

Uzun süreli operasyonlarda propofol ve sevofluranın karaciğer- böbrek fonksiyon testleri ve derlenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması *

Comparison of the effects of propofol and sevoflurane on liver-renal function tests and recovery characteristics in long lasting surgeries

G. Ulufer SİVRİKAYA, Ayşe HANCI, Banu BURGUTOĞLU,
Fatma GÜNDOĞAN, Şükrü ÇİFTÇİ

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, uzun süreli operasyonlarda propofol ile sevofluranın karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve derlenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Hastane Etik Kurul izniyle ASA I-II, 36 olgu rasgele 2 gruba ayrıldı. Propofol ve atraküryumla indüksiyonu takiben, anestezi idamesinde Grup P'de propofol infüzyonu (4-8 mg/kg/saat), Grup S'de sevofluran (%2-3) kullanıldı. Üre, kreatinin, AST ve ALT preoperatif, peroperatif 2 saat arayla, postoperatif 30. dk ve 24. saatlerde tespit edildi. Derlenme: gözlerini açma, sözel uyarıya yanıt, oryantasyon-kooperasyon zamanları ile değerlendirildi.

Bulgular: Anestezi süreleri; Grup P'de ortalama 349.7 dk, Grup S'de 355.5 dk idi. Laboratuvar bulguları gruplar arasında benzerdi. Postoperatuar dönemde preoperatuar döneme göre anlamlı fark saptanmadı. Gözlerini açma ve sözel uyarıya yanıt süreleri Grup P'de Grup S'ye göre kısa olmakla birlikte, aradaki fark anlamlı bulunmadı. Oryantasyon-kooperasyon zamanları Grup S'de anlamlı olarak uzundu.

Sonuç: Propofol veya sevofluran ile uzun süreli operasyonlarda karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklikler olmamış, ancak derlenme propofol ile daha hızlı olmuştur.

Anahtar kelimeler: Sevofluran, propofol, karaciğer- böbrek fonksiyon, derlenme

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to compare the effects of propofol and sevoflurane anaesthesia on renal and hepatic function tests and recovery characteristics in long lasting surgeries.

Study design: After the approval by the Medical Ethic Committee of the hospital, 36 patients in ASA I-II physical status were randomized two groups. Anaesthesia was induced with propofol and atracurium and maintained with propofol infusion (4-8 mg/kg/h) in Group P and with sevoflurane (2-3%) in Group S. Blood urea nitrogen, serum creatinin, AST, ALT levels were determined preoperatively, every 2 hours peroperatively, 30. min and 24 th hours postoperatively. As recovery characteristics time until eye opening, response to verbal commands, orientation-cooperation time were evaluated.

Results: Anaesthesia time was 349.7 minutes in Group P and 355.5 minutes in Group S. Laboratory values were similar between groups. There was not any significant difference between preoperative and postoperative values. Time until eye opening and response to verbal commands were shorter in Group P than Group S, but the difference was not significant. Orientation-cooperation time was statistically longer in Group S than Group P.

Conclusion: Propofol or sevoflurane has not any significant effect on liver or renal function tests, but recovery was faster with propofol in patients undergoing long lasting surgeries.

Keywords: Sevoflurane, propofol, liver-renal function, recovery

Yazışma Adresi:

G. Ulufer SİVRİKAYA
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Tel: 0. 212 231 22 09 – 1400

* XXXV. TARD Kongresi'nde (27-31 Ekim 2001) poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Sevofluran; halojenli eter grubundan bir inhalasyon anesteziği olup, metabolizması sonucu açığa çıkan inorganik florid konsantrasyonu, özellikle uzamış anestezi uygulanması sonrası, serum ve idrarda artmaktadır (1, 2). Bu durumun böbrek fonksiyonları üzerine etkisi tartışmalıdır.

Tablo 1: Demografik veriler

	Grup P	Grup S
Yaş (yıl) #	41. 27 ± 9. 49	38. 61 ± 9. 83
Ağırlık (kg) #	63. 94 ± 10. 49	66. 05 ± 8. 22
Cinsiyet (K/E) (n)	10/8	7/11
ASA (I/II) (n)	7/11	8/10

(# Değerler ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir.)

Diğer taraftan sevofluranın düşük kan/gaz partiyon katsayısı nedeniyle hızlı bir derlenme sağladığı belirtilmektedir (2).

Çalışmamızda; uzun süreli operasyonlarda, sevofluranla dengeli anestezinin, böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine etkilerinin ve derlenme özelliklerinin, propofol ile sağlanan intravenöz anesteziyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun izni ve olguların yazılı onayları alındıktan sonra, operasyon süresi 5 saat ve üzerinde olarak tahmin edilen, ASA I-II grubundan, önceden böbrek veya karaciğer hastalığı olmayan, 36 olgu çalışmaya dahil edildi ve randomize olarak iki gruba ayrıldı. Anestezi induksiyonunda 1 mikrog/kg fentanil ve 2 mg/kg propofol ile entübasyon için 0.5 mg/kg atraküryum verildikten sonra, anestezi idamesinde Grup P'de propofol infüzyonu (4-8 mg/kg/saat) ve Grup S'de sevofluran (% 2-3) kullanıldı. Peroperatuar analjezi 40-45 dakikada bir 1 mikrog/kg fentanil ile sağlandı, kas gevşemesi gerektiğinde 0.25 mg/kg atraküryum kullanıldı. Propofol ve sevofluran miktarı, ortalama kan basıncı ve kalp tepe atımı preoperatuar değerlerin \pm %20'si olacak şekilde ayarlandı. Operasyon bitiminde propofol ve sevofluran cilt altı dikişleri, N₂O cilt dikişleri atılırken kesildi. Dekürrizasyon atropin ve sonrasında neostigmin verilerek sağlandı. Üre, kreatinin, AST, ALT değerleri preoperatif dönemde, peroperatif 2 saat arayla, postoperatif 30. dk ve 24. saatlerde tes-

pit edildi. Derlenme; gözlerini açma, sözel uyarıya yanıt, oryantasyon-kooperasyon zamanlarıyla değerlendirildi. Yan etkiler 24 saat boyunca takip edildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde grup içi karşılaştırmalarda student t, gruplarası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testleri kullanıldı. Yan etkilerin karşılaştırılması ki kare testi ile yapıldı. P<0. 05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında demografik özellikler bakımından fark bulunmadı (Tablo 1). Anestezi süreleri Grup P'de 349.72 ± 31.31 dk, Grup S'de 355.55 ± 32.17 dk olup, benzer olarak değerlendirildi.

Laboratuar bulguları gruplar arasında benzerdi (Tablo 2). Üre ve kreatinin değerleri, preoperatuar dönemle karşılaştırıldığında, postoperatuar dönemde her iki çalışma grubunda anlamlı bir fark göstermedi. AST ve ALT değerleri, her iki çalışma grubunda postoperatuar dönemde, preoperatuar döneme göre bir miktar yüksek olmakla birlikte, aradaki fark anlamlı bulunmadı.

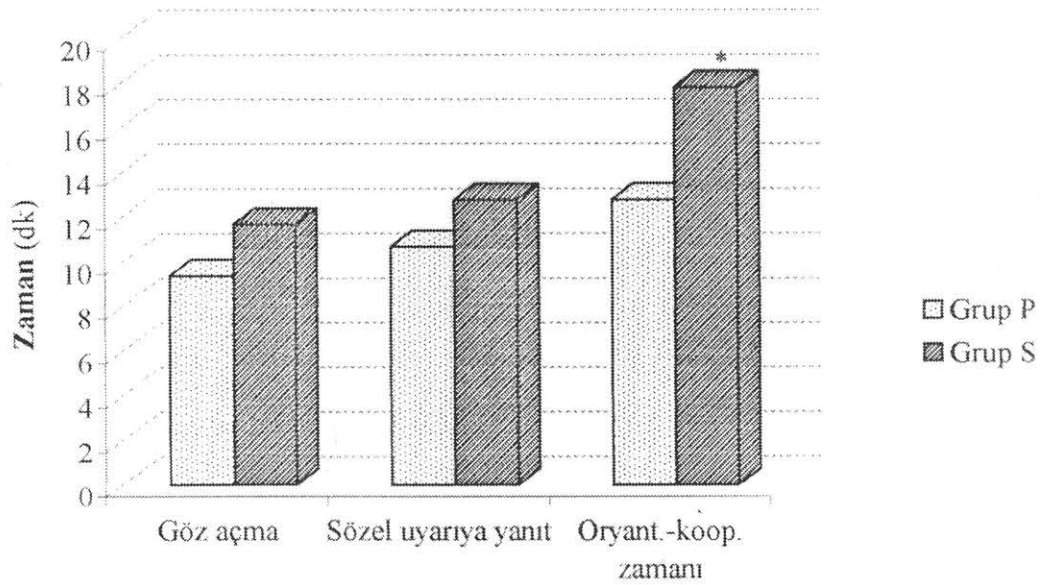
Gruplara ait derlenme kriterleri Grafik 1'de özetlenmiştir. Gözlerini açma ve sözel uyarıya yanıt süreleri Grup P'de Grup S'ye göre kısa olmakla birlikte, aradaki fark anlamlı bulunmadı. Oryantasyon-kooperasyon zamanları Grup S'de anlamlı olarak uzundu (p<0.05).

Yan etki olarak bulantı-kusma Grup P'de Grup S'ye göre anlamlı olarak daha az gözlemlendi (p<0.05) (Tablo 3).

Tablo 2: Laboratuvar bulguları

	Üre (mg/dl) #	Kreatinin (mg/dl) #	AST (U/lt) #	ALT (U/lt) #
Grup P				
Preoperatuvar	32.16 ± 11.84	0.97 ± 0.26	23.00 ± 10.91	23.55 ± 12.83
Perop 2. saat	29.05 ± 10.81	0.93 ± 0.25	23.05 ± 11.26	24.16 ± 13.33
Perop 4. saat	26.61 ± 9.99	0.94 ± 0.22	24.55 ± 11.36	24.50 ± 12.90
Postop 30. dk	27.00 ± 10.29	0.92 ± 0.18	26.44 ± 12.67	23.44 ± 12.44
Postop 24. saat	29.22 ± 9.40	1.01 ± 0.20	26.55 ± 11.66	25.16 ± 11.73
Grup S				
Preoperatuvar	31.38 ± 12.53	0.98 ± 0.27	21.22 ± 11.13	19.83 ± 13.63
Perop 2. saat	27.66 ± 11.20	0.87 ± 0.26	21.55 ± 11.09	19.22 ± 14.26
Perop 4. saat	26.72 ± 10.74	0.96 ± 0.30	24.44 ± 11.36	20.66 ± 12.17
Postop 30. dk	26.22 ± 10.09	0.88 ± 0.20	25.38 ± 12.14	21.22 ± 14.51
Postop 24. saat	28.11 ± 10.96	0.97 ± 0.23	25.66 ± 11.68	21.27 ± 11.98

(# Değerler ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir.)



Derlenme kriterleri

Grafik 1: Derlenme süreleri

(*p<0.05 Grup P ile karşılaştırıldığında)

Tablo 3: Yan etkiler

	Grup P	Grup S
Bulantı (n)	5	9*
Kusma (n)	3	7*
Hipotansiyon (n)	4	5
İdrar retansiyonu (n)	3	2

(*p<0.05 Grup P ile karşılaştırıldığında)

TARTIŞMA

Sevofluran; metil izopropil eterin florlu bir türevi olup, % 5 oranında metabolize olmakta, büyük bölümü önce akciğerler tarafından vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Ayrıca anestezi cihazlarındaki sodalime ve baralyme gibi CO₂ abzorbanları ile de parçalanmaktadır. Karaciğerdeki metabolizması sonucu açığa çıkan hekzafluoroisopropanol ve inorganik florid iyonları böbrekler aracılığıyla idrarla atılmaktadır (2).

Metoksifluranla yapılmış klinik çalışmalar sonucunda, renal bozukluğun serum florid konsantrasyonunun eşik değeri olan 50 mikromol/lit üzerine çıkması durumunda oluşabileceği sonucuna varılmıştır (3). Bununla birlikte klinik olarak renal disfonksiyon nadir olarak 80 mikromol/lit altındaki konsantrasyonlarda gözlenmektedir (4). Serum inorganik florid konsantrasyonuyla sevoflurana maruz kalma süresi veya kullanılan anestezi dozları arasında pozitif bir korelasyon söz konusudur (1, 2).

Kobayashi ve ark (1), Goldberg ve ark çalışmalarında (5), uzamış sevofluran anestezisi sonrası, artmış serum inorganik florid konsantrasyonunun, nefrotoksisiteye neden olabileceği sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte; gerek normal böbrek fonksiyonlarına sahip olgulardaki çalışmalar (6, 7), gerekse böbrek fonksiyon bozukluğu veya yetmezliği olan olgulardaki çalışmalarda (8-10) serum florid konsantrasyonundaki yüksekliğin, renal fonksiyonlarda bozuklukla ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Mazze ve arkın 22 merkezli retrospektif çalışmasında (11), sevofluranın 4 MAC/saat uygulanmasında, yaygın olarak kullanılan diğer

anesteziklerle (propofol, izofluran, enfluran) karşılaştırıldığında, artmış renal toksisite riskiyle ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Yine aynı çalışmada, cerrahi olgularda serum kreatinin ve kan üre nitrojen değerlerinin postoperatif dönemde, preoperatif döneme göre gösterdiği değişikliklerin saptanmasının, klinik amaçlarla renal fonksiyonların değerlendirilmesinde uygun ölçümler olduğu sonucuna varılmıştır.

Uzun süreli sevofluran anestezisi sonrası yapılmış diğer çalışmalarda da (12-15), kan üre nitrojen ve serum kreatinin değerleri, preoperatuar dönemle karşılaştırıldığında değişiklik göstermemiştir.

Bizim çalışmamızda; karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla takipte kullandığımız laboratuvar tetkiklerinden üre ve kreatinin değerleri preoperatuar dönemle karşılaştırılan postoperatuar değerleri bakımından, her iki çalışma grubunda anlamlı bir fark göstermemiştir. Bulgularımız yukarıdaki çalışmalarla benzer olarak değerlendirilmiştir.

Sevofluran metabolizmasının diğer major yıkım ürünü; idrarla glukronid konjugatı şeklinde atılan, organik florid molekülü hekzafluoroisopropanoldür. Bu molekül potansiyel olarak hepatotoksik olmakla birlikte, konjugasyonu o kadar hızlı olmaktadır ki, klinik olarak anlamlı karaciğer hasarı teorik olarak imkansız gözükmektedir (2).

Bitto ve arkın çalışmasında (12) 10 saat ve üzerinde sevofluran anestezisi sonrası klinik laboratuvar testlerle renal fonksiyonlarda bozukluk olmadığı, hepatik fonksiyonlarda da orta derecede bozukluk olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte Obata ve arkın (14) 10 saat

üzerinde, Kharasch ve arkının 8 saat üzerinde (15) sevofluran verilen olgularda yaptıkları çalışmalarda; AST ve ALT'nin postoperatuar değerlerinde preoperatuar döneme göre değişiklik saptanmamış, karaciğer üzerinde önemli bir yan etki oluşmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda; AST ve ALT değerleri her iki çalışma grubunda postoperatuar dönemde preoperatuar döneme göre bir miktar yükselme göstermiş, ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Sonuçta sevofluranla toksisite, klinik bir problemden çok, teorik bir problem olarak ortaya çıkabileceği gibi gözükmemektedir.

Düşük kan/gaz solubilitesi, sevofluran kullanıldığında anestezi indüksiyonunun ve aynı zamanda derlenmenin hızlı olmasına olanak sağlar (2).

Peduto ve arkının günlük cerrahi için 3 saat ve altında süreyle anestezi uygulanan olgularda yaptıkları çalışmalarında (16) sevofluranla derlenmenin propofole göre daha hızlı olduğu bulunmuştur. Kısa ve orta süreli anestezi uygulamalarına ait diğer bazı çalışmalar da bu sonucu destekler görünmektedir (17, 18). Bununla birlikte kimi çalışmalarda (19, 20) propofol ve sevofluran karşılaştırıldığında, derlenme benzer sürelerde oluşmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kobayashi Y, Ochiai R, Takeda J, et al: Serum and urinary inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans. *Anesth Analg* 74: 753-7, 1992.
2. Smith I, Nathanson M, White PF: Sevoflurane—a long-awaited volatile anaesthetic. *British Journal of Anaesthesia*, 76: 435-45, 1996.
3. Cousins MJ, Mazze RI: Methoxyflurane nephrotoxicity: A study of dose response in man. *Journal of American Medical Association* 225: 1611-6, 1973.
4. Mazze RI, Jamison R: Renal effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 83: 443-5, 1995.
5. Goldberg ME, Cantillo J, Larijani GE, et al. Sevoflurane versus isoflurane for maintenance of anaesthesia: are serum inorganic fluoride concentrations of concern? *Anesth Analg* 82: 1268-72, 1996.
6. Higuchi H, Arimura S, Sumikura H, et al: Urine concentrating ability after prolonged sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 73: 239-40, 1994.
7. Frink EJ Jr, Malan TP Jr, Isner RJ, et al: Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 80: 1019-25, 1994.
8. Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, et al: Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 81: 569-75, 1995.
9. McGrath BJ, Hodgins LR, DeBree A, et al: A multicenter study evaluating the effects of sevoflurane on renal function in patients with renal insufficiency. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 3: 229-34, 1998.
10. Conzen PF, Kharasch ED, Czerner SF, et al: Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency. *Anesthesiology* 97: 578-84, 2002.
11. Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, et al: The effects of sevoflurane on serum creatinin and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two-center, com-

Juchenhofel ve arkının çalışmasında (21) ise jinekolojik laparoskopi uygulanan olgularda, propofolle uygulanan total intravenöz anestezi ile sevofluranla uygulanan dengeli anestezi karşılaştırılmış, derlenme propofol grubunda daha kısa sürede sağlanmıştır. Larsen ve arkının çalışmasında da (22), benzer şekilde kendine gelme propofol uygulanan olgularda daha hızlı olmuştur.

Bulgularımız bu son iki çalışmayla uyumlu olup, uzun süreli anestezi sonrası propofolle intravenöz anestezi uyguladığımız olgularımızda derlenmenin daha hızlı olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda, yan etki olarak bulantı-kusma sevofluran ile dengeli anestezi sağlanan olgularda daha sık olarak ortaya çıkmıştır. Propofolle sevofluranın karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda da, sevofluran sonrası bulantı-kusma insidansı, çalışmamızla benzer şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır (19, 23-25).

Sonuç olarak; sevofluran veya propofol ile uzun süreli operasyonlarda karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklikler olmamış, ancak derlenme propofol ile daha kısa zamanda gerçekleşmiştir.

- parative evaluation of renal function in adult surgery patients. *Anesth Analg* 90: 683-8, 2000.
12. Bito H, Ikeda K: Plasma inorganic fluoride and intracircuit degradation product concentrations in long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 79: 946-51, 1994.
 13. Nishiyama T, Nagase M, Tamai H, et al: Effects of inorganic fluoride, inhalation time and dosage of sevoflurane on renal function during sevoflurane anesthesia of long duration. *Masui* 43: 1846-50, 1994.
 14. Obata R, Bito H, Ohmura M, et al: The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg* 91: 1262-8, 2000.
 15. Kharasch ED, Frink EJ Jr, Artur A, et al: Long duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. *Anesth Analg* 93: 1511-20, 2001.
 16. Peduto VA, Mezzetti D, Properzi M, Giorgini C: Sevoflurane provides better recovery than propofol plus fentanyl in anaesthesia for day-case surgery. *Eur J Anaesthesiol* 17: 138-43, 2000.
 17. Robinson BJ, Uhrich TD, Ebert TJ: A review of recovery from sevoflurane anaesthesia: comparisons with isoflurane and propofol including meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 43: 185-90, 1999.
 18. Dolk A, Cannerfelt R, Anderson RE, Jacobsson J: Inhalation anaesthesia is cost-effective for ambulatory surgery: a clinical comparison with propofol during elective knee arthroscopy. *Eur J Anaesthesiol* 19: 88-92, 2002.
 19. Smith I, Terhoeve PA, Hennart D, et al: A multicentre comparison of the costs of anesthesia with sevoflurane or propofol. *Br J Anaesth* 83: 564-70, 1999.
 20. Montes FR, Trillos JE, Rincon IE, et al: Comparison of total intravenous anesthesia and sevoflurane-fentanyl anesthesia for outpatient otorhinolaryngeal surgery. *J Clin Anesth* 14: 324-8, 2002.
 21. Juckenhofel S, Feisel C, Schmitt HJ, Biedler A: TIVA with propofol-remifentanyl or balanced anesthesia with sevoflurane-fentanyl in laparoscopic operations. *Anaesthesist* 48: 807-12, 1999.
 22. Larsen B, Seitz A, Larsen R: Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 90: 168-74, 2000.
 23. Lien CA, Hemmings HC, Belmont MR, et al: A comparison: the efficacy of sevoflurane-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide for the induction and maintenance of general anesthesia. *J Clin Anesth* 8: 639-43, 1996.
 24. Raeder J, Gupta A, Pedersen FM: Recovery characteristics of sevoflurane- or propofol-based anaesthesia for day-care surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 41: 988-94, 1997.
 25. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, et al: Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg* 98: 632-41, 2004.