

Hipovolemik Köpeklerde Nörolept ve Halotan Anestezisinin Böbreklere Etkisi

Şahin YARDIM^x, Bedri KANDEMİR^{xx}

Özet: Ağrı, hemoraji gibi organizmada stres yaratan faktörler, böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olurlar. Yüksek doz fentanil anestezisinin cerrahi strese olan cevabı azalttığı bilinmektedir. Bu bize strese karşı hormonal cevabı önleyebilecek bir anestezi yönteminin hipovolemik şartlarda böbrek fonksiyonunu da sürdürebileceği fikrini verdi. Bunu araştırmak için nörolept ve halotan anestezi yöntemlerini hipovolemik şartlarda böbrek biyopsi sonuçları ile mukayese ettik. Sonuç olarak böbreklerde oluşan lezyonların halotan grubunda nörolept grubuna göre daha ağır olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Hipovolemi, stres, cerrahi, anestezi

The Effect of Neurolept and Halothane Anesthesia on Kidney in Hypovolemic Dogs

Summary: Stress is associated with decreases in renal blood flow and glomerular filtration rate secondary to central nervous system stimulation. High dose fentanyl anesthesia attenuate the stress response associated with surgery. Thus an anesthetic regimen associated with lack of hormonal response to stress might also be associated with lack of hormonal response to stress might also be associated with a maintenance of renal function in hypovolemia. In this report, the effects of neurolept and halothane anesthesia on kidneys were studied pathologically. Our results suggest that, halothane anesthesia has a more destructive effect than neurolept anesthesia under hypovolemic condition.

Key words: Hypovolemia, stress, surgery anesthesia.

Stres ve hipovolemi koşullarının üstünlük gösterdiği durumlarda, artmış sempatik aktivitenin endokrin değişiklik yanında böbreklerde vazokonstriksiyon oluşturarak kan akımı ve glomeruler filtrasyonun azalmasına, dolaylı olarak da fonksiyon bozukluğuna hatta morfolojik değişikliklere neden olacağı belirtilmiştir (4,7,8,9,11).

Bu nedenle çalışmamızda oluşturduğumuz deney koşullarında nörolept ve halotan anestezi yöntemlerinin böbreklerde ne gibi değişikliklere neden olabileceğini gözlemek istedik.

^x Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
^{xx} 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Materyal ve Metod

Çalışmamız 9.5-25 kg arasında toplam 38 köpek üzerinde gerçekleştirildi.

Ön ayak veninden % 2.5 pentotal solüsyonunun 10 mg/kg dozda verilmesiyle uyutulan köpeklerin, yeterli adale gevşekliği % 0.1 süksinilkolin çözeltisi ile sağlandı. Uygun endotrakeal tüple entübasyonu takiben, ventilatörle (Blease) atmosfer şartlarında volümü 10-15 ml/kg ile dakikada 12 solunum yaptırıldı (5). Akciğer havalanmasını takip amacı ile özefagus stetoskopu yerleştirildi. Kalbin ritm yönünden takibi kardiyomonitör ile sağlandı.

Femoral arter ve ven kesileri yapılarak ven ve artere polietilen kateter yerleştirildi. Kateterin ucunda bulunan üç yollu musluk vasıtası ile ven ucuna santral venöz basınç manometresi ve arteriyel uca da havalı tansiyon aleti manometresi bağlantısı sağlandı. Oluşturulan bu sistemle, santral venöz basınç (SVB) ve arteriyel kan basıncı (KB) değerlerinin her an izlenebilirliği sağlandı.

Deney süresince ara ara kıvıldaayan ve endotrakeal tüpü ısırarak köpeğin hareketlerine % 0.1 süksinilkolin çözeltisinden 10-15 damla damlatılmasıyla engel olundu.

Kan gazları ölçümleri için arteriyel kan örnekleri değerlendirildi.

KB ve SVB ölçümleri sık sık tekrarlanılmakla beraber, ölçüm ortalamaları şu zaman aralıkları ile belirlendi ve aynı zaman aralıkları ile kan örnekleri alındı:

1. Venöz ve arteriyel kesi tamamlandıktan hemen sonra (deney başı)
2. Kanatma işleminin uygulandığı bir saatlik dönem sonu (1. saat sonu)
3. İkinci saat sonunda
4. Üçüncü saat sonunda
5. Deneyin bitirildiği yedinci saat sonunda

Çalışma kapsamına alınan 38 köpekten 5'i kontrol grubunu oluşturuyordu. Bu grup köpeklerin atmosfer şartlarında ventilasyonu ve 7 saat süresince hareketsizlikleri sağlandı. Bu süre içinde yukarıda belirtilen zaman aralıkları ile KB, SVB ve kan gazları ölçümleri yapıldı. Yedi saat sonundaki son ölçümleri takiben, karaciğer ve böbrek biyopsileri ile deney sonlandırıldı. Karaciğer biyopsi bulguları bu makale kapsamına alınmadı.

Hipovolemi Grubu: Bu gruptaki 11 köpek kontrol grubunda olduğu gibi hareketsizlikleri sağlanarak deney süresince atmosfer havası ile ventilatörle solutuldu. Ven ve artere kateterlerin yerleştirilmesinden sonra (deney başı) kan örnekleri alınıp KB, SVB değerlerinin kaydedilmesini takiben 1 saat süreyle kanatıldı.

Hipovolemi Nörolept ve Halotan Anestezisinin Böbreklere Etkisi: YARDIM, Şahin ve ark.

Kanatma vücut ağırlığının % 2'sini, dakikada 20 ml'yi aşmayacak ve KB 100 mmHg'nin altına düşmeyecek şekilde uygulandı. Alınan kan pıhtılaşmayı önlemek üzere 5000 İÜ/1 ml heparinle (Liquemine) ve 10 ml serum fizyolojik bulunan 500 ml'lik serum şişelerinde biriktirildi.

1., 2., 3. saat sonlarında kan şekeri, kan gazı ölçümleri için kan örnekleri alındı. Üçüncü saat sonunda KB, SVB değerleri kaydedilip, kan örnekleri alındıktan sonra, 1. saatte alınmış olan kanın tümü venöz yoldan geri verildi (5 ml/dk). Kana eklenmiş olan heparinin nötralizasyonu i.v. 50 mg protamin ile sağlandı. Ventilasyona devam edilecek 7. saat sonunda son kez kan örnekleri alınıp kaydedildi.

Nörolept Grubu: Bu gruptaki 11 köpek, hipovolemi grubunda olduğu gibi kanatıldı. Kanatma işleminin bitirildiği 1. saat sonunda KB, SVB ölçümleri ve kan örneklerinin alınmasından sonra Foroger marka anestezi cihazı ventilatöre bağlanarak, solunum 2 lt/dk O₂, 4 lt/dk N₂O karışımı ile sürdürüldü. 0.15 mg/kg droperidol ve 10 dakika sonra 4 ug/kg fentanil i.v. verilerek nörolept anestezi uygulandı (10). Anestezinin 1. saatinde fentanil yarı dozda tekrarlandı.

Anestezi 2 saat sürdürüldü ve her saat sonunda kan örneklerinin alınmasına, KB ve SVB ölçümlerinin yapılıp kaydedilmesine devam edildi.

Anestezi süresince KB'nın 60 mmHg'nin altına düştüğü durumlarda KB 60 mmHg'ya ulaşınca kadar 10 ml'lik fraksiyonlar halinde kan venöz yolla geri verildi.

Anestezinin sonlandırıldığı 3. saat bitiminde kan örnekleri alınıp, 1 saate alınan kanın geri kalan bölümü venöz yoldan verilmeye başlandı (5 ml/dk) ve solunum tekrar atmosfer şartlarında sürdürüldü.

Yedinci saat sonunda kan örnekleri alınıp ölçümler tamamlandı.

Halotan Grubu: Anestezi yöntemi dışında tüm ölçüm ve uygulamalar nörolept grubunun aynı olduğu bu grubu oluşturan 11 köpeğe de, 2 saat süresince % 33 O₂- % 66 N₂O ve % 1 oranında halotan karışımı ile anestezi uygulandı.

Tüm gruplarda 7. saat ksifoid altından 10 cm'lik longitudinal kesi ile batına girildi. Kesiyeri kanama kontrolünden sonra sol böbrek eksplere edildi. Böbrek, ven ve arteri kleplendikten sonra çıkarıldı. Pelvis ve korteksi içine alacak şekilde 2 cm enliliğinde böbrek parçası alınıp, hacminin 10 katı miktarda % 10'luk nötral formalinle tesbite alındı. Daha sonra rutin parafin takibi yapılarak parafin bloklarına gömüldü. Yedi mikron kalınlığında kesitler yapılarak rutin hematoksilen ve eozin (H-E) yöntemi ile boyandı. Işık mikroskobu ile değerlendirildi.

Bulgular

Kan Basıncı (KB) Deney hayvanlarının gruplara ve deney devrelerine göre KB değerleri Tablo I ve II'de görülmektedir.

Tablo I. Deney Devrelerine Göre KB (mmHg) Değerleri

	Deney Başı	1. Saat Sonu	2. Saat Sonu	3. Saat Sonu	7. Saat Sonu
Kontrol Grubu	144.0 ± 4	136.0 ± 2	147.0 ± 3	145.0 ± 3	146.0 ± 3
Hipovolemi Grubu	131.3 ± 5	103.1 ± 1	101.3 ± 3	110.9 ± 2	143.1 ± 4

Tablo II. Deney Devrelerine Göre KB Değerleri (mmHg).

	Deney Başı	1. Saat Sonu	2. Saat Kan V. Önce	2. Saat Sonu	3. Saat Sonu	7. Saat Sonu
Nörolept Grubu	141.3 ± 3	102.2 ± 1	57.2 ± 4	66.8 ± 2	89.0 ± 3	122.7 ± 4
Halotan Grubu	135.9 ± 5	105.0 ± 1	49.5 ± 3	71.3 ± 3	78.1 ± 2	137.2 ± 5

2. Kanatılma Oranlarına Ait Bulgular

Kanatma işlemi uygulanan 3 grubu oluşturan deney hayvanlarının ağırlıklarının, inceleyeceğimiz özellikler üzerine etkili olacağı düşünülerek yapılan istatistik kontrolde ağırlık ortalamaları arasında farklılık olmadığı görüldü ($P > 0.05$).

Anestezi süreci içinde halotan grubundaki 11 köpekten 10'una toplam 530, nörolept grubunda ise 11 köpekten 3'üne toplam 120 ml kanın geri verilmesi gerekti . Hipovolemi grubunda ise kanın geri verilmesi gerekmedi (Tablo III).

Tablo III. Deney Hayvanlarının Ağırlık Ortalamaları, Bir Saat Müddetle Alınan ve Deney İçinde Tekrar Verilen Kan Miktarları.

	Ağırlık (kg)	1. Saatte Kanatılan Miktar (ml)	Anestezide Verilmesi Gereken Miktar (ml)	3. Saat Sorunda Verilen miktar(ml)
Hipovolemi Grubu	13.2 ± 0	232.2 ± 1	-	232.2 ± 1
Nörolept Grubu	14.6 ± 0	253.6 ± 1	10.9 ± 5	242.7 ± 1
Halotan Grubu	16.5 ± 1	282.7 ± 2	48.1 ± 7	243.5 ± 3

Anestezi uygulamasının bitirildiği 3. saat sonunda; anestezi süreci içinde geri verilmek durumunda kalınan kan miktarları açısından, hipovolemi ile nörolept grupları arasındaki fark önemsizdi ($P > 0.05$). Halotan grubunda ise gerek hipovolemi gerekse nörolept grubuna göre farklılık önemliydi ($P < 0.01$).

Anestezi uygulamasının bittiği dönemde geri vermeye başlanılan kan miktarları gruplara göre karşılaştırıldığında; hipovolemi grubu ile nörolept grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz ($P > 0.05$), halotan grubunda ise gerek hipovolemi ve gerekse nörolept gruplarına göre önemliydi ($P < 0.01$).

3. Böbrek Biyopsi Bulgularımız

Önceden de bahsedildiği üzere, her iki anestezi tekniğinin böbreklerde ne gibi değişikliklere neden olduğunu incelemek üzere, deneyin bitiminde alınan böbrek biyopsilerinden hazırlanan 7 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilen ve eozin (H-E) yöntemi ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu ile incelendi. Bulgular şiddet derecelerine göre;

- Glomerül ve interstiyel damarlarda konjesyon (hafif, orta, şiddetli) (Resim 1).
- Tüp epitellerinde bulanık şişme (Resim 2)
- Tüp epitellerinde granuler dejenerasyon (Resim 3).

- D. Tüp epitellerinde vaküoler dejenerasyon (Resim 3).
E. Tüp epitellerinde dökülme (Resim 4).
F. Tüp lümenlerinde eozinofilik tıkaçlar (Resim 5).
G. Tüp epitellerinde nekroz (Resim 6) olup olmaması yönünden değerlendirildi.

Değerlendirmelerimizde yer verilmekle beraber, halotan grubundaki bir olgumuzda patolojik olarak nekrozun en ileri dönemini ifade eden tubuli nekrozu ile glomerul bowman membranı epitelinde nekroz ve glomerul lümeninde dökülme görüldü (Resim 7).

Böbrek patolojisine ilişkin bulgularımız toplu olarak Tablo IV'de görülmektedir.

Tablo IV. Böbrek Biyopsi Bulguları

	Kontrol G. (n=5)		Hipovolemi G. (n=11)		Nörolept G. (n=11)		Halotan G. (n=11)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
A ₁	3	60	3	27	1	9	1	9
A ₂	1	20	3	27	8	72	2	18
A ₃	1	20	5	45	2	18	8	72
B	1	20	3	27	1	9	-	-
C	3	60	5	45	7	63	3	27
D	4	80	4	36	7	63	4	36
E	-	-	2	18	-	-	5	45
F	-	-	-	-	1	9	4	36
G	-	-	3	27	2	18	6	54

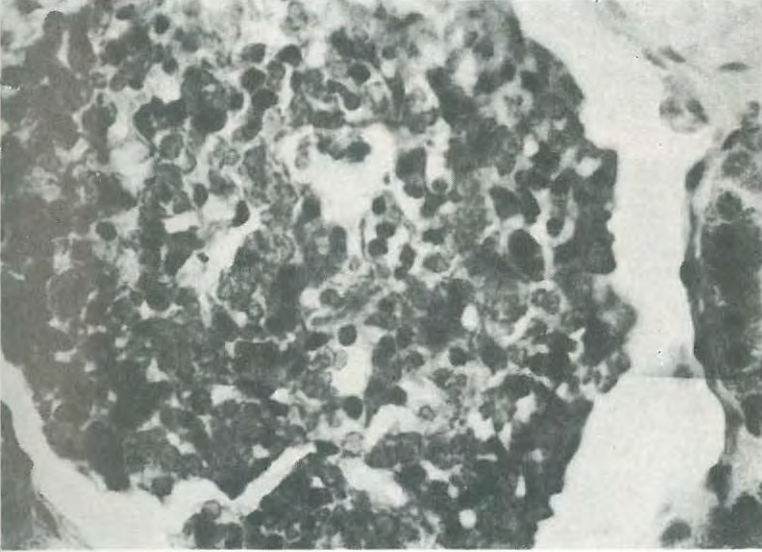
A: Glomerül ve interstisyel damarlarda konjesyon (A₁ hafif, A₂ orta, A₃ şiddetli)

B: Tüp epitellerinde bulanık şişme

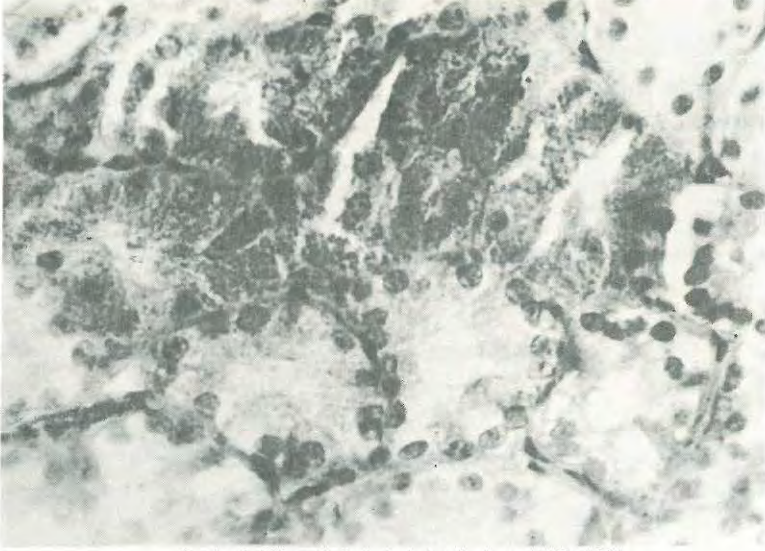
C: Tüp epitellerinde granüler dejenerasyon

D: Tüp epitellerinde vaküoler dejenerasyon

- E: Tüp epitellerinde dökülme
F: Tüp epitellerinde eozinofilik tıkaçlar
G: Tüp epitellerinde nekroz



Resim 1. Bir glomerül yumağı kesitinde şiddetli konjesyon (H-Ex 950).



Resim 2. Tüp epitellerinde bulanık şişme (H-Ex 950).



Resim 3. Tüp epitellerinde granüler (A) ve vakuoler (B) dejenerasyon (H-Ex950)

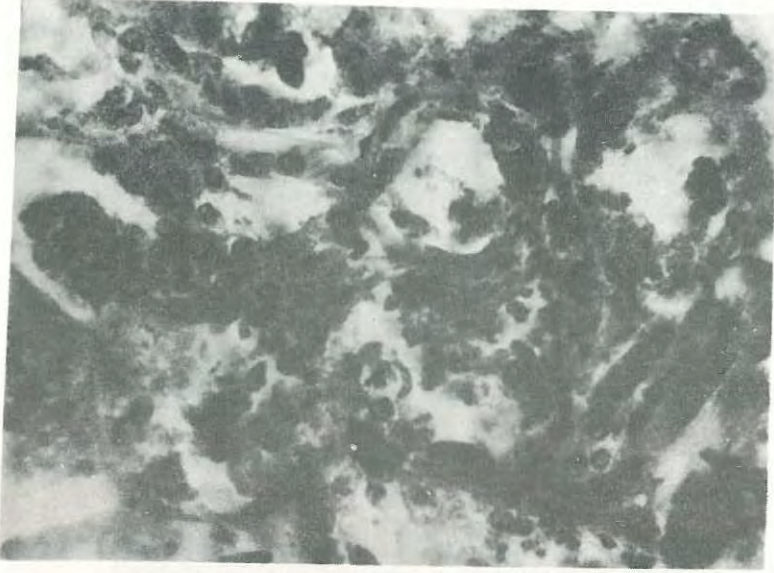


Resim 4. Tüp epitellerinde dökülme (H-Ex950).

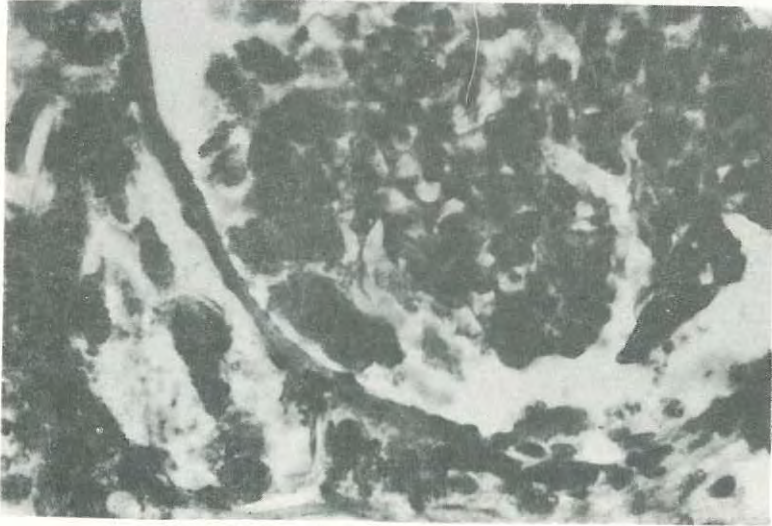


Resim 5. Tüp lümenlerinde eozinofilik tıkaçlar (H-Ex950).

Hipovolemide Nörolept ve Halotan Anestezisinin Böbreklere Etkisi: YARDIM, Şahin ve ark.



Resim 6. Tüp epitellerinde nekroz (H-Ex950).



Resim 7. Tubuli nekrozu ile glomerul bowman membranı epitelinde nekroz ve glomerül lümenine dökülme (H-Ex950).

Deney hayvanı sayısının kontrol grubunda 5, diğer her 3 grubumuzda ise 11 olması nedeni ile, gruplar arasındaki farkın incelenememesi yönünden, bulguların yaklaşık % oranları şeklinde belirlenmesini faydalı gördük (Tablo IV).

Tartışma

Bir organın beslenme ve normal histolojik yapısının korunmasında önemli faktör olan dolaşım bozukluğu, ilk önce konjesyonla belirginleşmekte, daha sonra ileri patolojilere neden olmaktadır (3). Mikroskopik bulgularımız Tablo III'de görüldüğü gibi; kontrol, hipovolemi, nörolept ve halotan şeklinde yapılan grup sıralamasında hafif lezyonlardan ağır lezyonlara doğru bir artış olduğu gözlemlendi.

Kontrol grubunda % 20 şiddetli, % 20 orta ve % 60 hafif glomerül ve interstisyel alan konjesyonu, % 20 bulanık şişme, % 60 granüler ve % 80 vaküoler dejenerasyon şeklinde tüp epitel değişiklikleri görülmüş, tüp epitellerinde dökülme, eozinofilik tıkaç ve nekroz bulgularına rastlanmamıştır.

Hipovolemi grubunda glomerul ve interstisyel alan damarlarında konjesyon görülme oranı kontrol grubuna göre azalmış fakat % 18 oranında dökülme ve % 27 oranında nekroz şeklinde daha ağır tüp epitel lezyonları gelişmiştir. Bu bulgu, akut kan kayıplarında kan akımının azaldığı; hipotansiyonun uzamasının beslenme bozukluğuna bağlı olarak tüplerin nekrozuna neden olduğuna ait bilgilerimize uyum niteliktedir (4,11).

Nörolept ve halotan gruplarında glomerul ve interstisyel damarlarda görülen hafif konjesyon bulguları kontrol ve hipovolemi gruplarına göre daha az oranda olmasına karşın, nörolept grubunda orta, halotan grubunda şiddetli konjesyon bulgularının artış gösterdiği gözlemlenmiştir. Nörolept grubunda % 63 oranlarında granüler ve vasküler dejenerasyon şeklindeki tüp epitel bulguları, gerek hipovolemi (% 45-% 36) ve gerekse halotan grubuna (% 27-% 36) göre daha fazladır. Ancak hipovolemi grubunda % 18 , halotan grubunda % 45 oranlarında görülen tüp epitel dökülmelerinin bulunmaması ve hipovolemi grubunda % 27 , halotan grubunda % 54 oranlarında gözlenen nekroz bulgusunun, nörolept grubunda % 18 oranında bulunuşu nörolept anestezisindeki lezyonların daha hafif şiddette olduğunu göstermektedir. Bu nedenle halotan grubunda oluşan dolaşım bozukluğunun gerek nörolept gerekse hipovolemi gruplarına göre daha ağır olduğunu söylemek mümkün görünmektedir ki; bu da halotan anestezisinin böbrek vasküler rezistansını artırdığı, böbrek kan akımı ve glomeruler filtrasyon hızını azalttığına ilişkin literatür verilerine uygunluk göstermektedir (2,12).

Florance (5), nörolept anestezisinin cerrahiye sempato-adrenal cevabı bloke ederek böbrek vasküler rezistansında artmaya engel olduğunu belirtmektedir.

Bidwai ve ark (1), yüksek doz fentanil anestezisi ile kardiyovasküler dinamikteki değişikliklere bağlı idrar akımı azalışı ve ADH seviyesi artışına karşın, böbrek kanlanması bozulmadığını bildirmişlerdir.

Hunter ve ark (6) ise, fentanilin böbrek fonksiyonlarına etkisini araştırdıkları bir çalışmalarında, fentanilin renal vasküler rezistans artışı ile böbrek fonksiyonlarını etkilediğini gözlemişlerdir. Sonuçlarına göre bu etkinin doza bağımlı olduğunu,

Hipovolemide Nörolept ve Halotan Anestezisinin Böbreklere Etkisi: YARDIM, Şahin ve ark.

küçük dozlarda az, yüksek dozlarda ise daha çok renal vasküler rezistans artışı oluştuğunu ileri sürmektedirler.

Halotan grubu bulgularının % oranları incelendiği zaman (Tablo III):

- Glomerul ve interstisyel damarlardaki şiddetli konjesyonun tüm gruplara göre daha yüksek oran göstermesi (% 72),
- % 54 oranıyla, hipovolemi (% 27) ve nörolept (% 18) gruplarında daha fazla tüp nekrozu,
- % 36 oranında, nörolept grubundakinden (% 9) fazla, tüp lümenlerinde eozinofilik tıkaçların bulunması; halotan anestezisinin daha ağır böbrek lezyonları oluşturduğunu yansıtmaktadır (Tablo IV).

Ayrıca bulgularımızda belirtildiği gibi halotan grubundaki bir olguda, değerlendirmelerimizde yer vermediğimiz tubuli nekrozu ile glomerul bowman membranları epitellerinde nekroz ve glomerul lümenine dökülmenin (Resim 7) görüldüğü de bunu desteklemektedir.

Çeşitli anestezi yöntemlerinde ADH düzeyinin incelendiği bir çalışmada; deneysel olarak halotan anestezisinde, fazla mayı verilmesi halinde halotan konsantrasyonunun ADH seviyesinde belirgin bir değişiklik oluşturmadığı, az mayı verilmesinde, halotan konsantrasyonu ile oranlı olarak ADH

düzeyinde artışa neden olduğu ve dolaylı olarak böbrek fonksiyonlarının etkilendiği gözlenmiştir (7).

Kono ve ark (8) halotan ve fentanil anestezisinde böbrek fonksiyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, halotan anestezisinde kreatin klerensinin düştüğünü, fakat fentanilin kreatin klerensini belirgin olarak etkilemediğini gözlemişlerdir.

Droperidolün ise böbrekler üzerine normal koşullarda etkinliğinin olmadığı bilinmektedir (2).

Bütün bu verilere ve deneysel böbrek biyopsi bulgularımıza göre, halotan anestezisinin böbreklerde nörolept anesteziden daha ağır lezyonlara neden olduğunu özellikle travmatik kan kayıplı acil durumlarda nörolept anestezi yönteminin, halotan anestezisine üstünlük gösterebileceğini söyleyebiliriz.

Kaynaklar

1. Bidwai AV, Liu WS, Stanley TH, et al: The effects of large doses of fentanyl and fentanyl with nitrous oxide on renal function in the dog. *Canad Anaesth Soc J* 23: 296-303, 1976.
2. Collins VJ: *Principles of Anesthesiology*. Lea and Febiger, Philadelphia 1976, pp 1271, 1473-1490.

3. Doğru AM: *Ameliyat öncesi ameliyat sonrası*. Nüve Matbaası, Ankara 1976, ss 150-154.
4. Enderby HAC: *Resuscitation and anesthetic management in trauma and burns*. In Thornton LH, Norton-Perkins (eds). *Emergency Anesthesia*. Richard Clay Ltd, Bungay Suffolk 1974, pp 224-244.
5. Florence AM: *Neurolept anesthesia for surgery of the abdominal aorta*. *Anesthesia* 33:339-349, 1978.
6. Hunter JM, Jones RS, Utting JE: *Effect of anaesthesia with nitrous oxide in oxygen and fentanyl on renal function in the artificially ventilated dog*. *Brit J Anaesth* 52: 343-351, 1980.
7. Ishihara H, Ishida K, Oyama T, et al: *Effects of general anesthesia and surgery on renal function and plasma ADH levels*. *Canad Anaesth Soc J* 25: 312-318, 1978.
8. Kono K, Philbin DM, Coggins CH, et al: *Renal function and stress response during halothane and fentanyl anaesthesia*. *Anesth Analg* 60: 552-556, 1981.
9. Oyama T, Matsuki A, Kudo T, et al: *Effect of corticosteroids on endocrine function in haemorrhagic shock*. *Canad Anaesth Soc J* 25: 7-17, 1978.
10. Oyama T, Takiguchi M: *Effect of neurolept anaesthesia on adrenocortical function in man*. *Brit J Anaesth* 42: 425-428, 1970.
11. Thornton JA, Levy CJ: *Techniques of Anaesthesia*. Chapman and Hall, London 1974, pp 45, 119-120, 131-138.
12. Wylie WD., Churchill-Davidson HC: *A Practice of Anaesthesia* (Çeviri: Akyön G: Anestezi uygulaması. Hacettepe Üniversitesi Yayınları A-37, Ankara 1981, ss 385-400).