



Düşük Akım Sevofluran ve Desfluran Anestezilerinin Böbrek Fonksiyonları Üzerindeki Etkilerinin Sistatin C ile Karşılaştırılması

Comparison of Effects of Low-Flow Sevoflurane and Low-Flow Desflurane Anaesthesia on Renal Functions Using Cystatin C

Gökçen Duymaz, Seyhan Yağar, Ayşegül Özgök

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Amaç: Sistatin C böbrek fonksiyonlarındaki minimal değişiklikleri erken dönemde göstermek açısından kreatinine göre daha duyarlı olan bir biyogöstergedir. Bu prospektif randomize çalışmada düşük akım sevofluran ve desfluran anestezilerinin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini sistatin C düzey ölçümleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) fiziksel durumu I-II olan ve ürolojik cerrahi planlanan 30 hasta çalışmaya alındı. Hastalar randomize edilerek düşük akım sevofluran ve düşük akım desfluran grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Serum üre, kreatinin ve sistatin düzeyleri anestezi induksiyonundan önce, ekstübasyon sonrası ve postoperatif 24. saatlerde ölçüldü. Postoperatif ilk 24 saatte toplanan idrarda kreatinin klirensi hesaplandı.

Bulgular: İki grubun serum üre, kreatinin ve sistatin C düzeyleri ile kreatinin klirensleri benzer bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada düşük akım sevofluran anestezisinin böbrek fonksiyonları yönünden güvenli olduğu daha duyarlı bir biyogösterge olan sistatin C düzeyleri ile gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Düşük akım anestezi, sevofluran, desfluran, sistatin C, böbrek disfonksiyonu

Objective: Numerous studies have indicated nephrotoxic effects of sevoflurane because of its two bioproducts compound A and fluoride. Cystatin C (CyC) is a more sensitive biomarker than creatinine to show early and mild changes in kidney function. We designed this prospective randomised study to compare the effects of low-flow sevoflurane anaesthesia and low-flow desflurane anaesthesia on renal functions based on CyC levels. No studies have evaluated the effects of low-flow sevoflurane anaesthesia on renal functions based on CyC levels to date.

Methods: Thirty American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status I-II patients who were scheduled for urological procedures were enrolled in this study. The patients were randomly assigned to 2 groups: low-flow sevoflurane anaesthesia or low-flow desflurane anaesthesia. Serum urea, creatinine and CyC levels were measured before the operation, just before extubation and 24 h after the operation. Creatinine clearance was calculated in the first 24-h urine sample.

Results: There were no significant differences in serum urea, creatinine and CyC levels or 24 h creatinine clearance between the groups.

Conclusion: Our study demonstrates with a more sensitive biomarker, CyC, that low-flow sevoflurane anaesthesia is safe in terms of the effects on renal function.

Keywords: Low-flow anaesthesia, sevoflurane, desflurane, cystatin C, renal dysfunction

Giriş

Düşük akım sevofluran anestezisinin renal güvenilirliği ratlarda gözlenen Compaund A ve flor bağımlı nefrotoksisite nedeniyle uzun yıllar sorgulanmıştır (1, 2). Bazı araştırmacılar düşük akım sevofluran anestezisi sonrasında bazı biyogöstergelerin (α -glutasyon-S-transferaz, albümin, glukoz gibi) idrarla atılımının yükseldiğini göstermişlerdir (3). Ancak, hiçbir çalışmada kan üre azotu ve serum kreatinin düzeylerinin yükseldiği gösterilmemiştir (4).

Sistatin C; 13,3-kDa, sistein proteinaz inhibitörüdür ve tüm çekirdekli hücrelerde sabit bir hızla sentez edilip plazmaya salınır. Sistatin C düşük molekül ağırlığı ve bazik pH (yaklaşık olarak 9,0) değeri nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre edilir ve hemen tamamı proksimal tübüllerden reabsorbe edilerek katabolize olur (5, 6). Sistatin C vücut iskelet sisteminden etkilenmez, yarılanma ömrü kısadır (2 saat) ve diurnal bir ritmi yoktur. Tüm bu özellikleri nedeniyle minimal böbrek fonksiyonu değişikliklerini erken gösterme yönünden kreatinine göre daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca cinsiyet ve yaşa göre de değişiklik göstermez (7-9).

Bu prospektif randomize çalışmada düşük akım sevofluran ve desfluran anestezilerinin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini sistatin C düzey ölçümleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Bu çalışma hastanemiz yerel etik komite onayı (Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi-No:222) ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi. Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) fiziksel durumu I-II olan, 18 yaş üzeri, ürolojik cerrahi geçirecek 30 hasta bu prospektif randomize çalışmaya dahil edildi. Ciddi kardiyak ve hepatik problemleri, renal disfonksiyonu, diabetes mellitusu olan, steroid kullanan, kronik alkolizm bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar kapalı zarf yöntemiyle randomize edilerek düşük akım sevofluran ve düşük akım desfluran anestezisi olmak üzere eşit iki gruba ayrıldı. Hastalara premedikasyon uygulanmadı.

Ameliyathaneye alınan hastalar EKG, puls oksimetre, kapnografi ve non-invazif kan basıncı ölçümü ile monitörize edildi. Periferik venöz kanül yerleştirildi ve %0,9 NaCl infüzyonu başlandı. İki dakikalık preoksijenasyon sonrası anestezisi indüksiyonu 5-7 mg kg⁻¹ tiyopental sodyum, 1,5 mcg kg⁻¹ fentanil sitrat ve 0,6 mg kg⁻¹ rokuronyum bromür ile sağlandı. Yüz maskesi ile 2 dakika %100 oksijen solutulan hastalar entübe edildi. Hastaların tümüne profilaktik antibiyoterapi olarak 1 gram sefazolin yapıldı.

Entübasyon sonrası anestezisi 4 L dk⁻¹ %50 oksijen/N₂O karışımında %3 Vol sevofluran veya %6 Vol desfluran ile idame edildi. 10 dakika sonra taze gaz akımı 1 L dk⁻¹ya indirildi ve end-tidal MAC değeri sevofluran ve desfluran için 1,3 olacak şekilde ayarlandı. Ventilasyon Primus (Drager, Medizintechnik, Almanya) anestezisi makinasıyla tidal volüm 6 mL kg⁻¹, solunum sayısı ise end-tidal CO₂ 30-35 mmHg düzeyini oluşturacak şekilde ayarlandı. CO₂ absorbanı olarak sodalime (Sorbo-Lime, Berkim, Türkiye) kullanıldı ve kanisterler her hasta için yeni absorban ile dolduruldu. Hemodinamik parametreler T1 (premedikasyon odasında), T2 (ameliyathanede), T3 (4 L dk⁻¹ başlangıcında), T4 (1 L dk⁻¹ başlangıcında), T5 (düşük akımın 5. dakikasında), T6 (düşük akımın 10. dakikasında), T7 (düşük akımın 30. dakikasında), T8 (düşük akımın 60. dakikasında), T9 (düşük akımın 120. dakikasında), T10 (düşük akımın bitiminde), T11 (ekstübasyon öncesi), T12 (ekstübasyon sonrası), T13 (ekstübasyondan 5 dk sonra), T14 (ekstübasyondan 10 dk sonra), T15 (postoperatif 24. saat) dönemlerinde kaydedildi.

Sıvı tedavisi kristalloid ve kolloid sıvılarla sağlandı, hiçbir hastada kan veya kan ürünü transfüzyonuna ihtiyaç duyulmadı. Cerrahinin sonlanmasıyla 10 dakika önce taze gaz akımı 4 L dk⁻¹ya artırıldı. Cerrahinin sonlanmasıyla hastalar ekstübe edildi.

Serum üre, kreatinin ve sistatin C düzeyleri ölçümü için kan örnekleri anestezisi indüksiyonu öncesi, cerrahi bitiminde ve postoperatif 24. saatte venöz yoldan alındı. Serum sistatin C düzeyleri Dade Behring nephelometer II ile N latex sistatin C kullanılarak ölçüldü. İlk 24 saat hastaların idrarları toplanarak kreatinin klirensi hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) yapıldı. Bu çalışma sağlanan örneklem büyüklüğü ile gruplar arasındaki sistatin C değerlerinin %10'luk farkını 0,05 belirginlikte yakalamak için yaklaşık %95 güce sahipti. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler yaş, ağırlık, boy, vücut yüzey alanı ve hemodinamik parametreler için ortalama±standart sapma, operasyon süresi, idrar volümü ve kreatinin klirensi için ortanca (minimum-maksimum), üre, kreatinin ve Aldrete skorları sistatin C için yüzde ortanca (25.-75.), nominal değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arasında ortalamlar yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann-Whitney U testiyle incelendi. Nominal değişkenler Pearson'ın Ki Kare veya Fisher'in Kesin Ki-kare testleri ile değerlendirildi. Gruplar içerisinde yinelenen ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı ise Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi ile araştırıldı. Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda anlamlı farka neden olan ölçüm zamanlarını saptamak amacıyla sırasıyla; Bonferroni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Olası tüm grup içi karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesi yapıldı. P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların demografik verileri ve anestezisi süreleri her iki grupta benzerdi (Tablo 1). Hastaların kan basıncı ve kalp atım hızı değerleri tüm ölçüm zamanlarında gruplar arasında benzer seyretti (Tablo 2). Serum üre, kreatinin ve sistatin C konsantrasyonları ve 24 saatlik kreatinin klirensi değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Serum üre, kreatinin ve sistatin C konsantrasyonlarındaki grup içi değişimler de benzer bulundu (Tablo 3). Postoperatif 24 saatlik idrar çıkışı ve kreatinin klirensi gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 4).

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri ve operasyon bilgileri

Değişkenler	Sevofluran (n=15)	Desfluran (n=15)	p
Yaş (yıl)	56,5±13,7	58,7±14,9	0,667
Cinsiyet (E/K)	14/1	12/3	0,598
Ağırlık (kg)	72,8±10,1	75,3±13,9	0,583
Boy (cm)	169,4±8,9	170,2±12,1	0,838
Vücut kitle indeksi	25,3±2,6	26,0±4,6	0,617
ASA (1/2)	11/4	12/3	1
Operasyon süresi (dk)	120 (85-165)	120 (85-200)	1
Değerler; ortalama±standart sapma veya sayı olarak verilmiştir.			

Tablo 2. Grupların nabız (atım dk⁻¹) ve ortalama arter basıncı değerleri (mmHg)

Zaman	Nabız			Ortalama arter basıncı		
	Sevofluran	Desfluran	p	Sevofluran	Desfluran	p
T ₁	71,4±12,69	75,9±8,90	0,274	103,4±16,28	101,1±12,18	0,669
T ₂	70,4±11,51	76,7±9,95	0,118	112,3±17,63	108,9±15,08	0,586
T ₃	84,0±15,19	90,5±12,59	0,215	117,9±22,28	127,9±11,94	0,137
T ₄	68,5±15,72	77,0±14,84	0,138	81,9±18,31	80,5±15,83	0,819
T ₅	64,4±12,95	76,0±9,72	0,010 ^a	78,6±13,26	81,1±13,82	0,634
T ₆	65,4±10,51	73,8±13,04	0,062	87,4±15,09	81,6±17,19	0,348
T ₇	61,1±7,70	68,9±9,12	0,018 ^a	93,0±16,88	93,5±11,65	0,931
T ₈	62,5±11,63	70,7±11,54	0,063	90,1±14,54	94,5±12,75	0,394
T ₁₀	62,3±8,78	68,8±7,29	0,037 ^a	87,6±23,01	88,7±10,70	0,873
T ₁₁	77,0±20,64	75,1±10,90	0,759	112,6±26,48	108,5±14,45	0,613
T ₁₂	76,1±15,14	76,3±12,43	0,958	116,2±23,46	112,1±19,03	0,604
T ₁₃	71,9±13,59	73,1±14,98	0,820	105,9±15,09	105,6±20,78	0,962
T ₁₄	68,1±12,72	70,3±12,61	0,638	106,3±16,32	99,3±14,50	0,235
T ₁₅	72,5±10,44	73,2±8,69	0,836	94,2±15,65	98,5±8,49	0,367

Değerler; ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.
^aBonferroni düzeltmesine göre nabızda p<0,003 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3. Grupların laboratuvar değerleri

	T ₁	T ₁₂	T ₁₅	p
Üre (mg dL⁻¹)				
Sevofluran	37 (34-40)	36 (31-46)	40 (26-44)	0,476
Desfluran	36 (32-44)	37 (31-46)	40 (30-48)	0,096
Kreatinin (mg dL⁻¹)				
Sevofluran	0,93 (0,80-0,97)	0,91 (0,73-1,08)	0,97 (0,83-1,16)	0,420
Desfluran	0,97 (0,89- 1,03)	0,97 (0,90-1,16)	0,96 (0,81-1,16)	0,482
Sistatin C (mg L⁻¹)				
Sevofluran	0,77 (0,63-0,90)	0,68 (0,54-0,89)	0,75 (0,64-0,87)	0,127
Desfluran	0,72 (0,67-0,82)	0,77 (0,67-0,88)	0,79 (0,69-0,95)	0,057

Değerler; ortanca (25.-75.) olarak verilmiştir.

Tablo 4. Grupların postoperatif idrar çıkışı miktarı ve kreatinin klirensi değerleri

Değişkenler	Sevofluran	Desfluran	p
İdrar çıkışı (L 24h ⁻¹)	2000 (1000-4800)	1800 (1000-2600)	0,305
Kreatinin klirensi (mg dL ⁻¹)	100 (85-160)	90 (83-118)	0,081

Değerler; ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Tartışma

Düşük akım anestezi maliyeti azaltması, çevre kirliliğini önlemesi ve hastanın ısı ve nemini koruması gibi avantajları nedeniyle yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (10). Taze gaz akımı azaltıldığında, inspire edilen oksijen konsantrasyonu ve oksijen içeriği arasındaki fark artmaktadır. Inspire edilen oksijen düzeyi azaldığı için hipoksi riski artmaktadır. Obata ve ark. (11) hipoksiyi engelleyebilmek için inspire edilen oksijen konsantrasyonunu %30 olarak ayarlamışlar ve idame sırasında yeterli oksijen düzeyini sağladıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda idame sırasında %50'lik oksijen ve N₂O karışımı kullanıldı ve inspire edilen ve ekspire edilen oksijen konsantrasyonlarında azalma saptandı ancak inspire edilen oksijen konsantrasyonu hiçbir dönemde %30'un altına düşmedi.

Bu çalışmada anestezi derinliği hemodinamik yanıtlar ile monitörize edildi. Hastaların tümünde kalp atım hızı ve kan basıncı değerleri yüzeysel anesteziye işaret edecek değerlere ulaşmadı. Anestezi derinliğinin Bispectral indeks (BİS) ile monitörize edilmesi daha üstün bir takip sağlayabilirdi, ancak teknik yetersizlik nedeniyle BİS kullanılamadı.

Liteartürde sevofluranın uzun süreli kullanımında nefrotoksik etkilere yol açabileceğine dair yayınlar mevcut olduğu gibi güvenli olduğu sonucunu gösteren yayınlar da mevcuttur. Eger ve ark. (2) desfluran ve sevofluranın renal etkilerini sağlıklı gönüllülerde karşılaştırmışlardır. 2 L dk⁻¹ akımla 8 saat %3 sevofluran anestezi uyguladıkları hastalarda sevofluranın albüminüri, glukozüri, ve alfa-glutatyon-S-transferaz (alfa-GST) artışına neden olduğunu ve bu bulguların proksi-

mal ve distal tübülüs fonksiyonunu yansıttığını belirtmişlerdir. Kontrol grubu olarak desfluran anestezisi grubu kullanılan bu çalışmada desfluran grubunda bu etkiler gözlenmemiştir. Bunların yanı sıra bu çalışmada serum inorganik florür konsantrasyonunda artış da gözlenirken, kreatinin ve üre düzeylerinde bir artış saptanmamıştır. Higuchi ve ark. (12) sevofluranın metaboliti olan inorganik florür düzeyi artışı ile böbreğin konsantrasyon fonksiyonu bozulması ve idrarda N-asetil-beta-glüközaminidaz artışı arasında bir beraberlik olduğunu bulmuşlardır. Ebert ve ark. (13) ise yaptıkları benzer bir çalışmada sevofluranın renal ve hepatik fonksiyonları etkilemediği sonucuna ulaşmışlardır. Sevofluran, halotan ve izofluran anestezisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada sevofluran grubunda idrarda lipid ve protein oksidasyonu artışı ile subklinik nefrotoksisite gösterilmiştir (14).

Mazze ve ark. (15) yaptıkları retrospektif bir çalışmada sevofluranın BUN ve kreatinin üzerindeki etkilerinin diğer anestezi ajanlarla benzer olduğu sonucunu bulmuşlardır. Kharasch ve ark. (16) 3-4 saatlik düşük akım sevofluran anestezisinin izofluran anestezisiyle benzer şekilde güvenli olduğunu göstermişlerdir. Ebert ve Arain (17) perioperatif dönemde gelişen renal fonksiyon değişikliklerinin kullanılan anestezi yöntemiyle ilgili olmadığını göstermişlerdir. Araştırmacılar kullanılan antibiyotik ajan, cerrahi süresi, cerrahi alan yaygınlığı ve oluşan yaygın stres, mevcut renal disfonksiyon ve preoperatif arteriyel basınç değişiklikleri gibi anestezi dışı faktörlerin renal fonksiyonları etkiliyor olabileceği sonucuna varmışlardır.

Renal fonksiyon değerlendirmesinde standart olarak yaygın kullanılan parametre serum kreatinin düzeyidir. Son dekatta yapılan çalışmalar sistatin C'nin renal disfonksiyonu göstermekte daha doğru sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle yoğun bakımdaki kritik hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikleri erken dönemde göstermesi nedeniyle tercih edilen bir biyogöstergedir (18). Sistatin C, vücuttaki çekirdekli hücrelerin tümünde sentezlenip kan dolaşımına sabit bir hızda salınır. Plazma düzeyinin cinsiyet, ırk, kas kitlesi ve hidrasyon düzeyinden bağımsız olduğu ancak tiroid fonksiyonundan, glukokortikoid düzey anormallliği ve enflamasyondan etkilendiği düşünülmektedir (19). Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada glomerüler filtrasyon hızı $80 \text{ mL (m}^2\text{)}^{-1}$ nin altına düştüğünde sistatin C düzeyinde %88'lik bir artış olurken kreatinindeki artış %48 olarak tespit edilmiştir (20). Akut böbrek yetersizliği hastalarında sistatin C ile kreatinin klirensi karşılaştırıldığında sistatin C'nin kreatinine göre daha fazla yükseldiği ve akut böbrek disfonksiyonunu göstermede daha üstün bir parametre olduğu gösterilmiştir (21).

Biz bu çalışmada, düşük akım sevofluran ile desfluran anestezisi verilen hastalarda böbrek fonksiyonlarını serum sistatin C düzeyi ile birlikte kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi ölçümleriyle karşılaştırdık. Literatür tarandığında serum sistatin C düzeyinin bu amaçla kullanıldığı bir yayına rastlanmamıştır.

Çalışmamızda orta süreli düşük akım sevofluran anestezisinin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi desfluran anestezisi ile benzer bulunmuştur. Her iki grupta sistatin C düzeylerinde operasyon sonrası anlamlı bir yükselme saptanmamıştır.

Sonuç

Yeterli ekipmana sahip anestezi makinalarıyla ve yeterli monitörizasyonla düşük akım sevofluran ve desfluran anestezisinin güvenli bir şekilde uygulanabileceğini belirtebiliriz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – S.Y., G.D.; Tasarım – S.Y., G.D., A.Ö.; Denetleme – S.Y.; Kaynaklar – G.D.; Malzemeler – G.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – G.D.; Analiz ve/veya Yorum – S.Y., G.D.; Literatür Taraması – G.D., S.Y.; Yazıyı Yazan – G.D.; Eleştirel İnceleme – S.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – S.Y., G.D.; Design – S.Y., G.D., A.Ö.; Supervision – S.Y.; Resources – G.D.; Materials – G.D.; Data Collection and/or Processing – G.D.; Analysis and/or Interpretation – S.Y., G.D.; Literature Search – G.D., S.Y.; Writing Manuscript – G.D.; Critical Review – S.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Morio M, Fujii K, Satoh N, Imai M, Kawakami U, Mizuno T, et al. reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime: toxicity of the byproducts. *Anesthesiology* 1992; 77: 1159-64. [CrossRef]
2. 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. [CrossRef]

3. Eger EI 2nd, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, et al. Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997; 85: 1154-63. [\[CrossRef\]](#)
4. Higuchi H, Adachi Y, Wada H, Kanno M, Satoh T. The effects of low-flow sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal function in patients with stable moderate renal insufficiency. *Anesth Analg* 2001; 92: 650-5. [\[CrossRef\]](#)
5. Ledoux D, Monchi M, Chapelle JP, Damas P. Cystatin C blood level as a risk factor for death after heart surgery. *Euro Heart J* 2007; 28: 1848-53. [\[CrossRef\]](#)
6. Westhuyzen J. Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 387-94.
7. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707.
8. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38: S20-7.
9. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. CyC in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 356-65. [\[CrossRef\]](#)
10. Meakin GH. Low-flow anaesthesia in infants and children. *Br J Anaesth* 1999; 83: 50-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Obata R, Bito H, Ohmura M, Moriwaki G, Ikeuchi Y, Katoh T, et al. The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2000; 91: 1262-8. [\[CrossRef\]](#)
12. Higuchi H, Sumita S, Wada H, Ura T, Ikemoto T, Nakai T, et al. Effect of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1998; 89: 307-22. [\[CrossRef\]](#)
13. Ebert TJ, Frink EJ Jr, Kharasch ED. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 601-10. [\[CrossRef\]](#)
14. Orhan H, Sahin A, Sahin G, Aypar U, Vermeulen P. Urinary lipid and protein oxidation products upon halothane, isoflurane, or sevoflurane anesthesia in humans: potential biomarkers for subclinical nephrotoxicity. *Biomarkers* 2013; 18: 73-81. [\[CrossRef\]](#)
15. Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, Delgado-Herrera L, Mayer DB. The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth Analg* 2000; 90: 683-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Kharasch ED, Frink EJ Jr, Artru A, Michalowski P, Rooke GA, Nogami W. Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2001; 93: 1511-20. [\[CrossRef\]](#)
17. Ebert TJ, Arain SR. Renal responses to low-flow desflurane, sevoflurane, and propofol in patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 1401-6. [\[CrossRef\]](#)
18. Royakkers AA, van Suijlen JD, Hofstra LS, Kuiper MA, Bouman CS, Spronk PE, et al. Serum cystatin C-A useful endogenous marker of renal function in intensive care unit patients at risk for or with acute renal failure? *Curr Med Chem* 2007; 14: 2314-7.
19. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66: 1115-22. [\[CrossRef\]](#)
20. Le Bricon T, Leblanc I, Benlakehal M, Gay-Bellile C, Erlich D, Boudaud S. Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs. creatinine and derived glomerular filtration rate estimates. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 953-7. [\[CrossRef\]](#)
21. Villa P, Jimenez M, Soriano MC, Manzanares J, Casanovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005; 9: R139-43.