

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**LAPAROTOMİ UYGULANACAK HASTALARIN İZOFLURAN
ANESTEZİSİNDE KULLANILAN N-ASETİLSİSTEİNİN KARACİĞER
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Serbülent Gökhan BEYAZ

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2007**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

LAPAROTOMİ UYGULANACAK HASTALARIN İZOFLURAN
ANESTEZİSİNDE KULLANILAN N-ASETİLSİSTEİNİN KARACİĞER
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Serbülent Gökhan BEYAZ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
PROF. DR. BİRGÜL YELKEN

ESKİŞEHİR
2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Serbülent Gökhan BEYAZ' a ait “ Laparotomi Uygulanacak Hastaların İzofluran Anestezisinde Kullanılan N-Asetilsisteinin Karaciğer Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması” adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:01.06.2007

Jüri Başkanı	Prof.Dr.Belkıs TANRIVERDİ Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof.Dr.Cemil SABUNCU Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof.Dr.Birgöl YELKEN Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu’nun 07.06.2007 tarih ve 23/20 Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Erol GÖKTÜRK
Dekan

ÖZET

Beyaz G. Laparotomi Uygulanacak Hastaların İzofluran Anestezisinde Kullanılan N-Asetilsisteinin Karaciğer Fonksiyonları Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007. İzofluran anestezisinde, NAC'nin karaciğer fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendirmek için perioperatif alınan venöz kan örneklerinde çalışılan biyokimyasal ve oksidatif stres parametrelerinin sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık. ASA I-II grubuna ait jinekolojik laparotomi geçirecek toplam 41 olgu rastgele 2 gruba ayrıldı. Grup P (n=21) deki hastalara operasyondan önce plasebo olarak 30 dakika süresince %0.9 NaCl sıvı infüzyonu, Grup N (n=20) deki hasta grubuna ise 150 mg/kg 30 dakika içerisinde i.v. N-asetilsistein verildi. Grup P de operasyon süresince salin infüzyonu, Grup N'ye ise 12,5 mg/kg/h N-asetilsistein i.v. olarak verildi. SAB'nın 80 mmHg altında olması hipotansiyon olarak değerlendirildi. Anestezi idamesi % 0,5-3 konsantrasyonda izofluran, %50 N2O:O2 içinde taze gaz akımı 6 L/dk olacak şekilde verildi. Preoperatif, postoperatif 1 saat sonra ve postoperatif 24. saatte venöz kanda AST, ALT, LDH, GGT, Protrombin zamanı, PTT, INR, GSH ve MDA ana değişkenler olarak takip edildi. Perioperatif dönemde gelişen yan etkiler de kaydedildi. Tüm hastalarda sistolik, distolik, ortalama arter basınçları, kalp atım hızı ve SpO2 ölçümleri kaydedildi. Postoperatif 24. saatte AST, ALT, LDH, GGT, GSH ve MDA değerlerinde azalma görüldü. Postoperatif 24. saatte PT, PTT ve INR'de istatistiksel olarak anlamlı bir artma saptandı. Grup P'de SAB, OAB, DAB ve KAH' da induksiyon sonrası değerler kontrol değerine göre azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup N'de induksiyon ile beraber 11 hastada OAB 80 mmHg' nın altına düşmüş olup Efedrin HCl ile müdahale edildi. Yan etkiler arasında 9 vakada da yüzde kızarıklık gözlemlendi. Sonuç olarak jinekolojik laparotomi uygulanan hastaların izofluran anestezisinde verilen N-asetilsistein antioksidan özelliği olduğunu bunu da glutatyon düzeyini artırarak yaptığını fakat karaciğer fonksiyonlarını değiştirmediğini ve bu nedenle N-asetilsisteinin halojenli anestetik kullanılan olgularda karaciğerde etkinliğini araştıracak daha uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: N-asetilsistein, İzofluran, Karaciğer Fonksiyon Testleri

ABSTRACT

Beyaz G. investigation of the effect of N-acetylcysteine used in used in of isoflurane anesthesia of laparotomy patients on hepatic functions. Eskisehir Osmangazi University, Department of Anaesthesiology and Reanimation, medical speciality thesis, Eskisehir 2007. We aimed to compare the results of biochemical and oxidative stress parameters worked on venous blood samples taken perioperatively in orders to evaluate the effects of NAC on hepatic functions in isoflurane anesthesia. Total 41 patients of ASA I-II undergoing gynecological laparotomy were randomized in to 2 groups. Patients in Group P (n=21) received preoperatively as placebo %0,9 NaCl fluid infusion thirty minutes, patients Group N (n=20) received i.v. N-acetylcysteine 150 mg/kg in thirty minutes. During the operation Group P received saline infusion, Group N received 12,5 mg/g/h i.v. NAC. SAP under 80 mmHg was evaluated as hypotension. Anesthesia was maintained with %0,5–3 isoflurane concentration, %50 N₂O:O₂ in 6 L/min fresh gas mixture. Preoperatively, postoperative 1 hour and postoperative 24 hour venous blood samples were taken and AST, ALT, LDH, GGT, Protrombin time, PTT, INR, GSH, MDA values were recorded as main variables. Perioperative side effects were also recorded. In all patients systolic, diastolic, mean arterial pressures, heart rate, SpO₂ values were recorded. At postoperative 24 th hour AST, ALT, LDH, GGT, GSH and MDA values were seen to be decreased. At postoperative 24 ht hour PT, PTT, INR values were increased at statistically significant values. In Group P the decrease of post induction values of SAP, MAP, MAP, HR compared to control values statistically significant. In Group N, after the induction in 11 patients MAP decreased under 80 mmHg and efedrin HCl was administered. Among the side effects, flushing was seen in 9 patients. As a result, in isoflurane anesthesia of patients undergoing gynecological laparotomy, NAC has antioxidant properties which is provided by increasing the level of glutathion but not altering the hepatic functions. Therefore, in halogenated anesthesia cases, long-term studies are needed to research the effective ness of NAC on hepatic functions.

Key words: N-acetylcysteine, isoflurane, hepatic functions tests

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1- GİRİŞ ve AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1 Anatomi	3
2.2 Karaciğerin Vasküler Fonksiyonları	4
2.3 Karaciğer Fonksiyon Testleri	5
2.3.1. Transaminazlar	5
2.3.2. Laktat dehidrogenaz	6
2.3.3. Protrombin Zamanı	6
2.3.4. Gama Glutamil Transpeptidaz	6
2.4 İzofluran	7
2.4.1. İzofluranın Sistemler Üzerindeki Etkisi	7
2.4.1.1. Kardiyovasküler sistem	7
2.4.1.2. Solunum sistemine etkisi	8
2.4.1.3. Karaciğer üzerine etkisi	8
2.4.1.4. Renal sistem üzerine etkisi	8
2.4.1.5. Santral sinir sistemine etkisi	9
2.5 Halojenli Anesteziklerin Karaciğer Fonksiyonlarına Etkisi	9
2.5.1. Halojenli Anesteziklerin Metabolizması	9
2.5.2. Toksisitenin Organ Üzerindeki Spesifik Bulguları	10
2.5.3. Hepatotoksisite	10
2.5.4. Bağışıklık Aracılıklı Hepatit	11
2.6 Predispozan Faktörler	11
2.7 N-Asetilsistein (NAC)	12
2.8 Oksidatif stres ve glutatyon sistemi	13

3- GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Tam Kan Redükte Glutasyon Düzeyinin Ölçülmesi	18
3.2. Plazma Malondialdehit Düzeylerinin Ölçümü	18
3.3. İstatistiksel değerlendirme	18
4- BULGULAR	20
5- TARTIŞMA	31
6- SONUÇ	36
KAYNAKLAR	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

NAC	N-asetilsistein
TFA	Trifloroasetik asit
SAB	Sistolik Arter Basıncı
OAB	Ortalama Arter Basıncı
KAH	Kalp atım hızı
DAB	Diastolik Arter Basıncı
SpO ₂	Periferik Oksijen Satürasyonu
ark.	Arkadaşları
MAC	Minimal alveoler konsantrasyon
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
LDH	Laktat dehidrogenaz
GGT	Gama glutamil transpeptidaz
PT	Protrombin zamanı
PTT	Parsiyel tromboplastin zamanı
INR	Uluslar arası normalizasyon oranı
GSH	Redükte Glutatyon
GSSG	Okside Glutatyon
ROS	Serbest oksijen radikalleri
MDA	Malon di aldehit
CMRO ₂	Serebral oksijen tüketim hızı
Cmax	İlacın maksimum plazma konsantrasyonu

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Karaciğer Lobülü	3
4.1. Grupların AST Değerlerinin Karşılaştırılması	20
4.2. Grupların ALT Değerlerinin Karşılaştırılması	21
4.3. Grupların GGT Değerlerinin Karşılaştırılması	21
4.4. Grupların LDH Değerlerinin Karşılaştırılması	22
4.5. Grupların PT Değerlerinin Karşılaştırılması	23
4.6. Grupların PTT Değerlerinin Karşılaştırılması	24
4.7. Grupların INR Değerlerinin Karşılaştırılması	24
4.8. Grupların GSH Değerlerinin Karşılaştırılması	25
4.9. Grupların MDA Değerlerinin Karşılaştırılması	26
4.10. Grupların İntraoperatif SAB Ortalamaları ve Karşılaştırılması	26
4.11. Grupların İntraoperatif OAB Ortalamaları ve Karşılaştırılması	27
4.12. Grupların İntraoperatif DAB Ortalamaları ve Karşılaştırılması	28
4.13. Grupların İntraoperatif KAH Ortalamaları ve Karşılaştırılması	28
4.14. Grupların İntraoperatif SPO2 Ortalamaları ve Karşılaştırılması	29

TABLÖLAR

	Sayfa
4.1. Yan etkiler	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Volatil anestezipler kullanıma girdikleri günden beri pek çok organ ve sistem toksisitesi ile birlikte gündeme gelmişlerdir (1). Bu anestezi maddelerin metabolize oldukları yer olan karaciğer üzerinde oluşturdukları toksik etkiler, yaşamı tehdit eden boyutlara ulaşabildiği için, ayrı bir öneme sahiptir. Volatil anesteziplere bağlı geliştiği bilinen ilk hepatotoksikite yaklaşık 80 yıl önce kloroform için bildirilmiş (2) ve bu anestezi maddenin toksik etkileri yüzünden klinik kullanımına son verilmiştir (3). Tıbbın diğer dallarında olduğu gibi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda da özellikle gelişen bilim ve tekniğin yardımıyla büyük ilerlemeler olmasına karşın, ideal anestezi ajan arayışı hala devam etmektedir. 1956 yılında halotanın klinik uygulamaya çıkmasından kısa bir süre sonra şiddet derecesi hafif bilirubin yüksekliğinden, ölümcül fulminan hepatik nekroza kadar değişen postoperatif hepatit raporları sunulmuştur (4). Araştırmalar çok az metabolize olan (%0,17) ve daha güvenli olduğu kabul edilen izofluranı 1971' de klinik kullanıma sunmuştur (5). Halotan kadar şiddetli olmasa da izoflurana bağlı gelişen hepatit olguları da bildirilmiştir (6,7).

İnhalasyon anesteziplerinin toksisite konusundaki genel kanı, bu ajanların kendilerinin toksik olmayıp, metabolizmaları sonucu ortaya çıkan ara ürünlerin veya son parçalanma ürünlerinin toksik olabileceği yönündedir (8).

Anesteziplerin toksisite biyodegradasyonlarına bağlanmaktadır. Biyodegradasyon; lipid peroksidasyonu, glutatyon gibi antioksidanların tükenmesine hücresel yapıyı tamamen değiştiren kovalent yapışması gibi yollarla organizmada hasar oluşturabilmektedir (9).

İzofluran, enfluran izomeri bir halojenli eterdir. Fiziksel özellikleri enfluran benzer. Kanda nispeten insolübl olduğundan anestezi indüksiyonu çok daha hızlıdır. Vücuda giren izofluranın sadece %0,2 si karaciğerde metabolize edilir. Metabolitleri olan florür ve trifloroasetik asit (TFA), böbrek toksisitesi yapmayacak kadar düşük miktarlardadır (9).

TFA halotan ile ilişkili hepatotoksitenin ana nedeni olarak gösterilen ve diğer halojenli anestezi ajanlara çapraz duyarlılığı olan reaktif bir metabolittir. "Hapten" gibi davranarak hepatosit proteinlerine tutunur, burada antijen türlerini oluşturur ve bu antijenler ev sahibi antikorlar tarafından saldırıya uğrar (10).

Teorik olarak bu haptenin oluşumunu azaltmalı, böylece bu ajanlara karşı immun yanıt oluşumunu azaltmalı veya engellemelidir. Daha önce halotana karşı duyarlanmış hastalarda izofluran ve desfluran anestezisi sonrası postoperatif hepatit vakaları varlığı nedeniyle, TFA metabolitine sahip ajanlar arasında çapraz reaksiyon potansiyel bir sorundur (11).

N-asetilsistein antioksidan olarak ve yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca parasetamol intoksikasyonu, mukolitik etkisi ile de kronik obstrüktif akciğer hastalığında, inflamatuvar eklem hastalıklarının ve HIV ekspresyonunun önlenmesi ve erişkinin sıkıntılı solunum sendromunun tedavisinde kullanılmaktadır (12, 13, 14, 15).

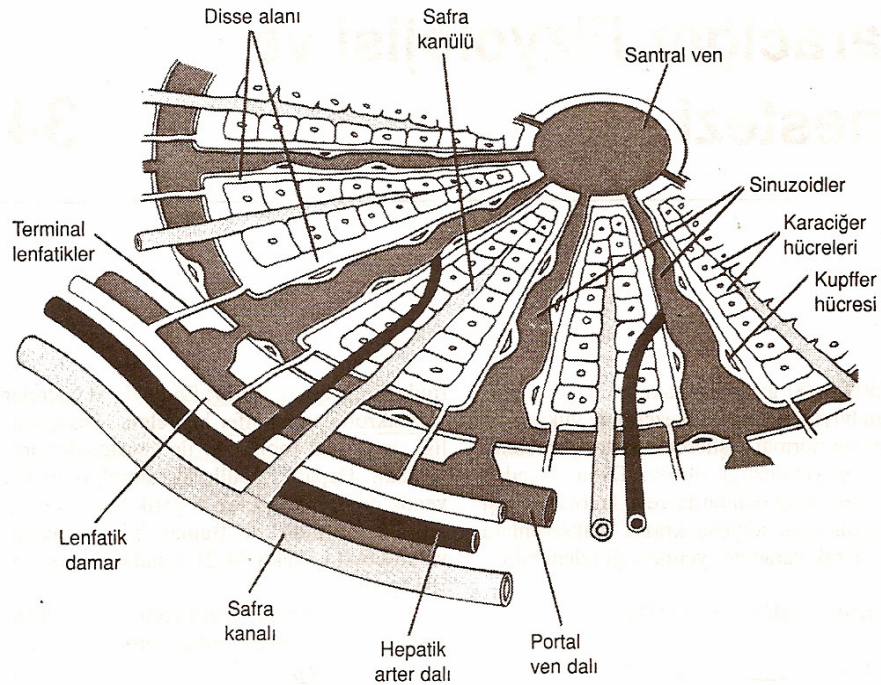
Çalışmamızın amacı yaygın olarak kullanılan inhalasyon anesteziklerinden biri olan izofluranın, karaciğer fonksiyonları izlenerek N-asetilsisteinin (NAC) antioksidan özelliğinden yararlanılarak karaciğer üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Karaciğer falsiform ligament ile anatomik olarak sağ ve sol loplara ayrılır. Daha büyük olan sağ lobun arka alt yüzeyinde iki küçük ek lobu (Caudate ve Quadrate) vardır (16).

Karaciğerin lobül denilen ve sayıları 50000–100000 arasında değişen anatomik ünitesi vardır. Her lobül merkezindeki (sentrilobüler) venin etrafında silindirik olarak sıralanmış hepatositlerden oluşur. Lobülün çevresinde de 4–5 portal yol yer almıştır. Portal yollarda hepatik arterioller, portal venüller, safra kanalcıkları, lenfatikler ve sinirler vardır. Lobülden farklı olarak asinus denilen fonksiyonel karaciğer üniteleri ortadaki portal yol ve periferindeki sentrilobüler venleri ile tanımlanır (Şekil 2.1.). Portal yola yakın olan hücreler (1. bölge) iyi oksijenlenir. Sentrilobüler vene yakın olan (3. bölge) ise en az oksijen alan ve zararlı etkenlere en duyarlı olan bölgedir (16).



Şekil 2.1. Karaciğer lobülü

Karaciğer arteriollerinden ve portal venüllerden gelen kan, hücre tabakalarının aralarında yerleşmiş, kapiller fonksiyonu olan sinüsoidal kanallardan geçer. Karaciğer sinüsoidlerinde iki tip hücre vardır: Endotelial hücreler ve makrofajlar (kupffer hücreleri). Disse aralığı sinüsoidal kapiller ile hepatositler arasındadır. Hepatik lobüllerin santral veninden venöz drenaj birleşerek hepatik

venleri (sağ, orta ve sol) oluşturur. Bunlar da alt vena cava'ya boşalır. Caudat lobun venleri ayrıdır. Safra kanalcıkları, her plağın içinde hepatositlerin aralarından doğar, birleşerek safra kanallarını oluşturur. Lenf sisteminin de orijini aynıdır ve disse aralığı ile doğrudan bağlantılıdır (16).

Karaciğere T6-T11'den sempatik sinirler, sağ ve sol vagustan parasempatikler gelir. Ayrıca sağ N. Phrenicus'dan da innerve olur. Bazı otonom lifler ise ilk sinapslarını çölyak pleksusta yaparak splanknik sinirler yoluyla karaciğere ulaşırlar. Vagal dalları hepatik pleksusu oluşturur. Duyusal afferentlerin çoğu sempatiklerle seyrederek (16).

2.2 Karaciğerin Vasküler Fonksiyonları

Portal venden bir dakikada karaciğer sinüsoidlerine 1100 ml kan akar. Buna hepatik arterden gelen 350 ml kan daha katılınca, karaciğere dakikada ortalama 1450 ml kan gelmektedir (14). Hepatik arter karaciğerin oksijen gereksiniminin % 50-55' ini sağlar (16, 17,18)

Karaciğerden vena cavaya dökülen hepatik venedeki basınç 0 mmHg, karaciğere gelen portal venede ise 9 mmHg' dir. Bu durum karaciğer sinüsoidlerinde kan akımına direncin düşük olduğunu gösterir. Ancak çeşitli patolojik koşullarda bu direnç belirgin şekilde artar, portal venöz basıncın bazen 20-30 mmHg' ya kadar çıktığı görülür (18).

Hepatik damar direncini artıran en yaygın neden karaciğer sirozudur. Bu durumda karaciğerde vasküler kanallar çoğu sinüsoidlerdeki fibrotik kalsifikasyonla daralır veya haraplanır (18).

Karaciğerdeki venöz akışta basıncın artması kanın karaciğer sinüsoidlerinde birikimine, böylece tüm karaciğerin aşikâr şişmesine yol açar. Karaciğer hepatik venöz basıncındaki 4-8 mmHg' lik bir artışla 200-400 ml kanı depolar. Bu nedenle karaciğer başlıca kan rezervuarlarından birini oluşturmaktadır. Ters bir durumda hemoraji sonucu dolaşım sisteminden büyük miktarda kan kaybolursa, karaciğer sinüsoidlerindeki normal kanın bölümü dolaşıma karışarak kan kaybını telafi eder (18).

Karaciğer sinüsoidlerinin iç yüzlerinde kan akımına doğru uzanan pek çok kupffer hücresi vardır. Bu hücreler çok yüksek fagositik aktivite göstererek portal venöz kandaki bakterilerin %99' unu karaciğer sinüsoidlerinden ayrılmadan tutarlar. Çünkü barsaklardan gelen portal kanda daima önemli miktarda kolon basili

bulunmaktadır (18). Bunun yanında hücre kalıntılarını, virüsleri, proteinleri, partikülleri ve endotoksinleri temizlerler (16). Bu nedenle kupffer hücresi filtrasyon sisteminin önemini anlamak kolaydır. Sinüsoidlerde bulunan kupffer hücrelerinin sayısı kandaki parçacıklar ya da öteki harabiyet ürünleri çoğaldığı zaman hemen artar (18).

2.3. Karaciğer Fonksiyon Testleri

Perioperatif değerlendirmede karaciğer fonksiyon testlerinin önemli bir yeri vardır. Asemptomatik hastalardaki karaciğer fonksiyon testleri anormal olabilir; bunun yanında bilinen karaciğer hastalığı olan hastalarda normal sonuçlar da bulunabilir (20).

2.3.1.Transaminazlar

Hepatosellüler hasarda AST ve ALT' nin serumdaki seviyeleri yükselir. Bu enzimler glukoneogenezde rol alır. Burada bir amin grubu AST ve ALT yoluyla α -ketoglutarata transfer olur ve glutamat ile ya okzaloasetat ya da pirüvat ortaya çıkar. AST izoenzimleri hem sitoplazmada hem de mitokondride bulunur. ALT ise yalnızca sitoplazmik enzimdir ve genellikle karaciğerden salınır. AST ise karaciğer dışında kalp, iskeler kası, beyin, böbrek, pankreas, kan ve yağ dokusundan da salınabilir (17)

Aminotransferazlardaki küçük artışlar (<250 İU/L) hepatosellüler hasara sebep olabilecek herhangi bir patolojik süreçten kaynaklanabilir. Örnekler içerisinde hepatik yağlanma, alkol ve ilaç ile indüklenmiş karaciğer hastalığı, kronik viral hepatit, siroz, hemakromatozis, geçirilmiş jejunoileal bypass, kolestaz ve neoplazmlar yer alır. Orta derecede yükselmiş aminotransferazlar (250-1000 İU/L) hepatosellüler nekrozdan kaynaklanan bozukluklara bağlı olabilir. En sık sebepler arasında akut viral hepatit, ilaç ile indüklenmiş hepatit ve kronik hepatitin alevlenmeleri (alkolik hepatit) yer alır. AST ve ALT'nin ileri derecede yükselmeleri (>1000İU/L) sıklıkla alkolik karaciğer hastalığı veya otoimmün hepatit üzerine binen viral ya da ilaç ile indüklenmiş karaciğer hasarını yansıtır. Aşırı yükselmeler (>2000 İU/) masif hepatik nekrozu gösterir. Genellikle ilaçlardan (asetoaminofen, halotan hepatiti), toksinler, iskemik hepatit ('şok karaciğeri') veya akut viral hepatit ve nadiren akut bilier tıkanıklık otoimmün hepatitten kaynaklanabilir.

2.3.2.Laktat Dehidrogenaz

LDH'ın artmış serum düzeyi akut ya da kronik karaciğer hasarını yansıtabilir. LDH'ın masif yükselmesi iskemik hepatiti (şok karaciğeri) ya da akut karaciğer hasarıyla ilişkili masif hemolizi gösterir. LDH ve ALP deki istikrarlı yükselmeler karaciğerin malign infiltrasyonu ile uyumludur. Ancak LDH'daki büyük artışlar karaciğer hastalığı olmayan çeşitli bozukluklarda görülebilir. Bu bozukluklar içerisinde hemoliz, renal enfarktüs, akut inme, myokard hasarı ve iskelet kas hasarı vardır. Böylece LDH aminotransferazların vermiş olduğu bilgiden daha fazla bilgiyi nadiren verebilir ve karaciğer hastalığı için kullanışlı bir tanısal test değildir (17).

2.3.3.Protrombin Zamanı

Karaciğer kaynaklı koagülasyon faktörlerinin kısa yarı ömürlüleri vardır (faktör VII 4 saatten, fibrinojen 4 güne kadar değişebilen yarı ömür). Bu yüzden karaciğer yetmezliğe girdiği andan hemen sonra konsantrasyonları düşmeye başlar. Böylece protrombin zamanı (PT) veya uluslar arası normalizasyon oranının (INR) hızla bozulan işlevlerini saptamak için yararlı olabilir. Protrombin zamanı normalde 11–14 saniyedir. PT (kontrolden) 3–4 saniyeden fazla uzarsa önemlidir. Bu uluslar arası normalizasyon oranının (INR) 1,5'undan fazlasını yansıtır. Her ne kadar uzamış INR birçok hepatik koagülanların azalmasından kaynaklanabilirse de, genellikle faktör 7a'nın eksikliğini yansıtır. Bu en hızlı azalan koagülasyon faktörüdür. INR hepatotoksin ile indüklenen karaciğer yetmezliği ve ağır karaciğer hastalığı varlığında yapılan cerrahi girişimler için yararlı prognostik veri sağlar (16,17).

2.3.4.Gama Glutamil Transpeptidaz

İndüklenebilir bir mikrozomal enzim olduğu için (alkol, antikonvülzan, varfarin) plazma GGT seviyeleri önceden kestirilemeyecek düzeyde artabilir. Ayrıca GGT hepatosellüler hastalığın işareti olarak tek başına kullanılamaz. GGT birçok farklı dokudan salgılanabilir (böbrek, dalak, pankreas, kalp, akciğer, beyin).

2.4. İzofluran

İzofluran bir inhalasyon anestezi ajanıdır. Kimyasal olarak bir 1- kloro- 2,2,2 triflorometil eterdir. Renksiz, patlayıcı ve yanıcı olmayan, koruyucu içermeyen, kimyasal olarak stabil bir maddedir. Kan/gaz partiyon katsayısı=1,4 tür. Bu değer halotan ve enflurana göre daha düşük olduğu için uyuma ve uyanma daha hızlı olmaktadır (21).

2.4.1. İzofluranın Sistemler Üzerindeki Etkisi

2.4.1.1. Kardiyovasküler sistem:

Tüm modern inhalasyon anesteziğinde olduğu gibi izofluranda in vitro ve in vivo miyokartta kontraktileti deprese eder (22).

İzofluran arteriyel kan basıncını düşürür ve kalp hızını artırır. Bu, eşit düzeydeki MAC değerlerinde enfluran ve halotanla karşılaştırıldığında baroreseptör refleksinin korunmasına bağlıdır. İzofluranın yaptığı taşikardi pediatrik veya vagolitik ajan alan hastalarda daha belirgindir. Yeni doğanlarla, geriyatrik veya beraberinde opioid verilen hastalarda ise bu etki zayıftır. Baroreseptör refleksle oluşan taşikardi ile miyokardiyal kontraktileti ve stroke volümü azalmasına rağmen kardiyak outputun sürdürülmesi sağlanır (22).

İzofluran koroner arterlerde vazodilatasyon yapar. Eşit MAC değerinde halotan izoflurandan daha fazla dilatasyon yapmaktadır. Halotanın büyük arterlerde, izofluranın ise küçük arterlerde etkisi daha baskındır. (22).

Yapılan bir hayvan çalışmasında izofluran ve halotanın kardiyomiyopatisi bulunan hastalarda normal hastalara göre daha fazla negatif inotropik etki yaptığı gösterilmiştir (23).

Halotan ve enfluran gibi izofluran da QT mesafesini uzatır (24).

İzofluran koroner arter darlığı varlığında koroner perfüzyon basıncı düşerse subendokardiyal kan akımını ve miyokardiyal laktat üretimini azaltır, kasılma kusuru oluşturur ve elektrokardiyografik değişikliklere neden olur. Kritik koroner darlığının distalindeki bölgede oluşan kasılma kusurunun halotanla karşılaştırıldığında; izofluranın yaptığı kasılma kusurunun daha fazla olduğu ve normal zonda akımın daha fazla iken iskemik zonda daha az olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular eğer hipotansiyon oluşumuna izin verilirse izofluranın koroner vazodilatör etkisinin koroner kan akımının iskemik miyokardiyumdan normal miyokarda yeniden dağılıma neden olarak zararlı olabileceğini göstermektedir.(coronary steal syndrome-koroner çalma sendromu). Ancak izofluran anestezisi sırasında koroner perfüzyon basıncının bazal seviyelere getirilmesi ile koroner kollateral kan akımı artmakta ve iskemik bölgede oksijen basıncı normale dönmektedir (25).

2.4.1.2. Solunum sistemine etkisi:

İzofluran anestezisi sırasındaki solunum depresyonu diğer volatil anesteziiklerle olana benzerdir. Ancak takipne daha az görölmektedir. Net etki Dakika ventilasyonunda daha belirgin düşüştür. İzofluranın düşük düzeyleri (0,1 MAC) bile hipoksi ve hiperkarbiye ventilatuar yanıtı köreltir. Üst solunum yolu refleksini uyarma eğilimine rağmen izofluranın iyi bir bronkodilatatör olduğu düşünölmür (26).

İzofluran özellikle distal havayollarında olmak üzere bronkodilatasyon yapmaktadır. Havayolları düz kaslarını direkt düz kas kasılmasını baskılayarak ve bronşiyal epiteli etkileyerek, dolaylı yoldan da refleks sinir yollarını inhibe ederek gevşemeye neden olur (25).

2.4.1.3. Karaciğer üzerine etkisi:

Total hepatik kan akımı (hepatik arter ve portal ven) izofluran anestezisi sırasında azalır. Bununla birlikte, hepatik oksijen sunumu izofluran ile halotan ve enflurana göre daha iyi korunur, çünkü hepatik arter perfüzyonu ve hepatik venöz oksijen saturasyonu korunur. Karaciğer fonksiyon testleri minimal derecede etkilenir (26).

2.4.1.4. Renal sistem üzerine etkisi:

İzofluran enflurandan daha az deflorizasyona uğrar. Bu nedenle de florid nefrotoksitesitesi ile ilişkili olduğu gözlenmemiştir. Yine de uzamış izofluran uygulamalarında dikkatli olunmalıdır (25).

İzofluran renal kan akımı, glomerül filtrasyon miktarını ve idrar atılımını azaltır (26).

2.4.1.5. Santral sinir sistemine etkisi:

Izofluran en az serebral vazodilatasyon yapan volatil anesteziik ajandır. CMRO₂ yi izofluran halotan ve enflurandan daha fazla deprese eder. İzofluranın intrakraniyal basıncı artırıcı etkisi hipokapni ile bloke edilebilir (27).

2.5. Halojenli Anesteziiklerin Karaciğer Fonksiyonlarına Etkisi

Volatil halojenli anesteziiklerin toksitesitesi karaciğer ve böbrek metabolizmalarından hâsıl olmuştur. Ek olarak bütün halojenli anesteziikler karbon

dioksit emicilerin bileşenleri ile etkileşebilirler ve bu da toksik ürünlerin oluşumuna yol açabilir (28).

2.5.1. Halojenli Anesteziklerin Metabolizması

Volatil anestezik metabolizma derecesi diğer faktörlerin yanı sıra ilacın organizmada emilme miktarına bağlıdır. Bu nedenle birçok durumda metabolizma kanda ve diğer dokularda ki çözünürlük ile ilişki içindedir (29).

Karaciğer metabolizma için esas organdır. Halotan metabolitleri doku proteinlerine kovalent bağlarla iyi bağlanmıştır. Halotan oksidasyon reaksiyonuna girebilir, sitokrom P450 2EI enzim sistemiyle de metabolize olabilir. Halotanın sadece küçük bir kısmı sitokrom P450 2A6 ve 3A4 ile indirgeyici yol boyunca metabolize edilebilir. Bu yol hipoksik ortamlarda daha fazla kullanılır. Halotan metabolizması sonucu brom ve flor iyonları ortaya çıkar (29).

Enfluranın oksidasyonunun ardından gelen metabolizma sonucu difluorometoksidifluoroasetik asit oluşur ve halotan gibi karaciğere ait doku proteini asetile eder. P450 2EI ve 3A sitokromları izofluran metabolizmasının çoğunluğuna katkıda bulunur. Halotan metabolizmasında olduğu gibi trifluoroasetil klorid izofluran metabolizmasında da saptanmıştır (30,31).

Desfluran inorganik florid ve TFA'ya metabolize edilir. Alfa karbon pozisyonunda florun, klorun yerine geçmesinden dolayı desfluran bozulmaya dayanıklıdır ve karaciğere ait enzimlerce izoflurandan daha az derecede metabolize edilir (32).

Metil-etil eterler, enfluran, izofluran ve desfluranın metabolizma derecesinin halotandan daha düşük olduğu vurgulanmalıdır. Sonuç olarak bu anesteziklerin doğurduğu bazı karaciğer hasarları elbette ki çok nadir görülen bir olaylardır (31,33).

Sevofluran sitokrom P450 2EI tarafından metabolize edilir. Her nasılsa sevofluranın kimyasal yapısı diğer halojenli ajanlardan farklılık gösterir. Temel bozunma ürünleri inorganik flor ve heksaflorizoproponaldır (31,33). Heksaflorizoproponal glukuronidin yerine geçer ve böbrek tarafından salgılanır (34).

2.5.2. Toksisitenin Organ Üzerindeki Spesifik Bulguları

Volatil anestezi toksisitesi yoluyla etkilenen temel organlar karaciğer ve böbreklerdir. Ciddi karaciğer disfonksiyonu halotanın klinik bulunuşundan birkaç yıl sonra 1950 lerin sonunda halotan ile ilişkilendirildi. Genel bir buluş metoksifluran

anestezisini takiben doza bağılı olarak böbreğe ait bir zayıflama olduğudur. Bu tip bir hasar, metoksifluran ve dolaşımında açığa çıkan inorganik flor arasında bir bağlantı olduğunu gösterdi. Hasta serumunda ölçülen inorganik flor konsantrasyonu ile böbrek yaralanması arasındaki yüksek derecedeki yakın ilişki ortaya çıkarıldı. Akabinde metoksifluran klinik uygulamadan geri çekildi (28).

Halotanın fiyatının ucuz olması, bununla beraber halotandan sonra oluşan bazı karaciğer nekrozlarının metoksiflurandan sonra görülen böbrek hasarlarından daha az oranda olduğunun gözlemlenmiş olması, halen bazı merkezlerde halotan kullanımının devam etmesinin nedenleri sayılabilir (28).

2.5.3. Hepatotoksisite

Halotan üzerindeki geriye dönük ilk büyük çalışmada; halotan anestezisinden sonra ölümcül karaciğer nekrozu için 1/35000 oranında kişinin halotan ile tekrar karşılaşması ile karaciğerin hasar görmesi arasında ilişki kuruldu. Bu aynı zamanda hastalara tekrar eden ilaç verilmelerinden sonra riskin arttığını ortaya çıkardı. Hepatosellüler hasar ile genellikle nadir olan ölümcül bazı halotan anestezi sonuçları halotan tedavisi gören hastaların yaklaşık %20 sinde görülebilir. Halotan hepatitinin fulminan gelişen türü hastanın kendi bağışıklık sistemi ile ortaya çıkar. Fakat iyi huylu karaciğer hasarında ise halotanın karaciğer hücrelerine direkt hasarı sonucu olduğu düşünülür (35, 36).

İyi huylu karaciğer hasarına neden olan iki faktör görülmektedir. Bu klinik olarak karaciğer enzimlerinin geçici olarak yükselmesi ve elektron mikroskobu ile hücresel bütünlüğün değişmesi ortaya çıkabilir. Karaciğerin oksijen arz ve talebinin değişmesi sebebiyle halotanın hipoksi zemininde, aneorobik yollarla hücre içi zarar görmesi sonucu hasar oluşur (37,38).

Hücre içi proteinlerin asetilasyonunun şiddetli tip karaciğer hasarının patogenezinde ilk adım olduğu düşünülür. İkinci adım asetile edilmiş neo-antijenlere karşı direkt antikor oluşumunun artmasıdır. Sonraki bağışıklık tepkisi yukarıda belirtildiği gibi sadece bazı hastalarda ortaya çıkar fakat sonuçları karaciğer hasarına nazaran şiddetli ve bazen ölümcüldür (37,38).

Enfluran, izofluran ve desfluran hassas hastalarda fulminan karaciğer zedelenmesini tetiklediği belirtilmiştir. Her nasılsa, bu anesteziğin karaciğere zararı halotandan çok daha az oluşur (6,30,39).

2.5.4. Bağışıklık Aracılıklı Hepatit

Hassas hastalarda halotan, enfluran, izofluran ve desfluran hepatik proteinlere kovalent bağlanan anesteziik metabolitler karşısında bağışıklık tepkisi ile şiddetli hepatik zedelenme üretebilir. 'Halotan hepatiti' heptosellular moleküllerin asetilasyonlarını takip eden neo-antijenler karşısındaki bağışıklık tepkisinden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Hepatotoksisite oranının sitokrom P450 2EI ile katalize edilen anesteziik metabolizma ile direkt bağlantılı olduğu ortaya çıkar. Trifluoroasetile edilmiş endoplazmik retikulum proteinleri halotana maruziyet sonrasında oluşan antikorların hedefleri olarak tanımlanmışlardır (40,41,42).

TFA halotan, izofluran ve desfluran metabolizmalarına bağlı oksidatif sitokrom P450' nin sonucu olarak oluşur. Endoplazmik retikulum proteinlerine güçlü kovalent bağlanma yeteneğine sahiptir. Önemli miktarda TFA proteinleri bazı hayvan modellerinin hepatik dokularında saptanmıştır fakat diğer organlarda rastlanmamıştır. Bunun hepatositte mevcut sitokrom P450 2EI sitokromunun hareketleriyle olduğu farz edilmelidir (42).

2.6. Predispozan Faktörler

Karaciğeri zarar görmüş hastaların büyük çoğunluğunun geğmişinde bir ya da daha fazla halotan anestezisi vardır. Klinik denemeler hastaların %92 ve 96'sinin daha önce halotan maruziyeti olduğunu gösteriyor. Klinik işaretlerin maruziyet ve görünme arasındaki asemptomatik aralık daha önceki anestezilerin artmasıyla azalır. Maruziyetler arasındaki aralığın uzamasının yeni bir hepatit riskini azalttığına dair herhangi bir işaret yoktur. Nitekim halotan hepatitin ilk ortaya çıkmasından 28 yıl sonra tekrar görölmüştür (43,44).

şiddetli hepatik toksisite olasılığı obez ve kadın hastalarda daha yüksektir. Elbette tekrar oranı çocuklarda daha düşüktür ama öldürücü sonuçların olduğu durumlar da bildirilmiştir. Çarpaz-sensitizasyon hassas hastalarda bir problemdir. Değişen halojenli anesteziik riski ile de azaltmaz. Çünkü bir anesteziik tarafından üretilen antikorlar diğer bir tanesi tarafından üretilen antijenlerle çarpaz tepki verebilirler. Anestezikleri daha az metabolize olmuş maddelerle değiştirmek, izofluran veya desfluran gibi, belki hepatotoksik reaksiyon ihtimalini azaltır. Fakat görünüşte sıfır olmaz. Çarpaz-tepkime üzerindeki kaygı sebebiyle önceden açığa çıktığı belgelenmiş hepatik disfonksiyonlu hiçbir hastaya önerilmemektedir. Sevofluran diğer anesteziklerle karşılaştırıldığında tamamen farklı bir yolla, metil-

etil yapı ile metabolize olur. Halotan, enfluran ve izoflurana göre idaresi güvenli olabilir. Ancak bunu destekleyecek hiç klinik veri yoktur (45,46).

2.7. N-Asetilsistein (NAC)

NAC karaciğerde metabolize edilir. 600 mg asetilsistein İV yoldan uygulanması sonrası ulaştığı Cmax değeri 300 nmol/L, plazma dağılım hacmi 0,34 L/kg ve yarılanma ömrü 6 saattir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %50'dir. Başlıca akciğer dokusu ve bronşial sekresyon olmak üzere karaciğer ve böbreklere dağılımı iyidir. NAC başlıca böbrekler ve karaciğer yolu ile atılır (47).

N-asetilsistein (NAC), sistein aminoasitinin modifiye bir formudur. NAC mukolitik bir ajandır. Asetilsistein sahip olduğu sülfidril grubu ile mukus glikoproteini içerisindeki disülfid bağlarını koparma yeteneği sayesinde, mukoid ve mukopürülan sekresyonlar üzerine mukolitik etki gösterir. Bronşial sekresyonların atılımını ve solunumunu kolaylaştırarak akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur. NAC ayrıca, sahip olduğu nükleofilik serbest tiyol (-SH) grubu aracılığıyla, oksidan radikallerin elektrofilik grubuyla etkileşime girerek, direkt antioksidan özellik gösterir. Moleküler yapısı nedeniyle hücre içine kolayca giren NAC, burada deasetillenerek L-sisteine dönüşür. L-sistein bir glutatyon prekürsürüdür ve glutatyon sentezini artırır. Glutatyon ise ekzojen veya endojen sitotoksik maddelerin ve oksidan radikallerin hücreye zarar vermesini önleyen, hücre bütünlüğünün ve işlevlerinin devamı için çok önemli bir endosellüler mekanizmada temel rolü olan yüksek reaktiflikte bir tripeptittir. Bu yönüyle NAC hasardan koruyacak düzeyde glutatyon yapımı için birincil derecede önem taşımaktadır. Asetilsistein özellikle Kistik Fibrozisli hastalarda, yenidoğanlarda mekonyum ileusunda ve erişkinlerdeki mekonyum ileusuna benzer durumlarda bağırsaklara lokal olarak uygulanarak tıkaçın atılmasını sağlar (48).

Bir diğer klinik uygulama ise yüksek doz asetaminofen alımı içindir. Asetaminofen karaciğerde metabolize olarak N-asetil benzokinonomin üretimi ile sonuçlanır. Bu metabolit karaciğer glutatyon düzeyini düşürür. NAC kullanımı ile glutatyon düzeyleri yükseltilip karaciğer hasarını azaltır. Yüksek doz alımından sonraki 10 saat içinde kullanımı etkili olabilmektedir (48).

Son zamanlarda NAC'in antioksidan özelliğine ilgi hızla artmaktadır. Oksidatif stres serbest oksijen radikalleri ve vücudun doğal antioksidan sistemleri

arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır. NAC oksidatif doku hasarına karşı üretilmiş ekzojen antioksidan ilaçların büyük grubunu oluşturmaktadır (48).

Redükte glutatyon, oksidatif hasara karşı hücre savunmasında önemli role sahiptir. GSH 'in, hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil ($\cdot OH$), süperoksit ($O_2^{\cdot -}$), alkoksil ($RO\cdot$) reaktif oksijen ürünleri ile direkt olarak etkileşime girerek hücreyi serbest radikallere karşı koruduğu bildirilmektedir. Glutatyon redükte (GSH) ve okside (GSSG) olmak üzere iki şekilde bulunur. Glutatyonun redükte formu oksidatif hasara karşı korumada çok önemli rol oynar. Oksidan aracılı doku hasarı GSSG miktarında artmayla sonuçlanabilir ve GSH/GSSG oranı değişebilir. Bazı deneysel böbrek yetmezliği modellerinde GSH 'nin azaldığı ve GSSG 'nin arttığı bildirilmektedir (49).

NAC'in yan etkileri nadirdir; başlıcaları stomatit, bulantı ve rinoredir (47).

2.8.Oksidatif Stres ve Glutatyon Sistemi

Hepatositler içerisinde mitokondriyal solunum ve mikrozomal redoks reaksiyonları sonucu sürekli reaktif oksijen türleri oluşur. Moleküler oksijen genellikle tetravalan indirgenme reaksiyonları sonucu suya dönüşür (aerobik metabolizma sırasında). Küçük miktarlarda oksijen ancak univalan ve divalan reaksiyonlara girerek süperoksit ve hidrojen peroksit oluşturur. Hepatik parankim haricinde diğer hücre tipleri de karaciğer hücresinde reaktif radikaller oluşturur. Örneğin kupfer hücreleri, endotelial hücreler, polimorfonukleer lökositler ve makrofajlar aktive edildikleri zaman anlamlı miktarlarda indirgenmiş oksijen türleri ve nitro-radikaller oluştururlar (17).

Karaciğer intrasellüler oksidanları korumak için mikromolar seviyenin altında, güvenli bir aralık dâhilinde çeşitli savunma mekanizmalarına sahiptir. Bu savunmalar içerisinde birinci olarak thiolden zengin peptidlerdir. Örneğin glutatyon (γ -glutamil-sistein-glisin). İkinci olarak vitamin E ve vitamin C' dir. Üçüncü olarak metal depolayan proteinlerden ferritindir. Dördüncü olarak reaktif oksijen türlerini detoksifiye eden enzimlerdir (katalaz, süperoksit dismutaz). Beşinci olarak lipid peroksitlerini detoksifiye eden enzimlerden glutatyon peroksidazdır. Antioksidan savunmalardan en önemli olanı glutatyondur (17).

Glutatyon birçok antioksidan yollar için elzem olan bir kofaktördür. Bunların içinde glutatyon peroksidaz ve thiol/disülfit değiştirici reaksiyonlar vardır. Glutatyon peroksidaz organik peroksitleri ve serbest radikalleri detoksifiye eder ve

hidrojen peroksit için diğerkatalazlara göre daha yüksek afinite gösterir. Glutasyon-S-transferaz elektrofilik maddeler ve indirgenmiş glutasyon (GSH)'un serbest thiolu arasında konjugatlar oluşturur. GSH aynı zamanda nonenzimatik reaksiyonlarda da rol alır. Hepatositler glutasyon sentezinin esas yeridir ve yüksek sitoplazmik konsantrasyonda glutasyon içerirler. Glutasyon 5–10 mmol/L aralığında bulunabilir. Mitokondriler aktif olarak glutasyonu içeri alır; bu transportun bozulması (örneğin kronik alkol maruziyetine sekonder olarak) mitokondriyal hasara yol açmaktadır(17).

Normal şartlar altında glutasyonun çoğu GSH şeklinde bulunur. GSH hücrenin redoks kapasitesinin korunmasında kritik bir rol oynar. Oksidatif stresler GSH'ı tüketir ve onu GSSG'ye çevirir. Glutasyon redüktaz bu reaksiyonu tersine çevirir ve GSH'ı yeniden oluşturur. NADPH glutasyon redüktaz için kofaktördür ve ATP gerektirir. Bu sebepten dolayı hepatositlerin oksidatif strese dayanma kapasitesi hepatosellüler enerji üretimine bağlıdır (17).

Olumsuz koşullar (Malnütrisyon, iskemi ve reperfüzyon, toksik radikal üretimi) glutasyonun hızla tüketimine sebep olabilir ve böylece hepatositler oksidatif hasara yüksek oranda maruz kalırlar. Bu durumda hastaları Thiolden zengin ajanlarla (örneğin merkaptoetilamin) veya N-asetilsistein (glutasyon prekürsörü) ile tedavi etmek önemlidir. Böylece glutasyon sentezi artar ve redükte glutasyon havuzu tekrar dolar. Bu tedavi ile hepatositlerin intrasellüler elektrofilik maddeleri detoksifiye etme kapasitesini yeniler (17).

Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve diğerkarbonil bileşiklere dönüşmesi ile sonlanır. Bu ürünlerin başlıcaları MDA ve 4-hidroksinonenal'dir. Meydana gelen aldehitlerden en önemlisi olan MDA, lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesinde sık olarak kullanılır (50,51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde merkezi ameliyathanede, prospektif ve randomize olarak gerçekleştirildi.

Fakültemiz etik kurulunun izni ile (12.06.2006 tarih ve 2006/379 sayılı karar) hasta onayı alındıktan sonra Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından, Biyokimya Anabilim Dalı'nın katkılarıyla gerçekleştirilmiştir.

ASA I ve II grubuna ait, yaşları 33–65 arası değişen elektif laparotomi operasyonu geçirecek olan toplam 41 hasta prospektif olarak çalışma kapsamına alınmıştır. Hastalar randomize olarak seçilmiş ve Grup P 21, Grup N 20 hasta olmak üzere çalışmaya alınmıştır.

ASA I ve II dışındaki hastalar, ağır kardiyovasküler, pulmoner, renal, hepatik, endokrin sistem hastalığı olanlar, nöropsikiyatrik problemi olan, yüksek doz kumadin türevi, son bir haftada aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuar ilaç alan, immün ve metabolik fonksiyonları etkilediği düşünülen ilaç, vitamin, kortikosteroid gibi ilaç kullanım hikayesi olan, ilaç, alkol, sigara bağımlısı, inflammatuar barsak hastalığı, malabsorbsiyon, Hepatit B, Hepatit C öyküsü olan, son beş yıl içerisinde açık abdominal cerrahi operasyonu geçiren, ateşli hastalığı ve enfeksiyon bulgusu olan hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır.

Toplam 41 hasta ile çalışma tamamlanmıştır.

Operasyonu planlanan hastalar ile bir gün önceden görüşülerek anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Operasyon öncesi hastalara premedikasyon uygulanmadı. Hastaları yaş, cinsiyet ve ağırlıkları kaydedildi.

Operasyon masasına alınan hastalara 20 G IV kanül ile damar yolu açıldıktan sonra Siemens SC 6002 monitörü kullanılarak monitorizasyon işlemleri (EKG, noninvazif kan basıncı, oksijen saturasyonu, idrar sondası) tamamlandı. Grup P deki hastalara plasebo olarak 30 dakika süresince 250 ml %0,9 NaCl sıvı infüzyonuna başlandı. Grup N deki hasta grubunda 3ml'tik 300 mg NAC içeren ampüller kullanıldı. 250 ml %0,9 NaCl içerisinde 150 mg/kg N-asetilsistein 30 dakika süresince İV infüzyon şeklinde verildi.

Tüm hastalara % 100 oksijen ile 3 dk preoksijenizasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonu için her iki gruba da 3–6 mg/kg tiyopental kirpik refleksi kaybolana kadar verildi. Kas gevşemesi için 0,1 mg/kg vekuronyum bromür uygulandı. 3 dakika içerisinde entübasyon yapılarak mekanik ventilatöre bağlandı.

Hastalar entübe edildikten sonra tüm hastalara izofluran anestezisi uygulandı. Yeterli anestezi derinliği sağlanması koşuluyla % 0,5–3 konsantrasyonda izofluran, %50 N₂O:O₂ içinde taze gaz akımı 6 L/dk olacak şekilde verildi. Hastalar 6–8 ml/kg tidal volüm ve 10–12 dk solunum sayısı olacak şekilde Siemens Ventilatör 710 marka anestezi cihazıyla kontrollü mekanik ventilasyon modunda ventile edildi.

Tüm hastalarda anestezi öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1. dk, 30. dk, 60. dk, 90. dk ve 120. dakikalarda sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve SpO₂ ölçümleri kaydedildi.

Hastalarda ışık refleksi varlığı, pupil dilatasyonu, başka nedenlerin ekarte edildiği otonomik (terleme, göz yaşarması) ve somatik yanıtlar (hareketlenme, kaş çatma, göz açma, yutkunma) SAB, DAB ve KAH değerlerinin operasyondan önce ölçülen değerlerden % 20 fazla olması yüzeysel anestezi belirtisi olarak kabul edildi. Bu durumda tüm hastalarda izofluran inhalasyonu % 0.25'lik basamaklarla % 0,5-3'e kadar artırılarak anesteziye devam edilmesi planlandı. SAB, DAB ve KAH değerlerinin operasyondan önce ölçülen değerlerden % 20 düşük olması durumunda hastaya verilmekte olan izofluran inhalasyonu % 0.25'lik basamaklarla düşürüldü. Gerekli olduğu takdirde efedrin HCl 5' er mg olarak IV uygulandı. Kalp atım hızı 50 atım/dk'nın altında ise bradikardi kabul edilerek 0.5 mg atropin sülfat IV olarak uygulandı. Grup P de operasyon süresince salin infüzyonu, Grup N'ye ise 12,5 mg/kg/h N-asetilsistein intravenöz olarak verildi.

Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için preoperatif, postoperatif 1 saat sonra ve postoperatif 24. saatte venöz kanda AST (Aspartat amino transferaz), ALT (Alanin amino transferaz), LDH (Laktat dehidrogenaz), GGT (Gama glutamil transpeptidaz), Protrombin zamanı, PTT, INR, GSH ve MDA ana değişkenler olarak takip edildi. AST, ALT, LDH ve GGT Roche MODULER spektrofotometrik otoanalizör ile, PT, PTT ve INR ise STA-Compact ve STA-R marka cihaz ile Stago kitleriyle çalışıldı.

Perioperatif dönemde karşılaşılan aritmi, bulantı, kusma, flushing, hipotansiyon, öksürük, ürtiker v.b.gibi yan etkiler kaydedildi.

3.1. Tam Kan Redükte Glutasyon Düzeyinin Ölçülmesi

Tam kan redükte glutasyon düzeyi spektrofotometrik olarak Beutler yöntemi ile belirlendi (52). Eritrositteki protein olmayan sülfidril gruplarının hemen hemen hepsi redükte glutasyonun yapısındadır. Bir disülfid kromojeni olan 5,5'- dithiobis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB) bu sülfidril gruplarıyla kolaylıkla indirgenir ve sarı renkli bir bileşik oluşur. Bu bileşiğin 412 nm'de ölçülen absorbanı redükte glutasyon konsantrasyonu ile direkt orantılıdır.

0.2 ml kan 1.8 ml distile su eklenip karıştırılarak hemoliz edildi. Bu hemolizat üzerine 1.67 g/dl metafosforik asit, 0.2 g/dl EDTA ve 30 g/dl NaCL içeren çöktürücüden 3 ml eklenerek karıştırıldı. 5 dk oda ısısında bekletildikten sonra Whatman 1 kâğıdından süzülerek filtrat elde edildi. Filtrat, fosfat tamponu ve DTNB ile muamele edilerek, oluşan rengin absorbanı 412 nm'de köre karşı okundu. Redükte glutasyon standartı ile çizilen kalibrasyon grafiğinden numunedeki redükte glutasyon konsantrasyonu bulundu ve μM birimiyle ifade edildi.

3.2. Plazma Malondialdehit Düzeylerinin Ölçümü

MDA ölçümü, Ohkawa ve arkadaşlarının MDA'nın asidik ortamda thiobarbitürik asitle oluşturduğu rengin 532 nm'de absorbanının ölçülmesi prensibine dayanan yöntemi uygulanarak yapıldı (53). Plazma numunesinden 0,5'er ml alınarak her birinin üzerine %8,1 sodyum dodesil sülfattan 0,2 ml, pH'ı 3,5 olan %20'lik asetik asitten 1,5 ml ve %0,8 thiobarbitürik asit solüsyonundan 1,5 ml eklenerek karıştırıldı ve 95 °C'de 60 dakika ısıtıldı. Soğutulduktan sonra 5 ml n-Butanol/Piridin (15/1;v/v) eklendi.4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek üst tabakanın absorbanı 532 nm'de ölçüldü.

Standart olarak 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanılarak hesaplanan MDA düzeyleri nmol/ml olarak ifade edildi.

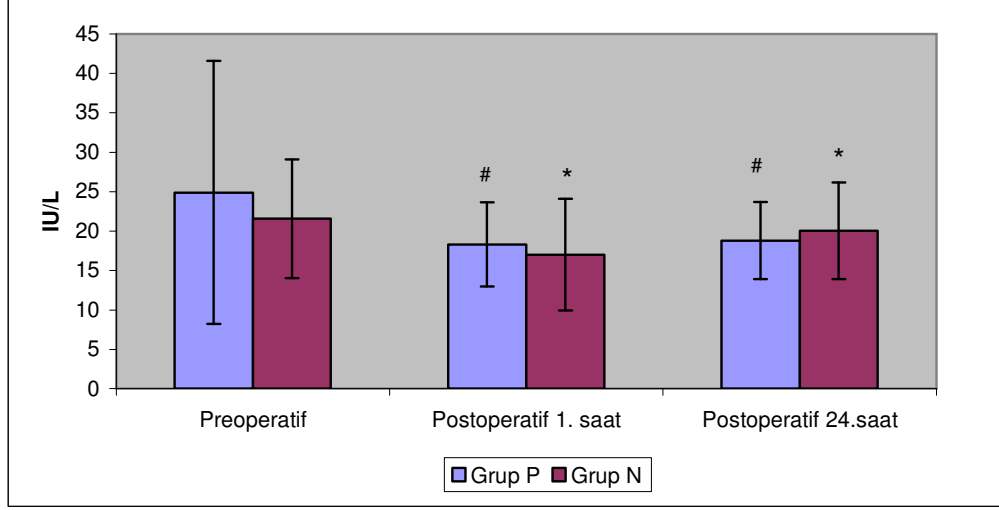
3.3. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmadan elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package For Social Sciences) for Windows 13,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (

ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren parametreler t-student testi ile normal dağılım göstermeyen parametreler ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Gruplar ve gruplar içerisindeki işlemlerin karşılaştırılmasında İki yönlü varyans analizi (Twoway Anova) uygulanmıştır. İstatistiksel anlamda farklılığın $p < 0,05$ iken anlamlı, $p < 0,01$ iken oldukça anlamlı, $p < 0,001$ iken ileri düzeyde anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastalar her iki grup demografik veriler (yaş, kilo, cinsiyet) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.



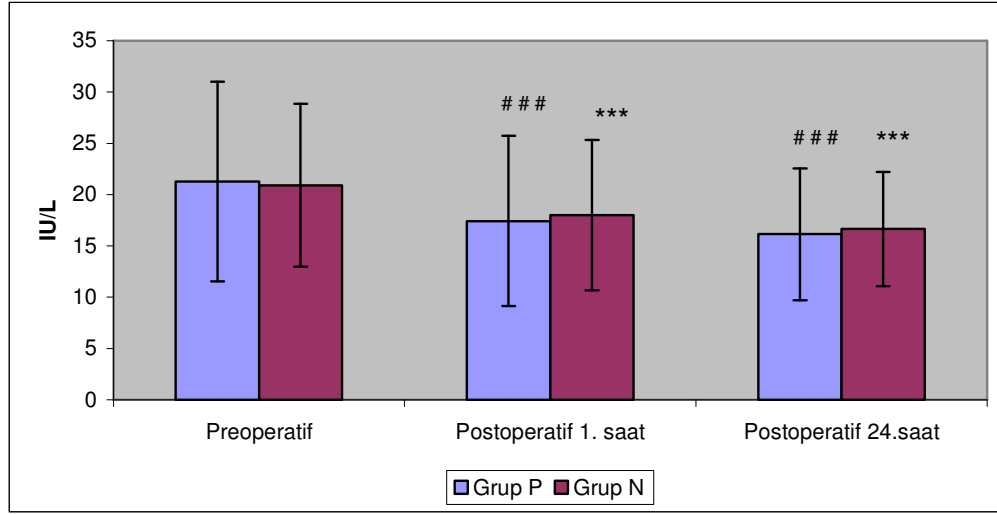
Şekil 4.1. Grupların AST Değerlerinin Karşılaştırılması

$p < 0,05$ Grup P preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı

* $p < 0,05$ Grup N preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı

AST değişikliklerinin gruplar arası değerlendirmesinde preoperatif, postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat değerlerinin homojen dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grup içi değerlendirmede her iki grupta da preoperatif döneme göre postoperatif 1. saatte ve postoperatif 24. saatte ölçülen AST değerlerinde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,05$).



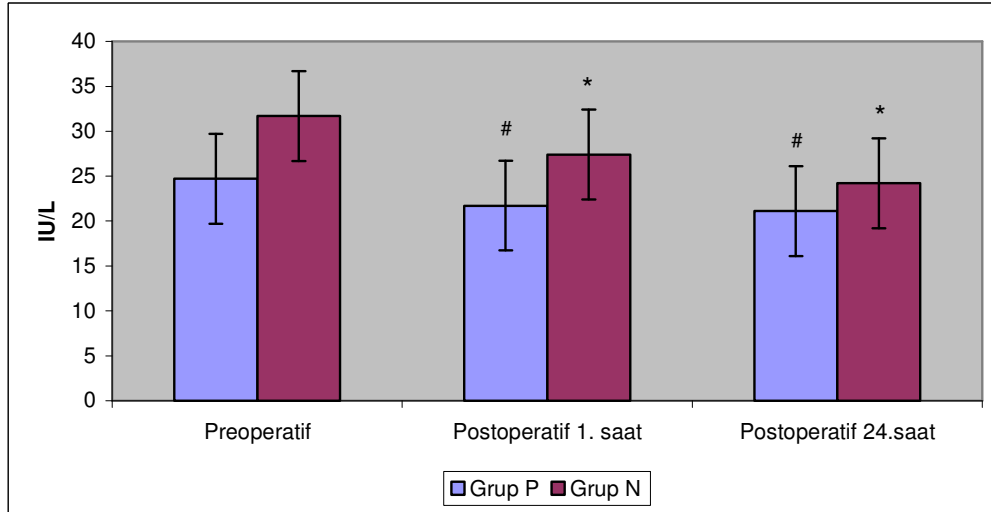
Şekil 4.2. Grupların ALT Değerlerinin Karşılaştırılması

$p < 0,001$ Grup P preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı

*** $p < 0,001$ Grup N preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı

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

Grup içi değerlendirmede her iki grupta da preoperatif döneme göre postoperatif 1. saat ve postoperatif 24.h te ölçülen ALT değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p < 0,001$).



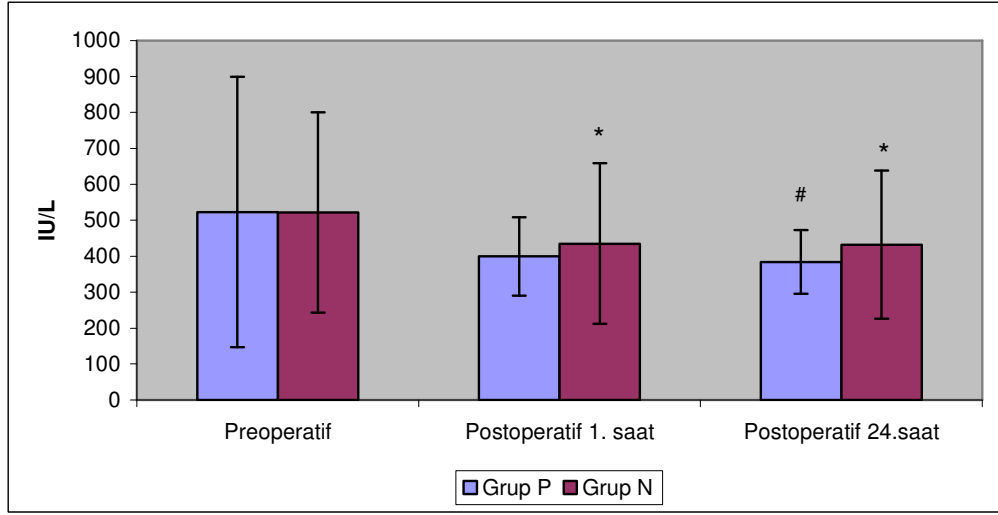
Şekil 4.3. Grupların GGT değerlerinin Karşılaştırılması

$p < 0,05$ Grup P preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı

* $p < 0,05$ Grup N preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı

GGT değişiklikleri değerlendirilmesinde iki grup arasındaki dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

Grup içi değerlendirmede her iki grupta da preoperatif döneme göre postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saatlerdeki GGT' deki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).



Şekil 4.4. Grupların LDH Değerlerinin Karşılaştırılması

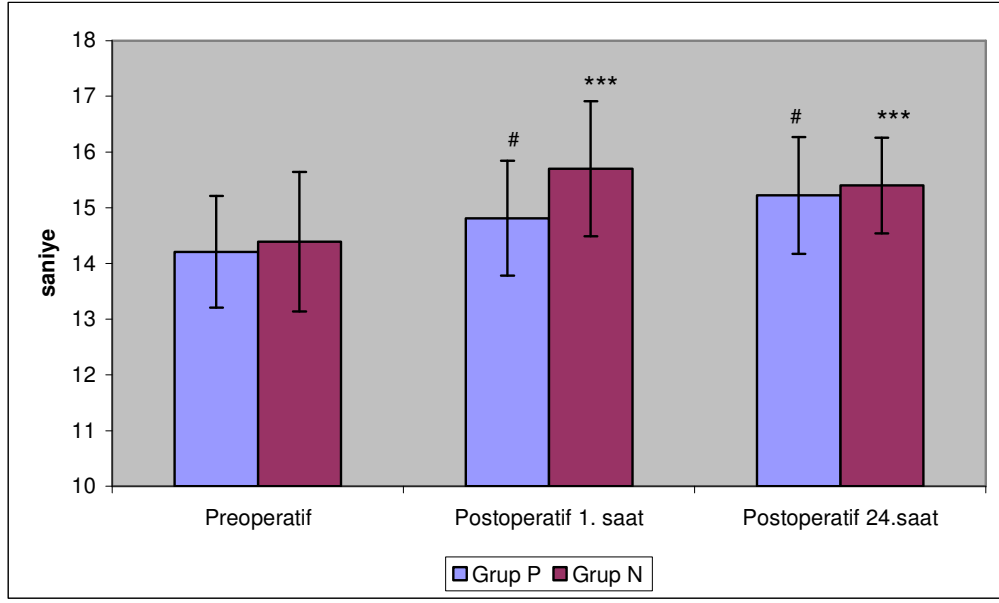
$p < 0,05$ Grup P preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı

* $p < 0,05$ Grup N preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı

LDH değişiklikleri değerlendirilmesinde iki grup arasındaki preoperatif değerlerde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grup P içi değerlendirmede preoperatif döneme göre postoperatif 24. saat LDH' deki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Grup N içi değerlendirmede preoperatif döneme göre postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat' te LDH' deki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).



Şekil 4.5. Grupların PT Değerlerinin Karşılaştırılması

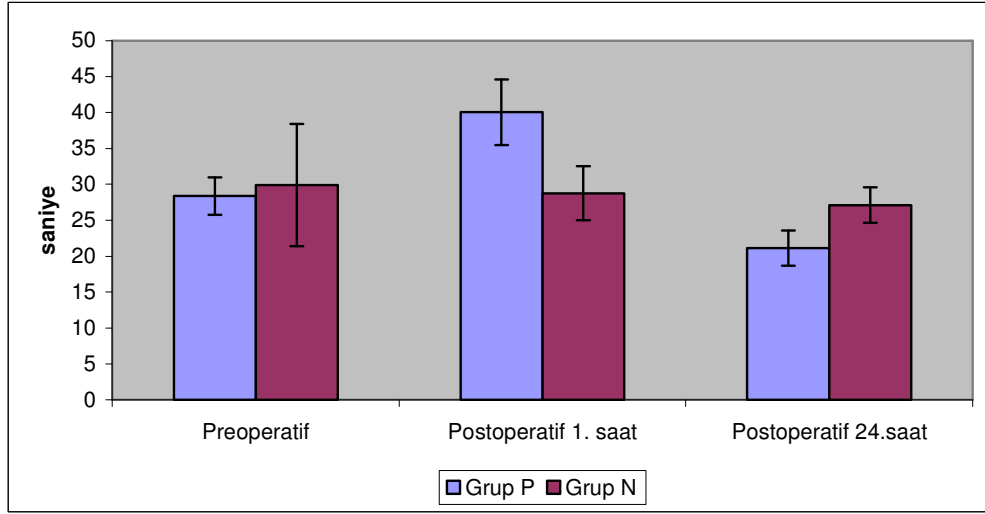
$p < 0,05$ Grup P preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı

*** $p < 0,001$ Grup N preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı

PT değişiklikleri değerlendirildiğinde preoperatif ve postoperatif 24. saat iki grup arasında T-Testine göre homojen dağılım olduğundan anlamlı bir fark görülmedi. ($p > 0,05$).

Grup içi değerlendirmede Grup P' de preoperatif döneme göre postoperatif 1. saat ve 24. saatteki PT değerlerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

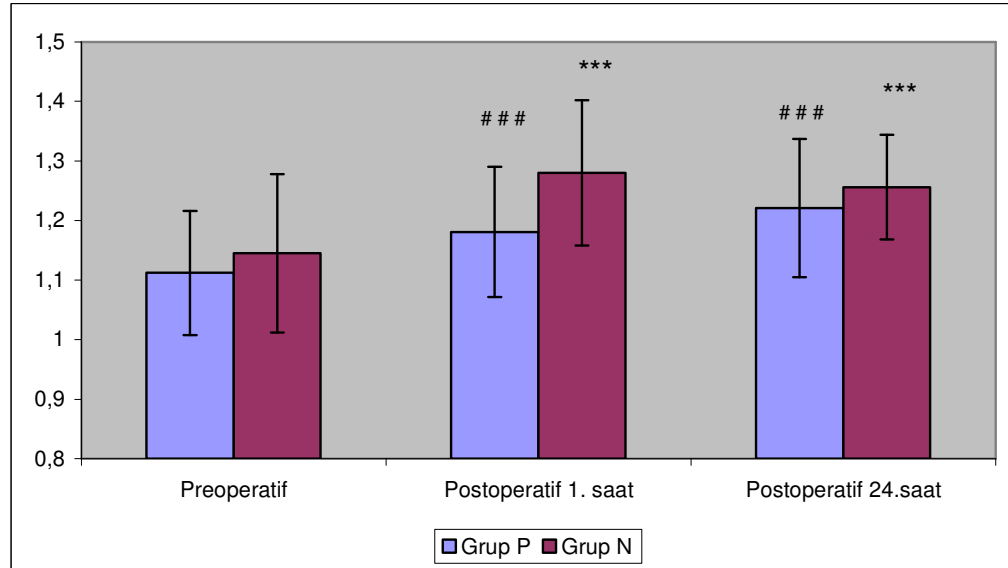
Grup N' de ise PT değerlerindeki yükselme ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).



Şekil 4.6. Grupların PTT Değerlerinin Karşılaştırılması

PTT değişiklikleri değerlendirildiğinde iki grup arasındaki dağılımda istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grup içi değerlendirmede her iki grupta da preoperatif döneme göre postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saatteki PTT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).



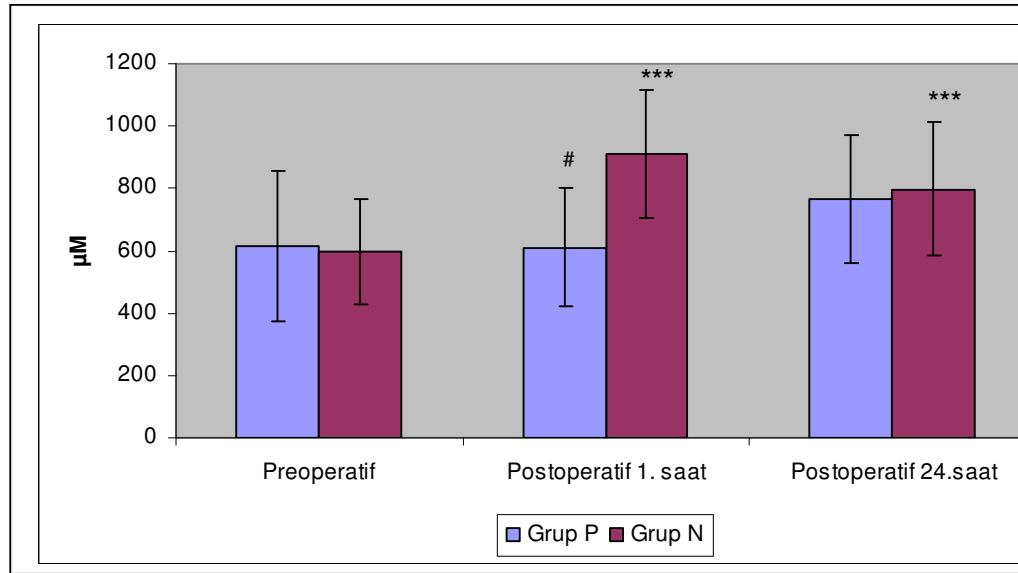
Şekil 4.7. Grupların INR Değerlerinin Karşılaştırılması

$p < 0,001$ Grup P preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı

*** $p < 0,001$ Grup N preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı

INR değerlerindeki değişiklikler değerlendirildiğinde preoperatif ve postoperatif 24. saat iki grup arasında T-Testine göre homojen dağılım olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0,05$).

Grup içi değerlendirmede her iki grupta da preoperatif döneme göre postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saatlerdeki INR değerlerindeki yükselme istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).



Şekil. 4.8 Grupların GSH Değerlerinin Karşılaştırılması

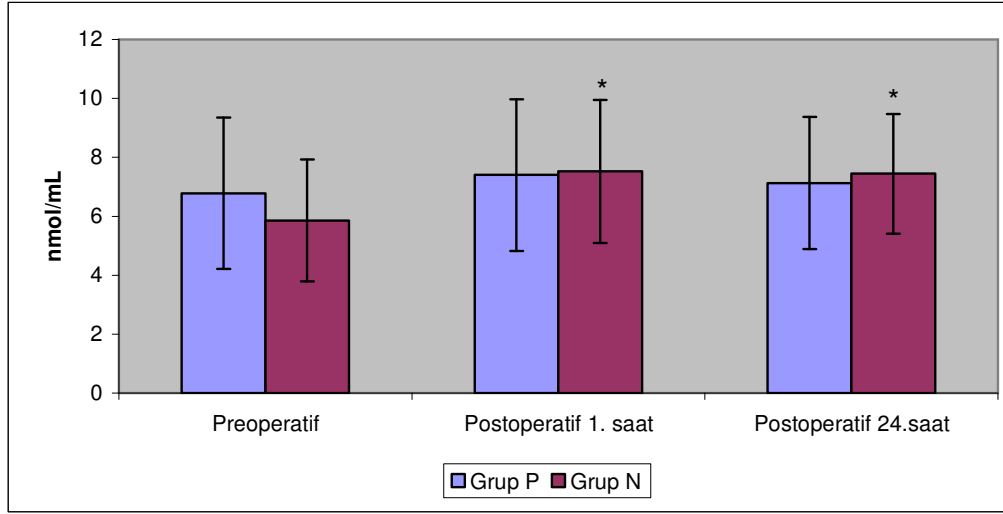
$p < 0,05$ Grup P preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı

*** $p < 0,001$ Grup N preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı

Gruplar arası karşılaştırmada Grup N, Grup P ye göre önemli artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Grup içi karşılaştırmada Grup N de postoperatif 1. saat ile postoperatif 24. saatlerdeki değerler preoperatif döneme göre yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Grup P de ise postoperatif 1. saat ile postoperatif 24. saatlerdeki değerler preoperatif döneme göre yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).



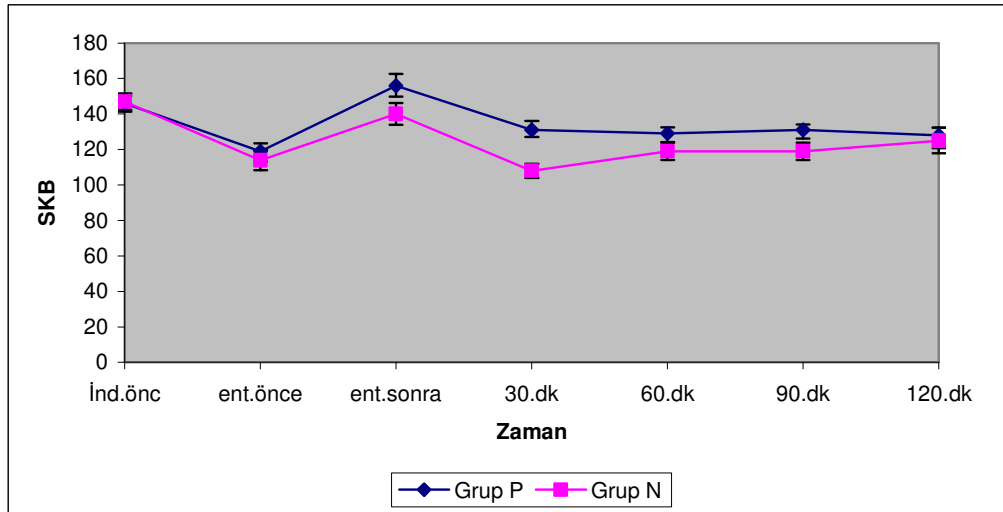
Şekil. 4.9 Grupların MDA Değerlerinin Karşılaştırılması

* $p < 0,05$ Grup N preoperatif değerlere göre karşılaştırıldığında anlamlı

Gruplar arası karşılaştırmada her iki gruptaki değerlerdeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grup içi karşılaştırmada Grup P de işlemler arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ($p > 0,05$).

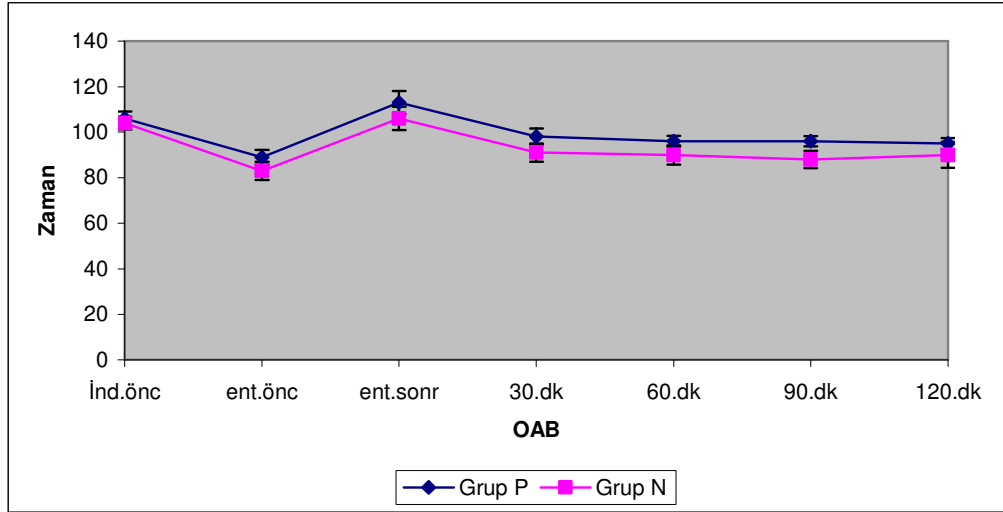
Grup N de ise postoperatif 1. saat ile postoperatif 24. saatlerdeki değerler preoperatif döneme göre yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).



Şekil 4.10. Grupların İntraoperatif SAB Ortalamaları ve Karşılaştırılması

SKB intraoperatif değerleri iki grup arasında değerlendirildiğinde homojen dağılım olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

Grup içi değerlendirmede her iki grupta indüksiyon öncesi değerlerin entübasyon öncesi, 30, 60, 90, 120. dakikalardakine göre düşüş göstermesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

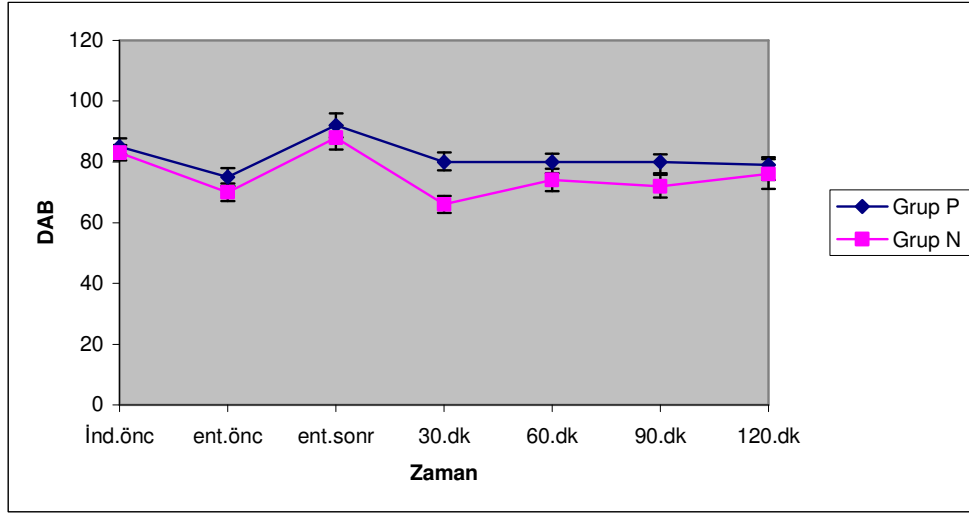


Şekil 4.11. Grupların İntraoperatif OAB Ortalamaları ve Karşılaştırılması

OAB intraoperatif değerlerinin homojen dağılımında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grup P içi değerlendirmede indüksiyon öncesi değerlerin entübasyon öncesi, entübasyon sonrası, 30, 60, 90, 120. dakikalardaki değerlerine göre saptanan değişme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Grup N içi değerlendirmede indüksiyon öncesi değerlerin entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 30, 60, 90, 120. dakikalardaki değerlerine göre saptanan değişme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

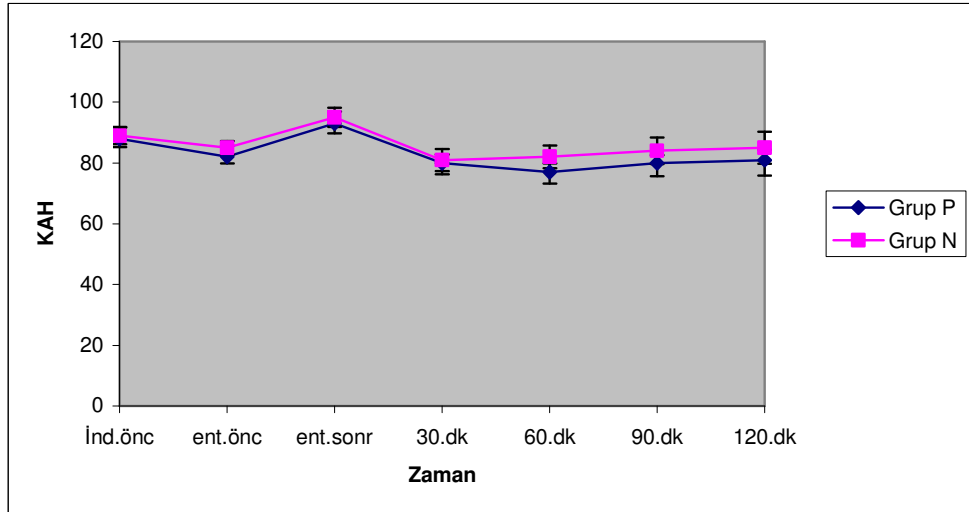


Şekil 4.12 Grupların İntraoperatif DAB Ortalamaları ve Karşılaştırılması

Gruplar arası intraoperatif DAB değerlerinin homojen dağılımında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$)

Grup P içi değerlendirmede induksiyon öncesi değerlerinin entübasyon öncesi, entübasyon sonrası, 30.dakika değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Grup N içi değerlendirmede induksiyon öncesi değerlerinin entübasyon öncesi, 30, 60, 90. dakikalardaki değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

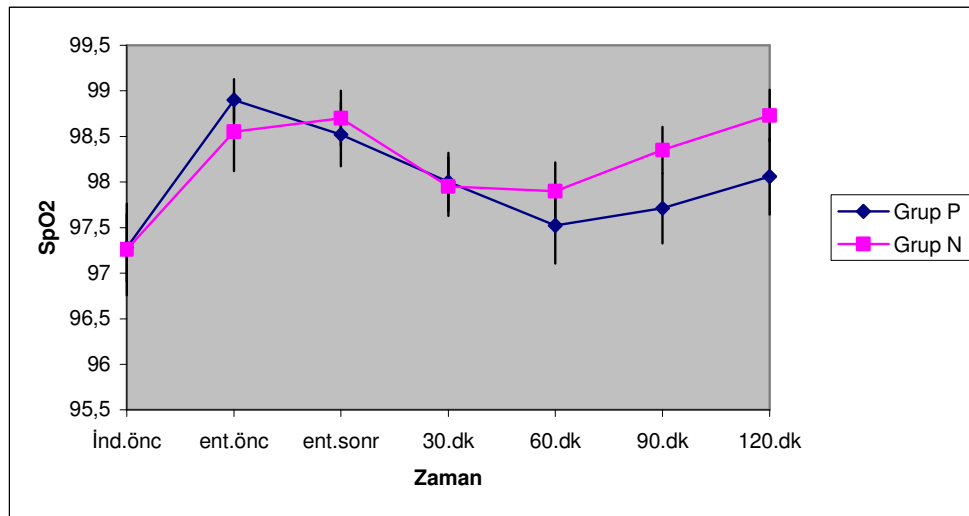


Şekil 4.13. Grupların İntraoperatif KAH Ortalamaları ve Karşılaştırılması

Gruplar arası intraoperatif KAH değerlerinin homojen dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup P içi değerlendirmede induksiyon öncesi değerlerinin 30, 60, 90. dakikalardaki değerlerine göre saptanan değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Grup N içi değerlendirmede induksiyon öncesi değerlerinin entübasyon sonrası, 30, 60. dakikalardaki değerlerine göre saptanan değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).



Şekil 4.14. Grupların İntraoperatif SpO2 Ortalamaları ve Karşılaştırılması

Gruplar arası intraoperatif SpO2 değerlerinin homojen dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup içi değerlendirmede SpO2 değerlerinde gelişmiş olan değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.1. Yan etkiler

KOMPLİKASYON	GRUP P	GRUP N
Aritmi	0	1
Bulantı	1	1
Kusma	0	1
Hipertansiyon	4	0
Flushing	0	9
Hipotansiyon	0	11
Öksürük	0	2
Ürtiker	0	2
Ağızda acı tat	0	2
TOPLAM	5	29

Grup P ve Grup N de birer olguda operasyon masasında moniterize edildikten sonra bulantı gözledik. Grup N de verilen ilaçla bağlantılı olarak komplikasyon sayısını fazla gördük. Bu komplikasyonlar içinde en fazla görülen sırasıyla 11 olguda hipotansiyon ve 9 olguda flushing idi. Flushing NAC infüzyonu verilirken ortaya çıkarken hipotansiyon ise anestezi indüksiyonuyla beraber gözlemlendi. Gelişen hipotansiyon nedeniyle $0,5 < \text{MAC}$ altında izofluran kullanıldı ve alfa agonist (efedrin) ile müdahale gerekti. Yine Grup N de 2 olguda ürtiker gözlemlendi ve Avil 20 mg İV yapıldı. Grup N de 2 olguda öksürük, ağızda acı tat ve bir olguda kusma görüldü. Bu komplikasyon sayısının Grup N de fazla olmasını NAC e bağladık.

5. TARTIŞMA

Karaciğer, inhalasyon anesteziklerinin metabolize edildiği yer olmasından dolayı, anestezi madde toksisitesinden en çok etkilenen organ olmuştur.

Çalışmamızda yapmış olduğumuz vakalarda inhalasyon anestetiği olarak izofluran kullandık ve karaciğere olumsuz etkisini gösteren bir bulguya rastlamadık.

Karaciğer hastalıklarının tanısında en sık kullanılan testlerden birisi plazma transaminaz aktivitelerinin tayinidir. AST ve ALT hepatositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur, hücre hasarında kana geçerler. AST karaciğerden başka eritrosit, kalp kası, pankreas, akciğer ve böbreklerde bulunur. ALT karaciğerde diğer organlara göre daha yüksek konsantrasyondadır. Plazma ALT aktivitesi hepatosellüler bütünlüğün sensitif ve spesifik testidir (54, 55,56).

Plazma yarılanma ömrü AST için 17 saat, ALT için 47 saattir. Karaciğer kan akımındaki azalma geçici hepatosellüler hasarlanma ile sonuçlanabilir, bu da anesteziden birkaç saat sonra oluşan glutatyon-S-transferaz seviyesindeki değişiklik ile tespit edilir. Anesteziden 24 saat sonra ortaya çıkan hepatosellüler hasar ise ALT ve AST' ye yansır. Plazma yarılanma ömürleri uzun olduğundan, anesteziden sonraki ilk 24-48 saat içinde alınan tek bir örnekle perioperatif değişiklikler yakalanır (55).

Laktik dehidrogenaz hücre sitoplazmasında bulunan bir enzimdir. Özellikle kalp ve iskelet kasları olmak üzere karaciğer hücreleri ve eritrositlerde bulunur. Hücre nekrozundan 2 saat sonra seruma geçer. 2-4. günde en yüksek değere ulaşır. Hepatosellüler harabiyet, myokard infarktüsü, hemolitik anemiler, kanserler, pulmoner emboli ve renal hastalıklarda serumda LDH aktivitesi yükselir (56).

Başar ve ark. (57) orta süreli nonhepatik cerrahilerde sevofluran kullanımı ile yaptıkları çalışmada; ALT, AST seviyelerine postoperatif 1, 2, 3 ve 4. günlerde bakılmış; ALT seviyesinde preoperatif değere göre düşme olmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. AST seviyesinde değişiklik olmamıştır.

Soma ve ark. (58) maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada, 8 hafta boyunca haftada 3 gün ve 3 saat süreyle değişen konsantrasyonlarda sevofluran anestezisi uygulamışlar ALT, AST ve LDH değerlerini ölçmüşler. Tekrarlanan sevofluran uygulamaları sonrasında genel olarak enzim konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir. Hepatik enzimlerin 4-8 hafta içinde normale dönmesi ve histopatolojik olarak hepatik hasarın gözlenmemesi ile bu etkilerin sağlıklı hayvanlarda önemli olmadığı kanısına varılmıştır.

Wising ve Kuhn (55) tarafından 50 çocuk ve yenidoğanda 2-3 MAC/saat desfluran verilerek yapılan çalışmada, postoperatif 24. ve 48. saatlerde bakılan ALT ve AST değerleri preoperatif ALT ve AST değerlerine göre hafifçe düşmüş, ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Postoperatif ALT ve AST seviyelerindeki

bu düşüşün sebebinin günümüz volatil anestezipler hakkındaki bilgilerimizle açıklanamadığı ifade edilmiştir.

Çalışmamızda AST, ALT, GGT ve LDH enzim düzeylerinin her iki grupta azalma göstermesi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olmasına rağmen laboratuvar değerleri normal aralıkta saptanmıştır. Sonuçlarımız Başar ve ark., Soma ve ark. İle Wising ve Kuhn'un bulguları ile benzerlik göstermemektedir.

Kharasch ve ark. (59) yaptığı çalışmada anestetik metabolizmadan sorumlu olan farklı P450 izoformlarının tanımlandığını ifade etmiştir. Araştırmalarda P450 2E1'i, P450'ye baskın olduğunu, insan karaciğer mikrozomlarında metoksifluran, enfluran, sevofluran ve halotanı metabolize etmekle sorumlu olduğu tanımlanmıştır. Buradan P450 2E1' in insanlarda klinik izofluran metabolizması için sorumlu en nüfuzlu P450 izoform sitokromu olduğu görülüyor.

Karaciğer üzerine ilaç toksisitesi minimal yağlanmadan masif nekroza kadar uzanabilir. Karaciğer ilaç metabolizmasının temel reaksiyonları oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve konjugasyon olup bifazik yapı sergiler. Faz I, biyotransformasyon reaksiyonları içerirken Faz II reaksiyonları endojen bir molekülle metabolitin birleşip suda çözünür hale gelmesini sağlar. Karaciğer P450 monooksidaz ve oksidaz sistemleri Faz I reaksiyonlarından sorumludur (60). Bu enzim sistemi sevofluran, izofluran, enfluran ve desfluran için temel metabolik yoldur. Ancak sevofluran metabolizma ve metabolik ürünlerin atılımı için Faz II metabolik yolunu kullanan tek inhalasyon anestetikidir (61).

Nishiyama ve ark.'nın (62) yaptığı izofluran anestezisi alan hastaların karaciğer serum enzim düzeylerini araştırdığı çalışmasında AST, ALT ve GTP serum konsantrasyonları izofluran anesteziden sonra yükseldiğini tespit etmiştir. Yaptığımız çalışma ile benzerlik göstermemiştir.

TFA, halotan ve izofluranın yaygın metabolitidir. TFA karaciğerdeki biyolojik dönüşümü sitokrom P-450'nin hücre altı proteinlere klor ile kovalent bağlanarak üretilir, sonuçta bir karaciğer sentrilobüler nekroz mekanizması gibi çalışır. TFA izofluran anestezisinde karaciğer hücre zedelenmesini tetikleyici bir faktör olarak görülür (62).

Yetmişli yıllarda klinik kullanıma giren izofluranın da karaciğer yetmezliği ve hatta karaciğer transplantasyonu ile sonuçlanan karaciğer nekrozu yaptığı bildirilmiştir (6,63-65).

Yaptığımız bu çalışmada kullandığımız izofluran ile karaciğer fonksiyon testlerinin serum düzeylerinde azalma saptanmıştır (Bu azalma da normal laboratuvar değerleri arasında sonuçlanmıştır).

Çalışmamızda karaciğer sentez fonksiyonunu gösteren protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) ve uluslar arası normalizasyon oranını (INR) inceledik. Protrombin zamanı karaciğer sentez fonksiyonunun en önemli göstergelerindendir. Faktör VIII dışında bütün koagülasyon faktörleri karaciğerde sentezlenir (16,66). Çalışmamızda izofluran anestezisi alan her iki gruptaki hastaların PT ve INR değerlerinde preoperatif değerlere göre postoperatif 1 ve 24.saat değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiş olup bu yükseklik istatistiksel olarak ileri derece anlamlı bulunmuştur. Fakat PTT değerlerindeki değişiklik normal laboratuvar değerleri arasındadır. Çalışmamızdaki hastalarda preoperatif PT, PTT ve INR değerleri normal sınırlar içinde olduğundan bu durum bir sorun yapmazken, koagülasyon defekti olan hastalarda problem yaratabilir.

Parasetamolün hepatik metabolizması ilk olarak sulfasyon ve glukorinidasyon yoluyla oluşur. Bu metabolik yol sitokrom P450 yolu ile N-asetil -benzoquinone metaboliti oluşabilir. Bu metabolit redükte glutatyon ile detoksifiye edilir. Parasetamol genellikle 12 gramdan daha fazla ilacın alınmasından sonra ortaya çıkan N-asetil -benzoquinone birikir ve hepatik zedelenme oluşur. Parasetamolün yüksek dozda alınmasından sonraki 16 saat içerisinde verilen N-asetilsistein sülfidril verici gibi hareket eder ve toksik metaboliti nötralize eder. Yapılan önemli çalışmalar organ fonksiyonun yapamamasını ve hayatta kalmayı önemli ölçüde düzelttiği gözlemlendi. aşırı doz parasetemol alan ve hepatoksisite delili olan bütün hastalarda hepatoksit zedelenmenin belirteçleri normalleşene kadar devamlı NAC verilmelidir (67-72).

Beaussier ve ark. (73) yaptıkları çalışmada halotan ile anestezi uygulanmış hayvanlarda kalp dokularında doku MDA konsantrasyonu yükselmiştir. Halotan ile E vitamininin beraber verildiğinde ise MDA konsantrasyonunun azaldığı saptandı. Azalmış MDA konsantrasyonu, E vitamininin lipit peroksidasyonunu önlediği ve serbest radikal saldırılara karşı kalp dokusunu koruduğu açıkladı. E vitamini güçlü bir antioksidandır ve eşsiz tek elektronları bünyesine katarak bazı radikal türleri temizleyebilir.

Çalışmamızda operasyondan önce verilen NAC nin serum GSH düzeylerini artırdığı istatistiksel olarak gösterilmiştir. İzofluran+Salin verilen grupta postoperatif dönemde GSH miktarının artmış olması, yaşanmış oksidatif hasarın indirekt

göstergesi olarak düşünülebilir. Her iki grupta serum MDA konsantrasyonu artmıştır. Antioksidan olarak verilen NAC, plasebo grubuna göre serum MDA düzeylerini azaltmadığı bununda NAC verilen grupta hemodinamik instabiliteden dolayı izofluranın ($1 < \text{MAC}$) az kullanılmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

N-asetilsistein in vivo ve in vitro antioksidan olarak ve yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca asetaminofen intoksikasyonu, CCl₄, kloroform ve karbonmonoksit intoksikasyonunda da kullanılmıştır (12). Mukolitik etkisi ile de kronik obstrüktif akciğer hastalığında kullanılmaktadır. N-asetil sistein, iskemi-reperfüzyon hasarının engellenmesi (13), inflamatuvar eklem hastalıklarının ve HIV ekspresyonunun önlenmesi (14) ve erişkinin sıkıntılı solunum sendromunun tedavisinde (15) kullanılmaktadır.

Oksidatif stres serbest oksijen radikalleri (ROS) ve vücudun doğal antioksidan sistemleri arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır. NAC oksidatif doku hasarına karşı üretilmiş ekzojen antioksidan ilaçların büyük grubunu oluşturmaktadır. NAC ın antioksidan etkisi ilacın kendisinin direkt etkisi veya glutatyon üretimindeki artış şeklinde sekonder etkiyle olabilmektedir. NAC ın direkt etkisi hidroksil radikalleri ile reaksiyon verip inaktivasyonla sonuçlanmaktadır NAC glutatyon deplesyonunu önler, hepatik glutatyon seviyelerini yükseltir. Akut böbrek yetmezliği iskemi reperfüzyon hasarı modelinde glutatyonun hasarı önlediği gösterilmiştir (47).

Tepel ve ark. (74) noniyonik kontrast madde kullanılarak bilgisayarlı tomografi çekilen kronik böbrek yetersizlikli 83 hastada yaptıkları bir çalışmada, NAC'nin kontrasta bağlı nefropatiyi yüksek riskli hastalarda belirgin şekilde azalttığını göstermişlerdir.

Baker ve ark. yaptığı (75) 80 kişilik bir çalışmada hidrasyonla beraber i.v. 150 mg/kg dozunda NAC verilen grubun tek başına hidrasyon uygulanan gruba göre daha az kontrasta bağlı nefropati gelişimi olduğu gösterilirken Boccalandro ve ark. (76) ise N-Asetilsisteinin kontrasta bağlı nefropati proflaksisinde hidrasyondan üstün olmadığını göstermişlerdir.

Durak ve ark.'nın (77) yaptığı çalışmanın sonuçları renal dokularda izofluranın enzimatik ve anti-enzimatik antioksidan savunma sistemlerini zayıflattığı ortaya çıktı.

Tüm inhalasyon ajanları doza bağımlı olarak hepatik kan akımını azaltırlar. Anestezi ve cerrahi sırasında hepatik kan akımındaki bu azalma seçilen ajana da

bağlı olarak % 20–25 arasında değişir. Kontrollü solunum sırasında intratorasik basınçtaki artışın vena kavaya olan basıyı artırması, sempatik tonusta oluşabilen artışlar hepatic kan akımının azalmasında önemli faktörlerdir. Sonuçta hepatic kan akımında ki azalma hepatic hipoksi derecesi ile beraberdir (78,79).

Hepatic kan akımının ve oksijenlenmenin değişmesi karaciğer hasarı gelişiminde önemli bir etkidir (78,80).

Yapılan bu çalışmada nitrik oksit, anestezi süresi, ameliyat tipi, tümör, kanama, yaş ve cinsiyet standartize edildi. Hemodinamik verilerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Bernard ve ark. (81) izofluran ve sevofluran anestezilerinin total karaciğer kan akımına olan etkilerini (portal ven+hepatic arter) araştırmak için yaptıkları çalışmada; sevofluran' ın portal kan akımını kısmen azaltsa da hepatic arter akımını artırdığı için total karaciğer kan akımında etkilerinin izofluran ile benzer olduğunu saptamışlardır.

Hipoksik ortamlarda doku ve hücrelerin enerji gereksinimleri yeterince karşılanmadığı için anestezik gazların hepatotoksik özelliklerinin arttığı bilinmektedir (82,83). Özellikle hipoksik ortamda volatil anesteziklerin hepatotoksik etkilerini incelemek için rat karaciğerleri üzerinde yapılan çalışmalarda halotanın izoflurana göre daha fazla histopatolojik hasar oluşturduğu belirtilmiştir (84,85).

Çalışmamızda hastaların ortalama arter basıncı 80 mmHg üzerinde tutularak karaciğerin hipokside kalma faktörü ekarte edilmeye çalışıldı. NAC verilen Grup N deki 11 hastada hipotansiyon gelişmesi üzerine izofluranı MAC < 0,5 altında kullanmak gereksinimi doğmuş hatta efedrin HCl ile müdahale edilerek OAB 80 mmHg üzerine çıkarılmıştır.

6. SONUÇ

Günümüzde çok kullanılan halojenli inhalasyon anesteziği olan izofluran ile perioperatif dönemde verilen NAC 'in karaciğer üzerindeki değişiklikleri saptamak için yapılan bu çalışmada; NAC kullanılan grupta plasebo grubuna göre farklı olarak intraoperatif dönemde düşük $MAC < 0,5$ izofluran kullanılmış ve böylece NAC grubunda izofluranın karaciğere maruziyeti az olmuştur. Bunda NAC 'in yapmış olduğu hipotansiyon neden olmuştur.

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen veriler şöyledir:

1- İzofluran anestezisi sırasında preoperatif (150 mg/kg) ve peroperatif (12,5 mg/kg/h) verilen NAC ile karaciğer fonksiyonlarında değişiklik olmamıştır.

2- NAC'in antioksidan özelliğinin olduğu görülmüş, glutatyon düzeyini artırarak bu etkiyi göstermiştir.

3- Karaciğer sentez fonksiyonunu gösteren PT, INR değerlerini klinikde kabul edilebilir düzeyde değiştirmiştir.

N-asetilsisteinin halojenli anestetik kullanılan olgularda karaciğerde etkinliğini araştırarak daha uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

- 1- Haris B, Moody E. Inhalational anaesthetics. In: Weinberg GL (ed). Basic Science Review of Anesthesiology, Chicago, McGraw-Hill 1997: 8–15.
- 2- Burnell R. Brown. Inhalation anaesthesia and hepatic injury In: Gravenstein N, Kirby RR. (eds). Complications in Anesthesiology, Philadelphia, Lippincott-Raven 1996: 701–710.
- 3- Esener Z. Genel Anestezi. In: Esener Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık 1991; 43–101.
- 4- Bayhan N, Göktürk H. İzofluran Ve Halothan Anestezisinin Karaciğere Etkilerinin Karşılıklı Değerlendirilmesi. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 1985; 13: 21–25.
- 5- Smith G. Inhalational anaesthetic agents. In: Aitkenhead AR, Smith G. (eds) Textbook Of Anaesthesia, Avon, Churchill Livingstone 1994: 153–173.
- 6- Carrigan TW, Staughen WJ. A report of hepatic necrosis and death following isoflurane anesthesia. Anesthesiology 1987; 67: 581–3.
- 7- Gregoire S, Smiley RK. Akut hepatitis in a patient with mild factor IX deficiency after anaesthesia with isoflurane. Can Med Association J 1986; 135: 645–6.
- 8- Baden JM, Rice SA. Metabolism And Toxicity. Anesthesia. Ed. Miller RD. 4. Edition, New York, Churchill Livingstone 1994;184: 157.
- 9- Zumbiel MA, Fiserova-Bergova et al. Glutathione Depletion Following Inhalation Anesthesia. Anesthesiology 1978; 49: 102–108.
- 10- Sanyay S, Patel G, Karen L. A Review Of Its Pharmacodynamic And Pharmacokinetic Properties And Its Efficacy In General Anaesthesia. Drug Evaluation 1995; 50(4): 742–749.
- 11- Martin J, Plevak D et al. Hepatotoxicity After Desflurane. Anesthesiology 1995; 83(5): 1125–1132.

- 12-Howard RJMW, Blake DR, Pall H, Williams A, Green ID. Allopurinol/Nacetylcysteine for carbon monoxide poisoning. *Lancet* 1987;2: 628–9.
- 13-Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Ferrari R, Albertini A, Visioli O. The role of glutathione status in the protection against ischemic and reperfusion damage: effects of N-acetylcysteine. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20: 5–13.
- 14-Kalebic T, Kinter A, Poli G, Anderson ME, Meister A, Fauci AS. Suppression of human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocytic cells by glutathione, glutathione ester, and N-acetylcysteine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88: 986–90.
- 15-Bernard GR. Potential of N-acetylcysteine as treatment for the adult respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 1990;3: 496–8.
- 16-G.Edward Morgan, Jr. Maged S.Mikhail, Michael J.Murray, C.Philip Larson. Çeviri editörü N.Lüleci. *Karaciğer Fizyolojisi ve Anestezi. Klinik Anesteziyoloji. 3.baskı, Sayfa 611–620.*
- 17-Ronald D.Miller. *Miller's Anesthesia. Hepatic Physiology and Pathophysiology. Sixth Edition. Vol 1;743-775.*
- 18-A.C.Guyton, M.D. Çeviri N.Gökhan, H.Çavuşoğlu. *Bir organ olarak karaciğer. Tıbbi Fizyoloji. 7. edition. Cilt 2. sayfa 1203–1211.*
- 19-D.Özcengiz, H.Özbek. *Anestezi El Kitabı. Hepatik Fizyoloji. Nobel Tıp Kitapevi 1998. Hepatik Fizyoloji. Sayfa 41–43.*
- 20-R.S.Atkinson, G.B.Rushman, N.J.H.Davies. *Lee's Synopsis of Anaesthesia. Liver Disease. Eleventh edition 1993; 391–393.*
- 21-Kayhan Zeynep: *Klinik Anestezi, İnhalasyon Anestezikleri. Logos Yayıncılık 2.baskı 1996; 63–82.*
- 22-Pagel SP, Farber NE, Waltier DC. *Cardiovascular pharmacology R.D. Cucchiara RF. Miller E.D. Roizen MF, Savarese J.J. Anesthesia 5.edition Churchill. Livingstone Philadelphia USA 2000;1: 96–124.*

- 23- Vivien B, Hanouz J et al: Myocardial effect of halothane and isoflurane in hamster with hypertrophic cardiomyopathy. . *Anesthesiology* 1997;87: 1406.
- 24- Schemelling WT, Waltrier DC et al: Prolongation of the Q interval by enflurane, isoflurane and halothane in humans. *Anest Analg* 1998; 72: 1149.
- 25- Anesteziye Güncel Konular, İnhalasyon anesteziikleri, Özatamer O, Alkış N. Nobel Tıp Kitbevlere 2002, 72–100.
- 26- Lange Clinical Anesthesiology, volatile anesthetic agents. Third Edited by G. Edward Morgan. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Published Divion 2002;127–150.
- 27- Frink EJ. Jr, Morgan SE, Coetzee A: The effects of sevoflurane, halothane, enflurane and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 1992;76: 85–90.
- 28- F.M.Reichle, P.F.Conzen. Halogenated inhalational anaesthetics. *Best Practice Research Anaesthesiology*. 2003;17: 29–46.
- 29- Gourlay GK, Adams JF, Cousins MJ et al. Time-course of formation of volatile reductive metabolites of halothane in humans and an animal model. *Br J Anaesth*. 1980; 52: 331–336.
- 30- Christ DD, Kenna JG, Kammerer W et al. Enflurane metabolism produces covalently bound liver adducts recognized by antibodies from patients with halotane hepatitis. *Anesthesiology* 1988; 69: 833–838.
- 31- Kharasch ED, Tummel KE. İdentification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microzomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993; 79: 795–807.
- 32- Koblin DD. Characteristics and implications of desflurane metabolism and toxicity. *Anest Analg* 1992; 75: 10–16.
- 33- Frink E-JJ, Brown B-RJ. Sevoflurane. *Best Practice Research Clinical Anaesthesiology* 1993; 4: 899–913.

- 34- Shiraishi Y, Ikeda K. Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane. *J Clin Anest* 1990; 2: 381–386.
- 35- Bunker JP, Forrest WH, Mosteller F et al. The National Halothane Study of the possible Association Between Halothane Anesthesia and Postoperative Hepatic Necrosis. Bethesda, Maryland: U.S. Government Printing Office, 1969.
- 36- Wright R, Eade OE, Chrisholm M et al. Controlled prospective study of the effect on liver function of multiple exposures to halothane. *Lancet* 1975; I: 817–820.
- 37- Conzen P. Effects of inhalation anaesthetics on the liver. *Best Practice Research Clinical Anaesthesiology* 1993; 4: 1015–1034.
- 38- Satoh H, Fukuda Y, Anderson DK et al. Immunological studies on the mechanism of halothane-induced hepatotoxicity: immunohistochemical evidence of trifluoroacetylated hepatocytes. *J Pharm Exper Ther.* 1985; 233: 857–862.
- 39- Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD. Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 1125–1129.
- 40- Ray DC, Drummond GB. Halothane hepatitis. *Br J Anaesth* 1991; 67: 84–99.
- 41- Kenna JG, Neuberger J, Williams R. Identification by immunoblotting of three halothane-induced liver microsomal polypeptide antigens recognized by antibodies in sera from patients with halothane-associated hepatitis. *J Pharm Exper Ther.* 1987; 242: 733–740.
- 42- Kitteringham NR, Kenna JG, Park BK. Detection of autoantibodies directed against human hepatic endoplasmic reticulum in sera from patients with halothane-associated hepatitis. *Br J Clin Pharm* 1995; 40: 379–386.
- 43- Moulton PJ, Sherlock S. Halothane-related hepatitis. A clinical study of twenty-six cases. *Quarterly Journal of Medicine* 1975; 44: 99–114.

- 44- Martin JL, Dubbink DA, Plevak DJ et al. Halothane hepatitis 28 years after primary exposure. *Anest Analg* 1992; 74: 605–608.
- 45- Kenna JG, Neuberger J, Mieli-Vergani G et al. Halothane hepatitis in children. *BMJ* 1987; 294: 1209–1211.
- 46- Lewis JH, Zimmerman HJ, Ihsak KG et al. Enflurane hepatotoxicity. A clinicopathologic study of 24 cases. *Ann Inter Med* 1983; 98: 984–992.
- 47- İsmet Dökmeci Farmakoloji. Nobel Tıp Kitapevi 1992 Antitusif, ekspektoran ve mukolitik ilaçlar Sayfa 317.
- 48- Steven Fishbane, John H. Durham, Kevin Marzo, Michael Rudnick N-Acetylcysteine In The Prevention Of Radiocontrast-Induced Nephropathy *Journal of the American Society of Nephrology* 2004; 15: 251–260.
- 49- N.Aydoğdu, K.Kaymak, Ö.Yalçın. Sıçanlarda Böbrek İskemi/Reperfüzyon Hasarında N-Asetilsisteinin Etkileri. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10(4): 151–155.
- 50- Seven A, Candan G: Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu. *Klinik Gelişim*, 1995; 8: 3906-3911
- 51- Uysal M: Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*, 1998;11: 336-341
- 52- Beutler, E., Robson, M.J., Bittenweise R,E.: The Glutathione Instability of Drug sensitivity Red Cells, *J Lab Clin Med* 1957; 49: 84-95.
- 53- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979; 95: 351–358.
- 54- Nyoku D, Laster MJ et al. Biotransformation Of Halothane, Enflurane, Isoflurane And Desflurane To Trifluoroacetylated Liver Proteins Association Between Protein Acylation And Hepatic Injury. *Anaesth Analg* 1994; 84: 173–177.
- 55- Wissing H, Kuhn I. The Effect Of Desflurane On Liver Function Markers In Infants And Children. *Acta Anaesth Scand* 2000; 44: 1149–1157.
- 56- Hsieh KH, Blumenthal HI. Serum Lactic Dehydrogenase Levels In Varicous Disease States. *Proc Soc Exp Biol and Med* 1956; 4: 91–98.

- 57- Başar H, Alptekin A ve ark. Non-Hepatik Cerrahide Sevofluran Anestezisinin Karaciğer Fonksiyon Testlerine Etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2000; 28: 49–57.
- 58- Soma LR, Tierney W et al. The Effects Of Multiple Administration Sevoflurane To Cynomolgus Monkeys: Clinical Pathologic, Hematologic And Pathologic Study *Anesth Analg* 1995; 81: 347–351.
- 59- Kharasch, Evan D, Armstrong, Andrew S, Gunn, Kerry, Artru, Alan, Cox, Kathy, Karol, Michael D. Clinical Sevoflurane Metabolism and Disposition: II. The Role of Cytochrome P450 2E1 in Fluoride and Hexafluorisopropanol Formation. *Anesthesiology* 1995;82: 6.
- 60- Kharasch, ED, Thummel KE. Identification Of Cytochrome P450 2E1 As The Predominant Enzyme Catalysing Human Liver Microzomal Desfluorination Of Sevoflurane, Isoflurane And Metoxyflurane. *Anesthesiology* 1993; 79: 795–79.
- 61- Frink EJ. The Hepatic Effects Of Sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: 46–52.
- 62- Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K. Liver function after sevoflurane or isoflurane anaesthesia in neurosurgical patients. *Can J Anaesth* 1998;45: 753–756.
- 63- Cherg CH, Ho ST, Kuo WS, Yang CY, Chang CL. Akut hepatitis in an uremic patient following isoflurane anesthesia. *Ma Tsui Hsueh Tsa Chi* 1998; 26: 239–42.
- 64- Brunt EM, White H, Marsh JW, Holtmann B, Peters MG. Fulminant hepatic failure after repeated exposure to isoflurane anesthesia: a case report. *Hepatology* 1991; 13: 1017–21.
- 65- Weitz J, Kienle P, Bohrer H, Hofmann W, Theilmann L, Otto G. Fatal hepatic necrosis after isoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52: 892–5.
- 66- Crowl FD. Hepatic Physiology And Preoperative Evolution. *Anesthesiology*. Ed. Faust RJ, 3. Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone 2002; 80–92.

- 67-Gimson, A. E. S. Fulminant and late onset hepatic failure. *Br J Anaesth* 1996; 77: 90–98.
- 68-Pajoumand A, Jalali N, Abdollahi M, Shadnia S. Successful treatment of acetaminophen overdose associated with hepatic failure. *Hum Exp Toxicol* 2003;22(8): 453–8.
- 69-Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD003328.
- 70-Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology.* 2002;35(4): 876–82.
- 71-Manov I, Hirsh M, Iancu TC. Acetaminophen hepatotoxicity and mechanisms of its protection by N-acetylcysteine: a study of Hep3B cells. *Exp Toxicol Pathol.* 2002;53(6): 489–500.
- 72-Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998, 36 (4) 277–85.
- 73-Beaussier M, Deriaz H, Abdelahim Z, Aissa F, Lienhart A. Comparative effects of desflurane and isoflurane on recovery after long lasting anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998;45: 429–434.
- 74-Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343:180–184, 2000.
- 75-Baker CS, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the preventing of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114–8.
- 76-Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW, et al. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv,* 2003; 58: 342–3.

- 77- Durak I, Öztürk S, Dikmen B, Güven C, Burak Ç, Büyükoçak S, Kaçmaz M, Avcı A. Isoflurane impairs antioxidant defence system in guinea pig kidney. *Can J Anesth* 1999;46: 797–802.
- 78- Frink EJ, Morgan SE et al. The Effects Of Sevoflurane, Halothane, Enflurane And Isoflurane On Hepatic Blood Flow Oxygenisation In Chronically. *Anesth Analg* 1992; 76: 85–91.
- 79- Conzen PF, Vollmar B et al. Systemic And Regional Hemodynamic Of Isoflurane And Sevoflurane In Rats. *Anesth Analg* 1992; 74: 79.
- 80- Bernard JM, Doursout MF et al. Effects Of Sevoflurane And Isoflurane On Hepatic Circulation Chronically Instrumented Dog. *Anesthesiology* 1992; 77: 541–547.
- 81- Bernard JM, Doursout MF, Wouters P, Hartley CJ, Merin RG, Chelly JE. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1992; 77: 541–5.
- 82- Van Dyke RA. Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halothane, enflurane or isoflurane. *Anesth Analg* 1982; 61; 812–9.
- 83- Sameshima T. Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics studied in rats hepatocytes. *Masui* 1994; 43: 454–66.
- 84- Eger EI, Johnson BH, Strum DP, Ferrell LD. Studies of the toxicity of I-653, halothane and isoflurane in enzyme induced hypoxic rats. *Anesth Analg* 1987; 66: 1227–9.
- 85- Gelman S, Riverman V, Fowler KC, Bishop SP, Bradley EL. The effect of halothane, isoflurane and blood loss on hepatotoxicity and hepatic oxygen availability in phenobarbital pre treated hypoxic rats. *Anesth Analg* 1984; 63: 965–72.