2000;47(6):579-84.
13. Wandel C, Neff S, Keppler G, Böhrer H, Stockinger K, Wilkerson GR, et al. The relationship between cytochrome P4502E1 activity and plasma fluoride levels after sevoflurane anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1997;85(4):924-30.
14. Van Obbergh LJ, Verbeek RK, Michel I, Lim S, Veyckemans F. Extrahepatic metabolism of sevoflurane in children undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 2000;92(3):683-6.
15. Erdem N, Kanbak M, Erdem A, Ertaş N, Aypar Ü. Defluorination rates of sevoflurane in different tissues: in vivo study on rabbits. (Euroanaesthesia 2003, Glasgow, Scotland) *EJA* 2003;20(Suppl 30):119.
16. Erdem N, Kanbak M, Sarıcaoglu F, Ocal T, Tanyel C, Ertaş N, et al. Extrahepatic metabolism and renal effects of sevoflurane in a case of liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38(5):1463-6.
17. Kanbak M, Karagoz AH, Erdem N, Oc B, Sarıcaoglu F, Ertaş N, et al. Renal safety and extrahepatic defluorination of sevoflurane in hepatic transplantations. *Transplant Proc* 2007;39(5):1544-8.