

Olgu sunumu:

Desfluran anestezisi sonrası karaciğer toksisitesi: olgu sunumu ve gözden geçirme

Mustafa Arslan¹, Ramazan Çiçek²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara

²Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, Kırıkkale

Genelksel inhalasyon anestezik ajanların ılımlı ve bazen de şiddetli karaciğer yetmezliğine yol açtıkları müşahade edilmiştir. Ancak yeni inhalasyon ajanları primer hepatotoksitenin nedeni olarak kabul edilemezler. Bu olgu sunumunda laparoskopik kolesistektomi planlanan hipertansiyonu, peptik ülseri ve hiperlipidemisi olan ASA II, 65 yaşında kadın hastada desflurana bağlı karaciğer yetmezliğini tanımladık. Preoperatif laboratuvar değerleri normaldi. Operasyon esnasında, midazolam, remifentanil, sodyum tiyopental ve vekuronyum devamında da desfluran anestezisi uygulandı. Peroperatif 4L CO₂ ile CO₂ insuflasyon basıncı 15 mmHg'da tutuldu. Peroperatif hastanın hemodinamik parametreleri stabil olarak dökümanete edildi. Laparoskopik kolesistektomi operasyonu 135 dakika sürdü. Serum alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeyi postoperatif 2. günde sırasıyla 711 ve 621 U/L idi. Karaciğer enzimleri postoperatif 13. günde normale döndü ve hasta 15. günde taburcu edildi. Biz hepatotoksititeyi bir önceki anestezi uygulanması sonrası, operasyonda uygulanan desfluran ile ilişkilendiriyoruz. Gelecekte hasta anestezi alacaksa total intravenöz anestezi uygulanabilir.

Anahtar kelimeler: Desfluran, karaciğer toksisitesi, laparoskopik kolesistektomi

Hepatotoxicity following desflurane anesthesia: a case report and review

It has been well established that traditional inhalational anaesthetic agents can cause mild and sometimes fulminant liver failure. However, while newer inhalational agents are a theoretical cause of hepatotoxicity. We describe desflurane-induced acute liver failure in a 65-year-old woman with hypertension, peptic ulcer, and hyperlipidaemia. The patient (ASAII) was scheduled for laparoscopic cholecystectomy. Her preoperative laboratory findings were normal. In the laparoscopic cholecystectomy operation anesthesia was induced with midazolam, remifentanil, sodium thiopental and vecuronium and maintained with desflurane anesthesia. The CO₂ insufflation pressure was kept at 15 mmHg with peroperative 4L CO₂. Perioperatively the patient was stable with documented hemodynamic parameters, laparoscopic cholecystectomy operation was 135 minutes. Serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase peaked at postoperative day two (711 and 621 U/L, respectively). The liver biochemistry normalized completely by postoperative day 13 and the patient was discharged from hospital on postoperative day 15. We believe this to be a case of hepatotoxicity related to desflurane exposure after previous exposure to anesthesia. In the future, this patient will receive total intravenous anesthesia.

Key words: Desflurane, liver, toxicity, laparoscopic cholecystectomy

Genel Tıp Derg 2012;22(4):130-4

Yazışma adresi: Mustafa Arslan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Ankara

E-posta: mustarslan@gmail.com

Giriş

Halojenize anestezik ajanlar perioperatif karaciğer disfonksiyonu ve hasarlanması ile ilişkilidir. Volatil anesteziklerin kullanımına bağlı hepatit olguları, en fazla halotan kullanımından sonra görülmektedir. Günümüzde halotan ile ilişkili 2 tip hepatotoksitite bilinmektedir. Tip 1; genel anestezi olarak halotan kullanan erişkinlerin %4-20'sinde görülür, hafif seyirlidir ve kendini sınırlar. Birlikte bulan-

tı-kusma olabilirse de sarılık ve ateş nadirdir (1). Tip 2; fulminan seyirlidir ve halotan hepatiti olarak bilinir. Toksikite gelişen hastaların %95'inde daha önceden halotana maruziyet öyküsü vardır (2). Alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin düzeyleri belirgin yükselir. Bu tablo anesteziyen 2-5 gün sonra başlayan, ateş, iştahsızlık, bulantı, kusma, bazen cilt döküntüsü, eozinofili ve hepatite ait laboratuvar bulguları ile başlar; yavaş seyreder, 6-14 gün içinde klinik durum ağırlaşır (2-4).

Daha önce halotana maruz kalan hastalar daha sonra izofluran (5), enfluran (6) ve desfluran (7) gibi diğer inhalasyon ajanları ile anestezi aldıklarında kros sensitizasyon ile hepatit gelişebilir.

Geriyatrik hasta grubunda inhalasyon anesteziklerine bağlı hepatik fonksiyonlarla ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Bu güne kadar desfluran sonrası hepatotoksikite gelişen biri çocuk olmak üzere altı vaka bildirilmiştir (8-13). Olgu sunumunda laparoskopik kolesistektomi operasyonunda desfluran kullanımı sonrasında gelişen karaciğer fonksiyon bozukluğunun olası nedenlerini bir kez daha vurgulamak istedik.

Olgu

Atmışbeş yaşında, 75 kg ağırlığında kadın hastaya karın ağrısı, bulantı, kusma şikayetleri nedeniyle çekilen abdominal ultrasonografide safra kesesi lümeninde multipl taşlar tespit edildiği için operasyon önerildi. Hastamızın preoperatif değerlendirilmesinde; 7 yıl önce akut apandisit nedeniyle opere olduğu (uygulanan anestezi bilinmiyor), regüle hipertansiyon tanısı ile izlendiği ve halen ramipril, furosemid, ayrıca peptik ülser nedeniyle omeprazol kullanmakta olduğu öğrenildi. Hepatit belirteçleri negatif olan hastanın diğer laboratuvar tetkiklerinde de herhangi bir anormallik saptanmadı. Hasta genel anestezi altında ASA II risk grubu ile laparoskopik kolesistektomi operasyonuna alındı.

Hastaya EKG, noninvaziv kan basıncı, puls oksimetre monitorizasyonu uygulandı (Datascop passport 2 NJ 07430, USA). İndüksiyonda sodyum tiyopental 5 mg.kg⁻¹ intravenöz (iv) bolus dozu verildikten sonra, 0.1 mg. kg⁻¹ vekuronyum verilmesini takiben orotrakeal entübasyon gerçekleştirildi ve %50/50 oranında O₂/hava, 4 L/dk end tidal karbondioksit (ETCO₂) 35-40 mmHg olacak şekilde mekanik ventilasyon uygulandı (TMS Maxi 2200 M, Penlon AV 900, UK). Remifentanil infüzyonu 0.2 µg. kg⁻¹.dk⁻¹ hızında, desfluran inspiratuar %4-6 konsantrasyonda başlandı. İdamede kullanılan remifentalin ve desfluran dozları hemodinamik stabilite sağlanacak şekilde ayarlandı. Hemodinami, tidal volüm, solunum frekansı ve ETCO₂ ile ilgili ölçümler Tablo 1'de gösterildi. Operasyon boyunca 3-5 ml⁻¹.kg⁻¹ saat hızında izotonik veya ringer laktat solusyonu hidrasyon amacı ile verildi. CO₂ insuflasyon basıncı 15mmHg, tüketilen toplam CO₂ 4 L oldu. Preemptif analjezik olarak lornoksikam 8 mg, antiemetik olarak iv 4 mg ondansetron ile 8 mg deksametazon uygulandı. Operasyon 135 dakika sürdü.

Son cerrahi sütürle beraber tüm anestezikler kesilerek, akciğerler manuel olarak %100 oksijen ile taze gaz akımı 4 L/dk ile spontan solunum geri dönene kadar havalandırıldı. Rezidüel kas gevşetici etkisi 0.03 mg.kg⁻¹ neostigmin ve 0.01 mg.kg⁻¹ atropin uygulanarak antagonize edildi ve hasta uygun şekilde ekstübe edildi.

Postoperatif dönemde yapılan rutin incelemeler sonucun-

Tablo 1: Perioperatif dönemde hemodinami, tidal volüm, solunum frekansı ve end tidal karbondioksit ölçüm değerleri

	Preop.	Entübasyon	5. dk	15. dk	30. dk	45. dk	60. dk	90. dk	120. dk	Ekstübasyon
SKB (mmHg)	135	145	123	133	110	128	98	110	122	134
DKB (mmHg)	66	82	61	72	69	59	53	67	63	66
OAB (mmHg)	78	99	72	83	78	81	69	77	79	94
KAH (atım. dk-1)	75	82	67	66	65	65	72	70	68	85
ETCO ₂ (mmHg)			35	34	36	35	35	36	35	
TV (mL. kg-1)		650	675	645	650	700	655	680	670	
Frekans		10	10	8	10	10	10	10	10	

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; OAB: Ortalama kan basıncı; KAH: Kalp atım hızı; ETCO₂: End tidal karbondioksit; TV: Tidal volüm

Tablo 2: 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. 12. gün	Postop. 13. gün	Normal Değerleri
AST (U/L)	22	428	621	233	210	128	78	30	22	22	0-31
ALT (U/L)	26	382	711	462	299	249	183	97	47	36	0-34
T. Bil. (mg/dL)	0,54	4,30	4,90	2,92	2,25	3,06	1,90	1,47	1,60	1,53	0-1
D. Bil. (mg/dL)	0,08	2,52	2,70	1,50	1,07	1,54	0,77	0,58	0,61	0,62	0-0,2
Hgb (g/dL)	12,8	11,6	12,9	10,9	10,1	10,4	11,1			12,4	
Hct (%)	38,5	36,7	36,2	33,6	27,9	33,1	32,2			34	
WBC (K/uL)	5,72	7,73		7,35	5,26	6,26	10,64			9,06	4-11
Plt (K/uL)	210	187	180	161	171	200	273			363	

da, karaciğer fonksiyon testlerinin bozulduğu görülen olgumuz seri biyokimya, hemogram ve hemostaz paneli tabibine alındı. Tablo 2’de hastanın preoperatif değerleri ile postoperatif dönemdeki patolojik değerleri görülmektedir. AST 1. günde yükselmeye başladı, 2. günde en yüksek seviyesine çıktı. 13. günde normal düzeye indi. ALT ise postoperatif 2. günde en yüksek seviyesine çıkarak daha sonraki günlerde tedricen azaldı.

Karaciğer enzimlerindeki yükselmenin haricinde biyokimya, hemogram ve hemostaz parametrelerinde bozulma olmaması nedeni ile destekleyici tedavi uygulandı.

Postoperatif 13. günde laboratuvar bulgularının normal değerlere dönmesi ile 15. günde taburcu edildi.

Tartışma

Perioperatif hepatik disfonksiyon, anestezi ajanının hepatositler üzerindeki direkt toksik etkisinden veya azalmış karaciğer kan akımı ve oksijen sunumunun indirekt etkilerinden kaynaklanabilir. Azalmış hepatik oksijen sunumu arteriyel hipoksemi, anemi, hipotansiyon, hipovolemi, azalmış kalp debisi, karaciğer yakınında cerrahi manipülasyon, vazokonstriktör maddeler ve ilaca bağlı gelişebilir (14).

Halotan veya cerrahi ekartasyona bağlı olarak karaciğer kan akımının azalması, solunumsal sorunlar ve biliyer cerrahi hepatotoksik etkiyi artırır (3).

Karaciğer hasarından bahsedebilmek için ilk olarak karaciğer enzimlerinin değerlendirilmesi gerekir. 1989’da toplanan “International Consensus Meeting” karaciğer hasarı diyebilmek için ALT’nin veya konjuge bilirubin normalin iki mislinden daha fazla olması ya da en az biri

normalin iki mislinden fazla artış göstermek üzere AST, ALP ve total bilirubin’in yükselmesi gerektiği görüşünü benimsemiştir (15). Olgumuzda da postoperatif 1. günde AST değerleri normalin 28 katına, ALT değerleri ise 27 katına çıkmıştır.

İnhalasyon anesteziğinin metabolize olma yüzdeleri ile hepatik zedelenme insidansı korelasyon göstermektedir. Karaciğerde metabolize olma oranı en düşük olan desfluran için bir avantajdır (%0.02). Ancak duyarlı hastalarda desfluran, immün cevap yardımıyla ciddi hepatik zedelenmelere neden olabilir ki, bu duruma daha önce solunan inhalasyon anesteziğine bağlı gelişen çapraz duyarlılığın neden olabileceği bildirilmiştir (16). Desfluran ile yapılan çalışmalar henüz çok sınırlıdır. Bugüne kadar desfluran anesteziğinden sonra bildirilmiş 6 tane hepatotoksisite vakası vardır (8-13).

Desflurana bağlı olduğu ileri sürülen hepatotoksisitenin görüldüğü son olgu sunumlarından birisi Tung ve ark’na (11) ait olup, olgu 81 yaşında bir kadın hastadır. Martin ve ark. da (8) 65 yaşında bir kadın hastada desflurana bağlı hepatit olgusunu bildirmişlerdir. Berghaus ve ark’nın (9) belirttiği olgu ise 37 yaşında obez bir kadın hastada görülen desfluran hepatitidir.

Desfluran göreceli olarak %0.02 karaciğerde yıkılma oranı ile metabolik olarak inert bir maddedir. Fakat maruz kalınması sonrası az fakat anlamlı miktarlarda trifloroasetik asit (TFA) saptanmıştır. Özellikle hasta daha önceden TFA proteinlere duyarlı hale gelmişse çok az orandaki immunojenik metabolitlere dönüşüm bile masif hepatotoksisiteye neden olabilir. Maruziyet ve hasarlanma arasındaki temel ilişki halotan anesteziğinde rapor edilene benzer şekildedir (17).

Daha önce sıçanlarda yaptığımız bir çalışmada desfluranın yaşlı dişilerde daha fazla hepatik hasar oluşturduğu tespit edilmiştir (18). Yine diğer bir çalışmamızda, yaşlı erkek sıçanlarda desfluran grubunda kontrol grubuna göre tiyobarbitirik asid-reaktif substans (TBARS), superoksid dismutaz (SOD), glutatyon-S transferaz (GST) düzeyleri yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak desfluranın oksidatif stresi arttırdığı gösterilmiştir (19).

Karaciğer hasarına direkt mekanizmaların yanında, kronik karaciğer hastalıkları, viral enfeksiyonlar, kan transfüzyonu, septisemi, yanık, gebelik, nutrisyon defektleri ve ilaçların da yol açabildiği gösterilmiştir (20). Ayrıca hepatik dolaşım ve fonksiyon; hipoksi, hipokapni, hiperkarbi, ventilasyon türü ve tekniği ile etkilenebilmektedir. Anestezi altında spontan solunum varlığında, PaCO₂ artışına yanıt baskılanmıştır ve solunum derinliğinde azalma söz konusudur (16,20).

Postoperatif dönemde gelişen hepatik disfonksiyon çoğunlukla tedavi uygulamaksızın geriler; ancak, kardiyopulmoner fonksiyonun optimum koşullara çekilmesi ve enfeksiyonun tedavi edilmesi önemlidir (14).

Laparoskopik kolesistektomi esnasında CO₂ insuflasyonunun oluşturduğu yüksek intraabdominal basınç, özellikle geriyatrik hasta grubunda, hepatik arteriyel tampon yanıtı baskılayarak, hepatik doku oksijenasyonunu ve hepatik fonksiyonu bozabilir (21,22).

Tan ve ark'nın (23) yaptıkları bir çalışmada laparoskopik kolesistektomi sonrası AST ve ALT düzeylerinin postoperatif ilk 48 saatte 2 katına kadar yükseldiği ve postoperatif 7. günde normal düzeye indiği gösterilmiştir.

Desfluranın metabolizmasının kesin mekanizması bilinmemekle beraber CYP-450'nin 2E1 fraksiyonunun bir izoformu tarafından defloronize edildiği sanılmaktadır. Sitokrom P450 ile metabolize olan ilaçların kullanımı sırasında anestezi sonrası haptelik proteinlerin arttığı bilinmektedir (3,24). Cote ve ark'ları (12) 15 aylık Mobius sendromu olan olgunun sitokrom P-450 2C19 inhibitörü olan omeprazol kullandığını ve bu durumun hastanın halojenize ajanlarla kros sensitizasyona ve immün reaksiyona yatkınlığını açıklayabileceğini belirtmişlerdir.

Yaşla birlikte organ kapasite ve fonksiyonlarındaki azalma, eş zamanlı hastalıklarla birleştiğinde cerrahi operas-

yon sonrası hepatik disfonksiyona neden olabilir. Değişen hepatik kan akımı geçici karaciğer fonksiyon bozukluklarına sebep olabilir. Geriyatrik yaş grubunda karaciğer ağırlığı ve hepatik kan akımı azalır. Yapılan bir çalışmada yaşlı hastalarda düşük akımlı desfluran anestezisi sırasında kardiyorespiratuar instabilite varlığında, splanik perfüzyonun azaldığı ve hepatosit oksijenasyonunun geçici olarak bozulduğu gösterilmiştir (17).

Hastamızda postoperatif dönemde gelişen geçici karaciğer fonksiyon bozukluğunda; önceki inhalasyon anestezisi deneyimi, cerrahi yöntem, yandaş hastalık (hipertansiyon ve peptik ulkus) ve desfluran anestezisi ile multifaktöryel nedenlerden ortaya çıktığı düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak; geriyatrik hastalarda postoperatif erken dönemde gelişebilecek karaciğer fonksiyon bozukluğu olabileceği akılda tutularak, yoğun izlem uygulanmalıdır. Bu tür hastalarda özellikle sitokrom P-450 2C19 inhibitörü olan ilaç kullananlarda ve daha önceki deneyimlerinde karaciğer enzimlerinde yükselme olan hastalarda total int-ravenöz anestezi kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Wright R, Eade OE, Chisholm M, et al. Controlled prospective study of the effect on liver function of multiple exposure to halothane. *Lancet* 1975;1:817-20.
2. Moulton PJ, Sherlock S. Halothane-related hepatitis: A clinical study of 26 cases. *Q J Med* 1975;44:99-114.
3. Miller RD. Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 5rd ed Elsevier Churchill Livingstone. 2000, pp .147-73.
4. Palmer SN, Giesecke NM, Body SC, Shernan SK, Fox AA, Collard CD. Pharmacogenetics of anesthetic and analgesic agents. *Anesthesiology* 2005;102:663-71.
5. Njoki DB, Shrestha S, Soloway R, et al. Subcellular localization of trifluoroacetylated liver proteins in association with hepatitis following isoflurane. *Anesthesiology* 2002;96:757-61.
6. Christ DD, Satoh H, Kenna JG, Pohl LR. Potential metabolic basis for enflurane hepatitis and the apparent cross-sensitization between enflurane and halothane. *Drug Metab Dispos* 1988;16:135-40.
7. Koblin DD. Characteristics and implications of desflurane metabolism and toxicity. *Anesth Analg* 1992;75:10-6.
8. Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, et al. Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995;83:1125-9.
9. Berghaus TM, Baron A, Geier A, Lamerz R, Paumgartner G. Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. *Hepatology*

1999;29:613-4.

10. Chung PC, Chiou SC, Lien JM, Li AH, Wong CH. Reproducible hepatic dysfunction following separate anesthesia with sevoflurane and desflurane. *Chang Gung Med J* 2003;26:357-62.
11. Tung D, Yoshida EM, Wang CS, Steinbrecher UP. Severe desflurane hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient. *Can J Anaesth* 2005;52:133-6.
12. 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.
13. Chin WM, Njoku DB, Mac Quillan G, Cheng WS, Kontorinis N. Desflurane-induced acute liver failure. *Med J Aust* 2008;189:293-4.
14. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Anestezi ve karaciğer. *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3. Baskı. İzmir, Logos Yayıncılık 1999, s 390- 6.
15. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Toksik ve ilaca bağlı hepatitler. *İç Hastalıkları Cilt I*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2003, s 1711-30.
16. Eger EI 2nd. New inhaled anaesthetics. *Anesthesiology* 1994;80:906-22.
17. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Ingo H, Bernhard K, Swen PN. Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 2000;91:206-12.
18. Arslan M, Özköse Z, Akyol G, Barıt G. The age and gender dependent effects of desflurane and sevoflurane on rat liver. *Exp Toxicol Pathol* 2010;62:35-43.
19. Arslan M, Işık B, Ünal Y, Nurlu N, Özköse Z, Çomu FM, et al. Effects of sevoflurane and desflurane on oxidant/antioxidant status of young versus old rat liver tissues. *J Anim Vet Adv* 2008;7:1345-51.
20. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Hepatic physiology and anesthesia* In: *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. McGraw-Hill Companies. 2002, pp:708-22.
21. Richter S, Olinger A, Hildebrandt U, Menger MD, Vollmar B. Loss of physiologic hepatic blood flow control ("hepatic arterial buffer response") during CO₂- pneumoperitoneum in the rat. *Anesth Analg* 2001;93:872-7.
22. Sato K, Kawamura T, Wakusawa R. Hepatic blood flow and function in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2000;90:1198-202.
23. Tan M, Xu FF, Peng JS, Li DM, Chen LH, Lv BJ, et al. Changes in the level of serum liver enzymes after laparoscopic surgery. *World J Gastroenterol* 2003;9:364-7.
24. Patel SS and Goa KL. Desflurane: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs* 1995;50:742-67.