

Yaşlı Bir Hastada Sevofluran Anestezisi Sonrası Karaciğer Toksikitesi: Olgu Sunumu

Hepatotoxicity Following Sevoflurane Anesthesia in an Elderly Patient: A Case Report

Bayazıt Dikmen, Mükerrerem Uysal, Mustafa Arslan, Yusuf Ünal, Ömer Kurtipek

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Geleneksel inhalasyon anestezi ajanlarının ılımlı ve bazen de şiddetli karaciğer yetmezliğine yol açabildikleri bilinmektedir. Ancak yeni inhalasyon ajanları primer hepatotoksitenin nedeni olarak kabul edilmemektedir. Bu yazıda hipertansiyon, peptik ülser ve KOAH tanılı olan 66 yaşında kadın hastada sevoflurana bağlı gelişen karaciğer yetmezliği tablosunu sunduk. Hasta total kalça protezi operasyonu için ASA III risk grubunda ve preoperatif laboratuvar değerleri normaldi. Anestezi induksiyonunda midazolam, remifentanil, sodyum tiyopental ve vekuronium idamede sevofluran anestezisi uygulandı. Operasyon 285 dakika sürdü. Serum alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeyi postoperatif 1. ve 2. günde sırasıyla 911 ve 1117 U/L idi. Karaciğer enzimleri postoperatif 13. günde normale döndü ve hasta 15. günde taburcu edildi. Bu hastada gelişen hepatotoksititeyi operasyonda uygulanan sevofluran ile ilişkilendiriyoruz. Gelecekte hasta anestezi alacaksa total intravenöz anestezi veya hasta kabul ederse rejyonel anestezi uygulanabilir.

Anahtar Sözcükler: Sevofluran, karaciğer, toksisite, total kalça protezi

Geliş Tarihi: 09.03.2015

Kabul Tarihi: 14.10.2015

ABSTRACT

It has been well established that traditional inhalational anaesthetic agents can cause mild and sometimes fulminant liver failure. However newer inhalational agents are not accepted as primary causes of hepatotoxicity. Here we presented the case report of sevoflurane-induced acute liver failure in a 66-year-old woman with hypertension, peptic ulcer, and COPD. The patient (ASA III) was scheduled for total hip arthroplasty. Her preoperative laboratory findings were normal. In the total hip arthroplasty operation anesthesia was induced with midazolam, remifentanil, sodium thiopental and vecuronium and maintained with sevoflurane anesthesia. Duration of operation was 285 minutes. Serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels peaked at postoperative 1st and 2nd days (911 and 1117 U/L, respectively). The liver biochemistry returned normal levels at postoperative 13th day and the patient was discharged from hospital on postoperative 15th day. We believe that hepatotoxicity in this patient was related to sevoflurane exposure at intraoperative period. Also we suggest that total intravenous anesthesia or with patient consent- regional anesthesia are favourable choices for possible surgical interventions that the patient may have in the future

Key Words: Sevoflurane, liver, toxicity, total hip arthroplasty

Received: 03.09.2015

Accepted: 10.14.2015

GİRİŞ

Inhalasyon anestezi ajanları organizma üzerinde geçici de olsa, az veya çok toksik bir etki göstermektedirler. Özellikle ilaç metabolizmasının gerçekleştirildiği organ olan karaciğer volatil anestezi toksisitesi açısından hedef organ durumundadır. Volatil anestezi ajanlarının kullanımına bağlı hepatit olguları, en fazla halotan kullanımından sonra görülmektedir (1,2). Halotanın neden olduğu hepatik nekroz 1/6.000-35.000 gibi düşük bir oranda olmasına karşın, yine de hepatotoksite açısından yeni volatil anestezi ajanlarının araştırılmasını teşvik etmiştir.

Diğerlerine göre daha yeni anestezi ajanları olan sevofluran hepatotoksitesinde şimdiki dek en masum anestezi ajanlarından biri olarak bildirilmekteyse de, son yıllarda bu anesteziye bağlı olarak meydana geldiği öne sürülen hepatit vakalarındaki artış dikkati çekmektedir (3-8).

OLGU SUNUMU

Sağ koksartroz nedeni ile ortopedi ve travmatoloji polikliniğine başvuran 66 yaşında, 70 kg. ağırlığındaki kadın hastaya genel anestezi altında total kalça protezi ameliyatı planlandı. Preoperatif muayenesinde; hipertansiyon (HT), efor dispnesi ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) hikayesi nedeni ile kardiyoloji ve göğüs hastalıkları konsültasyonu istendi. Kardiyoloji tarafından EKG normal, kan basıncı sinopril 10 mg ile regüle, Ekokardiyografi (EKO)'de diastolik kompliyans azalması, duvar hareketleri hafif artmış ve sistolik fonksiyonları normal olarak değerlendirilen hastanın sınıf I olarak düşük orta riskle ameliyat olabileceği belirtilmiştir. Göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildiğinde, solunum seslerinin bilateral hafif azaldığı, ral ve rankus olmadığı, akciğer grafisinde kardiyotorasik oranın arttığı her iki alt zonda fibrotik değişiklikler olduğu, sol sinüsün künt olduğu ancak aktif infiltrasyon

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Mustafa Arslan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 06510 Ankara, Türkiye Tel: 90 312 202 67 39 Fax: 90 312 202 4166 E-posta: mustarslan@gmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.10>

olmadığı saptandı. Solunum fonksiyon testi (SFT)'de FEV (%56), FVC (%83), FEF (%45) bulunarak KOAH tanısıyla Spiriva 1x1 başlandı. Hastanın sahip olduğu kardiyovasküler ve solunum sistemi problemleri nedeni ile yüksek riskle ameliyat olabileceği bildirildi.

Hastanın preoperatif değerlendirilmesinde; 15 yıl önce kolesistektomi, lomber disk hernisi nedeniyle ameliyat olduğu (aldığı anesteziler bilinmiyor), regüle HT tanısı ile izlendiği ve halen Sinopril, Beloc zok, ayrıca peptik ülser nedeniyle Omeprazol kullanmakta olduğu öğrenildi. Hepatit markerları negatif olan hastanın diğer laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir anormallik saptanmadı (Tablo 1). Rejyonel anesteziyi kabul etmeyen hasta genel anestezi altında ASA III risk grubu ile sağ total kalça protezi operasyonuna alındı.

Hastaya EKG, noninvaziv kan basıncı, puls oksimetre monitorizasyonu uygulandı (Datascopie passport 2 NJ 07430, USA). İndüksiyonda tiyopental 5 mg.kg⁻¹ intravenöz bolus dozu verildikten sonra, 0.1 mg. kg⁻¹ vekuronyum verilmesini takiben orotrakeal entübasyon gerçekleştirdi ve %50/50 oranında O₂/ hava, 4 L. dk⁻¹ ETCO₂ 30-35 mmHg olacak şekilde mekanik ventilasyona başlandı (TMS Maxi 2200 M, Penlon AV 900, UK). Remifentanil infüzyonu 0.2 µg. kg⁻¹.dk⁻¹ hızında, sevofluran inspiratuar %1-1.5 konsantrasyonda başlandı. İdamede kullanılan remifentalin ve sevofluran dozları hemodinamik stabilite sağlanacak şekilde ayarlandı.

Tablo 1. Preoperatif ve postoperatif dönemde laboratuvar ölçüm değerleri

	Preop.	Postop. 1. gün	Postop. 2. gün	Postop. 3. gün	Postop. 4. gün	Postop. 6. gün	Postop. 8. gün	Postop. 10. gün	Postop. 13. gün	Normal Değer Aralığı
AST (U/L)	20	1117	1090	699	442	213	66	60	25	0-50
ALT (U/L)	30	618	911	682	463	268	101	70	33	0-40
T. Bil. (mg/dL)	0,60	2,71	13,3	10,6	8,86	3,41	1,4	1,22	0,9	0,4-0,8
D. Bil. (mg/dL)	0,08	2,25	10,6	8,6	5,4	2,07	0,9	0,78	0,6	
Hgb (g/dL)	13,9	11,6	11,7	10,7	9,94	10,1			12,2	
Hct (%)	41,3	36,7	35	31,5	29,2	30,3			34	
WBC (K/uL)	5,14	14,5	15,6	11,5	11,6	10,4			9,06	
Pit (K/uL)	183	159	150	154	115	110			235	

TARTIŞMA

İnhalasyon anestezi sonrası ortaya çıkan hepatik hasardan en fazla sorumlu tutulan faktör, birçok anestezi ajanının karaciğerdeki oksidatif biyotransformasyonu ile oluşan trifloroasetik asit (TFA) metabolitinin subsektüler proteinlere bağlanarak karaciğerde sentrilobüler nekroza yol açmasıdır (9).

Sevofluranın metabolizması TFA üzerinden olmadığından hepatotoksik etkisinin olmadığı düşünülmektedir (10).

Sevofluran karaciğerde karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından metabolize edilir ve diğer volatil anesteziklerden farklı olarak, oluşan metabolitlerinin atılımı için konjugasyon reaksiyonuna uğrayan tek inhalasyon anestezik olma özelliği taşır (9). Sevofluran, CYP-450 2E1 enzimi tarafından, karaciğerde heksofluoroisopropanol (HFIP) ve inorganik flor bileşiklerine ayrılmaktadır (11). Bu bileşikler, plazmada sevofluran anestezisinin başlamasıyla birlikte tespit edilmektedir. HFIP, nörotoksik ve hepatotoksik bir madde olmasına rağmen, sevofluranın klinik uygulamasında toksisitesi gösterilememiştir (12,13). Non konjuge HFIP'in karaciğer makromoleküllerine bağlanma oranı çok düşüktür (13). Ratlardaki, HFIP'in toksik dozu 0.6 mmol. kg⁻¹ olup, insanlarda sevofluran anestezisi ile toksik değerlere ulaşmadığı gözlenmiştir (14).

Sevofluran metabolizması sonucu oluşan organik florun da toksik değere ulaşması ve hepatik hasar oluşturması beklenmemektedir (11). Sevofluranın, TFA gibi neoantijen oluşumuna yol açmaması ve biyotransformasyonu sonucu oluşan HFIP'in, çok hızlı şekilde idrarla uzaklaştırılması nedeniyle; direkt, metabolik veya immünolojik yolla hepatotoksisteye yol açması teorik olarak olası görünmemektedir (12,13). Buna karşın Eger ve ark. (15) sevofluranın alkanin CO₂ absorbanı ile teması sonucu oluşan Compound-A (Bileşik A)'nın hepatik proteinlere kovalen bağlanması ile hepatotoksik etkisi olabileceğinden bahsetmişlerse de hem mekanizmayı tam açıklamamışlar, hem de bu hipotez diğer çalışmalarla desteklenmemiştir (9).

Japon literatüründeki bazı vaka raporlarında sevofluran 11 ay ile 63 yaş aralığındaki hastalarda postoperatif hepatik disfonksiyon ile ilişkili bulunmuş. Fakat tüm bu raporlarda KC transaminazları yükselmesi ile kendini gösteren sevofluran maruziyeti sonrası KC hasarının ilişkisi zayıftır. Amerika da yayınlanmış bir vaka raporunda apendektomi için sevofluran anestezisi sonrası postoperatif KC hasarı bildirilmiştir. Fakat 3 yaşındaki kızın iyatrojenik asetaminofen intoksikasyonundan muzdarip olduğu ve KC hasarının sevoflurandan çok asetaminofenden dolayı olabileceği düşünülmüştür (16).

Hidrasyon amacı ile 5 ml. kg. saat⁻¹ hızında izotonik veya ringer laktat solusyonu operasyon boyunca verildi. Ayrıca kayıpları karşılamak amacı ile 500 mL HES ve 1 Ü eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Operasyon 285 dakika sürdü.

Operasyon bitiminde anestezikler kesilerek, 4 L.dk⁻¹ taze gaz akımı ile 100% oksijen ile spontan solunum geri dönene kadar manuel yolla ventilasyon sürdürüldü. Rezidüel kas gevşetici etkisi 0.03 mg.kg⁻¹ neostigmin ve 0.01 mg.kg⁻¹ atropin uygulanarak antagonize edilip ekstübasyon gerçekleştirildi. Postoperatif dönemde hastaya ek olarak 2 Ü eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı.

Postoperatif dönemde yapılan rutin incelemeler sonucunda, karaciğer fonksiyon testlerinin bozulduğu görülen hasta seri biyokimya, hemogram ve hemostaz paneli takibine alındı. Tablo 1'de hastanın preoperatif değerleri ile postoperatif dönemdeki patolojik değerleri görülmektedir. AST 1. günde yükselmeye başladı, 1. günde en yüksek seviyesine çıktı. 13. günde normal düzeye indi. ALT ise postoperatif 2. günde en yüksek seviyesine çıkarak daha sonraki günlerde tedricen azaldı.

Postoperatif 13. günde laboratuvar bulgularının (AST, ALT, T. Bil, D. Bil) normal değerlere dönmesi ile 15. günde taburcu edildi. Postoperatif dönemde karaciğer fonksiyonlarında bozulma gelişmesi nedeniyle Gastroenteroloji konsültasyonu istendi. Karaciğer ultrasonografisi normal olarak yorumlandı. Postoperatif dönemdeki bu enzim yüksekliği hematoloji kliniği tarafından öncelikle hepatotoksiste lehine değerlendirildi.

Ancak özellikle son yıllarda hepatotoksiste ile ilişkilendirilen bazı sevofluran vakaları bildirilmiştir (4,5). Bu olgu sunumlarının hiçbirinde sevofluranın yol açtığı hepatik hasarın oluş mekanizmasından bahsedilmemektedir. Bunlardan Reich ve ark. (4) cinsiyetini belirtmedikleri 11 aylık primer hiperoksalüri Tip-1 hastalığı olan ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezlikli bebekte sevofluran anestezisi sonrası 2. gün fizik muayenede hepatomegali ve ALT, AST yükselmesi ile ortaya çıkan karaciğer hasarını bildirmişlerdir. Aynı hastaya iki hafta sonra tekrar operasyon gerekmiş, bu kez intravenöz opioid ile birlikte kaudal blok uygulanmış ve postoperatif karaciğer fonksiyonlarında bir değişiklik olmamıştır. Yazarlar metabolik bir defekt bulunmakla birlikte anestezi ve primer hiperoksalüri Tip-1 arasında toksik etkileşim görülmediğini, hepatik hasar için sevofluranın idiosinkratik etkisi dışında bir hastalık veya anestezi ile bağlantılı herhangi bir neden bulunmadığını rapor etmişlerdir. Bir diğer olgu da 6 yaşında 22 kg ağırlığında hafif böbrek yetmezliği olan kız bebek olup, sevofluran anestezisi sonrası 2. gün ALT, AST yükselmesi ile ortaya çıkan ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir (5). Bu iki olgu da ilk defa anestezi aldıklarından, değişik halojenli ajanlarla çapraz sensitizasyon oluşmadığı açıktır. Ancak her iki olgunun da primer renal patolojileri olan bebek ve çocuk olgular olması dikkat çekici olup, renal patolojinin nasıl bir predispozisyon yarattığının ayrıntılı araştırılması gerekmektedir.

Bir diğer olgu da 6 yaşında 20.5 kg ağırlığında posterior fossa tümörü olan kız bebek olup, sevofluran anestezisi sonrası 8. saatte ALT, AST yükselmesi ile ortaya çıkan ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir (6). Bu olgu da daha önce de sevofluran anestezi aldığından, değişik halojenli ajanlarla çapraz sensitizasyon oluşmadığı açıktır. Olguda postoperatif 7. günde KC transaminazları normal seviyelerine döndüğü belirtilmiştir. İntraventriküler hemoraji gelişmesi üzerine acil olarak total intravenöz anestezi ile opere olduğu bildirilmiştir. Aynı olguda üçüncü anestezi uygulamasında, KC transaminazlarının olduğu gibi kaldığını belirtmişlerdir.

Turillazzi ve ark. (7) 69 yaşında kronik renal yetmezliğe bağlı diyabetik nefropatisi bulunan bir olguda sevofluran kullanımı sonrası KC nekrozu nedeniyle ölüm gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Olgunun geçmişinde viral hepatit geçirmediği, anestezi uygulaması hariç hepatotoksik tedavi almadığını bildirmişlerdir. Daha önceki deneysel çalışmalarda belirtildiği gibi histopatolojik (otopsi) değerlendirmede sevofluranla ilişkili hepatotoksistenin temelini stoplazmik kalsiyum yükselmesinin oluşturabileceğini belirtmişlerdir.

Lehmann ve ark. (8) ise öyküsünde 4 kez anestezi uygulandığı bilinen 76 yaşındaki kadın hastada, sevofluran anestezisi altında aortik kapak replasman cerrahisi sonrası KC yetmezliği ve ölüm geliştiğini bildirmişlerdir. Olguya kalp yetmezliği nedeniyle operasyondan bir ay önce ACE inhibitörü, digoksin ve diüretik başlandığını ancak operasyondan iki hafta önce KC transaminazlarının normal olduğunu tespit etmişlerdir.

Karaciğer hasarına direkt mekanizmaların yanında; kronik karaciğer hastalıkları, viral enfeksiyonlar, kan transfüzyonu, septisemi, yanık, gebelik, nutrisyon defektleri ve ilaçların da yol açabildiği gösterilmiştir (17). Ayrıca hepatik dolaşım ve fonksiyon; hipoksi, hipokapni, hiperkarbi, ventilasyon türü ve tekniğinden de etkilenmektedir. Anestezi altında spontan solunum varlığında, PaCO₂ artışına yanıt baskılanmıştır ve solunum derinliğinde azalma söz konusudur (12,17).

Postoperatif dönemde gelişen hepatik disfonksiyon çoğunlukla tedavi uygulamaksızın geriler; ancak, kardiyopulmoner fonksiyonun optimum koşullara çekilmesi ve enfeksiyonun sağaltılması önemlidir (18).

Sitokrom P450 ile metabolize olan ilaçların kullanımı sırasında anestezi sonrası haptentik proteinlerin arttığı bilinmektedir. Hastanın CYP-450 2C19 inhibitörü olan Omeprazol kullandığını ve bu durumun hastanın halojenize ajanlarla çapraz sensitizasyona ve immun reaksiyona yatkınlığını açıklayabileceğini belirtmişlerdir(19).

Anesteziklerin indüklediği toksisiteye bazı hastaların daha yatkın olmasını açıklayan çeşitli risk faktörleri vardır. Bunlardan kadın cinsiyet, yaş, obezite ve ilaç kullanımı yüksek toksik reaksiyon insidansı ile ilişkilidir (20,21).

Hastamızda postoperatif dönemde gelişen geçici karaciğer fonksiyon bozukluğunda; geriatrik yaş grubunda bulunması, önceki inhalasyon anestezisi deneyimi, cerrahi yöntem, yandaş hastalık (hipertansiyon ve peptik ulkus) ve sevofluran anestezisinin multifaktöryel olabileceği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak; geriatrik hastalarda postoperatif erken dönemde karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişebileceği akılda tutularak, yakın takip edilmelidir. Bu tür hastalarda özellikle CYP-450 2C19 inhibitörü olan ilaç kullananlarda ve daha önceki deneyimlerinde karaciğer enzimlerinde yükselme olan hastalarda total intravenöz anestezi kullanılabilir.

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

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kumar GP, Bhat VJ, Sowdi V. Fulminant hepatic failure following halothane anaesthesia. *J Clin Forensic Med* 2005; 12: 271-3.
2. Otedo AE. Halothane induced hepatitis: case report. *East Afr Med J* 2004; 81: 538-9.
3. Peter CC, Shyh-Ching C, Jau-Min L, Li AH, Wong CH. Reproducible hepatic dysfunction following separate anesthesia with sevoflurane and desflurane. *Chang Gung Med J* 2003; 26: 357-62.

4. Reich A, Everding AS, Bulla, M, Olaf Anselm Brinkmann OA, Van Aken H. Hepatitis after sevoflurane exposure in an infant suffering from primary hyperoxaluria type 1. *Anesth Analg* 2004; 99: 370-2.
5. Youngho J, Insoo K. Severe hepatotoxicity after sevoflurane anesthesia in a child with mild renal dysfunction. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 1140-4.
6. Alotaibi WH. Severe hepatic dysfunction after sevoflurane exposure. *Saudi Med J* 2008; 29: 1344-6.
7. Turillazzi E, D'Ericco S, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. A fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 780-5.
8. Lehman A, Neher M, Kiesling AH, Isgro F, Koloska A, Boldt J. Case report: Fatal hepatic failure after aortic valve replacement and sevoflurane exposure. *Can J Anesth* 2007; 54: 917-21.
9. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 331-48.
10. Eger EI. Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 3-10.
11. Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993; 79: 795-807.
12. Biebuyck JF, Phill MB, Eger I. New inhaled anaesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 906-14.
13. Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane- a long awaited volatile anesthetic. *Br J Anaesth* 1996; 76: 435-45.
14. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition: I Sevoflurane and metabolic pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995; 82: 1369-78.
15. Eger EI II, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997; 84: 160-8.
16. Miller RD. Metabolism and Toxicity of Inhaled Anesthetics. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 6th ed Elsevier Churchill Livingstone. 2005, s. 231-72
17. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Hepatic Physiology and Anesthesia* In: *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. McGraw-Hill Companies. 2002, s; 708-22
18. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Anestezi ve Karaciğer*. Klinik Anestezi El Kitabı. 3. Baskı. İzmir, Logos Yayıncılık 1999, 390- 6.
19. Cote G, Bouchard S. Hepatotoxicity after desflurane anesthesia in a 15-month-old child with Mobius syndrome after previous exposure to isoflurane. *Anesthesiology* 2007; 107: 843-5.
20. Fee JP and Thompson GH. Comparative tolerability profiles of the inhaled anaesthetics. *Drug Saf* 1997; 16: 157-70.
21. Berghaus TM, Baron A, Geier A, Lamerz R, Paumgartner G. Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. *Hepatology* 1999; 29: 613-4.