

172027

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

DESFLURAN VE SEVOFLURANIN RAT KARACİĞERİ
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN YAŞ VE CİNSİYET AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ARSLAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Zerrin ÖZKÖSE

ANKARA - 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	iii
I.GİRİŞ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	3
II.I. KARACİĞER VE ANESTEZİ.....	3
II.I.1. Karaciğerin anatomisi.....	3
II.I.2. Mikroskopik yapı.....	3
II.I.3. Karaciğer kan akımı.....	3
II.I.4. İlaç metabolizması.....	4
II.I.4.1. Oksidasyon ve sitokrom P-450 sistemi.....	4
II.I.4.2. Redüksiyon.....	5
II.I.5. Anestezinin karaciğer kan akımına etkisi.....	5
II.II. ANESTEZİKLER VE KARACİĞER TOKSİSİTESİ.....	6
II.II.1. Volatil anesteziklerin toksisite mekanizmaları.....	6
II.II.1.1. İntrinsik toksisite.....	6
II.II.1.2. İdiosenkrotik toksisite.....	7
II.II.1.3. Kross sensitizasyon.....	7
II.II.2. Volatil anesteziklerin hepatotoksisitesi.....	8
II.II.2.1. Halotan hepatotoksisitesi.....	10
II.II.2.1.1. Tip I toksisite.....	10
II.II.2.1.2. Tip II toksisite.....	11
II.II.2.1.3. Toksisite riskini artıran etkenler.....	12
II.II.2.1.4. Halotan hepatotoksisitesinden kaçınma.....	13

II.III. TEZ ÇALIŞMASINDA KULLANILAN VOLATİL ANESTEZİKLER...	13
II.III.1. DESFLURAN.....	13
III.III.1.1. Fizikokimyasal özellikler.....	14
II.III.1.2. Metabolizma ve toksisitesi.....	14
II.III.1.3. Anestezi etkinliği ve derlenme	15
II.III.1.4. Kardiyovasküler sisteme etkileri.....	16
II.III.1.5. Solunum sistemine etkileri.....	17
II.III.1.6. Merkezi sinir sistemine etkileri.....	17
II.III.1.7. İskelet kası üzerine etkileri.....	17
II.III.1.8. Karaciğer üzerine etkileri.....	18
II.III.1.9. Böbrekler üzerine etkileri.....	18
II.III.2. SEVOFLURAN.....	18
II.III.2.1. Fizikokimyasal özellikler.....	19
II.III.2.2. Metabolizma ve toksisitesi.....	19
II.III.2.3. Anestezi etkinliği ve derlenme.....	21
II.III.2.4. Kardiyovasküler sisteme etkileri.....	22
II.III.2.5. Solunum sistemine etkileri.....	22
II.III.2.6. Merkezi sinir sistemine etkileri.....	23
II.III.2.7. İskelet kası üzerine etkileri.....	23
II.III.2.8. Karaciğer üzerine etkileri.....	23
II.III.2.9. Böbrekler üzerine etkileri.....	24
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
IV. BULGULAR.....	32
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	58
VI. ÖZET.....	69
VII. SUMMARY.....	70
VIII. KAYNAKLAR.....	71

KISALTMALAR

ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
°C	Santigrad derece
Ca⁺⁺	Kalsiyum
CO	Karbonmonoksit
CO₂	Karbondioksit
CYP-450	Sitokrom p-450
Dk	Dakika
Fl	İnorganik flor
FiO₂	Oksijen yüzdesi
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi
FN	Fokal nekroz
GGT	Gama glutamil transpeptidaz
GST	Glutasyon –S- transferaz
HD	Hidropik dejenerasyon
HFIP	Heksofluoroisopropanol
HHOS	Histopatolojik hasarlı olgu sayısı
L	Litre
MAK	Minumum alveolar konsantrasyon
mmHg	Milimetre civa
µmol	Mikromol
NP	Nükleer polimorfizm
OHS	Ortalama hasar skoru

O₂	Oksijen
PaCO₂	Arteriyel karbondioksit basıncı
PLİ	Portal lenfosit infiltrasyonu
PNI	Portal nötrofil infiltrasyonu
PaO₂	Arteriyel oksijen basıncı
Sa	Saat
SpO₂	Periferik oksijen saturasyonu
TFA	Triflor asetik asit
THS	Toplam hasar skoru



I. GİRİŞ

İntravenöz anestezipler ve kullanım tekniklerine dair son yıllarda gelişmeler yaşanmasına karşın, volatil anestezipler halen klinik anestezi uygulamalarının yapıtaşları olmaya devam etmektedirler. İdeal bir volatil anesteziğinin sahip olduğu özelliklerin tümünü içermeseler de, yeni volatil anestezipler olan sevofluran ve desfluranın, eski volatil anesteziplerle karşılaştırıldığında bazı üstünlükleri olduğu bilinmektedir. Ancak kullanımları arttıkça bu iki anesteziğe ait olumsuz etkilerin görülme oranları da artmaktadır (4, 10, 65, 85, 90, 108, 114).

Volatil anestezipler organizma üzerinde geçici de olsa, az veya çok toksik bir etki göstermektedirler. Özellikle ilaç metabolizmasının gerçekleştirildiği organ olan karaciğer volatil anestezi toksisitesi açısından hedef organ durumundadır. Volatil anesteziplerin kullanımına bağlı hepatit olguları, en fazla halotan kullanımından sonra görülmektedir (59, 80, 102). Halotanın neden olduğu hepatik nekroz 1/6.000-35.000 gibi düşük bir oranda olmasına karşın, yine de hepatotoksisite açısından yeni volatil anesteziplerin araştırılmasını teşvik etmiştir.

Diğerlerine göre daha yeni anestezipler olan desfluran ve sevofluran hepatotoksisite konusunda şimdiye dek en masum anestezipler olarak görünmekteyse de, son yıllarda bu iki anesteziğe bağlı olarak meydana geldiği öne sürülen hepatit vakalarındaki artış dikkati çekmektedir (4, 10, 65, 85, 90, 108, 114).

İlaçların etkisinin yaş, cinsiyet ve farklı fizyolojik durumlarda değişebilmesi nedeniyle, organ hasarının saptanmasında zorluklarla karşılaşılacaktır (35,96). Desfluran ve sevofluranın olası hepatotoksisitesi konusunda hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Ancak günümüze dek yapılan çalışmalara karşın bu anesteziplerin hepatotoksik etkilerinin yaş ve cinsiyetle olan ilişkisi henüz kesinlik kazanmamıştır (63).

Bu çalışmada amacımız günümüzün popüler volatil anesteziklerinden olan sevofluran ve desfluranın, karaciğer üzerindeki toksik etkileri ile yaş ve cinsiyet faktörünün hepatotoksisite üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.



II.GENEL BİLGİLER

II.I. KARACİĞER VE ANESTEZİ

II.I.1. Karaciğerin anatomisi

Karaciğer vücudun en büyük organı olup, erkeklerde 1400-1800, kadınlarda 1200-1400 gram ağırlığındadır. Sağ hipokondriumda, diyafram kubbesi altında yer alır. Üst kenarı 5. kosta hizasında olup, alt kenarı da normal koşullarda kosta kenarını geçmez. Falsiform ligament aracılığı ile sağ ve sol alt loblara ayrılır. Sağ lob daha büyük olup arka-alt yüzeyinde kaudat ve kuadrat olmak üzere iki küçük lob daha vardır. Ancak karaciğerin kanlanması esasına dayanan cerrahi loblar ile bu anatomik loblar farklıdır (27, 74).

II.I.2. Mikroskopik yapı

Karaciğerde lobül ve asini olmak üzere iki ünite vardır. Lobüller anatomik hücrelerdir ve sayıları 50 000- 100 000 kadardır. Bir lobül, sentrilobüller bir venin çevresinde silindirik olarak dizilmiş hepatosit katlarından oluşur. Her lobülün çevresinde hepatik arteriyoller, portal venüller, safra kanalcıkları, lenfatikler ve sinirlerin oluşturduğu 4-5 portal trakt yer alır. Portal sisteme yakın hücreler (1. zon) iyi oksijene iken, sentrilobüller venlere yakın olanlar (3. zon) en az oksijeni alırlar ve hasarlanmaya daha duyarlıdırlar (27, 74).

II.I.3. Karaciğer kan akımı

Karaciğer kardiyak debinin $\frac{1}{4}$ ' ünü alır. Total hepatik kan akımı $1200-1500 \text{ mL.dk}^{-1}$ olup, bunun % 30-40'ı çöliak arterden çıkan hepatik arterden, geri kalanı süperior mezenterik ile splenik venin oluşturduğu portal venden gelir. Portal sistem valvsiz olup, bütün sindirim sistemi, dalak, pankreas ve safra kesesinin kapiller sisteminin kanını karaciğere taşır. Hepatik arter, portal ven ve biliyer kanallar birlikte bütün karaciğere dağılır.

Venöz kan santral, sağ ve sol olmak üzere üç hepatik ven aracılığı ile vena kava inferiora drene olur.

Hepatik arter karaciğerin O_2 gereksiniminin % 45-50' sini portal ven ise % 50-55' ini sağlar. Bu sistemlerden biri arteriyel basınca sahipken diğerindeki basınç 10 mmHg olup birbiri ile denge halindedir. Birinden kan akımının artması, diğerindeki direnç artışı ile karşılanarak, hepatik kan akımı sabit tutulmaya çalışılır. Hepatik sinüzoidlerdeki direncin düşük olması nedeniyle portal venden akan miktarı, dolayısıyla karaciğerdeki kan volümü de fazla olup 450 mL civarında yani total kan volümünün % 10 kadardır (27, 74).

Portal ven ve hepatik arter kanındaki PO_2 , PCO_2 , ve pH değişiklikleri kan akımında değişikliğe neden olur. Arteriyel hipoksi hepatik arter direncini artırırken, hiperkapni ve asidoz direkt etki ile arteriyel ve portal ven akımını artırır. Sempatik uyarılar da kan akımı ve volümünü dramatik şekilde azaltır. Bu yolla karaciğer kanının % 80' i 20 sn içinde dolaşıma verilebilir. Hepatik venöz tonusta küçük değişiklikler de hepatik kan akımında önemli değişikliklere yol açar. Kanamaya bağlı olarak venöz basınçta ani düşme olduğunda karaciğerde bulunan kanın çoğu hepatik venler ve sinüzoidlerden santral dolaşıma yönelir (27, 74).

II.I.4. İlaç metabolizması

Karaciğerin, önemli bir işlevi de ilaç metabolizmasıdır. Bundan sorumlu mekanizmalar sentez, oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve konjugasyon olup, bir ilacın metabolizmasında bunlardan bir veya birkaçı sorumlu olabilir (27, 74).

II.I.4.1. Oksidasyon ve sitokrom P-450 sistemi

Sitokromlar hem içeren proteinler olup, karbonmonoksit bağlandıktan sonra maksimum absorpsiyon dalga boylarına göre P-448 ve P-450 olmak üzere adlandırılırlar. P-

450 en çok karaciğerde, daha az olarak da böbrek, akciğer, barsak mukozası ve ciltte bulunur. P-450' nin çeşitli türler ve dokulardaki izoenzimleri ile bunları kodlayan genleri sınıflamak için "CYP" ile başlayan bir sistem kullanılmaktadır. Bu ekin yanına gelen sayı ve harfler ile grup ve alt gruplar ifade edilir (27, 74).

Her CYP-450 izoenzimi tek bir protein ve bir hem grubundan oluşur. Bu sistem endojen ve ekzojen bileşiklerin metabolizmasını katalize eder. Bu reaksiyon sonucunda endojen ve ekzojen maddeler ekskrete edilir hale gelir. Bu reaksiyon sırasında O₂ molekülü ikiye ayrılır, bir atomu okside edilecek maddeye geçer, diğeri su haline redükte olur. Tiyopental, fentanil, halotan oksidasyona uğrayan ilaçlar arasında sayılabilir (27, 74).

Sitokrom P-450 izoenzimleri anestezide kullanılan bazı maddelerce uyarılabilir ya da inhibe edilebilir. Genetik polimorfizm sonucu ilaç metabolizmasında kişiler arasında farklılıklar görülebilir (27, 74).

II.I.4.2. Redüksiyon

Daha seyrek bir reaksiyondur. Esteraz ve epoksit hidrolazlar tarafından katalize edilir. Nitrazepam ve halotan karaciğerde redüksiyona uğrayarak metabolize olurlar (27).

II.I.5. Anestezinin karaciğer kan akımına etkisi

Hepatik kan akımı genelde rejyonal ve genel anestezi sırasında azalır. Muhtemelen anestezi ajanlar, uygulanan ventilasyon ve cerrahi tipi gibi çok sayıda faktörün direkt ve indirekt etkileri bundan sorumludur.

Tüm volatil anestezi ajanlar portal kan akımını azaltırlar (35). Bu azalma halotanla en fazla, izofluranla en azdır. Üstelik izofluranın direkt belirgin vazodilatasyon yaparak hepatic arteriyel kan akımını artıran tek volatil anestezi olduğu görülmektedir. Bununla beraber izofluranla bile, total hepatic kan akımı azalır, çünkü portal kan akımında azalma genellikle

hepatik arter akımında artmayı dengeler. Tüm anestezi ajanlar ortalama arter basıncı ve/veya kalp atım hacmindeki azalma ile orantılı olarak, indirekt yolla hepatik kan akımını azaltırlar (27, 74).

Fujita ve ark (34) hayvanlarda yaptıkları çalışmada sevofluranın hepatik kan akımını izofluran ve halotana göre daha az azalttığını bildirmişlerdir. Merin ve ark (71) köpeklerde yaptıkları çalışmada desfluran ile hepatik portal kan akımında benzer etkiler gözlemişlerdir.

II.II. ANESTEZİKLER VE KARACİĞER TOKSİSİTESİ

Anesteziklerin karaciğer üzerindeki istenmeyen etkileri, direkt hepatotoksik etki ile veya immün sistemin aktivasyonu ile gelişebilir.

II.II.1. Volatil anesteziğin toksisite mekanizmaları

Tüm farmakolojik ajanlar gibi volatil anesteziğin için de toksisite söz konusudur. Fakat bu grup ajanların ortak noktası toksisitenin her zaman öngörülememesi, çok açık olmamasıdır. Perioperatif gelişen toksisite için tetikte olmak iyi klinik sonuç için şarttır. Bunu sağlayabilmek içinde bilinen toksisite nedenlerini gözden geçirmek ve bunlara yol açan anestezi ajanların metabolizmasını öğrenmek önemlidir. Yeni volatil anesteziği gerçek ve potansiyel toksisite açısından bu bilgiler doğrultusunda incelemek önemlidir (29, 54, 62).

II.II.1.1. İntrinsik toksisite

Daha çok ilacın kendi özelliğinden kaynaklanır ve öngörülebirlirler. Bu toksisitenin gelişimi hasta yanıtından bağımsız olup, doz bağımlıdır. İlaç marketlere sürüldüğünde prospektüsünde yazılıdır. Karbon tetraklorid organik solventi, asetaminofen, kloroform intrinsik toksisiteye yol açan ilaçlara örnektir (6, 54, 87). Kloroform klinik kullanıma 1807'de girmiş, bir yıl sonra ilk kloroform nedenli ölüm gerçekleşmiştir. 1910'da Committee of

Anesthetics of the American Medical Association renal ve hepatik toksisite nedeniyle klinik anesteziye kullanımını yasaklamıştır (72).

II.II.1.2. İdiosenkrotik toksisite

İntrinsik toksik olan ilaçlara zıt olarak bazı farmakolojik ajanlar idiosenkrotik mekanizmayla toksisite yaparlar. Bu toksisite doz bağımsız, hasta bağımlıdır ve öngörülmesi zordur. Böylece çok küçük miktarlarda ilaç bile toksisite yapabilir. Genellikle faz 3 klinik çalışmalar boyunca ortaya çıkmaz, daha geniş bir hasta popülasyonu ile daha uzun süre kullanımda görülür. Bu toksisitenin bazıları metabolik değişikliklere, hipersensitiviteye ya da immun yanıtı bağılı olabilir. Penisilin alerjileri idiosenkrotik toksisiteye örnektir (6, 54, 79, 87).

Florlu hidrokarbon kullanılan hastalarda gelişen toksisite immunolojik cevap olarak gelişen idiosenkrotik toksisite olarak bilinir.

II.II.1.3. Kros sensitizasyon

Herhangi bir anesteziye maruz kalmış hasta, daha sonra başka bir kere anestezi kullandığında hepatik hasar gelişebilir. Çünkü bir kez maruz kalındığında immun sistem hücreleri üretilir ve ilerideki antijen maruziyetinde immun sistem olaya hazırdır. Buna kros sensitizasyon denir. Örneğin, daha önce halotana maruz kalan hastalar daha sonra izofluran, enfluran ve desfluran gibi diğer inhalasyon ajanları ile anestezi aldıklarında hepatit gelişebilir (13, 57, 78). Halotan ya da enflurana maruz kalan ratlardan elde edilen karaciğer proteinlerine karşı geliştirilmiş antikorlar gösterilmiştir (13).

II.II.2. Volatil anesteziklerin hepatotoksitesisi

Hepatotoksik olduğu bilinen ilk anesteziik madde kloroform olup, birçok olguda ölümcül hepatik nekroza yol açmıştır. Bu etkisi kloroformun terk edilmesinin önemli nedenlerinden biri olmuştur. Diğer anesteziklerle de postoperatif dönemde karaciğerde değişik derecelerde fonksiyon bozukluğu görülmüştür. Halotanın 1956'da kullanılmaya başlamasından iki yıl sonra postoperatif sarılığa neden olduğunu bildiren ilk rapor yayınlanmıştır. O zamandan beri halotanın karaciğer fonksiyonları üzerindeki etkisinin niteliğı, derecesi ve mekanizmasına ilişkin çok geniş çaplı, belki de anestezi alanındaki en geniş çaplı araştırmalar yapılmasına karşın konu tam aydınlığa kavuşmamıştır. Halotanın bu potansiyel hepatotoksik etkisi medikolegal endişelerle, özellikle gelişmiş ülkelerde enfluran ve izofluranın tercih edilmesine neden olmuştur. Çok nadir olmakla birlikte metoksifluran ve enfluran sonrası da hepatit olguları bildirilmesine karşın, hepatitin bu anesteziklerle doğrudan ilişkisi kanıtlanamamıştır (8, 68).

Volatil anesteziklerin metabolik yıkım ürünleri dokulara hasar verebilir. Hasarın büyüklüğü metabolizmanın genişliği ve metabolitlerin yapısı ile ilişkilidir. Geçmişte anestetiklerin metabolizması en kaygı veren konu iken (örn: kloroform yıkımı ile hepatik hasar oluşumu) şu anda kullanılan potent volatil anestezikler için bu konu göreceli olarak daha az endişe uyandırmaktadır (30).

Desfluran, halotan ve isofluran triflouroasetik asite (TFA) metabolize olurlar. Bu metabolit (TFA) haptan oluşumu ve otoimmün yanıtı kapsayan birtakım immünolojik mekanizmalarla hepatotoksiteye neden olur (30). Hepatik hasar insidansı metabolizmanın yaygınlığı ile orantılı olup, halotan ile en fazla iken izofluran ve desfluran ile daha düşük düzeylerde (Tablo I) (25, 57, 68, 72).

Tablo I. Anestezik ajanların metabolizma oranları ve hepatik hasar insidansı

Anestezik ajan	% Metabolizasyon	Hepatik hasar insidansı
Halotan	45	1/35.000
İzofluran	0.2	<1/1.000.000
Desfluran	0.02	<1/10.000.000
Sevofluran	5	-

Sevofluranın yaklaşık % 5'i karaciğerde sitokromP-450 ile reaksiyona girerek heksofluoroisopropanol (HFIP) ve inorganik flor (FI) dönüştür, HFIP glukuronik asitle bağlanıp idrarla atılır (49, 50).

Sevofluranın metabolizması TFA üzerinden olmadığından hepatotoksik etkisinin olmadığı düşünülmektedir (25). Halotan ile karşılaştırıldığında sevofluranın direkt veya immunolojik hepatotoksik yanıt oluşturma kapasitesi daha azdır. Sevofluran, düşük doku çözünürlüğü, hızlı pulmoner eliminasyonu ve metabolitlerinin stabilitesi nedeniyle karaciğerde minimal metabolize olur (<%5). Hepatik arteriyel kan akımı ve total hepatik arteriel oksijen iletiminin korunmasında sevofluran ve izofluranın benzer olduğu gösterilmiştir (76, 77, 104). Sevofluranın karaciğer fonksiyonu üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi olmadığı ve referans ajanlarla arasında önemli bir farklılık ortaya çıkmadığı öne sürülmektedir (25).

Anesteziklerin indüklediği toksisiteye bazı hastaların daha yatkın olmasını açıklayan çeşitli risk faktörleri vardır. Bunlardan kadın cinsiyet, yaş, obezite ve ilaç kullanımı yüksek toksik reaksiyon insidansı ile ilişkilidir (4, 29). Obez hastalarda daha fazla anestezik ilaç kullanıldığından, bu hastalarda operasyonu takip eden dönemde metabolizasyon daha uzun sürer. Volatil anesteziklerin metabolizmalarından sorumlu karaciğer enzimlerini artıran pek

çok ilaç vardır. İzonyazid ve kronik etanol alımı bu etkiye sahiptir (68). Fakat en önemli prediktif ve diyagnostik faktör daha önceki sensitizasyondur (6, 87).

II.II.2.1. Halotan hepatotoksitesitesi

Vücuda giren halotanın % 60-80'i 24 saat içinde solunum yolu ile atılır. Günler, hatta haftalarca çok az miktarlarda halotan çıkışı devam eder. Geri kalan kısmı (yaklaşık % 20-40) oksidatif metabolizmaya uğrar ve sonuçta, TFA, klorür ve bromür açığa çıkar. Bu ürünler idrar ile atılır. Daha az oranda da sitokromP-450 sistemi gerektiren redüktif yolla metabolize olur ve florür açığa çıkar (26) (Şekil 1).

Halotanın 1956'da kullanılmaya başlanmasından hemen sonra pek çok hepatik hasar olguları bildirilmiş ve National Health Study adıyla retrospektif bir çalışma yapılmıştır (59, 72). Bu çalışma sonucunda halotan kullanılan hastalarda postoperatif hepatit görülme insidansının 1/35.000 olduğu gösterilmiştir. Günümüzde halotan ile ilişkili 2 tip hepatotoksiste bilinmektedir.

II.II.2.1.1. Tip I toksisite

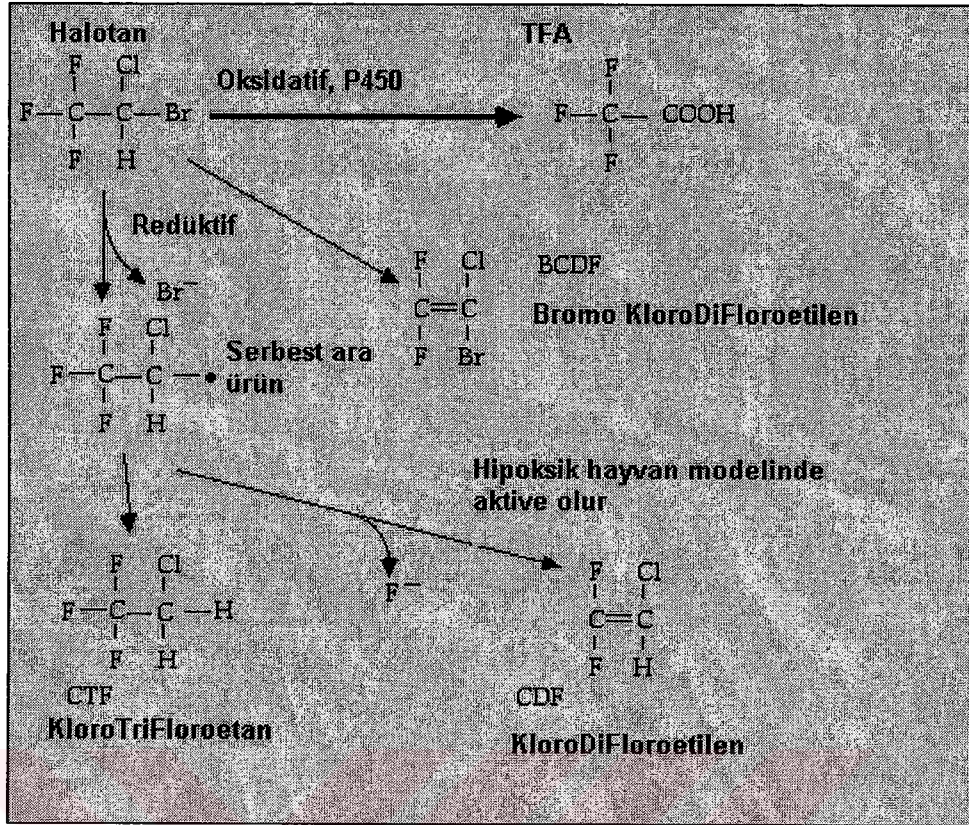
Genel anestezi olarak halotan kullanan erişkinlerin % 4-20'sinde görülür, hafif seyirlidir ve kendini sınırlar. Laboratuar tetkiklerinde alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat amino transferaz (AST) değerlerinin hafif yüksekliği saptanır. Birlikte bulantı-kusma olabilir de sarılık ve ateş nadirdir. Tedavi gerekmez, kısa aralıklı (3 ay) halotan kullanımından kaçınılmasıyla önlenabilir (26, 29, 36, 66). Biyotransformasyonun şişmanlık, karaciğer kan akımında azalma (anestezik ajan, ekartör ve kompreslerin basısı) ve diğer ilaçların etkisi ile arttığı hastalarda reaktif ara ürünlerin artması ile olay şiddetlenebilir. Karaciğer hasarı 1-3 gün içinde başlar, ancak ağır hepatik nekroza götürmeyecek şiddette seyreder (26, 29). Karaciğerde fokal nekroz görülebilir. Bu hafif hasarın gelişmesi için tekrarlayan halotan maruziyeti gerekli değildir.

II.II.2.1.2. Tip II toksisite

Fulminan seyirlidir ve halotan hepatiti olarak bilinir. Toksisite gelişen hastaların % 95' inde daha önceden halotana maruziyet öyküsü vardır (82). Alkalen fosfataz (ALP), ALT, AST ve bilirubin düzeyleri belirgin yükselir. Masif hepatik nekroz mevcuttur. Bu tip toksisite ile ilişkili ölüm oranları %50-75 arasında değişir. Halotan hepatitinin karakteristik diyagnostik özelliği, halotanın ara metaboliti olan reaktif TFA'nın karaciğer makromolekülleri ile birleşerek hapten oluşturmalarıdır. Bu tablo anesteziden 2-5 gün sonra başlayan, ateş, iştahsızlık, bulantı, kusma, bazen cilt döküntüsü, eozinofili ve hepatite ait laboratuvar bulguları ile başlar; yavaş seyreder, 6-14 gün içinde klinik durum ağırlaşır (26, 66, 72, 82).

Son zamanlarda hastalarda gelişen antikorları tespit etmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (55, 78). Dolayısıyla volatil ajanı, sonrasında toksik reaksiyon geliştiren hasta serum antikorlarının varlığı açısından test edilebilir.

Çocuklarda halotan kullanımı erişkinlerdeki kullanımdan tamamen ayrı bir konudur. Çocuklarda da halotan hepatiti raporlanmış olmasına rağmen bu popülasyondaki insidans çok düşüktür (1/200.000). Çocuklarda karaciğer hasarı geliştirme eğilimi daha az olduğundan halen halotan güvenle kullanılmaktadır (26).



Şekil 1. Halotan metabolizma yolları ve ürünler

II.II.2.1.3. Toksisite riskini artıran etkenler

Halotanın organ toksisitesi bakımından, tekrarlanan uygulamalar, şişmanlık, orta yaş, cinsiyet, genetik ve etnik köken gibi önemli bazı predispozan etkenler belirlenmiştir (45, 96).

Tekrarlanan uygulamalardan sonra insidans iki katına çıkmakta ve daha şiddetli olmaktadır. Ancak kısa aralıklarla çok sayıda halotan anestezisi alıp, hiçbir fonksiyon bozukluğu görülmeyen hastalar da vardır. Bununla birlikte hiçbir sorun olmasa da iki uygulama arasında üç aylık bir süre konulmasının yararlı olacağı ileri sürülmüştür (26, 29).

Halotan veya cerrahi ekartasyona bağlı olarak karaciğer kan akımının azalması, solunumsal sorunlar, biliyer cerrahi hepatotoksik etkiyi artırır (27, 72).

Ratlarda halotan hepatitine genetik yatkınlık gösterilmiştir (27). Bu insanlar için de geçerli ve önemli olabilir. Hipoksik durumlardaki redüktif metabolizma, bazı hayvan

türlerinde hepatotoksik ara metabolitler oluşturur (95, 98). Aksine diğer modellerde, TFA oluşturan oksidatif metabolizma sorumlu gözükmemektedir. Doku hepatositlerinin trifloroasetilasyonu hepatotoksikite yapabilir.

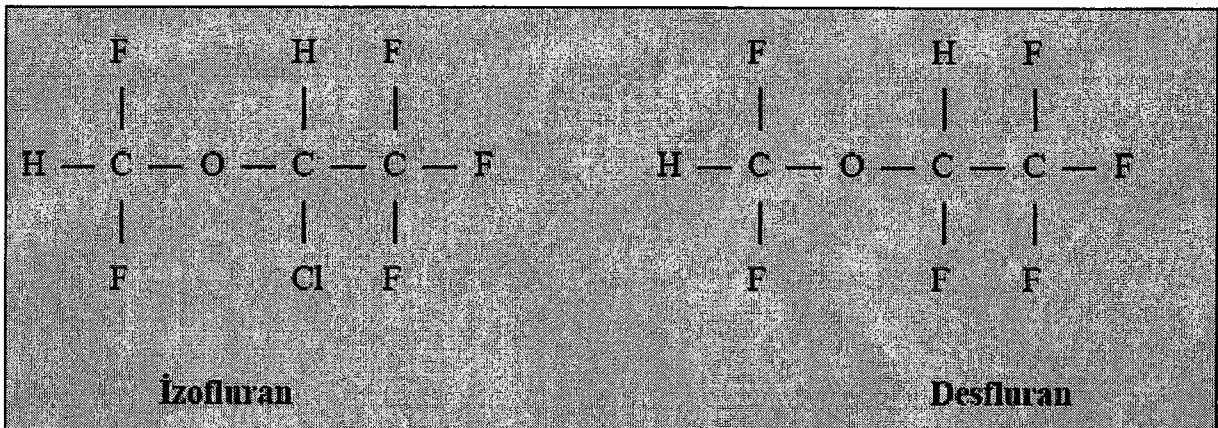
II.II.2.1.4. Halotan hepatotoksitesinden kaçınma

Viral hepatit geçirmekte olan hastaya hayatı tehdit eden cerrahi neden olmadıkça anestezi ve cerrahi uygulanmamalıdır. Halotan hepatiti hikayesi varsa, halotanla kontamine olmamış devre ve malzeme kullanılmalıdır. Halotana bağlanmasa da postoperatif ateş ve sarılık geçirenlere halotan verilmemelidir. İki uygulama arasına mümkünse 3 aylık bir aralık konmalıdır (26, 29).

II.III. TEZ ÇALIŞMASINDA KULLANILAN VOLATİL ANESTEZİKLER

II.III.1. DESFLURAN

Desfluran bir metil eter olup, kimyasal olarak izoflurandan farkı, alfa-etil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu bulunmasıdır (Şekil 2).



Şekil 2: Desfluranın kimyasal yapısı

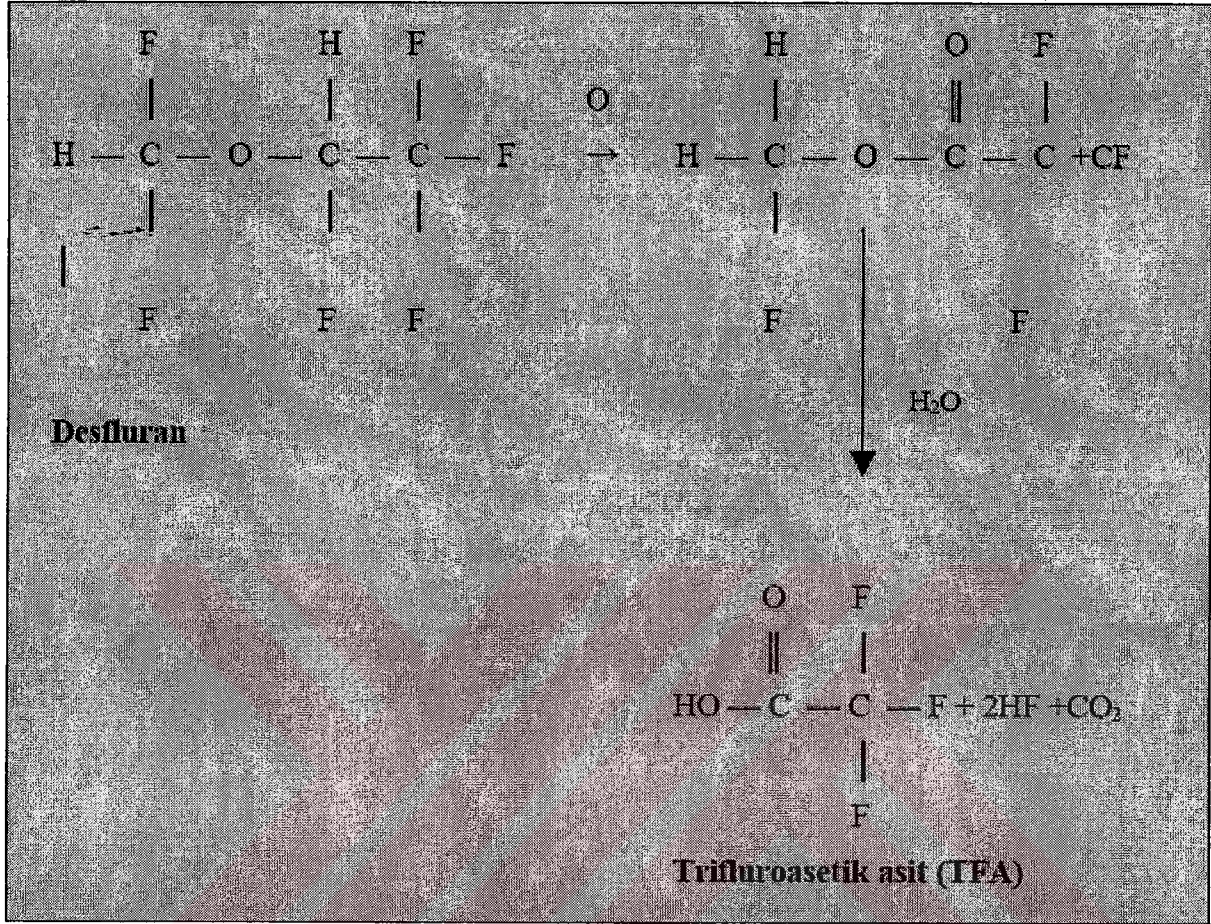
II.III.1.1. Fizikokimyasal özellikler

- Oda sıcaklığında stabildir (yüksek rakımlı bölgelerde oda ısısında kaynar)
- Patlamaz ve yanmaz
- Molekül ağırlığı: 168
- Kaynama noktası (760 mmHg'da): 22.8 °C
- Özgül ağırlığı (25 °C/ 4 °C): 1.53
- Buhar basıncı (20 °C): 644 mmHg
- Kan/gaz dağılım katsayısı: 0.42
- Yağ/gaz dağılım katsayısı: 18.7
- Beyin/gaz dağılım katsayısı: 0.54
- MAK (erişkin): %6-7.25
- Metal, kauçuk ve plastik ile reaksiyona girmez
- Ultraviyole ışığında stabildir (21, 26, 73, 83, 88).

II.III.1.2. Metabolizma ve toksisitesi

Desfluranın metabolizmasının kesin mekanizması bilinmemekle beraber sitokromP-450'nin 2E1 fraksiyonunun bir izoformu tarafından defloronize edildiği sanılmaktadır (Şekil 3). Vücuda giren desfluranın sadece % 0.02'si metabolize olur (25, 72, 83). Kandaki ve idrardaki florid metabolitleri olan inorganik ve organik floridler ile TFA, florlanmış eter anestezi ajan metabolizmasının işaretçileridir.

Desfluran uygulanan cerrahi hastalar ve sağlıklı gönüllülerden alınan idrar ve serumlarda TFA konsantrasyonlarında 7.35 MAK-saate kadar küçük artışlar kaydedilmişse de artışlar izofluran ile olan uygulamadan sonra olan artışlardan 10 kat daha azdır. 7.35 MAK-saate kadar serum ve idrar florid konsantrasyonlarında artış gözlenmemiştir (79, 83)



Şekil 3. Desfluranın metabolizması

II.III.1. 3. Anestezi etkinliği ve derlenme

Desfluranda izoflurandan farklı olarak, alfa-etil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu bulunur ve bu değişiklik molekülün kanda erirliğini azaltır. Kan/gaz ayrışma katsayısının düşüklüğü indüksiyonun ve ayılmanın hızlı olmasını, yağda erirliğinin az olması da etkinliğinin azlığı ve MAK değerinin yüksekliğini açıklar. Eliminasyonda alveolar konsantrasyonda hızlı düşüş, doku ve kan arasında hızlı eşitlenme, anestezinin idamesinde alveolar anestezi konsantrasyonun daha iyi kontrolünü mümkün kılar (24-26, 77).

İlk klinik uygulama 1990' da Jones ve ark. tarafından yapılmış, 1992'de ABD' de daha sonra da diğer Avrupa ülkelerinde piyasaya çıkmıştır (26). MAK değeri çeşitli deneklerde %5-10 arasında, insanda oksijen içinde 6-7.25, %60 azot protoksit içinde 4.0 olarak bulunmuştur. Tek başına kullanıldığında idame için %6-8 yoğunlukta vermek gerekir. MAK değeri artan yaş, azot protoksit, fentanil ve midazolam kullanımı ile düşer (83). MAK değeri 30-60 yaş grubunda 6 ± 0.09 'dur. Desfluranın insanlarda sevofluran, izofluran, halotan ve propofole göre daha hızlı uyanma sağladığı gösterilmiştir. Bu özelliği ile ayaktan yapılacak girişimlerde uygun bir anesteziiktir (25). Buna karşın derlenme odasında takip süresi derlenme aşamasındaki ajitasyon sebebi ile artmıştır (113). Çocuklarda postoperatif dönemde hızlı derlenmeye bağlı olduğu düşünülen deliryum görülebilir. Yüksek ısıda bile sodalime ile etkileşmez. Ancak, özellikle kuru baralyme ile etkileşmesi sonucu karbonmonoksit (CO) açığa çıkar. Yapılan çalışmalarda diğer volatil anesteziiklerin de kuru absorbanlar ile kullanıldığında, bir miktar CO açığa çıktığı gösterilmişse de, desfluran kullanımında bu miktarın çok daha fazla olduğu belirtilmiştir (48).

II.III.1.4. Kardiyovasküler sisteme etkileri

Kardiyovasküler etkileri izoflurana benzer. Sol ventrikül fonksiyonunu ve periferik direnci, dolayısıyla ortalama kan basıncını doza bağımlı olarak azaltır. Klinik yoğunluklarda kalp hızını etkilemezken yüksek yoğunlukta artırır. Kardiyak debi 1-2 MAK'da değişmez veya çok az azalır. Yoğunluğu hızla % 7' in üzerine yükseltildiğinde sempatik aktivite artışına, bu da kan basıncı ve nabız sayısında artışa neden olabilir (24). Bu etkiler fentanil, esmolol veya klonidin ile kontrol edilebilir. İzoflurandan farklı olarak desfluran koroner arter kan akımını artırmaz (26).

II.III.1.5. Solunum sistemine etkileri

Desfluran tidal volümde azalma ve solunum sayısında artmaya neden olur. Alveoler ventilasyonda istirahat PaCO_2 ' sinde yükselmeye neden olan total bir düşüş vardır. Diğer yeni volatil anestezi ajanları gibi, desfluran PaCO_2 artışına ventilatuar yanıtı deprese eder (26, 73).

Kullanımdaki tüm volatil anestezi ajanları içinde desfluran indüksiyonda kullanımı için Federal Drug Association (FDA)'dan onay almamış tek ajandır. İndüksiyonda kullanıldığı takdirde rahatsız edici keskin kokusu ve solunum yollarına iritan olması nedeniyle uyanık hastada öksürük, tükürük sekresyonunda artma ve bronkospazma yol açabileceğinden maske ile indüksiyon için uygun değildir (21, 22, 113).

II.III.1. 6. Merkezi sinir sistemine etkileri

Diğer volatil anestezi ajanları gibi desfluran serebral damarları, direkt olarak genişleterek normotansiyon ve normokarbide serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı artırır. Serebral vasküler rezistansın azalmasının karşılığı O_2 'nin serebral metabolizma hızının belirgin derecede azalmasıdır; bu ise serebral vazokonstriksiyon yapma ve serebral kan akımı artışını azaltma eğilimi yaratır. Bununla beraber serebral damarlar PaCO_2 'deki değişikliklere yanıt verdiklerinden intrakraniyal basınç hiperventilasyonla düşürülebilir. Serebral oksijen tüketimi desfluran anestezisi sırasında düşer. Böylece, desfluranın oluşturduğu hipotansiyon periyotları sırasında, düşük perfüzyon basıncına rağmen serebral kan akımı aerobik metabolizmayı devam ettirmeye yeterlidir (25, 26, 73, 88).

II. III.1.7. İskelet kası üzerine etkileri

Diğer volatil anestezi ajanları gibi desfluran kaslarda yeterli derecede gevşeme meydana getirir. Ek olarak, nondepolarizan nöromusküler blokerlerin etkisini potansiyalize eder (26).

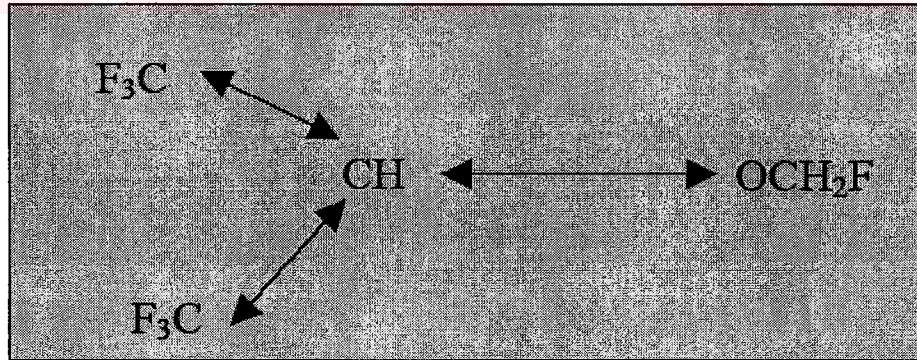
II.III.1.8. Karaciğer üzerine etkileri

Desfluran da halotan gibi TFA'ya metabolize olur. Bu metabolit trifloroasetil haptin oluşumu ve otoimmün yanıtı kapsayan birtakım immünolojik mekanizmalarla hepatotoksisiteye neden olur (30). Ancak hepatik hasar insidansı metabolizmanın yaygınlığı ile orantılı olduğundan, desfluran ile ciddi hepatotoksisitenin yok denecek kadar önemsiz olduğu da bildirilmiştir (25). Son yıllarda desfluran kullanımına bağlı hepatit olgularının sıklığı gözlenmektedir (4, 65, 108).

II.III.1.9. Böbrekler üzerine etkileri

Desflurana maruz kalma ile oluşan nefrotoksik etkilere ait herhangi bir delil yoktur (26).

II.III.2. SEVOFLURAN



Şekil 4. Sevofluranın kimyasal yapısı

Fluorometyl-2,2,2- trifloro-1-(triflurometil) etil eter yapısında, yanmaz, patlamaz, hafif ve hoş kokulu bir inhalasyon ajanıdır (Şekil 4). 1960'da Regan Wallin tarafından sentez

edilmiş, 1970'lerde Japonya'da kullanılmaya başlanmıştır. 1990'larda Amerika Birleşik Devletlerinde piyasaya sürülmüştür.

II.III.2.1.Fizikokimyasal özellikler

- Oda sıcaklığında stabildir
- Patlamaz ve yanmaz.
- Molekül ağırlığı: 200.05
- Kaynama noktası (760 mmHg'da): 58.6 °C
- Özgül ağırlığı (25 °C/ 4 °C): 1.53
- Buhar basıncı (24/25 °C): 197 mmHg
(20 °C): 157 mmHg
- Kan/gaz dağılım katsayısı: 0.63
- Yağ/gaz dağılım katsayısı: 47
- Beyin/gaz dağılım katsayısı: 1.7
- MAK (18 yaş): %2.93, (87 yaş): %1.3
- Metal, kauçuk ve plastik ile reaksiyona girmez
- Ultraviyole ışığında stabildir
- Sodalime ile degradasyon sonucu bileşik A (Compound A) ortaya çıkar (26, 73, 97).

II.III.2.2. Metabolizma ve toksisitesi

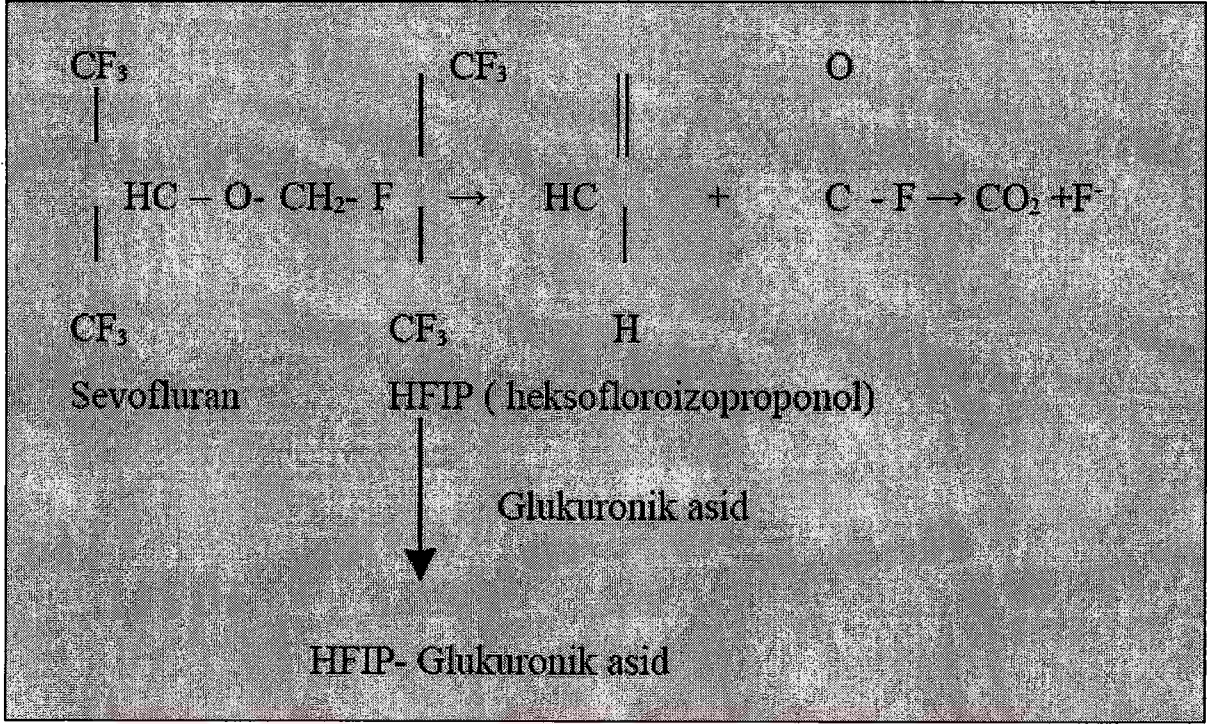
Sevofluran %5'den daha az miktarda ve sitokromP-450 enzim sistemi üzerinden metabolize olur. İnorganik florid ve HFIP oluşur (Şekil 5) (49). Heksofluoroisopropanol, glukuronik asitle konjuge olur ve üriner bir metabolit olarak elimine edilir. Metabolizasyon sonucu ortaya çıkan florun nefrotoksisite oluşturmadığı gösterilmiştir (86, 97).

Sevofluran da diğer tüm volatil anestezikler gibi CO₂ absorbanlarıyla reaksiyona girer ve ilk aşamada ekzotermik reaksiyonla en önemlisi bileşik A olan bazı toksik yıkım ürünleri

meydana gelirken, ikinci aşama için daha yüksek ısılar gerekir ve CO açığa çıkar (42). Açığa çıkan bileşik A inhalasyon yoluyla hastalar tarafından hem bir miktar geri alınır, hem de bir haloalken olduğundan beta lyaz yolağı ile nefrotoksisiteden sorumlu olan toksik yıkım ürünlerine dönüştür. Ancak açığa çıkan CO miktarı çok az olup, toksikasyon bildirilmemiştir.

Sevofluranın uzun süre hava ve/veya O₂ geçirilerek kuru hale gelen CO₂ absorbanıyla kullanımında eksotermik reaksiyon sonucu ortaya çıkan aşırı ısınma nadir de olsa yanma ve patlamaya yol açabilmektedir. Sevofluran ve baralime'in birlikte laboratuvar şartlarında kullanılmasıyla absorban ısısının 100-401°C'ye ulaştığı bildirilmiştir (28). Bir başka deneysel çalışmada 1.5 MAK sevofluran ile kuru baralime birlikte kullanılmış ve ısı 200 °C'ye ulaşmış, anestezi devresinde yanma meydana gelmiştir (60). Bu tür komplikasyonlardan kaçınmak için, sodyum ve potasyum hidroksit gibi güçlü alkaliler içermeyen yeni absorbanlar kullanılmaktadır. Amsorb, lityum hidroksit ve Dragorsorb Free bu absorbanlardan en çok kullanılanların başında gelmektedir (56).

Düşük akımlı anestezinin de bileşik A oluşumuyla ilintisi olduğundan FDA tarafından 1 sa ve daha kısa süren operasyonlarda sevofluran kullanımı en düşük 1 L.dk⁻¹, 1 saatten uzun sürecek operasyonlar için ise 2 L.dk⁻¹ olarak önerilmiştir (56).



Şekil 5. Sevofluranın metabolizması

II.III.2.3. Anestezi etkinliği ve derlenme

Sevofluranın alveolar konsantrasyonu hızlı bir şekilde yükseldiğinden, anestezi indüksiyonu kolay ve hızlıdır. Öksürük, laringospazm ve soluk tutma gibi problemlerle karşılaşmadığından indüksiyonda rahatlıkla kullanılır (115).

Sevofluranın 18 yaşındaki bir hastada MAK değeri %2.93'tür ve 87 yaşında %1.3'e kadar azalır (31). Çocuklarda MAK değeri yüksek olup, yenidoğanlar için %3.3, 1-6 ay için %3.2, 6ay-1yaş için %2.5 ve 1-9 yaş için %2.03'tür. İndüksiyon gibi uyanma da tam ve hızlıdır (47).

Sevofluranın Japonya' da kullanıma girmesinden 8 yıl sonra postoperatif deliryum ve ajitasyona ait ilk çalışma Aono ve ark (1) tarafından yayınlanmış ve halotanla kıyaslandığında sevofluranın okul öncesi çocuklarda daha fazla ajitasyona yol açtığı gösterilmiştir. İzleyen

yıllarda sevofluranın postoperatif erken dönemde ajitasyon ve deliryuma yol açtığını gösteren çalışmalar da artmıştır. Önceleri derlenmenin hızlı oluşu bir etken olarak düşünülürken, son yıllardaki çalışmalarda erken derlenmenin bir faktör olmadığı gösterilmiştir (14, 61).

II.III.2.4. Kardiyovasküler sisteme etkileri

Sevofluran, dolaşım sistemini ve miyokardiyal kontraktiliteyi deprese eder. Sistemik vasküler rezistansta ve arteriyel kan basıncında izofluran ve desflurana göre daha az düşüş oluşturur. Bunun nedeni, kalp hızı ve kardiyak debiyi fazla değiştirmeden etki göstermesidir. Negatif inotropik bir ajandır. Sistemik vazodilatasyon yapar. Koroner kan akımını %29 oranında artırır. İskemi sırasında bile koroner kan akımı, sevofluran anestezisi sırasında korunur ve koroner çalma sendromu tanımlanmamıştır. Disritmik etkisi olmadığı ileri sürülmektedir (18, 26, 71, 73).

II.III.2.5. Solunum sistemine etkileri

Rahatsız edici kokusu ve hava yoluna iritan etkisi olmaması, inhalasyon ile indüksiyonu mümkün kılar. Sevofluran da diğer volatil anestezikler gibi doza bağlı solunum depresyonu yapar. Doza bağlı olarak tidal volümde ve dakika ventilasyonunda azalma, buna karşılık solunum frekansında artma meydana getirir (38). Sonuçta, PaCO₂ artar ve CO₂'deki bu artışa solunum cevabı azalır (17). Sevofluranın solunum depresan etkisi, medüller solunum nöronların santral depresyonu ile diyafragmanın fonksiyon ve kontraktilitesinin depresyonu sonucudur (46).

Sevofluran bronş düz kaslarında gevşeme meydana getirir. Ayrıca hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe ettiği de gösterilmiştir.

II.III.2.6. Merkezi sinir sistemine etkileri

Diğer volatil anestezikler ile benzer etkiye sahiptir. Sevofluran serebral vasküler rezistansı ve serebral metabolik hızı azaltır, serebral kan akımında ve intrakraniyal basınçta önemli bir artışa neden olmaz (26, 73, 94). Artan anestezi dozlarında verildiğinde bile intrakraniyal basıncı artırmadığı gösterilmiştir (105).

II.III.2.7. İskelet kas üzerine etkileri

Diğer volatil anestezikler gibi sevofluran yeterli derecede kaslarda gevşeme meydana getirir. Ek olarak, nondepolarizan nöromusküler blokerlerin etkisini potansiyalize eder. Myastenia Gravisli bir hastada nöromusküler transmisyonun dramatik olarak kötüleştiği bir vaka da rapor edilmiştir (75).

II.III.2.8. Karaciğer üzerine etkileri

Sevofluran metabolizması TFA üzerinden olmadığından hepatotoksik yan etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Sevofluranın organik ve inorganik metabolitleri hepatotoksik etkilerden bağımsızdır (16, 33). Karaciğer kan akımı üzerine etkisi az olarak görülmektedir (5). Eger ve ark (20)'nin çalışmalarında bileşik A'nın hepatotoksik etkisinden de bahsedilmiştir, ama diğer çalışmalarda bu desteklenmemiştir (76, 77). Albümin, transferrin ve fibrinojen sentezini % 60-70 oranında azalttığı görülmüştür. Sevofluran, sitooksijenaz aktivitesini baskıladığı için trombosit agregasyonunu da azaltır.

Son yıllarda sevofluran kullanımı sonrasında gelişen bazı hepatit olguları literatürde yer almıştır (90, 114).

II.III.2.9. Böbrekler üzerine etkileri

Flora bağı nefrotoksisite ilk kez 1960'larda metoksifluran kullanımına bağı olarak bildirilmiş ve Fl için eşik değeri 50 $\mu\text{mol/L}$ olarak belirlenmiştir. Sevofluran kullanılan olguların %7'sinde Fl düzeyinin bu değerdan daha yüksek olduğı gösterilmişse de, yapılan pek çok çalışmada nefrotoksisite oluşmadığı belirtilmiştir (9, 12, 69). Klinik çalışmalarda uzun süreli sevofluran, enfluran ve izofluran anestezisi uygulanan gruplarda flora bağı nefrotoksisite için 50 $\mu\text{mol/L}$ plazma eşik düzeyi aşıldığı halde toksisite görülmediğı ve bunun sadece metoksifluranın metabolitleri için geçerli toksik düzey olduğı kabul edilmektedir (68).

Günümüzde sevofluranın böbrek üzerindeki etkileri ile ilgili ana endişe metabolizması sonucu açığa çıkan flordan çok, CO_2 absorbanlarında bulunan güçlü bazlarla bileşik A yapmasıdır. Bileşik A'nın ratlarda 50-150 ppm aralığında nefrotoksik etkisi olduğı gösterilmiştir (36). İnsanlarda sevofluranın uzun süre kullanımında bile bileşik A'nın bu düzeye ulaşmadığı, ulaşsa bile renal toksisiteye yol açmadığı gösterilmiştir (3, 52). Yine de 2 $\text{L}\cdot\text{dk}^{-1}$ altındaki taze gaz akımları ile birkaç saat sürecek girişimlerde nefrotoksik etki açısından dikkatli olunmalıdır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayları alınarak, Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde (DEKAM), gerçekleştirildi.

Çalışmada aynı çevresel ortamda yetiştirilmiş, ağırlıkları 200-350 gr arasında değişen 42 adet genç (5 aylık) ve 42 adet yaşlı (12 aylık), toplam 84 adet Wistar Albino Rat kullanıldı. Ratların besin alımları anestezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar serbest bırakıldı. Bu süre içerisinde ratların bulunduğu ortam 20-24 °C arasında tutuldu ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık saat ritmi uygulandı. Çalışmaya başlamadan önce anestezi gaz vaporizatörleri kalibre edildi. Anestezi gazları, minimum alveolar konsantrasyon (MAK) ratlar için 1 olacak şekilde ve desfluran için Eger ve ark (19) ile Haelewyn ve ark (39) nın önerdiği gibi % 6, sevofluran için Yoshikawa ve ark (111) nın önerdiği gibi % 2 oranında kullanıldı. Bu çalışmada ratlara 40×40×70 cm boyutlarındaki bir fanus içinde anestezi uygulandı. Ratların dışarıdan gözlemlenmesine olanak tanıyan şeffaf plastik fanus, yarı açık sistemli bir anestezi makinasına (AMS, Senior 425) statik hortumlarla bağlandı (Şekil 6). Anestezi gazları fanusa % 100 O₂ içinde verildi.

Ratlar öncelikle dört gruba ayrıldı. Sonra her grup uygulanan volatil anestezi ajanına göre 3 alt gruba ayrıldı. Kontrol gruplarına herhangi bir uygulama yapılmadı.

- I. Genç erkek grubu (GE) (n=21). GEK (kontrol grubu, n=7), GED (desfluran grubu, n=7), GES (sevofluran grubu, n=7)

- II. Genç dişi grubu (GD) (n=21). GDK (kontrol grubu, n=7), GDD (desfluran grubu, n=7), GDS (sevofluran grubu, n=7)
- III. Yaşlı erkek grubu (YE) (n=21). YEK (kontrol grubu, n=7), YED (desfluran grubu, n=7), YES (sevofluran grubu, n=7)
- IV. Yaşlı dişi grubu (YD) (n=21). YDK (kontrol grubu, n=7), YDD (desfluran grubu, n=7), YDS (sevofluran grubu, n=7)

Kontrol grubu ratlara herhangi bir uygulama yapılmadı. Desfluran (Suprane, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) % 6 inspiratuar konsantrasyonda ve 6 L.dk⁻¹ %100 O₂ içinde 2 saat (sa); sevofluran (Suprane, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) % 2 inspiratuar konsantrasyonda 6 L.dk⁻¹ %100 O₂ içinde 2 sa süresince uygulandı (Şekil 7, 8 ve 9).

Anestezi uygulamasından sonra ratlar, anestezi maddenin etkisi altında iken batın açılıp intraabdominal kan alınarak ötenazi uygulandı. Bütün ratlara ötenaziden önce ek olarak intraperitoneal 3 mg kg⁻¹ ketamin uygulandı.

Doku örnekleri, usulüne uygun olarak açılan batından, dokuların bütünlüğünü bozmayacak ve travmatize etmeyecek şekilde elde edildi. Ratların karaciğerleri kapsülleri kesilerek % 10' luk formalin solüsyonu içine kanuldu ve histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına teslim edildi (Şekil 10 ve 11). Rutin tespit işlemleri yapılan karaciğerler, parafin bloklara alınıp 5 µ'luk kesitleri yapıldıktan sonra hematoxilen eozin ile boyanıp ışık mikroskobu ile histopatolojik yönden incelendi.

Histopatolojik değerlendirme için Demirel ve ark' nın (15) skora tablosu kullanıldı. Her karaciğer preparatı hidropik dejenerasyon (HD), nükleer polimorfizm (NP), portal nötrofil infiltrasyonu (PNİ), portal lenfosit infiltrasyonu (PLİ) ve fokal nekroz (FN) için benzer şekilde hasar kriterleri açısından değerlendirildi ve histopatolojik hasarlı olgu sayısı (HHOS) tespit edildi. Tablo II'deki patolojiler açısından değerlendirilen her preparatın

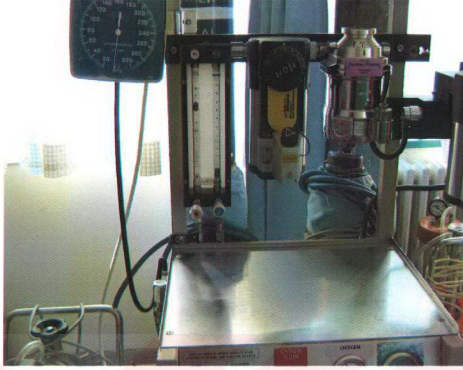
aldığı hasar puanları toplanarak toplam hasar skorları (THS) elde edildi ve gruplar için ortalama hasar skorları (OHS) hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Bulguların özeti demografik veri için ortalama $\pm$ standart sapma, diğer veriler için ortalama $\pm$ standart hata, n (%) olarak verildi. Veriler Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık tespit edilen değişkenler, Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Nitel verilerin değerlendirmesi chi-square veya Fisher' in kesin chi-square testleri ile yapıldı.



Tablo II. Rat karaciğer histopatolojik değişikliklerini skorlama tablosu

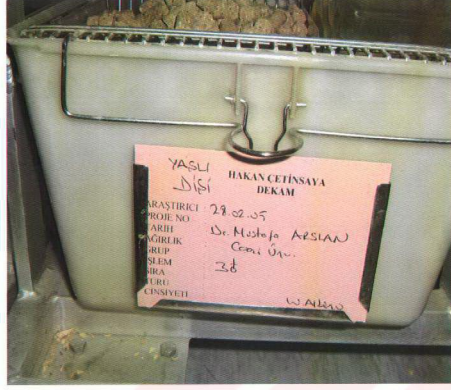
	0	1	2	3
Hidropik dejenerasyon	Değişiklik yok	Hücrenin %10-20' de	Hücrenin %20-50' de	Hücrenin %50'den fazlasında
Nükleer polimorfizm	Değişiklik yok	Hücrenin %10-20' de	Hücrenin %20-50' de	Hücrenin %50'den fazlasında
Portal nötrofil infiltrasyonu	Değişiklik yok	1-2 portal alan	3-5 portal alan	6'dan çok portal alanda
Portal lenfosit infiltrasyonu	Değişiklik yok	1-2 portal alan	3-5 portal alan	6'dan çok portal alanda
Fokal nekroz	Değişiklik yok	1-2 portal alan	3-5 portal alan	6'dan çok portal alanda



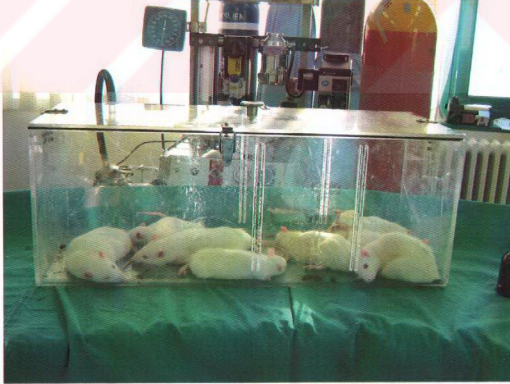
Şekil 6: Çalışmada kullanılan anestezi makinası



Şekil 7: Çalışmada kullanılan vaporizatörler



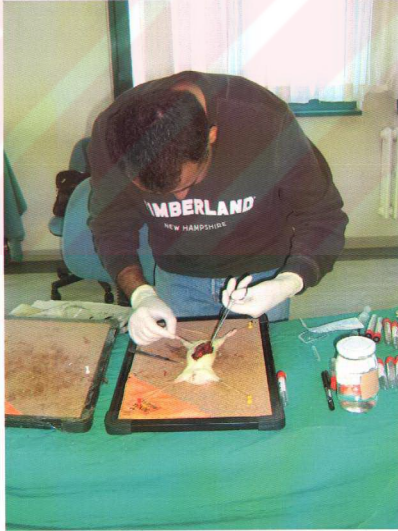
Şekil 8: Çalışmaya alınan ratlar kafeslerinde



Şekil 9: Anestezi verilmesi sırasında



Şekil 10: Ratlar kafesten çıkarılırken



Şekil 11: Karaciğer çıkarılma işlemi

IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan ratların cinsiyet ve anestezi uygulama süresi gruplar arasında benzerdi. Erkek ratların ağırlıkları dişi ratlara göre bütün gruplarda belirgin olarak fazla bulundu (Tablo III) ($p<0.05$).

Tablo III: Çalışmaya alınan ratların demografik verileri (ortalama $\pm$ standart sapma)

Ağırlık(g)		Genç Kontrol (n=14)	Yaşlı Kontrol (n=14)	Genç Desfluran (n=14)	Yaşlı Desfluran (n=14)	Genç Sevofluran (n=14)	Yaşlı Sevofluran (n=14)
	E	277.4 $\pm$ 33.6*	286.4 $\pm$ 35.3*	292.5 $\pm$ 28.3*	297.0 $\pm$ 18.9*	284.4 $\pm$ 22.9*	293.3 $\pm$ 26.5*
	D	205.4 $\pm$ 5.4	204.7 $\pm$ 3.9	206.3 $\pm$ 5.4	205.2 $\pm$ 3.9	212.6 $\pm$ 7.7	210.3 $\pm$ 7.9

* $p<0.05$: Dişi ratlar ile karşılaştırıldığında

Kontrol grubundaki ratlardan GE, YE ve YD gruplarında ikişer (% 28.6), GD grubundaki bir (% 14.3) rat karaciğerinde hafif - orta derecede histopatolojik hasar saptandı (Tablo IV ve V, Şekil 12). Kontrol grubundaki ratların histopatolojik görüntüleri şekillerde gösterildi (Şekil 18, 27, 31 ve 32).

Genç erkek desfluran grubunda 4 (% 57.1), GDD grubunda 6 (% 85.7) ratın karaciğerinde histopatolojik değişiklik görüldü (Tablo IV ve V). Histopatolojik değişikliklere ait görüntüleri aşağıdaki şekillerde gösterildi (Şekil 19, 20, 21, 22, 23, 28 ve 29). Desfluran uygulamasının genç erkek ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik oluşturmadığı bulunurken, genç dişi ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla histopatolojik değişiklik görüldü ($p=0.015$). Desfluran uygulanan YE ve YD gruplarında ise ratların karaciğerlerinin tamamında histopatolojik hasar tespit edildi ve hasar oranı kontrol grubundan belirgin şekilde fazla bulundu (YEK-YED: $p=0.010$, YDK-YDD: $p=0.010$), (Tablo IV ve V,

Şekil12). Portal lenfosit infiltrasyon PNİ, HD ve FN' nın patolojik görüntüleri şekillerde verildi (Şekil 34, 35).

Genç erkek sevofluran grubunda 4 (% 57.1), GDS grubunda 6 (% 85.7) ratın karaciğerinde histopatolojik değişiklik görüldü (Tablo IV ve V, Şekil 12). Genç erkek sevofluran grubunda, HD, FN, PLİ ve PNİ patolojik görüntüleri aşağıdaki şekillerde gösterildi (Şekil 24, 25 ve 30). Sevofluran uygulamasının genç erkek ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik oluşturmadığı bulunurken, genç dişi ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla histopatolojik değişiklik oluşturduğu görüldü ($p=0.015$). Sevofluran uygulanan YE grubunda 6 (% 85.7) ve YD grubunun tamamındaki ratların karaciğerlerinde histopatolojik hasar bulundu (Şekil 33, 34, 35 ve 36); hasar kontrol grubundan belirgin şekilde fazla idi (YEK-YES: $p=0.050$, YDK-YDS: $p=0.010$).

Genç ratlarda desfluran ve sevofluran uygulamalarının erkek ratların karaciğerinde kontrol grubuna göre belirgin hasar artışı oluşturmadığı, ancak dişi ratlarda her iki ajanın da kontrol grubundan belirgin olarak fazla hasar oluşturdukları bulundu (Tablo IV ve V, Şekil 12).

Yaşlı ratlarda desfluran ve sevofluran uygulamalarının her iki cinste de kontrol grubuna göre anlamlı olarak hasar artışına yol açtığı saptandı (YEK-YED: $p=0.010$, YDK-YDD: $p=0.010$, YEK-YES: $p=0.050$, YDK-YDS: $p=0.010$).

Ortalama histopatolojik skor değişikliklerinin derecesi incelendiğinde, genç erkek ratlarda sevofluran ve desfluran uygulamasının OHS'yi artırmasına karşın, kontrol grupları ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo IV ve V, Şekil 13) Yaşlı erkek ratlarda desfluran ve sevofluran uygulamalarının OHS' yi kontrol grubuna göre desfluran grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da belirgin olarak artırdığı bulundu (Tablo IV ve V, Şekil 13) (YEK-YED: $p=0.007$, YEK-YES: $p=0.038$).

Genç dişi ratlarda sevofluran ve desfluran uygulamasının kontrol grubuna göre OHS' yi anlamlı şekilde artırdığı bulundu (Tablo IV ve V, Şekil 13) (GDK-GDD: $p=0.033$, GDK-GDS: $p=0.014$). Yaşlı dişi ratlarda desfluran ve sevofluran uygulamalarının OHS' yi kontrol grubuna göre desfluran grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da belirgin olarak artırdığı bulundu (Tablo IV ve V, Şekil 13) (YDK-YDD: $p=0.001$, YDK-YDS: $p=0.004$).

Yaşın etkisi sadece desfluran uygulanan dişi ratlarda görüldü. Desfluran uygulanan yaşlı dişi ratlardaki OHS (7.42 ± 0.81) genç dişi ratlardaki OHS'ye (3.14 ± 0.85) göre belirgin fazla bulundu (GDD-YDD: $p=0.007$) (Tablo IV ve V, Şekil 13). Desfluran ve sevofluran uygulanan yaşlı erkek gruplarında genç gruplara göre OHS artmasına karşın, artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo IV ve V, Şekil 13)



Tablo IV. Erkek ratların histopatolojik olarak saptanan karaciğer hasar verileri(ortalama± standart hata, n(%))

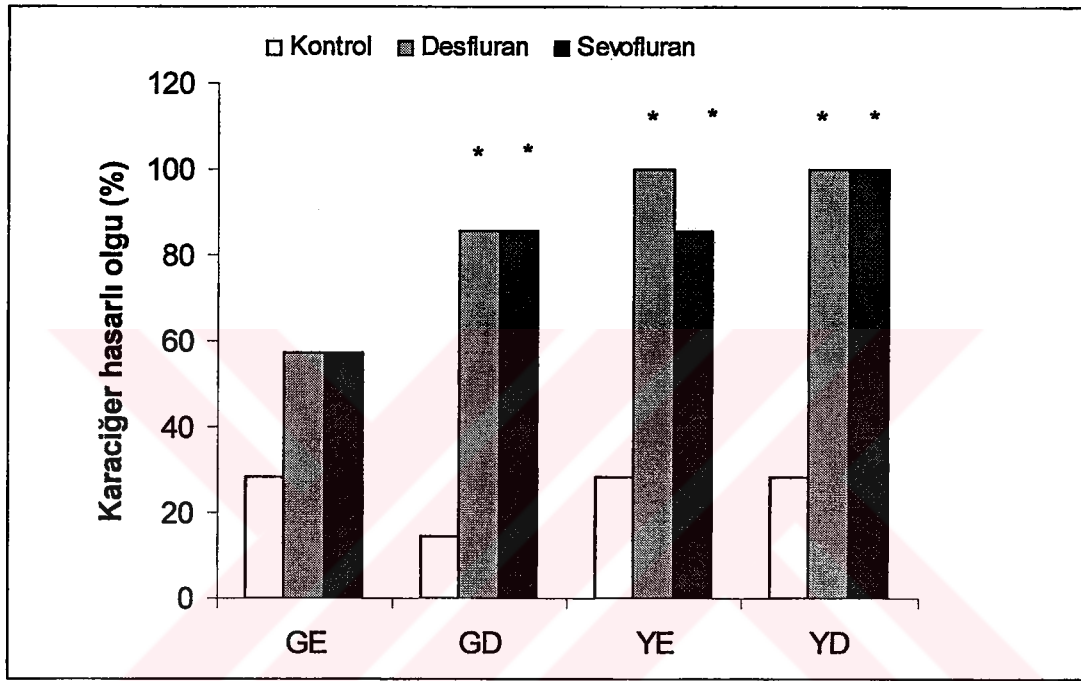
	GEK (n=7)		YEK (n=7)		GED (n=7)		YED (n=7)		GES (n=7)		YES (n=7)	
	HHOS	%	HHOS	%	HHOS	%	HHOS	%	HHOS	%	HHOS	%
Karaciğeri hasarlı olgu	2	28.6	2	28.6	4	57.1	7	100	4	57.1	6	85.7
HD	2		1		4		5		3		5	
NP	1		1		2		2		3		2	
PLİ	1		2		4		5		4		5	
PNİ	1		2		2		5		3		3	
FN	2		2		3		5		4		6	
THS	7		9		21		34		23		29	
OHS	1.00±0.48		1.28±0.64		3.14±1.14		4.71±0.77		3.28±1.22		4.14±0.91	

GEK: genç erkek kontrol, YEK: yaşlı erkek kontrol, GED: genç erkek desfluran, YED: yaşlı erkek desfluran, GES: genç erkek sevofluran, YES: yaşlı erkek sevofluran, HHOS: histopatolojik hasarlı olgu sayısı, HD: hidropik dejenerasyon, NP: nükleer polimorfizm, PNİ: portal nötrofil infiltrasyonu, PLİ: portal lenfosit infiltrasyonu, FN: fokal nekroz, THS: toplam hasar skoru, OHS: ortalama hasar skoru

Tablo V. Dişi ratların histopatolojik olarak saptanan karaciğer hasar verileri (ortalama± standart hata, n (%))

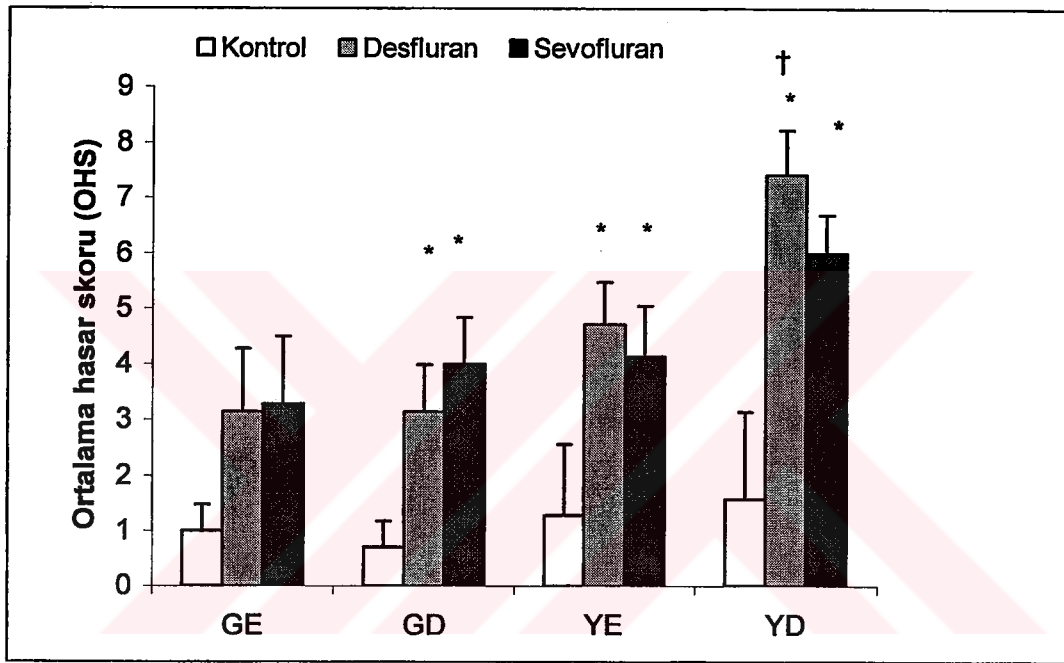
	GDK (n=7)		YDK (n=7)		GDD (n=7)		YDD (n=7)		GDS (n=7)		YDS (n=7)	
	HHOS	%	HHOS	%	HHOS	%	HHOS	%	HHOS	%	HHOS	%
Karaciğeri	1	14.3	2	28.6	6	85.7	7	100	6	85.7	7	100
hasarlı olgu												
HD	1		2		3		6		5		7	
NP	1		1		4		4		4		4	
PLİ	1		2		3		6		4		6	
PNİ	1		2		4		7		2		5	
FN	1		2		6		7		6		7	
THS	5		11		25		51		27		42	
OHS	0.71±0.47		1.57±0.78		3.14±0.85		7.42±0.81		4.00±0.84		6.00±0.69	

GDK: genç dişi kontrol, YDK: yaşlı dişi kontrol, GDD: genç dişi desfluran, YDD: yaşlı dişi desfluran, GDS: genç dişi sevofluran, YDS: yaşlı dişi sevofluran, HHOS: histopatolojik hasarlı olgu sayısı, HD: hidropik dejenerasyon, NP: nükleer polimorfizm, PNİ: portal nötrofil infiltrasyonu, PLİ: portal lenfosit infiltrasyonu, FN: fokal nekroz, THS: toplam hasar skoru, OHS: ortalama hasar skoru



Şekil 12. Gruplarda karaciğer hasarı görülme oranı (%)

* $p < 0.05$: kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında GE: genç erkek, GD: genç dişi, YE: yaşlı erkek, YD: yaşlı dişi



Şekil 13. Grupların OHS verileri (ortalama $\pm$ standart hata)

* $p < 0.05$: kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında, † $p < 0.05$: YDD grubu GDD grubu ile karşılaştırıldığında. GE: genç erkek, GD: genç dişi, YE: yaşlı erkek, YD: yaşlı dişi

Genç erkek ratlarda desfluran ve sevofluran uygulaması HD, NP, PLİ, PNİ, FN verilerinde kontrol grubuna göre değişiklik oluşturmadi (Tablo VI, Şekil 14 ve 15).

Genç dişi ratlarda desfluran ve sevofluran uygulaması HD (GDK-GDD: $p=0.033$, GDK-GDS: $p=0.027$) ve FN (GDK-GDD: $p=0.014$, GDK-GDS: $p=0.017$) değerlerini kontrol grubuna göre belirgin artırdı (Tablo VII, Şekil 14 ve 15).

Desfluran ve sevofluran uygulanan yaşlı erkek ratlarda HD değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulundu (YEK-YED: $p=0.027$, YEK-YES: $p=0.035$). (Tablo VIII, Şekil 14)

Desfluran ve sevofluranın yaşlı dişi ratlarda HD (YDK-YDD: $p=0.011$, YDK-YDS: $p=0.004$) ve FN (YDK-YDD: $p=0.004$, YDK-YDS: $p=0.011$) değerlerini kontrol grubundan belirgin olarak daha fazla artırdığı bulundu (Tablo IX, Şekil 14 ve 15). Dişi ratlarda desfluran uygulamasının PLİ ve PNİ değerlerini anlamlı olarak artırdığı tespit edildi (YDK-YDD: $p=0.041$, YDK-YDD: $p=0.002$), (Tablo IX, Şekil 16 ve 17).

Desfluran uygulamasının HD ve FN'yi yaşlı dişilerde yaşlı erkeklere göre belirgin olarak yükselttiği bulundu (YED-YDD: $p=0.021$, YED-YDD: $p=0.023$) (Tablo VIII ve IX, Şekil 14 ve 15).

Tablo VI. Genç erkek ratların histopatolojik olarak septanan karaciğer hasar verilerinin ayrıntılı dökümantasyonu

Rat no	GEK (n=7)					GED (n=7)					GES (n=7)				
	HD	NP	PLİ	PNİ	FN	HD	NP	PLİ	PNİ	FN	HD	NP	PLİ	PNİ	FN
1	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	2	1	2	1	1
2	0	0	0	0	0	2	1	2	1	2	1	1	2	1	1
3	1	1	1	0	1	2	0	1	1	1	1	1	2	0	3
4	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HD: hidropik dejenerasyon, NP: nükleer polimorfizm, PLİ : portal lenfosit infiltrasyonu,

PNİ: portal nötrofil infiltrasyonu , FN: fokal nekroz

Tablo VII. Genç dişi ratların histopatolojik olarak saplanan karaciğer hasar verilerinin ayrıntılı dökümantasyonu

Rat no	GDK (n=7)					GDD (n=7)					GDS (n=7)				
	HD	NP	PLİ	PNİ	FN	HD	NP	PLİ	PNİ	FN	HD	NP	PLİ	PNİ	FN
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	2
2	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1	2	0	1	0	1
3	0	0	0	0	0	1	1	0	1	2	1	1	1	0	2
4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	2	1	1	1	1	1
5	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	1	0	1	2
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

HD: hidropik dejenerasyon, NP: nükleer polimorfizm, PLİ: portal lenfosit infiltrasyonu,

PNİ: portal nötrofil infiltrasyonu, FN: fokal nekroz

Tablo VIII. Yaşlı erkek ratların histopatolojik olarak saptanan karaciğer hasar verilerinin ayrıntılı dökümantasyonu

Rat no	YEK (n=7)					YED (n=7)					YES (n=7)				
	HD	NP	PLİ	PNİ	FN	HD	NP	PLİ	PNİ	FN	HD	NP	PLİ	PNİ	FN
1	0	0	1	1	2	2	1	2	2	2	1	0	2	0	1
2	1	1	1	1	1	2	0	0	1	1	1	1	1	1	2
3	0	0	0	0	0	1	0	2	0	2	1	1	2	0	3
4	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2	2	0	1	2	1
5	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	1	0	2
6	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	1	1
7	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0

HD: hidropik dejenerasyon, NP: nükleer polimorfizm, PLİ : portal lenfosit infiltrasyonu,

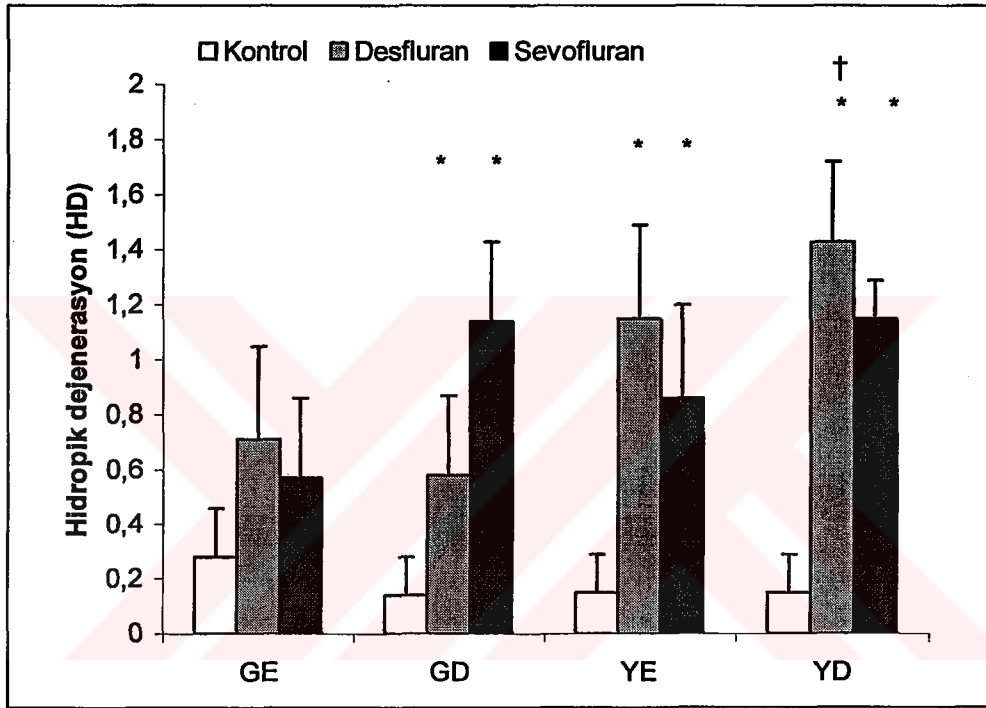
PNİ: portal nötrofil infiltrasyonu , FN: fokal nekroz

Tablo IX. Yaşlı dişi ratların histopatolojik olarak septanan karaciğer hasar verilerinin ayrıntılı dökümantasyonu

Rat no	YDK (n=7)					YDD (n=7)					YDS (n=7)				
	HD	NP	PLİ	PNİ	FN	HD	NP	PLİ	PNİ	FN	HD	NP	PLİ	PNİ	FN
1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	2	2	2
2	0	0	0	0	0	2	1	3	2	2	1	1	2	1	2
3	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2
4	1	1	1	1	2	1	0	2	2	2	1	0	1	0	2
5	1	0	2	1	1	2	1	1	2	2	1	0	2	1	2
6	0	0	0	0	0	2	1	3	2	3	1	1	1	2	2
7	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2	1	1	0	0	1

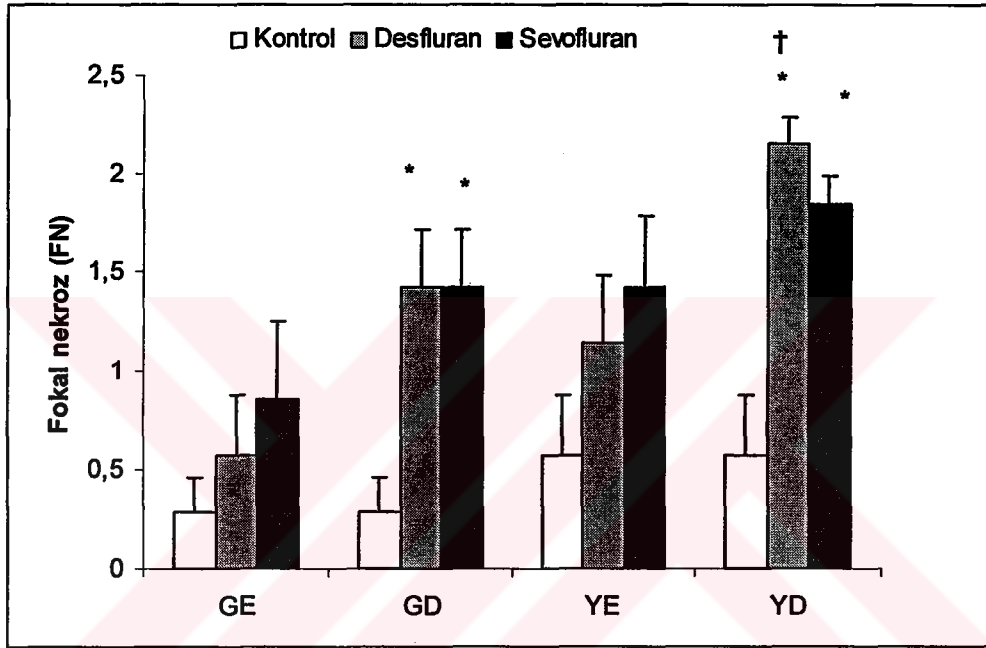
HD: hidropik dejenerasyon, NP: nükleer polimorfizm, PLİ: portal lenfosit infiltrasyonu,

PNİ: portal nötrofil infiltrasyonu, FN: fokal nekroz



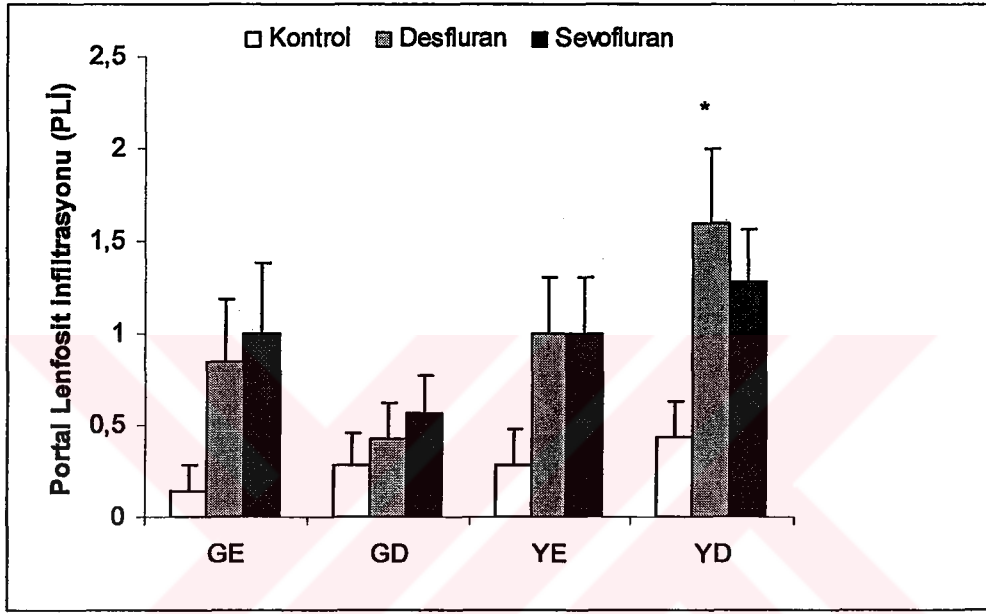
Şekil 14. Grupların hidropik dejenerasyon verileri (ortalama± standart hata)

* $p < 0.05$: kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında, † $p < 0.05$: YDD grubu YED grubu ile karşılaştırıldığında. GE: genç erkek, GD: genç dişi, YE: yaşlı erkek, YD: yaşlı dişi



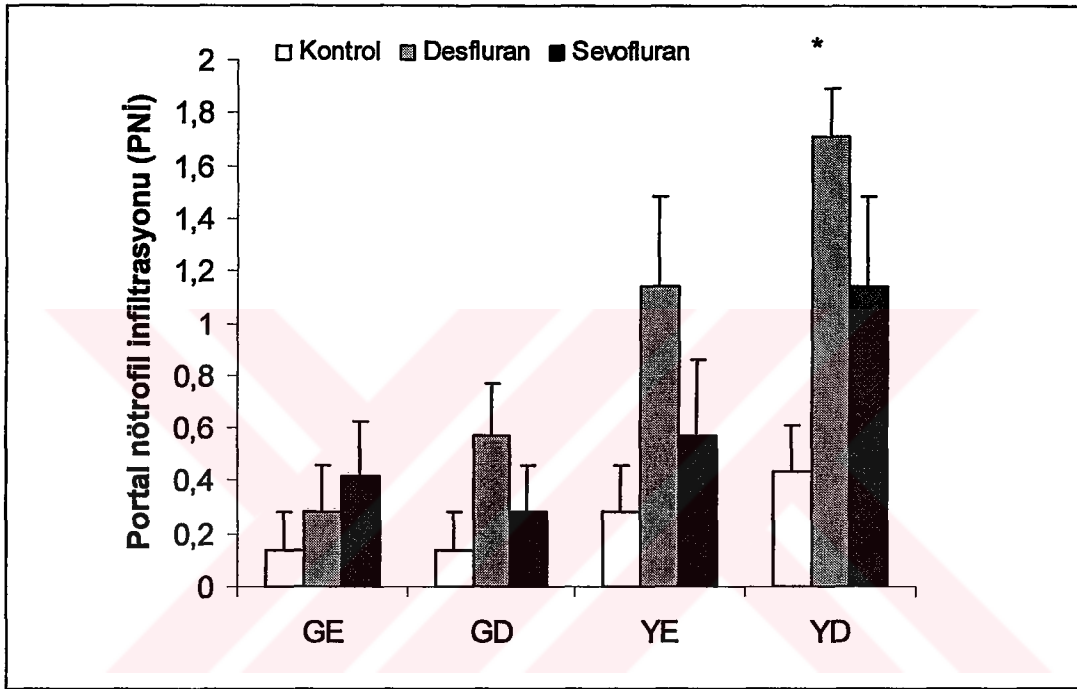
Şekil 15. Grupların fokal nekroz verileri (ortalama± standart hata)

* $p < 0.05$: kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında, † $p < 0.05$: YDD grubu YED grubu ile karşılaştırıldığında. GE: genç erkek, GD: genç dişi, YE: yaşlı erkek, YD: yaşlı dişi



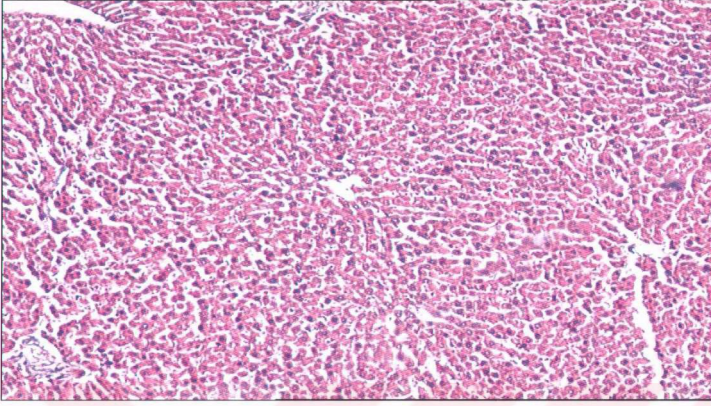
Şekil 16. Grupların portal lenfosit infiltrasyonu verileri (ortalama± standart hata)

* $p < 0.05$: kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında. GE: genç erkek, GD: genç dişi, YE: yaşlı erkek, YD: yaşlı dişi

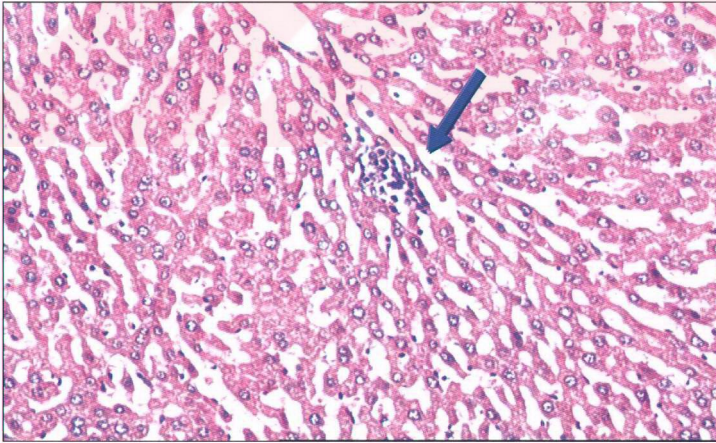


Şekil 17. Grupların portal nötrofil infiltrasyonu verileri (ortalama± standart hata)

* $p < 0.05$: kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında. GE: genç erkek, GD: genç dişi, YE: yaşlı erkek, YD: yaşlı dişi



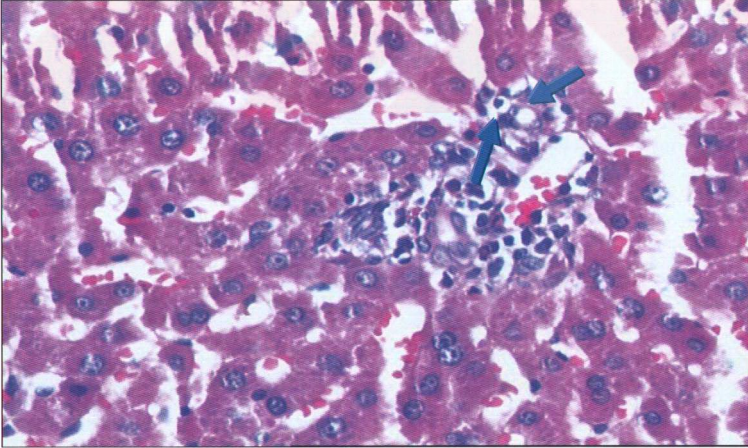
**Şekil 18. Genç dişi kontrol grubu normal karaciğer görüntüsü
(Hematoksilen eozin $\times 40$)**



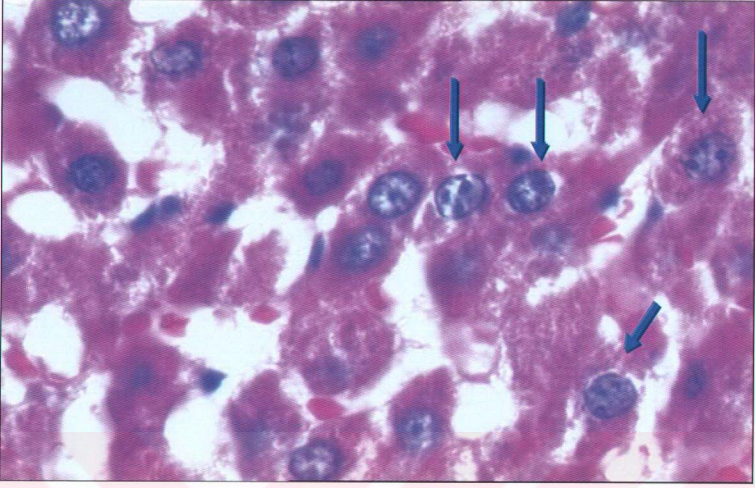
**Şekil 19. Genç dişi desfluran uygulanan rat karaciğerinde orta derecede fokal
nekroz (Hematoksilen eozin $\times 100$)**



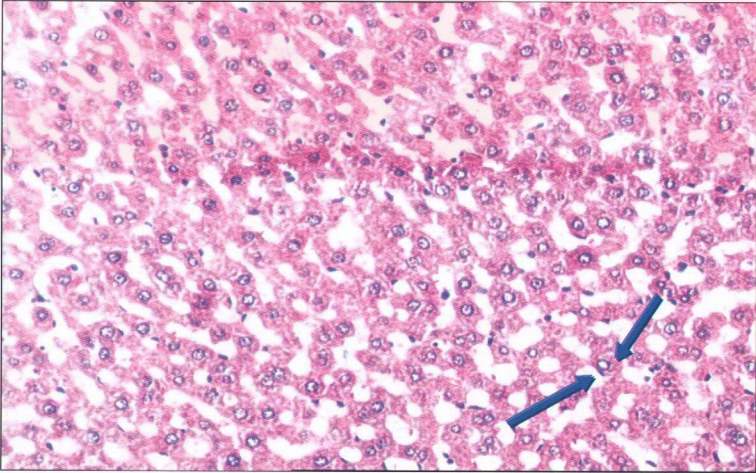
Şekil 20. Genç dişi desfluran uygulanan rat karaciğerinde hafif derecede portal lenfositik infiltrasyon (Hematoksilen eozin $\times 100$)



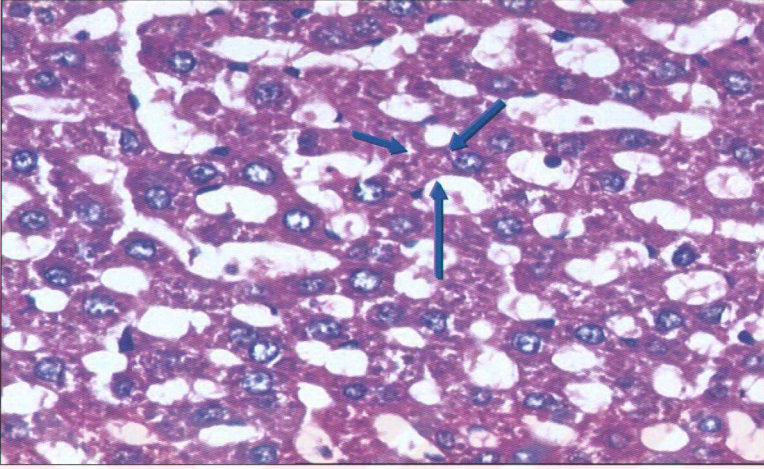
Şekil 21. Genç dişi desfluran uygulanan rat karaciğerinde orta derecede portal nötrofilik infiltrasyon (Hematoksilen eozin $\times 200$)



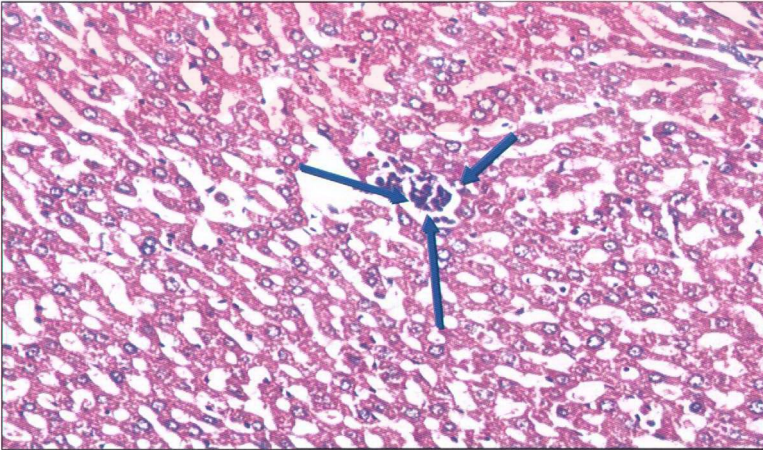
Şekil 22. Genç dişi desfluran uygulanan rat karaciğerinde orta derecede nükleer polimorfizm (Hematoksilen eozin $\times 400$)



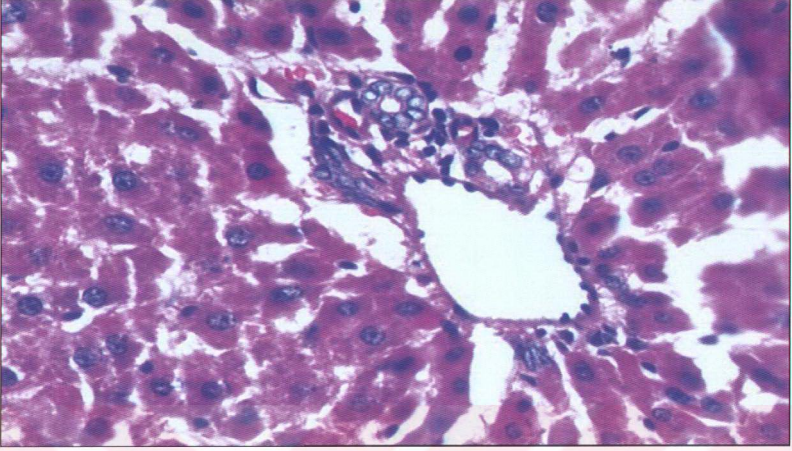
Şekil 23. Genç dişi desfluran uygulanan rat karaciğerinde orta derecede hidropik dejenerasyon (Hematoksilen eozin $\times 100$)



Şekil 24. Genç dişi sevofluran uygulanan rat karaciğerinde orta derecede hidropik dejenerasyon (Hematoksilen eozin $\times 200$)

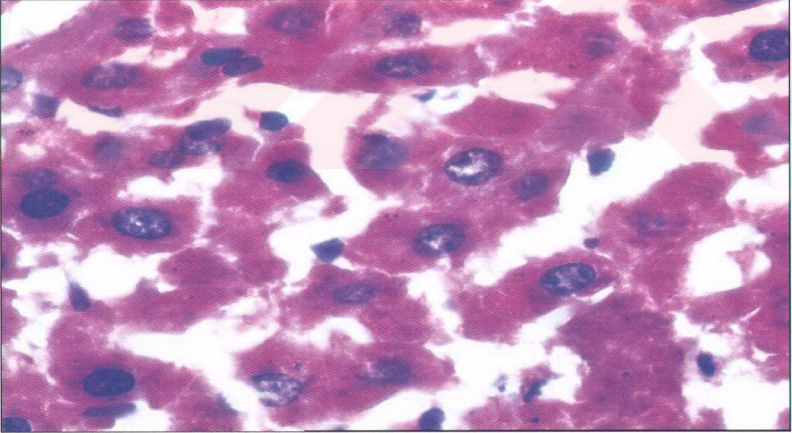


Şekil 25. Genç dişi sevofluran uygulanan rat karaciğerinde orta derecede fokal nekroz (Hematoksilen eozin $\times 100$)



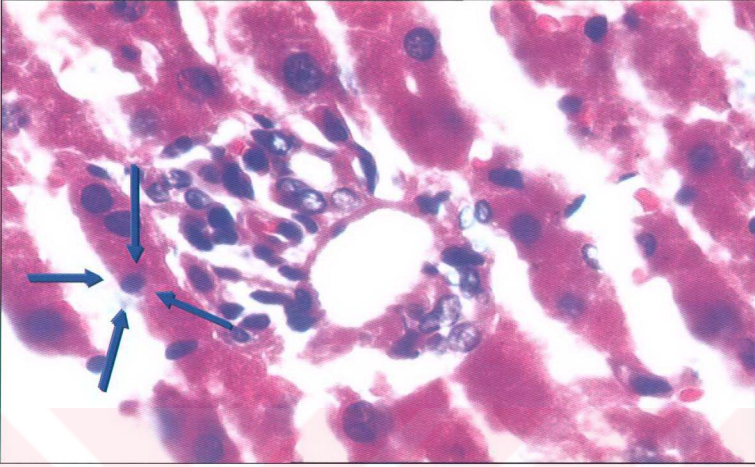
Şekil 26. Genç erkek kontrol grubu normal karaciğer görüntüsü

(Hematoksilen eozin $\times 200$)

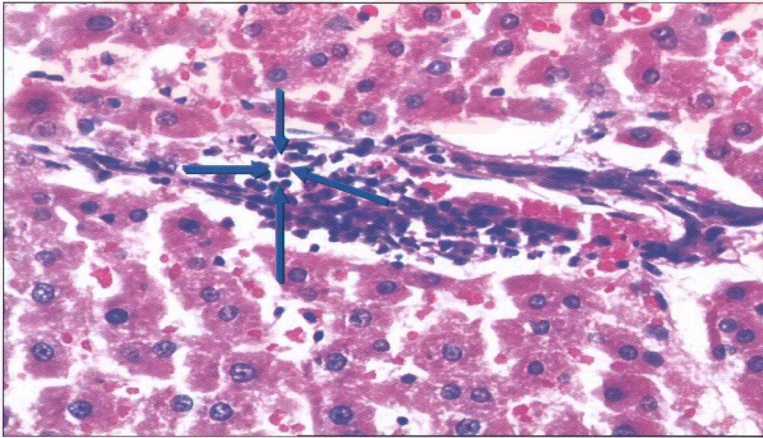


Şekil 27. Genç erkek kontrol grubu rat karaciğeri hidropik dejenerasyon yok

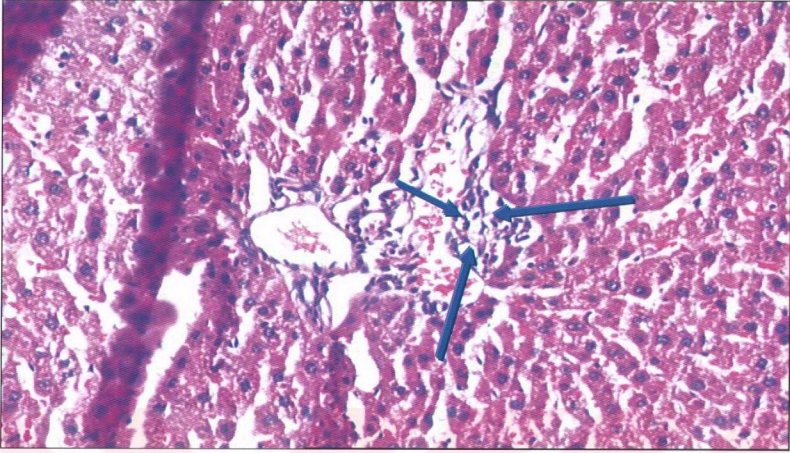
(Hematoksilen eozin $\times 400$)



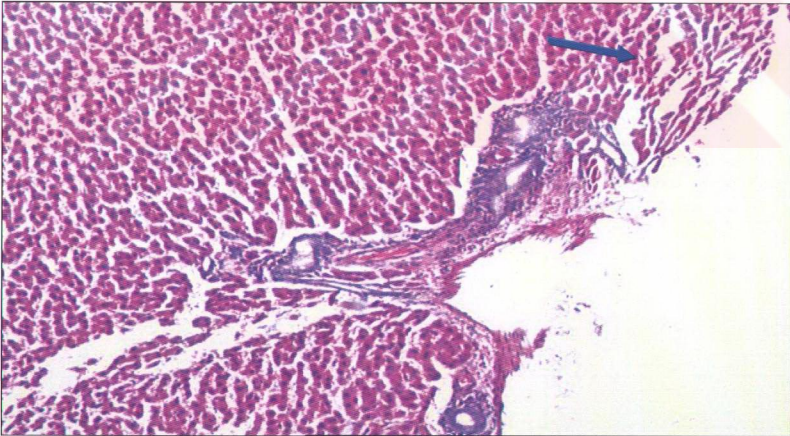
Şekil 28. Genç erkek desfluran uygulanan rat karaciğerinde portal lenfositik infiltrasyon (Hematoksilen eozin $\times$ 200)



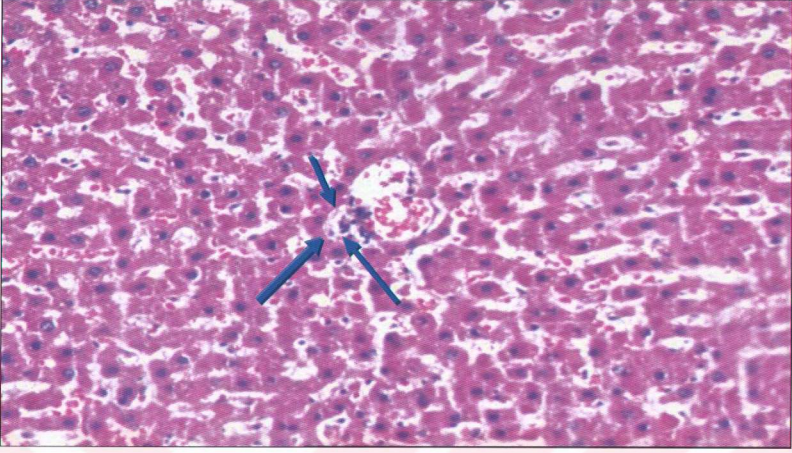
Şekil 29. Genç erkek desfluran uygulanan rat karaciğerinde portal nötrofilik infiltrasyon (Hematoksilen eozin $\times$ 200)



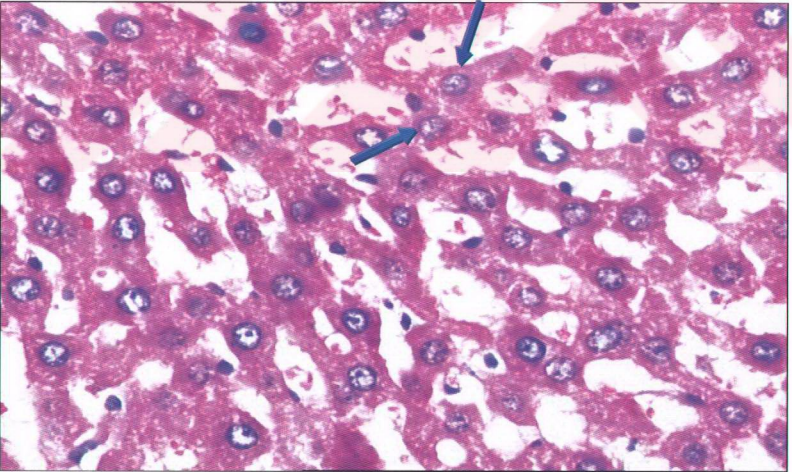
Şekil 30. Genç erkek sevofluran uygulanan rat karaciğerinde portal nötrofilik infiltrasyon ve portal lenfositik infiltrasyon (Hematoksilen eozin $\times 100$)



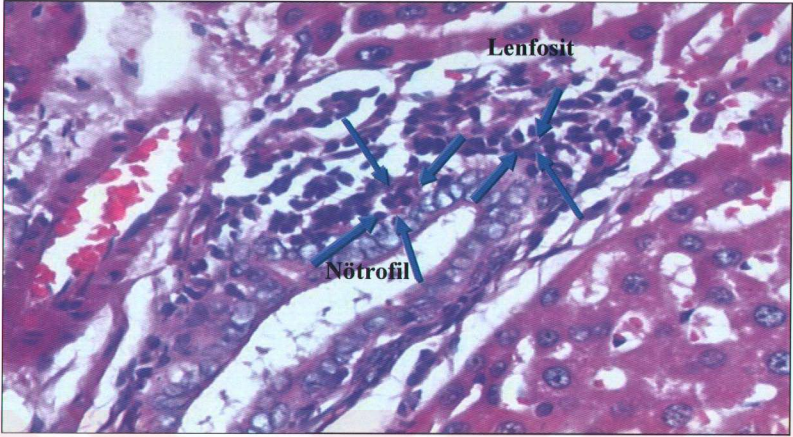
Şekil 31. Yaşlı dişi kontrol rat karaciğerinde hafif derecede portal nötrofilik infiltrasyon (Hematoksilen eozin $\times 40$)



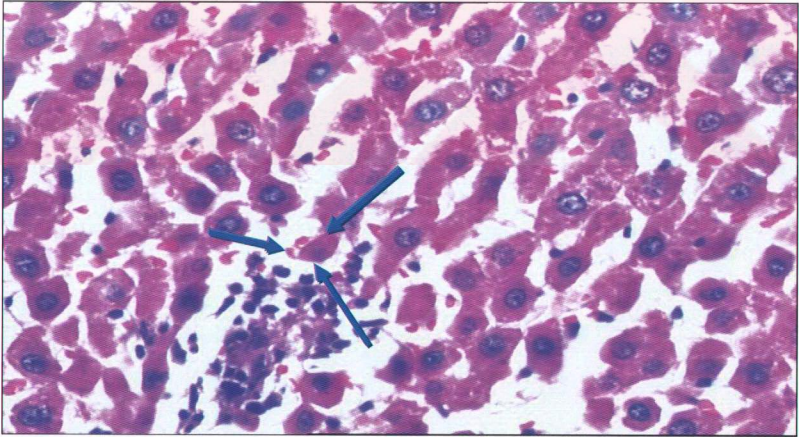
**Şekil 32. Yaşlı erkek kontrol rat karaciğerinde hafif derecede fokal nekroz
(Hematoksilen eozin $\times 100$)**



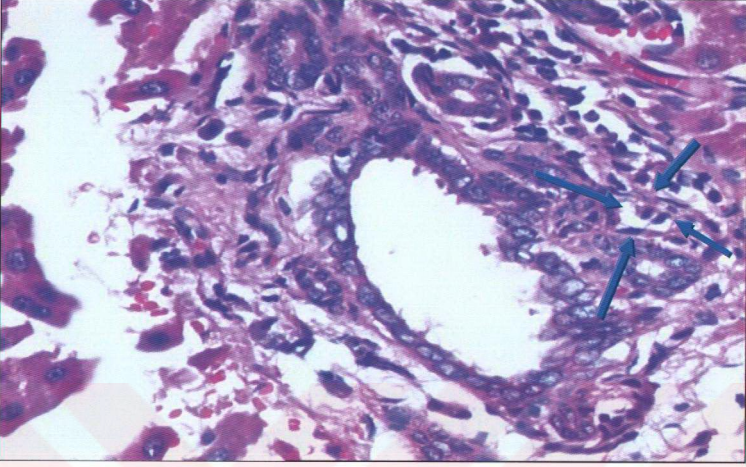
**Şekil 33. Yaşlı dişi sevofluran uygulanan rat karaciğerinde orta derecede hidropik
dejenerasyon (Hematoksilen eozin $\times 200$)**



Şekil 34. Yaşlı dişi desfluran uygulanan rat karaciğerinde orta derecede portal lenfositik infiltrasyon ve portal nötrofilik infiltrasyon (Hematoksilen eozin $\times 200$)



Şekil 35. Yaşlı dişi desfluran uygulanan rat karaciğerinde orta derecede fokal nekroz ve hidropik dejenerasyon (Hematoksilen eozin $\times 200$)



Şekil 36. Yaşlı erkek sevofluran uygulanan rat karaciğerinde orta derecede portal lenfositik infiltrasyon ve portal nötrofilik infiltrasyon (Hematoksilen eozin $\times 200$)

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda; desfluran ve sevofluranın genç erkek ratların karaciğerinde belirgin hasar artışına yol açmadığı, ancak genç dişi ratlarda her iki ajanın da belirgin olarak daha fazla hasar oluşturdıkları saptanmıştır. Yaşlı ratlarda ise desfluran ve sevofluran her iki cinste de daha fazla hasar oluşturmuş; desfluran, yaşlı dişi ratlarda genç dişi ve yaşlı erkek ratlardan daha fazla hasara neden olmuştur. Bulgularımız desfluran ve sevofluranın hepatotoksik etkilerinin yaş ve cinsiyetle ilişkili olduğunu, dişi ve yaşlılarda hepatik hasarın daha fazla olduğunu göstermiştir.

Kharasch (51) ve ark (52) yaptıkları klinik çalışmalarda yeni volatil anesteziklerden olan sevofluran ve desfluranın hepatotoksik etkisine hiç rastlamadıklarını belirtmektedir. Kharash ve diğer araştırmacıların desfluran ve sevofluranın hepatotoksik olmadığını veya çok düşük oranda hepatik disfonksiyona yol açtıklarını belirtmelerine karşın (51, 55, 79); son yıllarda yayımlanan desfluran ve sevofluran ile ilgili hepatotoksikite olguları giderek artmaktadır (90, 114).

Volatil anestezi sonrası ortaya çıkan hepatik hasardan en fazla sorumlu tutulan faktör, birçok anestezik ajanın karaciğerdeki oksidatif biyotransformasyonu ile oluşan TFA metabolitinin subsellüler proteinlere bağlanarak karaciğerde sentriobüler nekroza yol açmasıdır. Sevofluran karaciğerde karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından metabolize edilir ve diğer volatil anesteziklerden farklı olarak, oluşan metabolitlerinin atılımı için konjugasyon reaksiyonuna uğrayan tek inhalasyon anestezik olma özelliği taşır (88). Sevofluran, CYP-450 2E1 enzimi tarafından, karaciğerde HFIP ve inorganik flor bileşiklerine ayrılmaktadır (53). Bu bileşikler, plazmada sevofluran anestezisinin başlamasıyla birlikte tespit edilmektedir. HFIP, nörotoksik ve hepatotoksik bir madde olmasına rağmen, sevofluranın klinik uygulamasında toksisitesi gösterilememiştir (7, 101). Non konjuge HFIP'ın karaciğer

makromoleküllerine bağlanma oranı çok düşüktür (101). Ratlardaki, HFIP'ın toksik dozu 0.6 mmol kg⁻¹ olup, insanlarda sevofluran anestezisi ile toksik değerlere ulaşılmadığı gözlenmiştir (49). Sevofluran metabolizması sonucu oluşan organik florun da toksik değere ulaşması ve hepatik hasar oluşturmaması beklenmemektedir (53). Sevofluranın, TFA gibi neoantijen oluşumuna yol açmaması ve biyotransformasyonu sonucu oluşan HFIP'ın, çok hızlı şekilde idrarla uzaklaştırılması nedeniyle; direkt, metabolik veya immünolojik yolla hepatotoksisiteye yol açması teorik olarak olası görünmemektedir (7, 101). Buna karşın Eger ve ark (20) sevofluranın alkalik CO₂ absorbanı ile teması sonucu oluşan bileşik A'nın hepatik proteinlere kovalen bağlanması ile hepatotoksik etkisi olabileceğinden bahsetmişlerse de hem mekanizmayı tam açıklayamamışlar, hem de bu hipotez diğer çalışmalarla desteklenmemiştir (25).

Ancak özellikle son yıllarda hepatotoksisite ile ilişkilendirilen bazı sevofluran vakaları bildirilmiştir (90, 114). Bu olgu sunumlarının hiçbirinde sevofluranın yol açtığı hepatik hasarın oluş mekanizmasından bahsedilmemektedir. Bunlardan Reich ve ark (90) cinsiyetini belirtmedikleri 11 aylık primer hiperoksalüri tip-1 hastalığı olan ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezlikli bebekte sevofluran anestezisi sonrası 2. gün fizik muayenede hepatomegali ve ALT, AST yükselmesi ile ortaya çıkan karaciğer hasarını bildirmişlerdir. Aynı hastaya iki hafta sonra tekrar operasyon gerekmiş, bu kez intravenöz opioid ile birlikte kaudal blok uygulanmış ve postoperatif karaciğer fonksiyonlarında bir değişiklik olmamıştır. Yazarlar metabolik bir defekt bulunmakla birlikte anestezi ve primer hiperoksalüri tip-1 arasında toksik etkileşim görülmediğini, hepatik hasar için sevofluranın idiosinkratik etkisi dışında bir hastalık veya anestezi ile bağlantılı herhangi bir neden bulunamadığını rapor etmişlerdir. Bir diğer olgu da 6 yaşında 22 kg ağırlığında hafif böbrek yetmezliği olan kız bebek olup, sevofluran anestezisi sonrası 2. gün ALT, AST yükselmesi ile ortaya çıkan ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir (114). Bu iki olgu da ilk defa anestezi aldıklarından, değişik halojenli

ajanlarla kros sensitizasyon oluşmadığı açıktır. Ancak her iki olgunun da primer renal patolojileri olan bebek ve çocuk olgular olması dikkat çekici olup, renal patolojinin nasıl bir predispozisyon yarattığının ayrıntılı araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızın sonucunda hem desfluranın hem de sevofluranın genç dişi ratlarda genç erkek ratlardan daha fazla hepatik hasar oluşturması, bu iki ajanın kız bebek ve çocuklarda, erkek bebek ve çocuklardan daha fazla hepatotoksisite potansiyeline sahip olduğunu doğrulamaktadır.

Çocuklar dışında yeni doğanda sevofluranın güvenilirliği diğer bir potansiyel sorundur. Sevofluran major metaboliti olan HFIP glukuronik asitle bağlanarak glukuronik konjugatı oluşturur ve vücuttan atılır. Bu konjugatın meydana gelmesinde sorumlu olan glukronil transferaz enzimi yenidoğanda yetersiz olduğundan vücutta HFIP' dan temizlemesi mümkün değildir (110). Yeni doğanlardaki kısıtlı araştırmalardan birinde, Payne ve ark (84), neonatal rat karaciğer kültürlerinde, sevofluranın biyotransformasyonunu araştırdıkları çalışmada, 4-6 ve 8 günlük ratlarda, eşit inorganik flor ve HFIP oluşmasına rağmen, HFIP' ın tam glukuronize edilemediğini göstermişlerdir. Ratlardan 21 günlük olanlarda da HFIP'ın ancak % 17'sinin konjuge edilebildiğini bildirmişler, bu defektin nedeni olarak da, glukuronil transferaz enziminin yeterli fonksiyon göstermemesini ileri sürmüşlerdir.

Ünal ve ark (110) sevofluran anestezinin yavru rat karaciğeri üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; sodalaymlı veya sodalaymsız tekrarlanan sevofluran anestezisinin sadece oksijen uygulanan grupla karşılaştırıldığında özellikle sodalaymlı grupta daha fazla olmak üzere karaciğer enzimlerinde artışa yol açtığını fakat karaciğerde yapısal değişikliğe neden olmadığını göstermişlerdir. Sonuç olarak tekrarlanan sevofluran anestezisinin karaciğer üzerine minimal etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmada tekrarlanan sevofluran kullanımına karşın, sevofluranın her bir uygulanma süresinin 1 sa olduğu dikkat çekmektedir. Oysa Hirai (41) yeterli anesteziye konsantrasyona ulaşılması için yani maruziyetten

bahsedebilmek için sevofluranın en az 1.5 sa süreyle kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. Dolayısıyla Ünal ve ark.'nın (110) çalışma sonuçlarına dayanarak, yenidoğanda sevofluranın karaciğerde olumsuz etkisi olmadığını söylemenin mümkün olmadığını düşünmekteyiz.

Desfluran göreceli olarak %0.02 yıkılma oranı ile metabolik olarak inert bir maddedir. Fakat maruz kalınması sonrası az fakat anlamlı miktarlarda TFA saptanmıştır. Özellikle hasta daha önceden TFA proteinlere duyarlı hale gelmişse çok az orandaki immunojenik metabolitlere dönüşüm bile masif hepatotoksisiteye neden olabilir. Maruziyet ve hasarlanma arasındaki temel ilişki halotan anestezisinde rapor edilene benzer şekildedir. Desflurana maruziyet sonrası glutatyon-S-transferaz (GST) düzeylerinde geçici fakat anlamlı artışlar olduğunu bildiren yayınlar vardır (89, 92, 104, 106).

Literatürde sevofluran ve desflurana bağlı olduğu ileri sürülen hepatotoksisite olguları yer almasına karşın, yaş ve cinsiyetin öneminin birlikte araştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Yaş ve cinsiyetin birlikte ancak halotanla araştırıldığı bir çalışmada Lind ve ark (63) yaşlı inbred cinsi 13 gine domuzunun daha genç olanlara göre halotana bağlı sentrilobüler nekroza daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak yaşlı dişilerde, yaşlı erkeklere oranla anlamlı olarak daha sıklıkla ve genişlikte lezyon oluştuğunu belirtmişlerdir. Gine domuzlarında yaş ve cinsiyetin hepatotoksik yanıtta farklılığa yol açmasının nedeninin ise halotan biyotransformasyonundan kaynaklanmadığını, hepatotoksisite gelişiminde intrinsik yatkınlık faktörlerinin etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Olasılıklar arasında yaş ve genetik ile alakalı hasara yatkınlık ve/veya tamir kapasitesinin azalmasının gösterilebileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da özellikle desfluran açısından Lind ve ark (63) 'nın çalışmalarına benzer olarak yaş ve cinsiyet ile hepatotoksite arasında paralel bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Yaşlı ratlarda genç ratlardan, genç ve yaşlı dişi ratlarda ise erkek ratlardan daha fazla hepatik hasar olduğu saptanmıştır.

Lind ve ark (63) çalışmalarını hepatik hasarı rahat gösterebilmek için domuzlarda yapmışlardır. Başka bir kaynakda ise domuzlar dışında ratlarda da hepatik hasara genetik yatkınlığın olduğu gösterilmiştir (27). Bu doğrultuda desfluran ve sevofluranın karaciğer üzerine olan etkilerinin daha iyi gösterilmesi amacı ile çalışmamızda ratlar kullanılmıştır. Ratların spontan solunumları sırasında yüksek miktarda ajana maruz kalmaları için desfluran % 6 (23, 39) ve sevofluran %2 (111) (yaklaşık 1 MAK) oranında uygulanmıştır. Hirai'ye (41) göre sabit anestezi konsantrasyonu sağlayabilmek için 1.5 saatten fazla maruziyet gerektiğinden ratlar iki saat süreyle anestezi almışlardır.

Anesteziye bağlı hepatik toksisitenin belirlenmesinde serum aminotransferazlarının artışı "altın standart" olarak kabul edilmiştir. Ancak karaciğer dışındaki bazı organların da aminotransferazlarının olması nedeniyle bu enzimlerin ölçümünün spesivitesi az olmakta, dolayısıyla da hafif, geçici hepatik hasarın belirlenmesinde enzim ölçümlerinin yararını kısıtlamaktadır (43, 86, 104). Çalışmamızda bu nedenle serum aminotransferazlarının değerlendirilmesine bakılmamış, hepatotoksitenin kesin göstergesi olan histopatolojik inceleme yapılmıştır.

Uslu ve ark (109), 80 kobay ile yaptıkları çalışmalarında histopatolojik değişiklikler 0-4 şeklinde skorlandırılmış olup; normal histolojik bulgular 0 kabul edilirken, hafif sellüler bozukluk 1, bazı hücrelerde sellüler değişikliğin yanı sıra hidropik dejenerasyon 2, yer yer santral ven çevresi nekrozu 3, yaygın santral ven çevresi nekrozu ise 4 olarak değerlendirilmiştir. Bu skora ışığında araştırmacılar, halotan ve izofluran verilen kobayların karaciğerlerinde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, halotan ve izofluran gruplarını kendi aralarında kıyasladıklarında ise farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, ancak halotan grubunun histopatolojik hasar skorunu daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir.

Cesur ve ark (11) halotan, izofluran ve sevofluranın tavşan karaciğeri üzerine etkisini karşılaştırdıkları çalışmada; en fazla histopatolojik hasarı halotan grubunda gözlemişler, onu izofluranın takip ettiğini en az hasarın sevofluran grubunda oluştuğunu bildirmişlerdir.

Demirel ve ark (15) halotan, izofluran ve sevofluranın fare karaciğerindeki histopatolojik hasara etkiyi araştırdıkları çalışmalarının sonucunda volatil anestezikleri hepatotoksik etkileri bakımından çoktan aza doğru bir sıralamaya tabi tutmuşlardır. Her grupta 20 fare üzerinde çalışılmış ve sonuçta bütün farelerin karaciğerinde hasar oluşturan halotanın en fazla, 17 farenin karaciğerinde zedelenme oluşturan izofluranın ikinci sırada ve 13 farenin karaciğerinde hasar oluşturan sevofluranın ise en az hasar oluşturarak son sırada yer aldığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda genç erkek grubu dışında desfluran ve sevofluran verilen diğer tüm çalışma gruplarının karaciğerlerinde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fazla olduğu görülmüştür. Desfluran (GED: 4, GDD: 6, YED: 7, YDD: 7) ve sevofluran (GES: 4, GDS: 6, YES: 6, YDS: 7) gruplarını kendi aralarında kıyasladığımızda ise farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, ancak desfluran grubunun histopatolojik hasar skorunun daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Uslu ve ark (109), Demirel ve ark (15), Ünal ve ark (110), Cesur ve ark (11) farklı hayvanlarda yaptıkları çalışmalarda sevofluran veya izofluranın halotana göre hepatik hasar skorunun daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımızda da hem desfluran hem de sevofluranın karaciğerde yol açtığı hasarın, histopatolojik skora sonucunda hafif-orta derecede olduğu gösterilmiştir. Karaciğerdeki hafif-orta derecede hasarlanmanın kalıcı hasara yol açmadan geri dönüşlü olabileceği düşüncesiyle, desfluran ile sevofluran hepatotoksisite açısından halotana göre daha güvenli anestezi ajanları olarak değerlendirilmiştir.

Karaciğer hasarına direkt mekanizmaların yanında, kronik karaciğer hastalıkları, viral enfeksiyonlar, kan transfüzyonu, sepsis, yanık, gebelik, nutrisyon defektleri ve ilaçların da

yol açabildiği gösterilmiştir (27, 74). Ayrıca hepatik dolaşım ve fonksiyon; hipoksi, hipokapni, hiperkarbi, ventilasyon türü ve tekniği ile etkilenebilmektedir. Anestezi altında spontan solunum varlığında, PaCO_2 artışına yanıt baskılanmıştır ve solunum derinliğinde azalma söz konusudur (7, 74). Spontan soluyan kedilerde, halotan, izofluran ve sevofluran uygulamalarıyla aynı oranda hiperkapni ve asidoz olduğu ve postoperatif 7. günde serum AST ve ALT değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir (112). Shingu ve ark (100), ratlarda hepatotoksisiteyi irdeleyen çalışmalarında, volatil anesteziklerin subanestezik dozlarda bile, hipoksik ventilatör cevabı deprese edebildiğini ve hepatik hipoksiye neden olabileceğini göstermişlerdir.

Hipoksik ortamda anestezi gazların, doku ve hücrelerin enerjilerinin tam karşılanamamasına neden olarak hepatotoksisiteye yol açabildikleri bildirilmektedir (112). Strum ve ark (103) ratlarda, sevofluran ile gerçekleştirdikleri benzer çalışmalarda, % 14 ve % 100 O_2 varlığında sodalaymlı ve sodalaymsız devrelerde akut ve kronik bir karaciğer hasarına rastlamamışlardır. %12 O_2 varlığında ise ratların %86.8' inde karaciğer hasarı tespit edilmiştir. Hepatik hasar oluşumunda hipoksi ve hiperkarbinin yanı sıra, eşzamanlı stres uygulanmasının da tetik faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Anestezi altında hipoksinin karaciğer üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda çelişik sonuçlar alınması dikkat çekici olup, başka faktörlerin varlığının gerekli olduğunu düşündürmektedir. McLain ve ark (70), Ross ve ark (91) ve diğer bazı araştırmacılar (95, 98) düşük O_2 konsantrasyonlarında halotanın hepatotoksik olduğunu çalışmalarıyla göstermişler. Benzer şekilde Russel ve ark (93), Eger ve ark (23), Schieble ve ark (95) düşük O_2 konsantrasyonlarında izofluranın da karaciğerde hasara neden olduğunu bildirmişlerdir. Oysa bu araştırmacıların aksine Shingu ve ark (99) ile Marlyn ve Edmond (67) izofluranın düşük O_2 konsantrasyonunda karaciğerde hasar oluşturmadığını bildirmişlerdir.

Honda ve ark (44) hayvan modelinde oluşan karaciğer hasarının sadece hipoksiden ya da anesteziklerin bazı tam tanımlanmamış aktif metabolitlerinden kaynaklanabileceğini, ancak gerçek faktörün halen aydınlatılamadığını belirtmişlerdir. Kronborg ve ark (58), Otsuka ve ark (81), Hassal ve ark (40) da yaptıkları çalışmalarda, hipoksinin tek başına hepatotoksisiteden sorumlu tutulamayacağını, halotanın normal O₂ konsantrasyonlarında kullanıldığında bile karaciğerde hasara yol açtığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hepatotoksisiteye yol açtığı ileri sürülen başta hipoksi olmak üzere diğer ek faktörlerin ortadan kaldırılmasına özen gösterilmiştir. Bu amaçtan hareket ederek % 100 O₂ , 6 L.dk⁻¹ uygulandığından hipoksi, kan örnekleri elde edilene kadar herhangi bir cerrahi işlem gerçekleştirilmediğinden cerrahi bir stres, desfluran ve sevofluran dışında herhangi bir ilaç kullanılmadığından da ilaçlara bağlı enzim indüksiyonu gibi faktörler ortadan kaldırılmıştır. Besin alımının serbest bırakılması nedeniyle nütrisyon defekti de söz konusu olmamıştır.

Karaciğer fonksiyonları, anestezi sırasında karaciğer kan akımına, hepatositlerdeki hücre içi Ca⁺⁺ konsantrasyonuna, anesteziklerin metabolitlerine ve kullanılan diğer ilaçlara bağlı olarak değişmektedir. Halotan otoregülasyon ve semiresiprokal akımı bozarak hepatik kan akımını basınç bağımlı hale getirir, kan akımı ve oksijenasyon azalmaktadır. Sevofluran ile portal kan akımı azalırken, hepatik arterdeki kan akımının arttığı ve böylece total karaciğer kan akımının korunduğu gösterilmiştir (76, 104). Fujita ve ark (34) hayvanlarda yaptıkları çalışmada sevofluranın hepatik kan akımını izofluran ve halotana göre daha az azalttığını bildirmişlerdir. Frink ve ark (32) tazılarda yaptıkları çalışmada sevofluranın 2 MAK' dan daha düşük konsantrasyonlarda hepatik arteriyel kan akımının, total O₂ sunumunun ve O₂ sunum-harcama oranının korunduğunu göstermişlerdir. Merin ve ark (71) köpeklerde yaptıkları çalışmada desfluran ile hepatik portal kan akımının korunduğunu gözlemişlerdir. Hücre içi Ca⁺⁺ konsantrasyonu izofluran kullanımında halotan ve enflurana göre daha düşük

bulunmasına karşın bu konuda sevofluran ile ilgili çalışmalar sonucunda bir kanıya varmak mümkün olmamıştır (76, 77).

Domuzlarda desfluran ile sistemik ve splanknik dolaşım, oksijen dağılımı ve tüketimi, doku oksijenasyonu ve karaciğer oksijen bağımlı ara metabolizması (hepatik laktat alımı, barsak laktat üretimi, keton üretimi) üzerinde yapılan bir çalışmada total hepatik kan akımı, tüm vücut oksijen dağılımı, karaciğer ve ince barsak oksijen dağılımının tüm konsantrasyonlarda belirgin olarak azaldığı gösterilmiş, sonuçta desfluranın hepatik ve ince barsak metabolik fonksiyonu üzerinde yan etkisi olmadığı, buna karşılık hepatik ve ince barsak oksijen rezervi üzerinde olumsuz etkisi olduğu ileri sürülmüştür (3).

Topal ve ark (107), halotan, izofluran ve sevofluranın AST, ALT ve (gama glutamil transpeptidaz) GGT seviyelerine olan etkilerini araştırdıkları hayvan çalışması sonucunda, postoperatif dönemde enzimlerdeki artışın halotan kullanımı ile daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Alanin amino transferaz ve ALT izofluran sonrası 2 ve 7. günler arasında, sevofluran sonrası ise 7. günde yükseldiğinden, geç dönemdeki bu enzim artışlarının karaciğer yetmezliğine neden olmasa da hasarlı karaciğer hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmacılar oluşan karaciğer hasarından TFA'nın yol açtığı sentrilobüler nekroz ile halotan ve isofluranın kan akımına olumsuz etkisini sorumlu tutmuşlar, sevofluranın karaciğer kan akımı üzerindeki etkisini minimal bulduklarından yorum getirmemişlerdir.

Bu çalışmada amacımız karaciğer kan akımını ölçmek olmamasına karşın, desfluran ve sevofluran uygulanan genç erkek ratlarda karaciğer hasarının kontrol grubuna benzer bulunması nedeniyle, her iki ajanın da direkt olarak karaciğer kan akımında azalma yapmadıklarını, ancak organ fonksiyonları gibi karaciğer kan akımı da yaşla beraber azalmış olan yaşlı popülasyonda karaciğer hasarının desfluran ve sevofluran ile ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Sevofluran ve desfluranın hepatik fonksiyonlara etkisinin araştırıldığı pek çok hayvan çalışması sadece genç erişkin erkeklerde yapılmış ve halotana göre daha az hepatotoksik olduğu belirtilen modern anestezi ajanlarının hepatik enzimleri artırmadığı ya da histokimyasal değişikliğe çok az neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Biz de çalışmayı sadece genç erkek ratlarda yapmış olsaydık desfluran ve sevofluranın kontrol grubuna göre histokimyasal değişikliğe neden olmadığını ve güvenle kullanılabileceğini söyleyebilirdik. Oysa genç dişiler ile yaşlı dişi ve erkek ratlarda bulduğumuz hepatotoksisite lehine olan sonuçlar bu iki ajanı kullanırken, cinsiyet ve yaş bağımlı olarak hepatotoksisiteyi daima aklımızda tutmamız gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Lind ve ark (63) çalışmalarında belirtildiği gibi yaş ve cinsiyet karaciğer toksisitesi için bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. Desfluran ve sevofluran uygulanan genç erkek ratların karaciğerlerinde kontrol grubuna göre belirgin bozulma olmamışken genç dişi ratlarda ve hem erkek hem dişi tüm yaşlı ratlarda kontrol grubuna göre belirgin hasar artışı görülmüştür. Desflurana bağlı olduğu ileri sürülen hepatotoksisitenin görüldüğü son olgu sunumlarından birisi Tung ve ark'na (108) ait olup, olgu 81 yaşında bir kadın hastadır. Martin ve ark (65) da 65 yaşında bir kadın hastada desflurana bağlı hepatit olgusunu bildirmişlerdir. Berghaus ve ark'nın (4) belirttiği olgu ise 37 yaşında obez bir kadın hastada görülen desfluran hepatitidir. Desfluran hepatotoksisitesinin özellikle yaşlı kadın hastalarda görülmüş olması dikkat çekici ve sonuçlarımızı doğrular niteliktedir. Sevofluranın yaşlı olgularda karaciğer fonksiyonlarına etkisi ile ilgili bilgiler ise literatürde yetersizdir (104).

Ancak çalışmamızın bazı limitasyonları olup, bunlardan birincisi gruptaki hayvan sayılarının az olması nedeniyle değerlendirmenin güç olmasıdır. Çalışmanın daha fazla sayıda hayvanla yapılması durumunda istatistiksel anlamlılığın klinik öneminin daha anlamlı olacağını, dolayısıyla bu iki anestezi ajanının hepatik etkileri konusunda daha kesin sonuca

varılacağını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmanın spontan soluyan deneklerde yapılması ve deneklerdeki kardiyovasküler değişiklikleri izleyememe gibi diğer limitasyonlar da bulunmaktadır.

Nadir olarak ortaya çıkan gerçek organ toksisitesi geri dönüşümsüz ve beklenmedik olup, fatal olarak sonuçlanabilir. Bunlar, ilaca akut veya kronik olarak maruz kalınmakla ortaya çıkar. Akut etkilenme, karaciğer ve böbrek yetmezliği, immün depresyon gibi, kronik etkilenme ise teratojen, nörolojik, kemik iliği depresyonu ve hepatik nekroz gibi olaylarla sonuçlanabilir. Anestezik ajanların kullanımı, nasıl toksisite geliştirdikleri ve hangi hastalarda güvenli kullanılabilecekleri bilgisi üzerine kurulmalıdır. Toksik mekanizmaların anlaşılması ileri incelemeler ve hasta güvenliğinin artırılması için gereklidir. Klinisyen deneyimleri ile yeni bilgileri harmanlayarak her hasta için en güvenli ve en efektif ajanı seçebilmelidir.

Sonuç olarak yeni volatil anestezikler olan desfluran ve sevofluran yaşlı ratlarda daha fazla olmak üzere erkek-dişi ve genç dişi ratlarda hafif-orta düzeyde hepatik hasar oluşturmaktadır. Desfluran ve sevofluran uygulamaları genç erkek ratlarda bir değişikliğe neden olmamıştır. Desfluran, sevofluranla kıyaslandığında özellikle yaşlı dişi ratlarda daha fazla hepatik hasar oluşturmuştur. Desfluran hepatotoksitesinin yaşlı dişilerde daha fazla gözlenmesi bu ajanın yaşlı kadın hastalarda daha dikkatli kullanılmasını gerektirmektedir. Ancak her iki ajanın da yarattığı hepatik hasarın hafif-orta derecede olması bu ajanların günlük anestezi pratiğinde halen güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

VI.ÖZET

Bu tez çalışmasında desfluran ve sevofluranın, karaciğer üzerindeki etkileri ile toksik etki üzerinde yaş ve cinsiyet faktörünün öneminin araştırılması amaçlanmıştır. Etik kurul onayı alındıktan sonra 84 adet rat 21 genç erkek, 21 genç dişi, 21 yaşlı dişi ve 21 yaşlı erkek rat olmak üzere önce dört gruba, sonra da her grup kontrol, desfluran ve sevofluran grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Minimum alveolar konsantrasyon (MAK) ratlar için 1 olacak şekilde, desfluran %6 ve sevofluran %2 oranında 6 L.dk⁻¹ % 100 O₂ içinde 2 saat süre ile, 40×40×70 cm boyutlarındaki bir fanus içinde uygulandı. Anestezi sonrası tüm ratlara intraperitoneal 3 mg kg⁻¹ketamin verilip, intraabdominal kan alınarak ötenazi uygulandı. Ratların karaciğer kapsülleri kesilerek % 10' luk formalin solüsyonu içine konulup, histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına teslim edildi. Rutin tespit işlemleri yapılan karaciğerler, parafin bloklara alınıp 5 µ' luk kesitleri yapıldıktan sonra hematoksil-eozin ile boyanıp ışık mikroskobu ile histopatolojik yönden incelendi. Her karaciğer preparatı hidropik dejenerasyon (HD), nükleer polimorfizm (NP), portal nötrofil infiltrasyonu (PNI), portal lenfosit infiltrasyonu (PLİ) ve fokal nekroz (FN) için benzer şekilde hasar kriterleri açısından değerlendirildi ve preparatlara 0 ila 3 arasında hasar puanları verilerek histopatolojik hasarlı olgu sayısı (HHOS), her preparatın aldığı hasar puanları toplanarak toplam hasar skorları (THS) elde edildi ve gruplar için ortalama hasar skorları (OHS) hesaplandı.

Sonuç olarak desfluran ve sevofluranın genç erkek ratlarda bir değişikliğe neden olmadığı, yaşlı ratlarda daha fazla olmak üzere yaşlı erkek-dişi ve genç dişi ratlarda orta- hafif derecede hepatik hasar oluşturduğu saptandı. Desfluran ile sevoflurana kıyasla yaşlı dişi ratlarda daha fazla hepatik hasar olduğu gözlemlendi. Her iki ajana bağlı oluşan hepatik hasarın hafif-orta derecede olması, bu ajanların günlük anestezi pratiğinde güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir.

VII. SUMMARY

The purpose of this study was to determine both the hepatic effects of desflurane and sevoflurane, and the importance of age and gender on toxic effects. Following local research ethics committee approval, 81 rats were first divided into 4 groups: 21 young male rats, 21 young female rats, 21 old male rats and 21 old female rats. Then, each group was further divided into 3 groups: control, desflurane and sevoflurane groups. Maintaining minimum alveolar concentration (MAC) 1 for rats, 6% desflurane and 2% sevoflurane were applied in 6 L of 100% oxygen for 2 hours in a 40×40×70 cm bell glass. At the end of anesthesia, all rats received ketamin 3 mg kg⁻¹ intraperitoneally and euthanasia was applied by taking intraabdominal blood. Hepatic capsules of rats were dissected and put into 10% formaline solution and sent to pathology laboratory for hystopathological examination. After routine fixation, liver tissues were taken into parafine blocks and 5μ sections were stained with hematoxylin and eosin. Hystopathological examination was done by a light microscope. Hydropic degeneration (HD), nuclear polymorfism (NP), portal neutrofil infiltration (PNI), portal lenfosit infiltration (PLI) and focal necrosis (FN) were determined in each prepareate and injury criteria was evaluated. Each prepareate was scored between 0 and 3 and hystopathological injury fact score (HIFS) and total injury score (TIS) were obtained and mean injury score (MIS) for each group was calculated.

In conclusion, desflurane and sevoflurane had no effect on young male rats, but mild-moderate hepatic injury was found in old male-female rats and young female rats, predominantly in old rats. Hepatic injury in old female rats was more with desflurane compared to sevoflurane. As hepatic injury due to these two agents is mild-moderate, we believe that they may be safely administered in every day anesthesia practice.

VIII. KAYNAKLAR

1. Aono J, Ueda W, Mamiya K, Takimoto E, Manabe M: Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology* 87: 1298–300, 1997
2. Armbruster K, Noldge-Schomburg GF, Dressler IM, Fittkau AJ, Haberstroh J, Geiger K: The effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig. *Anesth Analg* 84: 271–7, 1997
3. Artru AA: Renal effects of sevoflurane during conditions of possible increased risk. *J Clin Anesth* 10: 531–8, 1998
4. Berghaus TM, Baron A, Geier A, Lamerz R, Paumgartner G: Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. *Hepatology* 29: 613–4, 1999
5. Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG: Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 72: 659–62, 1990
6. Beumer JH, Schellens JH, Beijnen JH: Hepatotoxicity and metabolism of trabectedin: a literature review. *Pharmacol Res* 51: 391–8, 2005
7. Biebuyck JF, Phill MB, Eger I: New inhaled anaesthetics. *Anesthesiology* 80: 906–14, 1994
8. Byhahn C, Wilke HJ, Westphal K: Occupational exposure to volatile anaesthetics. Epidemiology and approaches to reducing the problem. *CNS Drugs* 15: 197–215, 2001
9. Catania JM, Parrish AR, Gandolfi J: Toxicity of sevoflurane degradation product incubated with rat liver and renal cortical slices. *Drug Chem Toxicol* 24: 347–57, 2001
10. Cengiz M, Baysal Z, Ganidağı S, Sarban S: Yaşlı bir hastada desfluran anestezisi sonrası ciddi hepatotoksisite gelişimi. *Türk Anest Rean Cem Mec* 33: 61–2, 2005

11. Cesur M, Yüksek MŞ, Erdoğan F, Alıcı HA, Doğan N, Uslu S: Halotan izofluran ve sevofluranın tavşan karaciğeri üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 9: 52–8, 2001
12. Cesur M, Yüksek MŞ, Erdoğan F, Alıcı HA, Doğan N, Uslu S: Halotan izofluran ve sevofluranın böbrek üzerine etkilerinin tavşanlarda karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mec* 29: 150–4, 2001
13. Christ DD, Satoh H, Kenna JG, Pohl LR: Potential metabolic basis for enflurane hepatitis and the apparent cross-sensitization between enflurane and halothane. *Drug Metab Dispos* 16: 135–40, 1988
14. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM: Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol. *Paediatr Anaesth* 13: 63–7, 2003
15. Demirel CB, Kösem M, Katı İ, Özbek H, Hüseyinoğlu ÜA, Koçoğlu H: Tekrarlanan halotan izofluran ve sevofluran anestezisinin fare karaciğeri üzerine histopatolojik etkileri. *Anestezi Dergisi* 8: 289–95, 2000
16. Dodds C: General anaesthesia practical recommendations and recent advances. *Drugs* 58: 453–67, 1999
17. Doi M and Ikeda K: Respiratory effect of sevoflurane. *Anesth Analg* 66: 241–4, 1987
18. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M: Cardiovascular responses to sevoflurane (a review). *Anesth Analg* 81: 11-22, 1995
19. Eger EI 2nd and Johnson BH: MAC of I-653 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration. *Anesth Analg* 66: 974–6, 1987
20. Eger EI II, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, Gong D, Sonner J, Weiskoph RB: Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 84: 160–8, 1997

21. Eger EI: The clinical use of desflurane. *Yale J Biol Med* 66: 491–500, 1993
22. Eger EI: New inhalational agents-desflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 40: 3–8, 1993
23. Eger EI, Johnson BH, Ferrell LD: Studies of the toxicity of I-653 halothane and isoflurane in enzyme-induced hypoxic rats. *Anesth Analg* 66: 1227–9, 1987
24. Eger EI II: New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 80: 906–22, 1994
25. Eger EI: Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *Am J Health-Syst Pharm* 61: 3–10, 2004
26. Esener Z: Genel Anestezi. İnhalasyon anesteziikleri. *Klinik Anestezi*. Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004, s; 84–97
27. Esener Z: Karaciğer ve Anestezi. *Klinik Anestezi*. Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004, s; 375–82
28. Fatheree RS and Leighton BL: Acute respiratory distress syndrome after an exothermic Baralyme-sevoflurane reaction. *Anesthesiology* 101: 531–3, 2004
29. Faust TW and Reddy KR: Postoperative jaundice. *Clin Liver Dis* 8: 151–66, 2004
30. Fee JP and Thompson GH: Comparative tolerability profiles of the inhaled anaesthetics. *Drug Saf* 16: 157–70, 1997
31. Fragen RJ and Dunn K: Determination of the MAC of sevoflurane with or without N₂O in elderly and young adults. *Anesthesiology* 81: 361, 1994
32. Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, Conzen PF, Brown BR: The effects of sevoflurane, halothane, enflurane and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 76: 85–90, 1992
33. Frink EJ: The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 81: 46–50, 1995

34. Fujita Y, Kimura K, Hamada H, Takaori M: Comparative effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on the liver with hepatic artery ligation in the beagle. *Anesthesiology* 75: 313–8, 1991
35. Golembiewski J: Considerations in selecting an inhaled anesthetic agent: case studies. *Am J Health-Syst Pharm* 61: 10–17, 2004
36. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger I, Ferrel LD, Kerschmann RL: Toxicity of compound A in rats. *Anesthesiology* 80: 556–73, 1994
37. Green DW, Ashley MC: The choice of inhalation anaesthetic for major abdominal surgery in children with liver disease. *Paediatr Anaesth* 12: 665–73, 2002
38. Green WB: The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth. Analg* 81: 23–6, 1995
39. Haelewyn B, Zhu L, Hanouz JL, Persehaye E, Roussel S, Ducouret P, Gerard JL: Cardioprotective effects of desflurane: effect of timing and duration of administration in rat myocardium. *Br J Anaesth.* 92: 552–7, 2004
40. Hassal E, Israel DM, Gunasekaran T, Steward D: Halothane hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol- Nutr* 11: 553–7, 1990
41. Hirai Y: Effect of isoflurane anesthesia on systemic and hepatic circulation in the dog. *JAMA* 99: 1377–90, 1987
42. Holak EJ, Mei DA, Dunning MB, Gundamraj R, Noseir R, Zhang L, Woehlck HJ: Carbon monoxide production from sevoflurane breakdown: modeling of exposures under clinical conditions. *Anesth Analg* 96: 757–64, 2003
43. Holmes MA, Weiskopf RB, Eger EI, Johnson BH, Rampil IJ: Hepatocellular integrity in swine after prolonged desflurane (I-653) and isoflurane anesthesia: evaluation of plasma alanine aminotransferase activity *Anesth Analg* 71: 249–53, 1990

44. Honda M, Yamada T, Nomura T, Miki Y, Kanda S, Seki A, Sasaki J: Differential histochemical and immunohistochemical changes in rat hepatocytes after isoflurane or sevoflurane exposure. *Acta Med Okayama* 57: 1–12, 2003
45. Howard JP and Thompson GH: Comparative tolerability profiles of the inhaled anaesthetics. *Drug Safety* 16: 157–70, 1997
46. Ide T, Kochi T, Isono S, Mizuguchi T: Diaphragmatic function during sevoflurane anaesthesia in dogs. *Can J Anaesth* 38: 116–20, 1991
47. Inomata S, Watanebe S, Taguchi M, Okada M: End-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar concentration in pediatric patients. *Anesthesiology* 80: 93–6, 1994
48. Keijzer C, Perez RS, De Lange JJ: Carbon monoxide production from five volatile anesthetics in dry soda-lime in a patient model: halothane and sevoflurane do produce carbon monoxide; temperature is a poor predictor of carbon monoxide production *BMC Anesthesiol* 5: 6, 2005
49. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R: Clinical sevoflurane metabolism and disposition: I Sevoflurane and metabolic pharmacokinetics. *Anesthesiology* 82: 1369–78, 1995
50. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, Artru A, Cox K, Karol M: Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology* 82: 1379–88, 1995
51. Kharasch ED: Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anesthesiol Belg* 47: 7–14, 1996
52. Kharasch ED, Frink EJ, Zager R, Zager R, Bowdle TA, Artru A, Nohami WM: Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane: effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology* 86: 1238–53, 1997

53. Kharasch ED and Thummel KE: Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 79: 795–807, 1993
54. Kharasch ED, Hankins D, Mautz D, Thummel KE: Identification of the enzyme responsible for oxidative halothane metabolism: implications for prevention of halothane hepatitis. *Lancet* 347: 1367-71, 1996
55. Kenna JG and Jones RM: The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 81: 51–66, 1995
56. Kobayashi S, Bito H, Morita K, Katoh T, Sato S: Amsorb Plus and Dragorsorb Free, two new-generation carbon dioxide absorbents that produce a low compound A concentration while providing sufficient CO₂ absorption capacity in simulated sevoflurane anesthesia. *J Anesth* 18: 277–81, 2004
57. Koblin DD: Characteristics and implications of desflurane metabolism and toxicity. *Anesth Analg* 75: 10–6.21, 1992
58. Kronborg IJ, Evans DT, Mackay IR, Bhathal PS: Chronic hepatitis after successive halothane anesthesia. *Digestion* 27: 123–8 , 1989
59. Kumar GP, Bhat VJ, Sowdi V: Fulminant hepatic failure following halothane anaesthesia. *J Clin Forensic Med* 12: 271–3, 2005
60. Laster M, Roth P, Eger EI II: Fires from the interaction of anesthetics with desiccated absorbent. *Anesth Analg* 99: 769–74, 2004
61. Lerman J: Inhalational anesthetics. *Paediatr Anaesth* 14: 380–3, 2004
62. Li AP: A review of the common properties of drugs with idiosyncratic hepatotoxicity and the "multiple determinant hypothesis" for the manifestation of idiosyncratic drug toxicity. *Chem Biol Interact* 142: 7-23, 2002

63. Lind RC, Gandolfi AJ, Hall PD: Age and gender influence halothane-associated hepatotoxicity in strain 13 guinea pigs. *Anesthesiology* 71: 878–84, 1989
64. Malan TP: Sevoflurane and renal function. *Anesth. Analg* 81: 39–45, 1995
65. Martin JL, Plevak D J, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humphreys CE, Derfus G, Pohl LR: Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 83: 1125–9, 1995
66. Martin JL, Keegan MT, Vasdev GM, Nyberg SL, Bourdi M, Pohl LR, Plevdak DJ: Fatal hepatitis associated with isoflurane exposure and CYP2A6 autoantibodies. *Anesthesiology* 95: 551–3, 2001
67. Marlyn H and Edmond BJ: Hepatic injury following halothane enflurane and isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 56: 14–7, 1982.
68. Mazze RI, Woodruff RE, Heerdt ME: Isoniazide-induced enflurane, desfluorination in humans. *Anesthesiology* 57: 5–12, 1982
69. Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, Delgado-Herrera L, Mayer DB: The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth Analg* 90: 683–8, 2000
70. McLain GE, Sipes G, Brown BR: An animal model of halothane hepatotoxicity: roles of enzyme induction and hypoxia. *Anesthesiology* 51: 321–6, 1979
71. Merin RG, Bernard JM, Doursout MF, Cohen M, Chelly JE: Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 74: 568–74, 1991
72. Miller RD. Metabolism and Toxicity of Inhaled Anesthetics. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 5th ed Elsevier Churchill Livingstone. 2000, s. 147–73

73. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: Clinical Pharmacology. Inhalational Anesthetics. In: Clinical Anesthesiology. 3rd ed. McGraw-Hill Companies. 2002, s; 127–46
74. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: Hepatic Physiology and Anesthesia In: Clinical Anesthesiology. 3rd ed. McGraw-Hill Companies. 2002, s; 708–22
75. Nishi M, Nakagawa H, Komatsu R, Natsuyama T, Tanaka Y: Neuromuscular effects of sevoflurane in a patient with Myasthenia Gravis. *J Anesth* 7: 237–9, 1993
76. Nishiyama T and Yokoyama T: Liver and renal function after repeated sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 45: 789-93, 1998
77. Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K: Liver function after sevoflurane or isoflurane anaesthesia in neurosurgical patients. *Can J Anesth* 45: 753–56, 1998
78. Njoki DB, Shrestha S, Soloway R, Duray PR, Tsokos M, Abu-asab MS, Pohl LR, West AB: Subcellular localization of trifluoroacetylated liver proteins in association with hepatitis following isoflurane. *Anesthesiology* 96: 757–61, 2002
79. O’Keeffe NJ and Healy TE: The role of new anesthetic agents. *Pharmacol Ther* 84: 233–7, 1999
80. Otedo AE: Halothane induced hepatitis: case report. *East Afr Med J* 81: 538–9, 2004
81. Otsuka S, Yamamoto M, Kasuya S, Ohtomo H, Yamamoto Y, Yoshida TO, Akaza T: HLA antigens in patients with unexplained hepatitis following halothane anesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 29: 497–501, 1985
82. Palmer SN, Giesecke NM, Body SC, Shernan SK, Fox AA, Collard CD: Pharmacogenetics of anesthetic and analgesic agents. *Anesthesiology* 102: 663–71, 2005

83. Patel SS and Goa KL: Desflurane: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs* 50: 742–67, 1995
84. Payne AK, Morgan SE, Gondolfi AJ, Brendel K: Biotransformation of sevoflurane by rat neonate liver slices. *Drug Met Dispos* 23: 497–500, 1995
85. Peter CC, Shyh-Ching C, Jau-Min L, Li AH, Wong CH: Reproducible hepatic dysfunction following separate anesthesia with sevoflurane and desflurane. *Chang Gung Med J* 26: 357–62, 2003
86. Pihlainen K, Ojanpera I: Analytical toxicology of fluorinated inhalation anaesthetics. *Forensic Sci Int* 97: 117–33, 1998
87. Pohl LR, Satoh H, Christ DD, Kenna JG: The immunologic and metabolic basis of drug hypersensitivities. *Annu Rev Pharmacol* 28: 367–88, 1988
88. Preckel B and Bolten J: Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 19: 331–48, 2005
89. Ray DC, Bomont R, Mizushima A, Kugimiya T, Forbes HA, Beckett GJ: Effects of sevoflurane anaesthesia on plasma concentrations of glutathione S-transferase. *Br J Anaesth* 77: 404–7, 1996
90. Reich A, Everding AS, Bulla M, Olaf Anselm Brinkmann OA, Van Aken H: . Hepatitis after sevoflurane exposure in an infant suffering from primary hyperoxaluria type 1. *Anesth Analg* 99: 370 –2, 2004
91. Ross WT, Daggy BP, Cardell BP: Hepatic necrosis caused by halothane and hypoxia in phenobarbital-treated rats. *Anesthesiology* 51: 327–33, 1979
92. Röhn KD, Suttner SW, Boldt J, Schöllhorn TAH, Piper SN: Insignificant effect of desflurane-fentanyl-thiopental on hepatocellular integrity-a comparison with total intravenous anaesthesia using propofol-remifentanyl. *Eur J Anesth* 22: 209–14, 2005

93. Russel A, Van Dyke RA: Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halothane enflurane or isoflurane. *Anesth Analg* 61: 812–9, 1982
94. Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH: The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 68: 548–51, 1988
95. Schieble TM, Costa AK, Heffel DF, Trudell JR: Comparative toxicity of halothane isoflurane hypoxia and phenobarbital induction in monolayer cultures of rat hepatocytes. *Anesthesiology* 68: 485–94, 1988
96. Sear JW: Implication of aging on anesthetic drugs. *Curr Opin Anaesthesiol* 16: 373–8, 2003
97. Sevorane ürün monografisi. Logos yayıncılık 1996, s; 3
98. Shingu K, Eger EI, Johnson BH: Hypoxia may be more important than reductive metabolism in halothane-induced hepatic injury. *Anesth Analg* 6: 824–7, 1982
99. Shingu K, Eger EI, Johnson BH, Van Dyke RA, Lurz FW, Cheng A: Effect of oxygen concentration, hyperthermia, and choice of vendor on anesthetic-induced hepatic injury in rats. *Anesth Analg* 62: 146-50, 1983
100. Shingu K, Eger II, Johnston B: Hepatic injury by anaesthetic agent rats. *Anesth Analg* 62: 140-5, 1983
101. Smith I, Nathanson M, White PF: Sevoflurane- a long awaited volatile anesthetic. *Br J Anaesth* 76: 435–45, 1996
102. Speedy H: Halothane hepatitis: a case report. *Br J Anaesth* 64: 358–62, 1990
103. Strum DP, Johnson BP, Eger EI 2nd: Stability of sevoflurane in soda lime. *Anesthesiology* 67: 779–81, 1987

104. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Ingo H Bernhard K, Swen PN: Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 91: 206–12, 2000
105. Takahashi H, Murata K, Ikeda K: Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs. *Br J Anesth* 71: 551–5, 1993
106. Tiainen P, Lindgren L, Rosenberg PH: Changes in hepatocellular integrity during and after desflurane or isoflurane anaesthesia in patients undergoing breast surgery. *Br J Anaesth* 80: 87–9, 1998
107. Topal A, Gül N, İlçöl Y, Görgül S: Hepatic effects of halothane, isoflurane or sevoflurane anaesthesia in dogs. *J Vet Med* 50: 530–3, 2003
108. Tung D, Yoshida EM, Wang CS, Steinbrecher UP: Severe desflurane hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient. *Can J Anaesth* 52: 133–6, 2005
109. Uslu S, Yakıt R, Yüksek MŞ: Halotan ve izofluranın karaciğer üzerine etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mec* 23: 325–8, 1995
110. Ünal M, Reisli R, Tuncer S, Erol A, Avunduk M, Ökesli S: Tekrarlayan sevofluran anestezişinin yavru rat karaciğeri üzerine etkileri: Sodalaymın rolü. *Türk Anest Rean Cem Mec* 31: 14–20, 2003
111. Yoshikawa D, Kuroda M, Tsukagoshi H, Takahashi K, Saito S, Nishikawa K, Goto F: The effects of volatile anesthetics on nonadrenergic, noncholinergic depressor responses in rats. *Anesth Analg* 96: 125–31, 2003
112. Yoshiokaki H, Hisahiro K, Katsuaki T, Shiego O: Comparison of sevoflurane isoflurane and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats. *Vet Surg* 25: 234–45, 1996
113. Young CJ and Apfelbaum JL: Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth* 7: 564–77, 1995

114. Youngho J and Insoo K: Severe hepatotoxicity after sevoflurane anesthesia in a child with mild renal dysfunction. *Paediatr Anaesth* 15: 1140–4, 2005
115. Yurino M and Kimura H: Vital capacity rapid inhalation technique, comparison of sevoflurane and halothane. *Can J Anesth* 40: 440–3, 1993



T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı

22.06.2005

SAYI : B.30.2.GÜN.0.EU.00.00/ 76 - 8586
KONU :

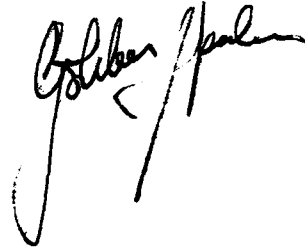
Sayın

Doç.Dr.Zerrin ÖZKÖSE
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

"Ratlarda desfluran ve sevofluran anestezi uygulamalarının karaciğer dokusu üzerine etkileri'nin yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması" adlı araştırma öneriniz Üniversitemiz Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve sözkonusu çalışmanın Erciyes Üniversitesi'nde yapılmasından dolayı Etik Kurul Raporunda aynı Üniversite'den alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanı

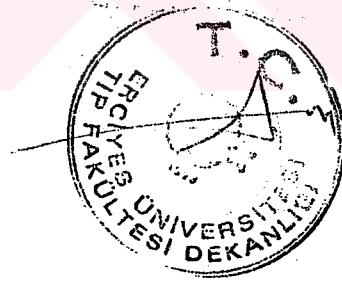


ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No.	Özü
04.10.2005	10	05/417	

Karar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Zerrin Özköse'nin "Ratlarda desfluran ve sevofluran anestezi uygulamalarının karaciğer dokusu üzerine etkilerinin; yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması." adlı araştırması incelenerek, çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve dekanlık makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verildi.



Bahri YANCAR
Fakülte Şefi

Prof. Dr. Tahir E. PATIROĞLU

Prof. Dr. Yakın TEKOL

Prof. Dr. Yücel ARITAŞ

Prof. Dr. Ümit UKŞAL

Prof. Dr. Selim KURTOĞLU

Prof. Dr. Kader KÖSE

Yard.Doç.Dr. Berrin GÖĞÜSTEN

(Cizirli.)

Av. Z.Yasemin PAZAR y. Zübeyde ÇELEBİ