

A. GİRİŞ ve AMAÇ

Tıbbın diğer dallarında olduğu gibi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon anabilim dalında da özellikle gelişen tekniğin yardımıyla büyük ilerlemeler olmasına karşın, ideal anestezi ajan arayışı hala devam etmektedir. 1956 yılında halotanın klinik uygulamaya çıkmasından kısa bir süre sonra şiddet derecesi hafif sarılıktan, ölümcül fulminan hepatik nekroza kadar değişen postoperatif hepatit raporları sunulmuştur. Halotanın neden olduğu hepatik nekroz 6000 ile 35000 anestezi de bir olarak düşük olmasına rağmen hepatotoksisite açısından yeni inhalasyon ajanlarının araştırılmasını teşvik etmiştir (1).

İnhalasyon anestezikleri yanıcılıklarının azaltılması, biyodegradasyon, sodalaym ve baralaym gibi alkaliler tarafından bozulmaya direnci artırmak, molekülün stabilitesini artırmak için florla halojenlenirler (2).

Anestezi ajanlar organizma üzerinde geçici de olsa, az veya çok toksik bir etki göstermektedirler. Karaciğer, vücutta birçok görevi üstlendiğinden, bu toksik etkilerden en çok etkilenen organlardan biridir (3).

Yüksek perfüzyonu ve artık ürünlere yüksek konsantrasyonlarda maruz kalması nedeniyle böbrekler ilaç ve toksinlerin zararlı etkilerine özellikle hedef olmaktadır (4).

İnhalasyon anesteziklerinin toksisiteleri konusundaki genel kanı, bu ajanların kendilerinin toksik olmayıp, metabolizmaları sonucu ortaya çıkan ara ürünlerin veya son parçalanma ürünlerinin toksik olabileceği yönündedir (5). Bu nedenle anesteziklerin toksisiteleri biyodegradasyonlarına bağlanmaktadır. Biyodegradasyon; lipid peroksidasyonu, glutatyon gibi antioksidanların tükenmesi ve hücresel yapıyı tamamen değiştiren kovalent yapışması gibi yollarla organizmada hasar oluşturabilmektedir (6).

Çalışmamızın amacı günümüzün en popüler inhalasyon anesteziklerinden biri olan sevofluran ile son zamanlarda kullanımı yaygınlaşan desfluranın, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının izlenerek, karaciğer ve böbrek toksisitelerine etkilerinin araştırılmasıdır.

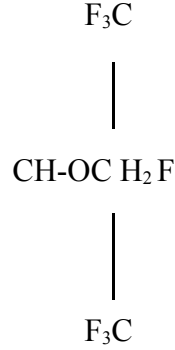
B. GENEL BİLGİLER

Genel anestezi vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivite de azalma ile karakterizedir. Bu durum, genel anestezi etkili ilaçların santral sinir sisteminde yaptığı, kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp, bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezler sırasını izleyen inici bir depresyonun sonucudur (7).

İnhalasyon anesteziklerin verilme amacı, cerrahi girişimler sırasında yeterli analjezi sağlayacak santral sinir sistemi konsantrasyonlarına ulaşmak ve aynı zamanda bilinci ve refleksleri baskılamaktır (8).

Sevofluran

Sevofluran kimyasal adı florometil-2, 2, 2-trifloro-1- (triflorometil) etil eter olan, alev almayan, patlamayan, hoş kokulu bir sıvıdır.



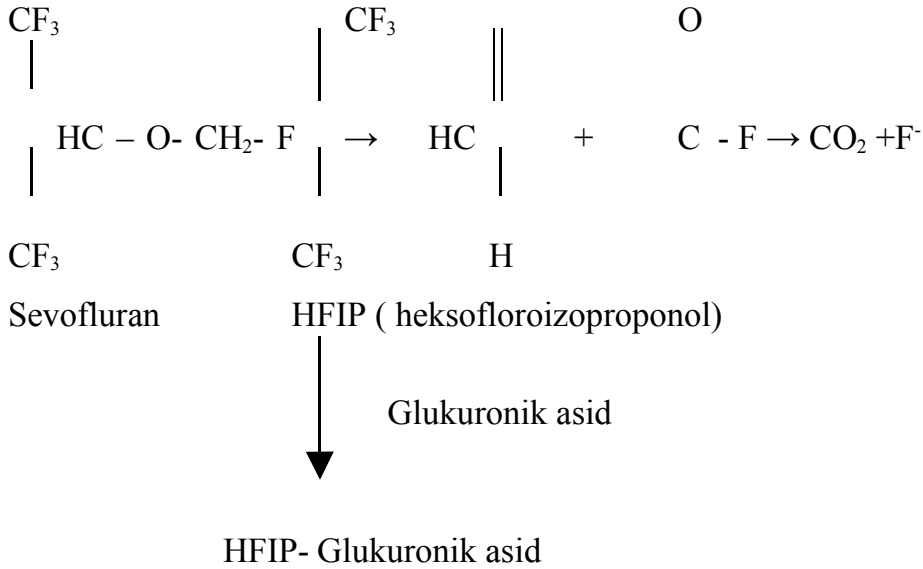
Şekil 1: Sevofluran

Kaynama noktası 58.5 °C, buhar basıncı 20 °C'de 160 mmHg, partiyon katsayıları kan/ gaz için 0.69, yağ/gaz için 47.2'dir. Kan ve dokuda çözünürlüğünün düşük olması nedeni ile çabuk absorbe edilir ve hızla elimine edilir. Bu nedenle hızlı anestezi indüksiyonu ve hızlı derlenme sağlar. Derlenme süresinin kısa olması kontrol edilebilir anestezi derinliği sağlanmasına yardımcı olur (9, 10, 11, 12).

Minimum alveoler konsantrasyon (MAC) değeri % 100 oksijen içinde 2, % 60 azot protoksit içinde 0.66 olarak bulunmuştur.

Sevofluranın hızlı pulmoner eliminasyonu, metabolizma için arta kalan anestezi madde miktarını minimize etmektedir. Sevofluran % 3-5 oranında metabolize olmaktadır (13).

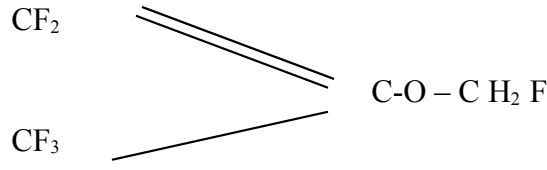
Karaciğerde ağırlıklı olarak sitokrom P₄₅₀'nin 2E₁ fraksiyonu tarafından deflorine edilmektedir. Oksidasyon sonucu inorganik florür ve organik florür heksofloroizoproponole (HFIP) ayrışan geçici bir ara bileşik oluşturur. HFIP'in % 85'ten fazlası glukuronid olarak hızla konjuge olur ve idrarla atılır (Şekil 2). Bu nedenle karaciğer makromoleküllerine bağlanma yeteneği düşüktür (14, 15).



Şekil 2: Sevofluran metabolizması

Sevofluranın karbondioksit absorbanları ile temasla Compound A olarak bilinen Pentafluoromethoxy izopropyl fluoromethyl eter meydana gelir (Şekil 3).

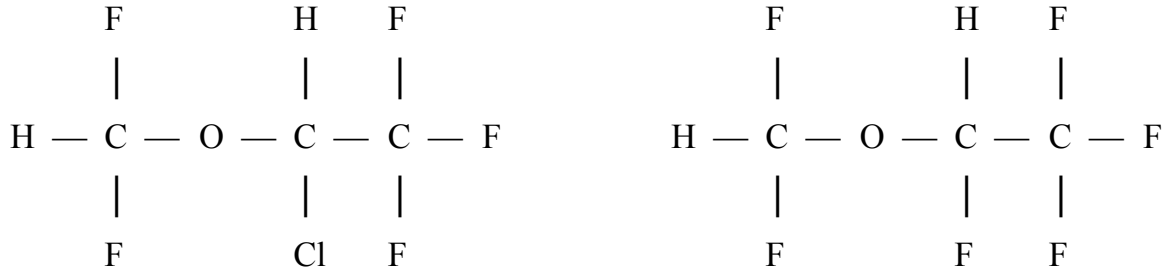
Compound A'nın birikimi solunum gazı ısısının yüksek olması, düşük akımlı anestezi, kuru baralaym kullanılması, yüksek sevofluran konsantrasyonu ve uzun süreli anestezi uygulanması ile artar (9).



Şekil 3:Compound A

Desfluran

Desfluran bir metil eter olup, kimyasal olarak izoflurandan farkı, alfa-etil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu bulunmasıdır (Şekil 4).



İzofluran

Desfluran

Şekil 4

Bu değişiklik molekülün kanda erirliğini azaltmaktadır. Kaynama noktası 22.8°C, buhar basıncı 20°C de 664 mmHg'dır. Partisyon katsayıları kan/gaz 0.42, yağ/gaz için 18.7'dir. Kan/gaz ayrışma katsayısının düşüklüğü induksiyon ve derlenmenin hızlı olmasını, yağda erirliğinin az olması da etkinliğinin azlığı ve MAC değerinin yüksekliğini açıklar (2).

MAC değeri insanda % 100 oksijen içinde 6-7.25; % 60 azot protoksit içinde 4 olarak bulunmuştur (2).

Desfluranın metabolizmasının kesin mekanizması bilinmemekle beraber Sitokrom P₄₅₀'nin 2E₁ fraksiyonunun bir izoformu tarafından defloronize edildiği sanılmaktadır (Şekil 5). Vücuda giren desfluranın sadece % 0.02'si metabolize olur (16).

Kandaki ve idrardaki florid metabolitleri olan inorganik ve organik floridler ile trifloroasetik asit florlanmış eter anestezi ajan metabolizmasının işaretçileridir.

ilgili ipuçları dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile veya rutin laboratuvar tarama testleri ile sağlanabilir. Hepatoselüler bütünlüğü; plazma alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktik dehidrogenaz (LDH), gama glutamil transferaz (GGT), protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) aktiviteleri gösterir (17).

Böbrekler kardiyak output'un yaklaşık % 25'ini alır. Günde 180 litre kadar plazma, glomerüler kapiller membrandan filtre olur. Glomerülden filtre olan plazmanın % 99'u tübüllerden geçerken reabsorbe edilir. Böbrek, bu filtrasyon ve reabsorbsiyon işlevlerine ek olarak sekresyon da yaparak, sonuçta vücut sıvısının volüm ve içeriğinin düzenlenmesi, çeşitli maddelerin detoksifikasyon ve ekskresyonunda önemli rol oynar. Böbrekler, bir proteolitik enzim olan renin salınımı ile de renin-anjiotensin-aldosteron sistemini aktive ederek sodyum-potasyum dengesi ve arteriyel kan basıncının düzenlenmesini sağlarlar. Böbrek tarama testlerinde rutin olarak kan üre azotu (BUN), kreatinin, kreatinin klirensi, sodyum (Na), potasyum (K) bakılır (18).

C. GEREÇ ve YÖNTEM

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniklerinde 2002 yılında elektif tek taraflı inguinal herni operasyonu planlanan 18-75 yaş arası, fiziksel durum ASA I-III olan 34 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rasgele 2 gruba ayrıldı (Tablo I, Tablo II).

Tablo I: Grup I hasta dökümü

Sıra No	Protokol	Cins	Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	ASA
1	200293	E	50	70	165	II
2	205983	E	50	70	167	III
3	207556	E	70	75	180	III
4	305513	K	18	72	170	I
5	318121	E	45	80	174	II
6	340208	E	27	60	170	I
7	340936	E	58	60	170	II
8	350461	E	52	69	175	II
9	350652	E	74	94	180	III
10	370801	E	50	100	180	II
11	375821	E	40	70	175	I
12	375968	E	50	80	175	II
13	378485	E	31	73	170	I
14	389930	E	48	48	165	I
15	398934	E	42	74	174	II
16	419512	E	40	80	180	I
17	430646	E	46	70	180	II

Tablo II: Grup II hasta dökümü

Sıra No	Protokol	Cins	Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	ASA
1	205989	E	40	62	168	II
2	206098	E	70	80	180	III
3	207558	E	58	73	170	II
4	208486	E	18	71	171	I
5	213495	E	62	74	175	I

6	225721	E	48	110	190	I
7	243812	E	57	70	164	II
8	257091	K	18	50	170	I
9	265690	E	67	75	170	II
10	330695	E	55	60	167	II
11	334701	E	35	68	165	II
12	350375	E	37	70	170	I
13	355190	E	54	65	160	II
14	363620	E	45	65	168	II
15	374856	E	39	84	171	II
16	375809	E	50	75	165	II
17	399090	E	49	90	170	II

Ağır kardiyovasküler, pulmoner, renal, hepatik, hemopoetik, endokrin sistem hastalığı olanlar, nöropsikiyatrik problemi olan, herhangi bir ilaç veya madde bağımlılığı bulunan, gebeler, emziren kadınlar, atopik yapıllılar ve ideal ağırlığının % 35 üstünde veya % 20 altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Premedikasyonda tüm olgulara, operasyondan 45 dakika (dk) önce 0.5 mg atropin sülfat ve 5 mg diazepam IM olarak uygulandı.

Operasyon masasına alınan hastalara 20 G IV kanül ile damar yolu açılarak % 0.9 NaCl sıvı perfüzyonuna başlandı. EKG, noninvazif kan basıncı, oksijen saturasyonu (SO₂) monitörize edildi. CO₂ absorbanı olarak sodalaym kullanıldı.

Tüm hastalara % 100 oksijen ile 3 dk preoksijenizasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonu için her iki gruba da 3 µgr/kg fentanil 120 saniye (sn) içinde uygulandı. Bunu takiben 1.5-2 mg/kg propofol kirpik refleksi kaybolana kadar verildi. Kas gevşemesi için 0.1 mg/kg vekuronyum bromür uygulanarak entübasyon sağlandı.

Hastalar entübe edildikten sonra Grup I'de desfluran % 3-4 konsantrasyonda, Grup II'de sevofluran % 1.5-2 konsantrasyonda % 50 N₂O:O₂ içinde taze gaz akımı 6 L/dk olacak şekilde verildi. Hastalar 8-10 ml/kg tidal volüm ve 10-12 dk solunum sayısı olacak şekilde anestezi cihazıyla ventile edildi.

Tüm hastalarda bazal, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 30. dk, 60. dk ve 90. dakikalarda sistolik arter basıncı (SAB),

diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve SO₂ ölçümleri kaydedildi.

Hastalarda ışık refleksi varlığı, pupil dilatasyonu, başka nedenlerin ekarte edildiği terleme, SAB ve KAH değerlerinin operasyondan önce ölçülen değerlerden % 20 fazla olması ya da hastada hareket gözlenmesi yüzeysel anestezi belirtisi olarak kabul edildi. Grup I'de desfluran inhalasyonu % 1'lik basamaklarla % 6'ya kadar, Grup II'de sevofluran inhalasyonu % 0.5'lik basamaklarla % 3'e kadar artırılarak anesteziye devam edilmesi planlandı. Gerekirse 50 µgr fentanil intravenöz olarak bolus yapıldı.

SAB'nın 80 mmHg veya OAB'nın 60 mmHg veya altında olması hipotansiyon olarak değerlendirildi. Bu durumda hastaya verilmekte olan desfluran inhalasyonu % 1'lik basamaklarla, sevofluran inhalasyonu % 0.5'lik basamaklarla düşürüldü. Kalp tepe atımı 50 atım/dk'nın altında ise bradikardi kabul edilerek 0.5 mg atropin sülfat IV olarak uygulandı.

Desfluran ve sevofluranın karaciğer ve böbrek üzerine etkilerini değerlendirmek üzere preoperatif, inhalasyon anestezisi verildikten 1 saat sonra ve postoperatif 24. saatte venöz kanda açlık kan şekeri ALT, AST, LDH ve kreatinin ana değişkenler olarak takip edildi. Ek parametreler olarak da rutin izlediğimiz AKŞ, PT, PTT, BUN, sodyum, potasyum değerlerine bakıldı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler t Student testi ile normal dağılım göstermeyen parametreler ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi; başlangıç değerlerine göre olan değişimler iki eş arasındaki t testi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

D. BULGULAR

Grupların demografik özelliklerinde istatistiksel fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo III).

Tablo III: Grupların demografik özellikleri (Ort±SS)

	Grup I	Grup II	p
Yaş (yıl)	46,67±13,43	47,53±15,78	0,866
Ağırlık (kg)	74,17±12,37	72,67±13,14	0,738
Boy (cm)	173,56±5,63	169,53±7,98	0,100
Operasyon süresi (dk)	90,00±21,84	81,42±22,69	0,336
Erkek/Kadın	16/1	16/1	*
ASA I/II/III	6/9/2	6/8/3	*

* Olgu sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Sistolik Arter Basıncı (SAB)

SAB değişiklikleri incelemesinde entübasyon sonrası 30. dk dışında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Entübasyon sonrası 30. dk ortalama SAB değeri Grup II'de Grup I'e göre ileri derecede anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,01$).

Grup I'de, bazal SAB değerine göre induksiyon sonrası 3. dakika, entübasyon sonrası 5., 10. ve 15. dakikalardaki SAB değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Bazal SAB değerine göre entübasyon sonrası 1., 30., 60. ve 90. dakikalardaki SAB değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Grup II'de, bazal SAB değerine göre indüksiyon sonrası 3. dakika, entübasyon sonrası 5., 10. ve 30. dakikalardaki SAB değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ($p<0,01$), 15. ve 30. dk.'lardaki değişiklikler anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Entübasyon sonrası 1. ve 60. dakikalardaki SAB değerlerinde görülen değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo IV).

Tablo IV: Grupların SAB değerlerinin karşılaştırılması (mmHg) (Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	p
Bazal	129,78±20,99	131,53±18,92	0,804
İnd.son. 3.dk	87,44±14,32‡	94,00±22,63‡	0,320
Ent. son. 1.dk	122,06±31,27	123,00±32,05	0,932
Ent. son. 5.dk	100,28±23,10‡	110,20±21,70‡	0,216
Ent. son. 10.dk	104,33±15,25‡	112,73±17,31‡	0,148
Ent. son. 15.dk	115,22±19,95‡	120,20±19,33†	0,475
Ent. son. 30.dk	128,39±14,15	113,80±13,49‡	0,005**
Ent. son. 60.dk	129,29±14,26	122,69±10,27	0,169
Ent. son. 90.dk	134,30±14,49	121,67±15,37†	0,129

** Gruplar arasında $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Diastolik Arter Basıncı (DAB)

DAB değişiklikleri değerlendirilmesinde entübasyon sonrası 30. dk dışında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Entübasyon sonrası 30. dk ortalama DAB değeri Grup II'de Grup I'e göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Grup I'de, bazal DAB değerine göre induksiyon sonrası 3. dakika, entübasyon sonrası 5. ve 90. dakikalardaki DAB değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ($p<0,01$), diğerleri anlamsız bulunmuştur.

Grup II'de, bazal DAB değerine göre induksiyon sonrası 3. dakika DAB değerindeki düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ($p<0,01$), diğerleri anlamsız bulunmuştur (Tablo V).

Tablo V: Grupların DAB değerlerinin karşılaştırılması (mmHg) (Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	p
Bazal	86,83±14,76	83,80±13,72	0,548
İnd. son. 3.dk	60,89±14,55‡	63,07±15,7‡	0,682
Ent. son. 1.dk	86,50±19,00	88,01±24,64	0,845
Ent. son. 5.dk	72,06±21,23‡	80,47±19,54	0,249
Ent. son. 10.dk	75,17±15,01	81,47±17,02	0,267
Ent. son. 15.dk	85,72±17,96	84,20±19,74	0,818
Ent. son. 30.dk	94,50±14,13	83,3±13,77	0,029*
Ent. son. 60.dk	94,00±16,26	90,61±15,7	0,571
Ent. son. 90.dk	96,70±10,19‡	95,67±11,31	0,913

* Gruplar arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Ortalama Arter Basıncı (OAB)

OAB değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup I'de, bazal OAB değerine göre induksiyon sonrası 3. dakika, entübasyon sonrası 5. ve 10. dakikalardaki OAB değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ($p<0,01$), diğerleri anlamsız bulunmuştur.

Grup II’de, bazal OAB değerine göre induksiyon sonrası 3. dakika OAB değerindeki düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ($p<0,01$), diğerleri anlamsız bulunmuştur (Tablo VI).

Tablo VI: Grupların OAB değerlerinin karşılaştırılması (mmHg) (Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	p
Bazal	103,83±19,71	100,14±18,33	0,592
İnd. son. 3.dk	71,17±15,56‡	73,27±13,87‡	0,688
Ent. son. 1.dk	100,17±23,17	98,00±21,54	0,784
Ent. son. 5.dk	84,17±21,98‡	92,07±21,13	0,304
Ent. son. 10.dk	87,00±16,07‡	95,64±18,54	0,169
Ent. son. 15.dk.	98,56±18,98	97,07±21,36	0,834
Ent. son. 30.dk	104,89±18,76	94,20±14,75	0,083
Ent. son. 60.dk	107,59±17,54	103,15±15,95	0,482
Ent. son. 90.dk	109,90±10,91	107,50±15,44	0,785

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Kalp Atım Hızı (KAH)

KAH’nın gruplar arası değerlendirmesinde entübasyondan sonraki 10. dk dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Entübasyon sonrası 10. dk KAH değerindeki azalma Grup I’de Grup II’ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$).

Grup içi değerlendirmede Grup I’de bazal KAH değerine göre entübasyon sonrası 10. ve 15. dakikalardaki KAH değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ($p<0,01$), 90. dk da ise anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur.

Grup II’de ise bazal KAH değerine göre, entübasyon sonrası 10. ve 30. dakikalardaki KAH değerlerindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), 60. dk da istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ($p<0,01$) bulunmuştur (Tablo VII).

Tablo VII: Grupların KAH değerlerinin karşılaştırılması (atım/dk) (Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	p
Bazal	73,89±15,29	75,13±14,03	0,811
İnd. son 3.dk	71,44±13,62	73,14±15,91	0,747
Ent. son. 1.dk	79,56±13,16	83,33±16,74	0,473
Ent. son. 5.dk	67,11±13,30	69,6±10,19	0,557
Ent. son. 10.dk	59,83±6,63‡	67,13±9,55†	0,015*
Ent. son. 15.dk	63,11±10,81‡	71,87±20,6	0,225
Ent. son. 30.dk	67,78±10,69	63,73±8,06†	0,346
Ent. son. 60.dk	66,82±9,79	64,00±6,42‡	0,535
Ent. son. 90.dk	63,40±9,23†	63,50±7,63	0,913

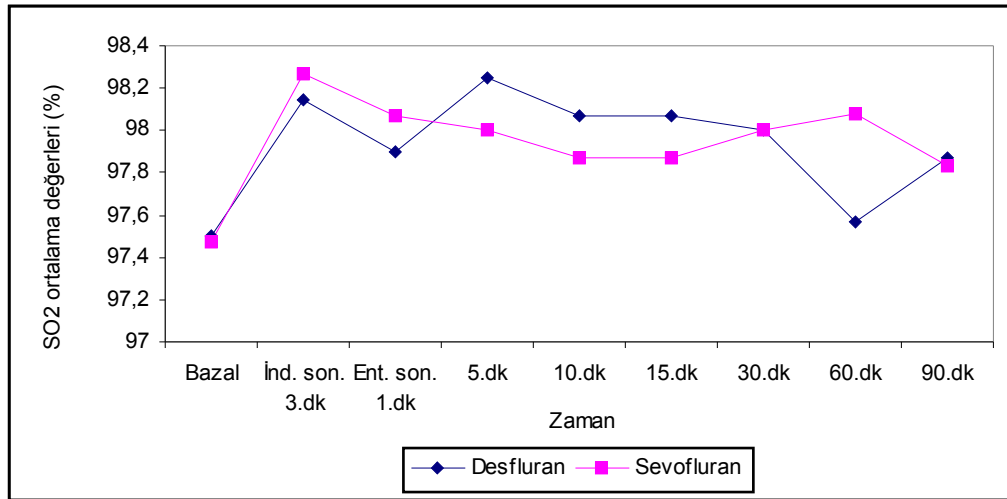
* Gruplar arasında $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Oksijen Saturasyonu (SO₂)

SO₂ değerlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Şekil 6).



Şekil 6: SO₂ değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

Açlık Kan Şekeri (AKŞ)

AKŞ değerlendirmesinde preoperatif, peroperatif 1. saat ve postoperatif 24. saatte gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir.

Desfluran grubunda preoperatif döneme göre peroperatif 1. saatte ve postoperatif 24. saatte AKŞ değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Sevofluran grubunda ise preoperatif döneme göre peroperatif 1. saatte AKŞ değerindeki değişim anlamlı bulunmazken ($p>0,05$), postoperatif 24. saatte AKŞ'nde görülen yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Grupların AKŞ değerlerinin karşılaştırılması (mg/dl) (Ort±SS)

	Grup I	Grup II	<i>p</i>
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
Preoperatif	98,71±10,23	94,13±18,42	0,385
Peroperatif 1. saat	93,18±18,94	95,07±15,01	0,759
Postoperatif 24. saat	105,47±25,72	114,93±33,34†	0,373

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

Aspartat Aminotransferaz (AST)

AST değişikliklerinin gruplar arası değerlendirilmesinde peroperatif 1. saat ve postoperatif 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Sevofluran grubundaki peroperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat AST ortalama değerlerinin Desfluran grubu değerlerinden anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir.

Grup içi değerlendirmede ise her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo IX).

Tablo IX: Grupların AST değerlerinin karşılaştırılması (IU/L) (Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	<i>p</i>
--	--------	---------	----------

Preoperatif	24,47±10,35	22,07±3,49	0,407
Peroperatif 1. saat	26,94±11,83	20,47±3,87	0,046*
Postoperatif 24. saat	28,53±11,19	22,4±4,29	0,049*

* Gruplar arasında $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

Alanin Aminotransferaz (ALT)

ALT değışiklikleri değlendirmesinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Grup içi değlendirmede Grup I'de preoperatif döneme göre peroperatif 1. saatte ve postoperatif 24. saatte ölçülen ALT değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Grup II'de ise preoperatif döneme göre peroperatif 1. saatte ve postoperatif 24. saatte ölçülen ALT değeri istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p < 0,01$) (Tablo X).

Tablo X: Grupların ALT değeri ile karşılaştırılması (IU/L) (Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	p
Preoperatif	24,06±15,54	25,93±8,79	0,140
Peroperatif 1. saat	27,65±21,86	19,67±4,53‡	0,438
Postoperatif 24. saat	26,29±21,81	18,53±4,55‡	0,734

‡ Grup içi bazal değeri ile karşılaştırıldığında $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Laktik Dehidrogenaz (LDH)

LDH değerleri değişikliklerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Grup içi değerlendirmede ise Grup I'de preoperatif döneme göre peroperatif 1. saatte ölçülen LDH değerinde ileri derecede anlamlı bir yükseliş görülmüşse de ($p<0,01$), postoperatif 24. saatte ölçülen LDH değerleri preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Grup II'de ise peroperatif 1. saatte ve postoperatif 24. saatte ölçülen LDH değerlerinde preoperatif döneme göre anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo XI).

Tablo XI: Grupların LDH değerlerinin karşılaştırılması (IU/L) (Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	P
Preoperatif	153,65±85,21	196,67±94,03	0,170
Peroperatif 1. saat	267,00±182,17‡	180,87±104,46	0,180
Postoperatif 24. saat	215,18±157,85	191,13±67,33	0,762

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Protrombin Zamanı (PT)

PT değeri değişikliklerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup içi değerlendirmede Grup I'de preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,05$), Grup II'de hem peroperatif 1. saatte, hem de postoperatif 24. saatte ölçülen PT değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo XII).

Tablo XII: Grupların PT değerlerinin karşılaştırılması (sn) (Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	p
Preoperatif	11,89±0,75	11,86±0,87	0,883
Peroperatif 1. saat	12,34±0,91	12,51±0,81†	0,591
Postoperatif 24. saat	12,11±0,87	12,39±0,99†	0,384

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

Parsiyel Tromboplastin Zamanı (PTT)

PTT değerleri karşılaştırmasında gruplar arası ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$) (Tablo XIII).

Tablo XIII: Grupların PTT değerlerinin karşılaştırılması (sn) (Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	p
Preoperatif	32,00±3,74	30,26±2,72	0,151
Peroperatif 1. saat	32,62±3,17	30,16±3,76	0,057
Postoperatif 24. saat	32,43±2,95	30,88±3,09	0,164

Kan Üre Azotu (BUN)

Gruplar arası BUN değerlendirmesinde peroperatif 1. saatte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaysa da ($p < 0,05$), postoperatif 24. saatte bu fark görülmemektedir ($p > 0,05$). Grup II'deki peroperatif 1. saat BUN ortalama değeri Grup I'den anlamlı olarak düşüktür.

Grup içi BUN değerlendirmesinde ise her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$) (Tablo XIV).

Tablo XIV: Grupların BUN değerlerinin karşılaştırılması (mg/dl)(Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	p
Preoperatif	17,76±7,12	14,80±4,65	0,180
Peroperatif 1. saat	17,35±5,60	13,67±4,19	0,046*
Postoperatif 24. saat	16,01±6,06	14,47±3,74	0,404

* Gruplar arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

Kreatinin

Kreatinin değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup içi değerlendirmede peroperatif 1. saatte ölçülen kreatinin değerlerindeki düşüş Grup I'de istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), Grup II'de ileri derecede anlamlı ($p<0,01$) bulunmuştur. 24. saatte ölçülen kreatinin değerlerinde her iki grupta da anlamlı farklılık yoktur (Tablo XV).

Tablo XV: Grupların kreatinin değerlerinin karşılaştırılması (mg/dl) (Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	p
Preoperatif	0,86±0,21	0,83±0,13	0,681
Peroperatif 1. saat	0,78±0,26†	0,69±0,13‡	0,249
Postoperatif 24. saat	0,85±0,25	0,79±0,13	0,423

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Sodyum (Na)

Sodyum değerlerinin karşılaştırmasında gruplar arası ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo XVI).

Tablo XVI: Grupların Na değerlerinin karşılaştırılması (mEq/L) (Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	P
Preoperatif	139,47±2,65	139,47±2,1	0,996
Peroperatif 1. saat	138,59±2,69	138,67±1,84	0,925
Postoperatif 24. saat	139,01±3,21	139,53±2,03	0,584

Potasyum (K)

Potasyum değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup içi değerlendirmede her iki grupta da preoperatif döneme göre peroperatif 1. saatte ölçülen potasyum değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), postoperatif 24. saatte ileri derecede anlamlı ($p<0,01$) bulunmuştur (Tablo XVII).

Tablo XVII: Grupların K değerlerinin karşılaştırılması (mEq/L) (Ort.±S.S.)

	Grup I	Grup II	P
Preoperatif	4,38±0,37	4,34±0,44	0,803
Peroperatif 1. saat	3,94±0,47†	4,02±0,25†	0,533
Postoperatif 24. saat	4,01±0,38‡	3,86±0,28‡	0,253

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

E. TARTIŞMA

İnhalasyon anesteziplerinin kardiyovasküler sisteme etkileri oldukça kompleks olup, hemen hepsi miyokardiyal depresyona, atım hacminde ve kan basıncında düşmeye neden olur. Kalp hızı ve kardiyak outputta genellikle depresyon olmakla birlikte farklı etkiler söz konusu olabilir (9).

Eger ve arkadaşlarının gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada desfluran ve sevofluranın etkileri hemodinamik açıdan karşılaştırılmıştır. Desfluran grubunda KAH ve OAB değerleri sevofluran grubuna göre daha yüksek seyretmiş ancak istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (19, 20). Bizim çalışmamızda da hemodinamik değerler açısından gruplar arasında önemli istatistiksel fark görülmemiştir.

İnhalasyon anestezipleri bazal insülin sekresyonu ve glukozla uyarılmış insülin sekresyonunu inhibe ederler (21, 22). Anestezi ve cerrahi stres sırasında insülin sekresyonu; stres hormon salınımından, glukoz seviyelerinden, uygulanan anestezi tipinden etkilenebilir.

Saho ve arkadaşlarının domuzlarda sevofluran anestezisinin insülin sekresyonu ve glikoz metabolizması üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada katekolamin seviyeleri anestezi sırasında yükselmiş, buna ek olarak kortizol seviyesi de anestezi verilen grupta yüksek değerlerde bulunmuştur (22).

Saho ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda şu sonuca varmışlardır. Sevofluran anestezisi çabukça geri dönebilen ve yüksek olasılıkla doza-bağımlı olarak insülin sekresyonu inhibisyonu oluşturur. Bu inhibisyon etkisinde katekolaminler veya kortizolün etkisi yer almaz. Ancak *invivo* olarak enfluran, halotan veya izofluranın glikozla uyarılmış insülin sekresyonu üzerine olan inhibitör etkisinin doza bağımlı olduğuna dair bir yayın yoktur.

Saho ve arkadaşlarının domuzlar üzerinde yaptığı bu çalışmada kortizolün ana biyolojik etkisinin plazmada yükselişinden 2-8 saat sonra ortaya çıktığına

dikkat çekilmiştir. Anesteziyunun sonlandırılmasından sonraki kan şekeri yükselmesinin sebebi muhtemelen kortizol yükselmesine bağlanmıştır (22).

Weiskopf ve arkadaşlarının 13 gönüllü üzerinde desfluran anestezisi vererek yaptıkları çalışmada operasyon sonunda açlık kan şekerinde yükselme olmuş, bu durum postoperatif 24. saatte normale dönmüştür (21). Bizim çalışmamızda desfluran grubunda preoperatif döneme göre peroperatif 1. saat ve postoperatif 24. saatte açlık kan şekeri değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Sevofluran anestezisi verilen grupta peroperatif 1. saatte açlık kan şekeri değerindeki değişim anlamlı bulunmazken, postoperatif 24. saatte açlık kan şekerinde görülen anlamlı değişim Saho ve arkadaşlarının inhalasyon anesteziklerinin insulün salınımına etkilerini gösteren çalışmasıyla uyumludur.

Tüm inhalasyon ajanları doza bağımlı olarak hepatik kan akımını azaltırlar. Anestezi ve cerrahi sırasında hepatik kan akımındaki bu azalma seçilen ajana da bağılı olarak % 20-25 arasında değişir. Kontrollü solunum sırasında intratorasik basınçtaki artışın vena kavaya olan basıyı artırması, sempatik tonusta oluşabilen artışlar hepatik kan akımının azalmasında önemli faktörlerdir. Sonuçta hepatik kan akımında ki azalma hepatik hipoksi derecesi ile beraberdir (23, 24).

Hepatik kan akımının ve oksijenlenmenin değişmesi karaciğer hasarı gelişiminde önemli bir etkidir (23, 25).

Frink ve arkadaşlarının köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada 2 MAC sevofluran kullanımı sırasında kardiyak output ve arter basıncının düşmesine karşın, hepatik arter kan akımının korunduğu bildirilmiştir (23). Çalışmalarda ortalama arter basıncının 50-70 mmHg arasında tutulduğu durumlarda sevofluranın total hepatik kan akımını idame ettirdiğini, ancak bu dengenin arter basıncının 50 mmHg'nın altına indiğinde bozulduğu bildirilmektedir (24, 25).

İnsanlarda karaciğer kan akımında oluşan değişiklikler daha az incelenmiş olmasına rağmen Bellermy ve arkadaşları majör cerrahi geçiren 18 yetişkine verilen 1 MAC sevofluran ve desflurandan sonra hepatosplanik kan akımının iyi bir şekilde korunduğunu bildirmişlerdir (26).

Bizim çalışmamızda hastaların ortalama arter basıncı 80 mmHg'nin üzerinde tutularak karaciğerin hipokside kalma faktörü ekarte edilmeye çalışıldı.

Karaciğer üzerine ilaç toksisitesi minimal yağlanmadan masif nekroza kadar uzanabilir. Karaciğer ilaç metabolizmasının temel reaksiyonları oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve konjugasyon olup bifazik yapı sergiler (27). Faz I, biyotransformasyon reaksiyonları içerirken Faz II reaksiyonları endojen bir molekülle metabolitin birleşip suda çözünür hale gelmesini sağlar. Karaciğer P₄₅₀ monooksidaz ve oksidaz sistemleri Faz I reaksiyonlarından sorumludur. Bu enzim sistemi sevofluran, izofluran, enfluran ve desfluran için temel metabolik yoldur. Ancak sevofluran metabolizma ve metabolik ürünlerin atılımı için Faz II metabolik yolunu kullanan tek inhalasyon anesteziğidir (14).

Sevofluran anestezisi sonrası inorganik florür konsantrasyonlarının biyotransformasyon oranları ile yakın ilişki içinde olduğu bildirilmiş ve ajanın vücutta kalış zamanına dikkat çekilmiştir. Sevofluran metabolizması sonucu oluşan florür konsantrasyonu başlıca hepatik deflorizasyona bağlı olmakla beraber, ajanın total miktarı ve solübilitesine de bağlanmıştır. Sevofluranın düşük metabolizması, 12 saat altındaki florür atılım süresi ve dominant olarak karaciğer sitokom P_{450E1} izoenzimini kullanıyor olması nedeniyle, florüre ait hiçbir hepatik hasar gözlenmediği bildirilmiştir (28, 29).

Desfluran metabolizması sonucu inorganik florür ve trifloroasetik asit (TFA) oluşur. TFA halotan ile ilişkili hepatotoksikliğin ana nedeni olarak gösterilen ve diğer halojenli anestezik ajanlara çapraz duyarlılığı olan reaktif bir metabolittir. "Hapten" gibi davranarak hepatosit proteinlerine tutunur, burada antijen türlerini oluşturur ve bu antijenler ev sahibi antikorlar tarafından saldırıya uğrar (16). Teorik olarak bu haptenin oluşumunu azaltmalı, böylece bu ajanlara karşı immun yanıt oluşumunu azaltmalı veya engellemelidir. Daha önce halotana karşı duyarlanmış hastalarda izofluran ve desfluran anestezisi sonrası postoperatif hepatit vakaları varlığı nedeniyle, TFA metabolitine sahip ajanlar arasında çapraz reaksiyon potansiyel bir sorundur (30). Martin ve arkadaşları yıllar önce 3 kez

halotan anestezisi alarak sensitize olmuş bir kadın hastada, desfluran anestezisi sonrası hepatotoksisteyi olgu sunumu olarak bildirmişlerdir (31).

Karaciğer hastalıklarının tanısında en sık kullanılan testlerden birisi plazma transaminaz aktivitelerinin tayinidir. AST ve ALT hepatositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur, hücre hasarında kana geçerler. AST karaciğerden başka eritrosit, kalp kası, pankreas, akciğer ve böbreklerde bulunur. ALT karaciğerde diğer organlara göre daha yüksek konsantrasyondadır. Plazma ALT aktivitesi hepatoselüler bütünlüğün sensitif ve spesifik testidir (32, 33, 34).

Plazma yarılanma ömrü AST için 17 saat, ALT için 47 saattir. Karaciğer kan akımındaki azalma geçici hepatoselüler hasarlanma ile sonuçlanabilir, bu da anesteziden birkaç saat sonra oluşan glutatyon-S-transferaz seviyesindeki değişiklik ile tespit edilir. Anesteziden 24 saat sonra ortaya çıkan hepatoselüler hasar ise ALT ve AST'ye yansır. Plazma yarılanma ömürleri uzun olduğundan, anesteziden sonraki ilk 24-48 saat içinde alınan tek bir örneklerle perioperatif değişiklikler yakalanır (33).

Laktik dehidrogenaz hücre stoplazmasında bulunan bir enzimdir. Özellikle kalp ve iskelet kasları olmak üzere karaciğer hücreleri ve eritrositlerde bulunur. Hücre nekrozundan 2 saat sonra seruma geçer. 2-4. günde en yüksek değere ulaşır. Hepatoselüler harabiyet, miyokard infarktüsü, hemolitik anemiler, kanserler, pulmoner emboli ve renal hastalıklarda serumda LDH aktivitesi yükselir (34).

Soma ve arkadaşları maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada, 8 hafta boyunca haftada 3 gün ve 3 saat süreyle değişen konsantrasyonlarda sevofluran anestezisi uygulamışlardır. ALT, AST ve LDH tüm konsantrasyonlarda 1. haftada preoperatif değerlerden yüksek bulunmuş; 1 MAC sevofluran verilen grupta değerler 2. haftada normale dönmüş; 2 MAC sevofluran alan grupta ALT değerleri 6 hafta yüksek kalmış; 1.6 ve 2 MAC sevofluran alan grupta ise AST ve LDH değerleri 2 hafta yüksek seyretmiştir. Aynı çalışmada AST ve ALT değerlerinin spesifik olarak karaciğer fonksiyonlarındaki değişimi gösterdiğini bildirmiştir. Tekrarlanan sevofluran uygulamaları sonrasında genel olarak enzim

konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir. Hepatik enzimlerin 4-8 hafta içinde normale dönmesi ve histopatolojik olarak hepatik hasarın gözlenmemesi ile bu etkilerin sağlıklı hayvanlarda önemli olmadığı kanısına varılmıştır (35).

Eger ve arkadaşlarının 1.25 MAC sevofluran ve desfluran kullanarak 8 saat boyunca 2 L/dk debili düşük akımlı anestezi verdikleri gönüllülerdeki çalışmada postoperatif 24 ve 48. saat ALT seviyesi desfluran alan gönüllülerde preoperatif ALT seviyesine göre değişmezken; sevofluran alan gönüllülerin serum ALT seviyesi preoperatif ALT seviyesine göre anlamlı olarak yükselmiştir, çalışma sonucunda sevofluranın hepatoselüler hasar yaptığına karar verilmiştir (20).

Eger ve arkadaşları aynı protokollü bir çalışma daha yapmışlardır. 1.25 MAC konsantrasyonunda sevofluran ve desfluranı yine 2 L/dk debi ile düşük akımlı anestezi de vermişlerdir. Fakat bu kez gönüllülere 2 saat veya 4 saat anestezi uygulamışlardır. Postoperatif 24. ve 48. saatlerde ALT seviyesinde preoperatif ALT seviyesine göre hiç bir grupta değişiklik saptamamışlardır (36).

Ebert ve arkadaşları 1.25 MAC konsantrasyonda sevofluran ile 1 L/dk debi ile düşük akımlı anestezi uyguladıkları gönüllülerde yaptıkları çalışmada; postoperatif 24, 48 ve 72. saatlerde ALT, AST çalışmış ve preoperatif ALT, AST seviyelerine göre anlamlı değişikliklere rastlamamışlardır (37).

Başar ve arkadaşlarının orta süreli nonhepatik cerrahilerde sevofluran kullanımı ile yaptıkları çalışmada; ALT, AST seviyelerine postoperatif 1, 2, 3 ve 4. günlerde bakılmış; ALT seviyesinde preoperatif değere göre düşme olmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. AST seviyesinde değişiklik olmamıştır (38).

Holmes ve arkadaşlarının domuzlar üzerinde desfluran anestezisi vererek yaptıkları çalışmada plazma ALT seviyesi yükselmemiştir (39).

Weiskopf ve arkadaşlarının 13 genç sağlıklı gönüllüye 7.35 MAC-saat desfluran vererek yaptıkları çalışmada ALT seviyesi 24. ve 48. saatlerde anesteziden önceki değerlerde seyretmiştir (21).

Wising ve Kuhn tarafından 50 çocuk ve yenidoğanda 2.3 MAC-saat desfluran verilerek yapılan çalışmada, postoperatif 24. ve 48. saatlerde bakılan ALT ve AST değerleri preoperatif ALT ve AST değerlerine göre hafifçe düşmüş, ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Postoperatif ALT ve AST seviyelerindeki bu düşüşün sebebinin günümüz volatil anestezipler hakkındaki bilgilerimizle açıklanamadığı ifade edilmiştir (33).

Bizim çalışmamızda desfluran verilen gruptaki hastalarda ALT ve AST seviyelerinde preoperatif döneme göre anlamlı fark saptanmazken; sevofluran grubunda peroperatif 1. saat ve postoperatif 24. saatteki AST seviyeleri farksız, ALT seviyeleri ise preoperatif ALT seviyesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bulgularımız Başar ve arkadaşları ile Wising ve Kuhn'un bulguları ile tam olmasa bile benzerlik göstermektedir.

Bizim çalışmamızda LDH değerlerinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum Soma ve arkadaşlarının çalışmalarıyla tezat gösterse de verdiğimiz anestezinin kısa süreli olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda karaciğer sentez fonksiyonunu gösteren protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) inceledik. Protrombin zamanı karaciğer sentez fonksiyonunun en önemli göstergelerindedir. Faktör VIII dışında bütün koagülasyon faktörleri karaciğerde sentezlenir. Faktör VII'nin yarılanma ömrü 4-6 saat, Faktör II'in yarılanma ömrü 6 saattir ve akut hepatik hasarı gösterir (40, 41).

Hirakata ve arkadaşları 6 gönüllü üzerinde 2 hafta süreyle subanestezi dozlarında uyguladıkları sevofluranın güçlü antiagregan etki yaptığını gösterdiler (42).

Horn ve arkadaşları invitro yaptıkları çalışmalarında sevofluranın trombosit agregasyonunu bozduğunu belirttiler (43).

Weiskopf ve arkadaşları desfluran ile yaptıkları çalışmada PT, PTT değerlerinde değişiklik saptamadılar (21).

Martin ve arkadaşları desfluran hepatoksisitesini bildirdikleri olgu sunumunda ALT, AST, alkalin fosfat, total bilirubin, direkt bilirubin, gama glutamil transferazın hızla yükselmesine rağmen PT, PTT ve INR’de artma görülmediğini, aksine düşüş olduğunu bildirdiler (31).

Bizim çalışmamızda desfluran anestezisi alan hastaların PT ve PTT değerlerinde preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak farklılık olmamıştır. Sevofluran anestezisi alan grupta ise PTT değerlerinde değişiklik yok iken, PT değerlerinde peroperatif 1. saat ve postoperatif 24. saatte yükselme görülmüştür. Bu yükselme normal laboratuvar değerlerini aşmamışsa da istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızdaki hastalarda preoperatif PT, PTT değerleri normal sınırlar içinde olduğundan bu durum bir sorun yapmazken, koagülasyon defekti olan hastalarda problem yapabilir.

Sevofluran ve metabolitlerinin böbreklerden eliminasyonu sırasında anestezi süresine ve parçalanma ürünlerinin toksisite derecelerine bağlı olarak böbrek tübül hücrelerinde hasarlar olabileceği ve proksimal tüplerde reabsorbsiyon yeteneğinin bozulmasından nekroza kadar giden değişiklikler meydana gelebileceği deneysel çalışmalarda görülmekte ise de bu durum insan çalışmalarında tartışmalıdır. Sevofluran iki sebepten dolayı böbrek hasarına yol açmaktadır. Bu sebeplerden ilki sevofluranın karbondioksit absorbanları ile reaksiyona girmesi ve compound A olarak bilinen vinil eteri oluşturmasıdır. İkinci sebep ise inorganik floride biyodönüşümünün gerçekleşmesidir (44).

Desfluranda biyodönüşüm sonucu TFA ve inorganik florid ortaya çıkmaktadır. Desfluran karbondioksit absorbanları ile reaksiyona girerek karbonmonoksit (CO) ortaya çıkarır. Desfluran anestezisi sırasında şiddetli CO zehirlenmesi ile ilgili bir vaka rapor edilmiştir (45). İzofluran ve enfluran da karbondioksit absorbanları ile reaksiyona girerek CO ortaya çıkarır. CO toksisitesinin sadece teorik bir konu olduğu tartışmalıdır. İzofluran ve enfluran anestezisi sırasında CO oluşumuna bağlı hasta zehirlenmesine ilişkin bir rapor bulunmamaktadır (45).

Metoksifluran nefrotoksisitenin anestezi ajanının inorganik flor (F^-) biyotransformasyonuna sekonder olduğu ve doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. Zirve F^- serum düzeyleri ortalama 50 $\mu\text{mol/L}$ olan cerrahi hastalarda renal disfonksiyona ilişkin laboratuvar kanıtlarından sadece biri olan hafif hipernatermi gözlenmiştir. Poliüri, susama gibi erken klinik semptomlar ve daha anlamlı laboratuvar anormallikleri genellikle zirve F^- düzeyleri 100-120 $\mu\text{mol/L}$ değerlerine eriştikten sonra görülmüştür. Serum kreatinin ve BUN düzeylerinde belirgin yükselmeler ve şiddetli poliüri, dehidratasyon ve susama gibi majör klinik belirti ve semptomlar zirve serum F^- düzeyleri 120 $\mu\text{mol/L}$ değerinin üzerine çıktığında görülmüştür (46,47).

Renal disfonksiyona ilişkin erken laboratuvar kanıtları 50 $\mu\text{mol/L}$ zirve F^- düzeylerinde saptandığı için, bu düzeyler F^- nefrotoksisitenin eşiğı olarak kabul edilir (48). Ancak 100 $\mu\text{mol/L}$ üzerindeki florid seviyeleri isoniyazid kullanan hastalarda enfluran anestezisinden sonra görüldüğü halde bu hastalarda nefrotoksisite bulgularına rastlanmamıştır (48).

Klinik çalışmalarda uzun süreli sevofluran, enfluran ve izofluran anestezisi uygulanan gruplarda floride bağılı nefrotoksisite için 50 $\mu\text{mol/L}$ plazma eşik düzeyi aşıldığı halde toksisite görülmediğı ve bunun sadece metoksifluranın metabolitleri için geçerli toksik düzey olduğu kabul edilmektedir (48).

Eger ve arkadaşlarının 1.25 MAC sevofluran ve desfluran anestezisi verdikleri gönüllülerde sevofluran grubunda ortalama doruk serum F^- seviyesi 101 ± 21 $\mu\text{mol/L}$ olarak kaydedilmiştir. Bu deneklerde vazopressine normal yanıt alındığı bildirilmiştir. Bu çalışmada üriner glikoz, α -GTS, albumin, protein seviyesinde artışlar görülmüştür. Sevofluranın proksimal tüp ve glomeruluslara zarar verecek kısa dönemli böbrek hasarına yol açtığı bildirilmiştir. Ama idrar konsantrasyonlarında bozukluğun olmaması nedeniyle böbrek hasarının birincil sebebi compound A olarak düşünülmüştür (19, 20).

Desfluran grubunda ise serum inorganik florid miktarında ölçülebilir bir artışa rastlanmamıştır (19, 36).

Metoksifluran ile sevofluran arasındaki farklılığın nedeni; metoksifluranın hem karaciğerde hem böbrekte çok yüksek oranda metabolize olmasıdır (44).

Sutton ve arkadaşları böbrek hasarı olmayan hastalarda 3.1 MAC-saat, gönüllülerde 7.4 MAC-saat desfluran anestezisi verdikleri çalışmalarında serum inorganik florid miktarında ölçülebilir bir artışa rastlamadılar (49).

Bugün sevofluranın böbrek üzerindeki etkileri ile ilgili ana endişe karbondioksit absorbanlarında bulunan güçlü bazlarla vinil eter (compound A) yapmasıdır. Compound A farelerde dozaja bağımlı bir nefrotoksindir. Farelere yüksek konsantrasyonlarda compound A uygulanarak yapılan araştırmalar böbreklerin en çok hasar alabilecek organ olduğunu ortaya koymuştur (50). Böbreklerin aldığı birincil hasar proksimal tübüllerde nekrozis olmasıdır. Buna en duyarlı olan biyo-işaretçiler α -GTS, idrarda glukoz ve proteindir. Compound A'ya daha uzun süre maruz kalınması BUN ve serum kreatinin seviyelerinin artışına sebep olur. Bu da daha fazla böbrek hasarının meydana geldiğini gösterir (37).

Compound A kendi başına nefrotoksik değildir. Daha ziyade toksikliği renal β -liyaz yolu ile oluşmaktadır. Bu yolla compound A potansiyel olarak nefrotoksik olan sistein-S konjugatlarına dönüşür. Farelerin böbrek dokularındaki renal β -liyaz aktivitesi insan böbreğinin 8-30 katı daha büyüktür. Yüksek ihtimalle insanların düşük β -liyaz aktivitesi onları compound A'nın potansiyel toksikliğinden korumaktadır (44).

Charlson ve arkadaşları 278 yüksek riskli, hipertansif ve/veya diyabetik, nonkardiak operasyonlara giren hastalar da serum kreatinin ve kreatinin klirensini karşılaştırdı. Kreatinin klirensi operasyon öncesi değere göre % 50 düşen ve serum kreatininini % 20 artış gösteren hastaları izlediler. Operasyon sonrasında serum kreatinin değeri yükselen ve 48 saatten fazla öyle kalan hastaların üçte birinde taburcu edildikten sonra renal hasar göstergelerinin izlerini taşıdıklarını belirttiler (36).

Abel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, operasyon öncesi yirmi tane risk faktörüne bakılıp, hangisinin operasyon sonrası akut böbrek hastalığı ile

ilişkisi olduğu belirlenmeye çalışılmıştır. Artan serum kreatinin miktarı, BUN ve ileri yaşın tek güvenilir tahmin aracı olduğu bildirilmiştir (51).

Novis ve arkadaşları 28 çalışmayı alarak 10685 cerrahi hastayı içeren verileri incelemişlerdir. Otuz tane operasyon öncesi faktörden sadece artan serum kreatinin, BUN, ileri yaş ve kardiyak hastalığı operasyon sonrası akut böbrek hasarının tahmin faktörleri olarak ortaya koymuşlardır (52).

Ebert ve arkadaşlarının 8 gönüllüde 1 L/dk debili düşük akımlı 1.25 MAC sevofluran konsantrasyonunda anestezi vererek yaptıkları çalışmada preoperatif BUN, serum kreatinin değerleriyle, postoperatif 1., 2., 3. gün değerleri karşılaştırılmış; BUN ve serum kreatinin seviyelerinde önemli değişiklik saptanmamıştır (37).

Weiskopf ve arkadaşlarının preoperatif BUN, serum kreatinin değerlerini postoperatif 24. saat, 4. gün, 7. gün karşılaştırdıkları 13 gönüllüde 7.35 MAC-saat desfluran anestezisi vermişler, BUN ve serum kreatinin seviyelerinde değişiklik saptamamışlardır (21).

Eger ve arkadaşlarının 1.25 MAC-saat desfluran ve sevofluran ile 8 saat anestezi verdikleri çalışmalarında, postoperatif 24. ve 48. saat BUN ve serum kreatinin değerlerinde preoperatif döneme göre değişiklik olmamıştır (20). Ancak aynı çalışmacılar anesteziyi 2 ya da 4 saat verdiklerinde BUN değeri yine değişmezken, serum kreatinin değerlerinin düştüğünü saptamışlardır (19).

Artru böbrek fonksiyonu normal cerrahi hastalarda yürütülmüş 32 çalışmayı özetlediği editöryal makalede taze gaz akımı 1 L/dk dan, \leq 5 L/dk arasında değişen vakaları incelemiş ve taze gaz akımı debisinin serum kreatininindeki değişimi etkilediğini kanıtlamıştır (53).

Bizim çalışmamızda BUN değerlerinde grup içinde fark yokken, gruplar arası değerlendirmede peroperatif 1. saatte sevofluran kullanılan hastalarda anlamlı düşüş saptanmıştır. Kreatinin değerleri ise peroperatif 1. saatte desfluran kullanılan grupta anlamlı, sevofluran kullanılan grupta ise ileri derecede anlamlı olarak azalmıştır. Postoperatif 24. saatte ise normal değerlere yükselmiştir.

Çalışmamızdaki operasyon süresi ortalaması sevofluran grubunda 81 dk, desfluran grubunda 90 dk dır ve Eger ve arkadaşlarının 2 ve 4 saat anestezi verdikleri çalışmalarıyla benzeşmektedir.

Bito ve arkadaşları 10 saatten uzun süren operasyonlarda, düşük akımlı sevofluran uyguladıkları hastalarında serum sodyum ve klorür düzeylerinde değişme olmaksızın, potasyum düzeyinin postoperatif 1. günde anlamlı olarak düştüğünü, bu düşüşün daha sonraki günlerde düzeldiğini bildirmişlerdir (54).

Frink ve arkadaşları ise 50 hastada 2 L/dak total gaz akımıyla 1 ile 7 MAC arasında değişen sevofluranla yaptıkları çalışmalarında serum sodyum, potasyum seviyelerinin anlamlı şekilde değişmediğini ifade etmişlerdir (55).

Weiskopf ve arkadaşları da desfluran ile yaptıkları çalışmada serum sodyum, potasyum düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (21).

Bizim çalışmamızda serum sodyum seviyesinde her iki grupta da değişim olmamıştır. Serum potasyum seviyesi ise her iki grupta da peroperatif 1. saat ve postoperatif 24. saatte anlamlı olarak düşmüşse de normal laboratuvar değerlerinin altına inmemiştir. Çalışmamız bu yönüyle Bito ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyum göstermektedir.

Biz potasyum seviyesinin düşmesinin iki nedeni olabileceğini düşündük. Birinci neden; hastayı 8-10 ml/kg tidal volum ve 10-12 dk solunum sayısı olacak şekilde mekanik ventilatöre bağladık. Hiperventilasyon sonucu akut alkoloz oluşabilir ve potasyum seviyesi düşebilir. Çalışmamızda kan gazı örnekleme yapmadığımız için bu konuda net bir şey söyleyemiyoruz. İkinci neden ise; böbreğin proksimal tübülünde ultrafiltrattan sodyum ve potasyum geri emilimi yapılır. Distal tübülde ise sodyum emilimi devam ederken, potasyum sekresyonu olur. Aldosteron proksimal ve distal tübüle etki ederek sodyum absorpsiyonu, potasyum sekresyonu yapar. Aldosteron etkisinde sodyum ekstraselüler sıvılarda tutulur, potasyum idrarla atılır. Fiziksel veya mental stres ACTH sekresyonunun birkaç dk içinde büyük ölçüde artmasına neden olur. Sonra da kortizol sekresyonu yükselir. Pulsatil kortizol salgısı, plazma aldosteron salgısı ile korelasyon gösterir.

ACTH böbrek üstü bezlerinden aldosteron salgılanmasını artırır. Böylece sodyum tutulurken, potasyum atılır. Bunun sonucunda da potasyum düşer (56, 57, 58).

F. SONUÇ

Çalışmamızda operasyonun karaciğer ve böbreğe yakınlığı, düşük akımlı anestezi, kısa aralıklarla herhangi bir halojenli volatil anestezi kullanılması, uzun süreli operasyon gibi hepato ve nefrotoksik predispozan faktörlerden kaçınılmıştır. Sevofluran grubunda peroperatif 1. saatte PT, postoperatif 24. saatte PT ve AKŞ, desfluran grubunda peroperatif 1. saatte LDH anlamlı olarak yükselmişse de, bu yükselme normal laboratuvar değerlerini aşmamıştır. Bu nedenle preoperatif dönemde karaciğer ve böbrek hasarı olmayan hastalarda sevofluran ve desfluranın karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını olumsuz bir şekilde etkilemediği kanısına vardık. Ancak diabetes mellituslu, koagülasyon defekti ve LDH'nin çeşitli sebeplerle yükseldiği hastalarda bu değerlerin daha da yükselip, patolojik değerlerin ortaya çıkabileceğinin gözönüne alınması yerinde olur inancındayız.

G. ÖZET

Çalışmamızda tek taraflı inguinal herni operasyonuna alınan hastalarda sevofluran ile desfluranın karaciğer ve böbrek toksisitelerine etkilerinin araştırılmasını amaçladık. 18-75 yaş arası, fiziksel durumu ASA I-III, rasgele 2 gruba ayırdığımız 34 hastaya premedikasyon olarak 0,5 mg atropin sülfat ve 5 mg diazepam IM olarak verildi. Tüm hastalarda 3 µgr/kg fentanil, 1.5-2 mgr/kg propofol ve 0.1 mgr/kg vekuronyum bromür ile genel anestezi indüksiyonu ve entübasyon sağlandıktan sonra, idamede Grup I'de desfluran, Grup II'de sevofluran % 50 N₂O:O₂ içinde 6 L/dk taze gaz akımıyla kullanıldı.

Hastaların SAB, DAB, OAB, KAH ve SO₂ ölçümleri anestezi öncesinden başlanarak (bazal), indüksiyon sonrası, entübasyondan sonra 1., 5., 10., 15., 30., 60. ve 90. dk larda kaydedildi.

Desfluran ve sevofluranın karaciğer ve böbrek üzerine etkilerini değerlendirmek üzere preoperatif, peroperatif 1. saat ve postoperatif 24. saatte venöz kanda AKŞ, ALT, AST, LDH, PT, PTT, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum değerlerine bakıldı.

Grupların hemodinamik değerlendirmesinde, gruplar arasında önemli fark saptanmadı.

Karaciğer ve böbrek hasarını gösteren biyo-işaretçilerin incelenmesinde, desfluran grubunda peroperatif 1. saatte LDH, sevofluran grubunda peroperatif 1. saatte PT, postoperatif 24. saatte PT ve AKŞ anlamlı olarak yükselmişse de bu yükselme normal laboratuvar değerlerini aşmamıştır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal kişilerde olumsuz bir etkilenme olmasa da, diabetes mellituslu, koagülasyon defektli ve LDH'ı herhangi bir nedenle yüksek hastalarda bu durumun gözönüne alınması yerinde olur kanaatindeyiz.

H. KAYNAKLAR

1. Ray DC, Drummed OB. Halothane Hepatitis B J Anesth 1991; 67: 84-88.
2. Eger IE. The Clinical Use Of Desflurane. Yale Journal Of Biology And Medicine 1993; 66: 491-496.
3. Bayhan N, Göktürk H. İzofluran Ve Halothan Anestezişinin Karaciğere Etkilerinin Karşılıklı Değerlendirilmesi. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 1985; 13: 21-25.
4. Cousins M, Mazze R. Methoxy Flurane Nephrotoxicity. A Study Of Dose-Response In Man. KAMA 1973; 225: 1611-1621.
5. Baden JM, Rice SA. Metabolism And Toxicity. Anesthesia. Ed. Miller RD. 4. Edition, New York, Churchill Livingstone, 157, 184, 1994.
6. Zumbiel MA, Fiserova-Bergova et al. Glutathione Depletion Following İnhalation Anesthesia. Anesthesiology 1978; 49: 102-108.
7. Kayhan Z. Anesteziyolojiye Giriş Ve Tarihsel Gelişim: Klinik Anestezi, 2.baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 1-10, 1997.
8. Coetzee JF, Stewart L. Freshgas Flow Is Not The Only Determinant Of Volatile Agent Consumption: A Multi-Centre Study Of Low-Flow Anesthesia. B J Anesth 1988; 1: 46-47.
9. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. İnhalation Anesthetics, Clinical Anesthesiology. 3. Edition, Los Angeles, Appleton-Lange, 127-151, 2002.
10. Evan D, Kharusch. Sevoflurane Methabolism. Anesth Analg 1995; 81: 27.
11. Kayhan Z. İnhalasyon Anestezikleri. Klinik Anestezi. 2.baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 79-85, 1997.
12. O'Keeffe, J. Healy The Role Of New Anesthetic Agents: Pharmacology&Therapeutics, 1999; 84: 233-237.
13. Holaday DA, Smith FR. Clinical Characteristics And Biotransformation Of Sevoflurane In Healthy Human Volunteers. Anesthesiology 1981; 54: 100-105.
14. Frink EJ. The Hepatic Effects Of Sevoflurane. Anesthesia Analgesia 1995; 81: 46-52.

15. Kharasch ED, Karol MD et al. Clinical Sevoflurane Metabolism And Disposition Sevoflurane And Metabolite Pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995; 82: 1369-1374.
16. Sanyay S, Patel G, Karen L. A Review Of Its Pharmacodynamic And Pharmacokinetic Properties And Its Efficacy In General Anaesthesia. *Drug Evaluation* 1995; 50(4): 742-749.
17. Kayhan Z. Karaciğer Ve Anestezi. *Klinik Anestezi*. 2.baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 329-333, 1997.
18. Kayhan Z. Boşaltım Sistemi Ve Anestezi. *Klinik Anestezi*. 2.baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 340-346, 1997.
19. Eger EI, Gong DBS et al. Dose-Related Biochemical Markers Of Renal Injury After Sevoflurane Versus Desflurane Anesthesia In Volunteers. *Anesth Analg* 1997; 85: 1154-1162.
20. Eger EI , Koblin DD et al. Nephrotoxicity of Sevoflurane Versus Desflurane Anesthesia In Volunteers. *Anesth Analg* 1997; 84: 160-170.
21. Richard B. Weiskopf MD, Edmond I Eger et al. Desfluran Does Not Produce Hepatic Or Renal Injury In Human Volunteers. *Anaesth Analg* 1992; 74: 570-576.
22. Shozo Saho et al. The Effects Of Sevoflurane Anesthesia On Insulin Secretion And Glucose Metabolism In Pigs. *Anesth Analg* 1997; 84: 1359-1363.
23. Frink EJ, Morgan SE et al. The Effects Of Sevoflurane, Halothane, Enflurane And Isoflurane On Hepatic Blood Flow Oxygenisation In Chronically. *Anesth Analg* 1992; 76: 85-91.
24. Conzen PF, Vollmar B et al. Systemic And Regional Hemodynamic Of Isoflurane And Sevoflurane In Rats. *Anesth Analg* 1992; 74: 79.
25. Bernard JM, Doursout MF et al. Effects Of Sevoflurane And Isoflurane On Hepatic Circulation Chronically Instrumented Dog. *Anesthesiology* 1992; 77: 541-547.
26. Bellermy M, Guillou P et al. Hepatosplanchnic Blood Flow During Major Surgery In Man: A Comparison Between Desflurane And Sevoflurane. *Br J Anaesth* 1997; 78: 107-115.

27. Kharasch ED, Thummel KE. Identification Of Cytochrome P4502E1 As The Predominant Enzyme Catalysing Human Liver Microsomal Desfluorination Of Sevoflurane, Isoflurane And Metoxyflurane. *Anesthesiology* 1993; 79: 795-798.
28. Kharasch ED, Armstrong AS et al. Clinical Sevoflurane Metabolism And Disposition: The Effects Of Cytochrome P4502E1 In Fluoride And Hexafluoroisopropanol Formation. *Anesthesiology* 1995; 82: 1379-1385.
29. Kharasch ED, Karol MD et al. Clinical Sevoflurane Metabolism And Disposition: Sevoflurane And Metabolite Pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1998; 47: 24-30.
30. Martin J, Plevak D et al. Hepatotoxicity After Desflurane. *Anesthesiology* 1995; 83(5): 1125-1132.
31. Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD et al. Hepatotoxicity After Desflurane Anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83:1125-1129.
32. Nyoku D, Laster MJ et al. Biotransformation Of Halothane, Enflurane, Isoflurane And Desflurane To Trifluoroacetylated Liver Proteins Association Between Protein Acylation And Hepatic Injury. *Anaesth Analg* 1994; 84: 173-177.
33. Wissing H, Kuhn I. The Effect Of Desflurane On Liver Function Markers In Infants And Children. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2000; 44: 1149-1157.
34. Hsieh KH, Blumenthal HI. Serum Lactic Dehydrogenase Levels In Varicella Disease States. *Proc Soc Exp Biol and Med* 1956; 4: 91-98.
35. Soma LR, Tierney W et al. The Effects Of Multiple Administration Sevoflurane To Cynomolgus Monkeys: Clinical Pathologic, Hematologic And Pathologic Study *Anesth Analg* 1995; 81: 347-351.
36. Charlson ME, MacKenzie CK et al. Postoperative Changes In Serum Creatinine; When Do They Occur And How Much Is Important? *Ann Surg* 1989; 209: 328-335.
37. Ebert T, Messena LD et al. A Sance Of Renal And Hepatic Toxicity After Four Hours Of 1.25 Minimum Alveolar Anesthetic Concentration Sevoflurane Anesthetic Concentration Sevoflurane Anesthesia In Volunteers. *Anesth Analg* 1998; 86: 662-669.

38. Başar H, Alptekin A ve ark. Non-Hepatik Cerrahide Sevofluran Anestezisinin Karaciğer Fonksiyon Testlerine Etkisi. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2000; 28: 49-57.
39. Holmes MA, Weiskoppe RB et al: Hepatocellular Integrity In Owine Following Prolonged Desfluran And Isoflurane Anesthesia: Evaluation Of Plasma Alanine Aminotransferase Activity. Anesth Analg 1990; 71: 249-251.
40. Crowl FD. Hepatic Physiology And Preoperative Evolution. Anesthesiology. Ed. Faust RJ, 3. Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 80-92, 2002.
41. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Hepatic Physiology & Anesthesia. Clinical Anesthesiology, 3. Edition, Los Angeles, Appleton & Longe, 708-722, 2002.
42. Hirakata H, Ushikubi F et al. Sevoflurane Inhibits Human Platelet Aggregation And Thromboxane A₂ Formation, Possibly By Suppression Of Cyclooxygenase Activity. Anesthesiology 1996; 85: 1447-1453.
43. Horn NA, Rossi L et al. Sevoflurane Inhibits Unstimulated And Agonist. Induced Platelet Antigen Expression And Platelet Function In Whole Blood In Vitro. Anesthesiology 2001; 95: 1220-1225.
44. Mazze IR et al. The Effects Of Sevoflurane On Serum Creatinin And Blood Urea Nitrogen Concentrations: A Retrospective, Twenty-Two-Center, Comparative Evaluation Of Renal Function In Adult Surgical Patients. Anesth Analg 2000; 90: 683-670.
45. Fang Z, Eger E et al: Carbon Monoxide Production From Degradation Of Desflurane, Enflurane, İzoflurane Halothane And Sevoflurane By Sodalime And Baralyme. Anesth Analg 1995; 80: 1187-1192.
46. Mazze R et al: Renal Dysfunction Associated With Methoxyflurane Anesthesia: A Randomized Prospective Clinical Evaluation. JAMA 1971; 216: 268-275.
47. Cousins M, Mazze R. Methoxyflurane Nephrotoxicity: A Study Of Dose-Response In Man. JAMA 1973; 225: 1611-1618.

48. Mazze R et al. Isoniazide-Induced Enflurane, Desfluorination In Humans. *Anesthesiology* 1982; 57: 5-12.
49. Sutton T, Koblin D et al. Fluoride Metabolites Following Prolonged Exposure Of Volunteers And Patients To Desflurane. *Anesth Analg* 1991; 73: 180-187.
50. Keller KA, Callan C et al. Inhalation Toxicology Study Of Ahaloalkene Degradant Of Sevoflurane, Compound A (PIFE) In Sprague-Dawley Rats. *Anesthesiology* 1995; 83: 1220-1227.
51. Abel RM, Buckley MJ et al. Etiology Incidence And Prognosis Of Renal Failure Following Cardiac Operations. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1976; 71: 323-331.
52. Navis BK, Roizen MF et al. Assosiaten Of Preoperative Risk Factors With Postoperative Acute Renal Failure. *Anesth Analg* 1994; 78: 143-147.
53. Artru A. Renal Effects Of Sevoflurane During Conditions Of Possible Increased Risk Comment. *J Clint Anesth* 1998; 1(7): 531-542.
54. Bito H, Ikedo K. Plasma Inorganic Fluoride And Intracircuit Degradation Product Concentrations In Long Duration, Low-Flow Sevoflurane Anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 946-951.
55. Frink EJ, Ghantous H et al. Plasma Inorganic Fluoride With Sevoflurane Anesthesia: Correlation With Indices Of Hepatic And Renal Function. *Anesth Analg* 1992; 74: 231-235.
56. Andreoli ET. Böbrek Üstü Bezi. Ed. Tuzcu M, Türkçe 3. Baskı, İstanbul, Yüce Yayınları, 481-485, 1995.
57. Guyton C. Böbreküstü Bezi Korteks Hormonları. *Tıbbi Fizyoloji*. 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2. cilt, 1310-1324, 1989.
58. Andreoli ET. Sıvı Elektrolit Bozuklukları. Ed. Tuzcu M, Türkçe 3. Baskı, İstanbul, Yüce Yayınları, 194-200, 1995.