

Yeni İnhalasyon Ajanları ve Hepatotoksisite

Prof.Dr. Yasemin GÜNEŞ

GİRİŞ

Hepatik disfonksiyonun ana nedenleri arasında hepatik travma, hepatik doku hipoksisine yol açacak şok, viral hepatit ve ilaçlara bağlı toksik hepatit sayılabilir. Toksik hepatite yol açan ilaçlar arasında inhalasyon ajanları da yer almaktadır. Bu konuda en sıklıkla suçlanan volatil ajan halotandır^{1,2}.

Halotan hepatoksisitesi

Halotan (2-bromo-2-kloro-1,1,1-triflüoro-etan), klinik kullanıma 1956 yılında girmiştir ve ardından karaciğer nekrozuna kadar giden olgular sunulmaya başlamıştır^{3,4}. Halotan kullanılan hastaların 1/5'nde hafif ve geri dönüşümlü KC hasarı oluşabilir⁵. Ciddi halotan hepatiti ise halotan uygulanan 1/6000 ve 1/ 35.000 hastada görülmektedir. Genellikle tekrarlayan alımlar suçlanmıştır, ancak ilk kez volatil anestezige maruz kalma durumunda dahi (%39) görülebilmektedir⁴. Halotan hepatitinde prevalans birkaç uygulama sonrasında 1/1400'e kadar ulaşabilmektedir⁶. Gelişmiş ülkelerde halotan kullanımı sınırlandırılmış olmasına rağmen gelişmekte olan diğer ülkelerde halen uygulanmaktadır ve hepatit sunumları devam etmektedir^{4,6}.

Genetik yapı, kadın cinsiyet, anestezik ajana tekrar maruz kalma şiddetli halotan hepatoksisitesi için risk faktörleridir⁴⁻¹⁰. Bunun yanı sıra anestezik öncesi açlık, cerrahiye eşlik eden inflamasyona maruz kalma vb. nedenlerde rol oynar¹⁰. Farelerde dişi cinsiyette halotana karşı gelişen hepatotoksik yanıtın gelişmesinde interferon gama ve natural killer hücrelerin esas rol oynadığı gösterilmiştir¹¹. Yine ciddi hepatotoksisite gelişen dişi farelerde hepatik nötrofil akümüülasyonunun ve TNF- α plazma konsantrasyonunun erkek farelerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tablo 1 ve 2'de risk faktörleri ve postoperatif hepatik disfonksiyonda rol oynayan etmenler

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ADANA

gösterilmiştir.

Halotan hepatiti görülen hastalarda en belirgin histopatolojik özellik sentrilobuler nekrozun olmasıdır. Diğer bulgular yağlı dejenerasyon, vakuolleşme ve inflamatuvar infiltrasyondur⁵.

Halotanın %12-20'si KC'de sitokrom P450 2E1 tarafından metabolize olmaktadır. Trifluoroasetiklorid (TFA), en önemli reaktif moleküldür, hepatositlerde protein ve yağ molekülleri ile kovalan bağlar oluşturarak TFA bileşikleri meydana gelir^{2,5,6}. Bu bileşiklerin direkt toksisitesi hafif karaciğer hasarına neden olur. Hafif form (tip 1= hafif hepatit) olarak adlandırılan bu form %20 oranında görülür, hepatik kan akımı ve yetersiz oksijen sunumu sonrası (hepatik hipoksi) oluşmaktadır. Bu formda serum transaminazları orta derecede yükselir ve hafif, kendini sınırlayan semptomlar (rash, artralji, letarji, bulantı ve ateş) bulunur⁴⁻⁷.

Şiddetli formun (Tip 2= ciddi hepatotoksosite); ise halotan ile modifiye edilmiş makromoleküller veya TFA bileşiklerine karşı gelişen immün yanıt sonucu olduğu düşünülmektedir⁴⁻⁷. Bu anestezi ajanlarına maruz kalmayı ve halotan uygulanan bazı olgularda immün komplekslerin veya antibodilerin varlığı ile desteklenmektedir^{6,12}. Nitekim trifluoroasetillenmiş proteinler KC mikrozomlarında gösterilmiştir, halotan hepatiti olan hastaların serumlarında bu proteinlere karşı değişik seviyede hepatik hasara yol açan anti-bodiler veya T hücre yanıtı tanımlanmıştır. Çoğu vakada fatal seyreden akut KC yetmezliği vardır. Ateş, iştahsızlık, bulantı, miyalji, artralji ve döküntü yaygındır. Hepatomegali ve sarılık sıklıkla vardır. Eozinofili %40 hastada bulunmaktadır. Sirküle olan immün komplekslerin artması hepatotoksosite yanında rash ve artraljiye neden olmaktadır. Martin, halojenli anesteziğin uygulamasını takiben hassas hastalarda immün yanıtla bağlı toksisite sonucu volatil anesteziğe bağlı hepatit tanımlamıştır¹³. Çapraz sensitizasyon immunolojik etiyoloji ile açıklanır. Bu halotan, desfluran, izofluran, enflurana maruz kalma ile ortaya konmuştur¹⁴.

Halotan hepatotoksitesi erişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da görülür. Pediatrik ve erişkinlerde halotanın metabolizması değişmemesine rağmen

pediatrik yaş grubunda daha az sayıda fulminan KC yetmezliği gelişmektedir¹⁵.

Tablo 1. Risk Faktörleri

Tekrarlayan alım, major risk faktörü (90%)
Orta yaş (50–60 yaş)
Şişmanlık, kadın cinsiyet
Renal yetmezlik
Öyküde atopi ve multipl ilaç allerjisi
Sitokrom P-450 sisteminin ajanlarla indüksiyonu
Etanol/asetaminofenin kronik alımı ile glutatyon azlığı

Tablo 2. Postanestetik hepatik disfonksiyonda rol oynayan faktörler

KC'e oksijen sunumunun azalması hipoksi/ hipoperfüzyon,
Cerrahi sırasında direkt KC kompresyonu,
Viral hepatitis,
Transfüzyon,
Önceden var olan hepatik disfonksiyon,
Hepatotoksik ilaçların kullanımı

Sevoflurana Bağlı Hepatotoksisite

Halotan ve diğer volatil ajanlarla (izofluran, enfluran ve desfluran) kros reaksiyon tanımlanmıştır. Sitokrom P450'ye (CYP450 2E1) bağımlı metabolizma oranı halothanda % 20 iken, izofluranda % 2–5, sevofluranda %0.2– 0.6, desfluranda ise %, 0.02'dir^{2,16}.

Yeni inhalasyon ajanlarından desfluran ve sevofluranın insandaki biyotransformasyonu in vitro ve in vivo olarak karakterize edilmiştir. Sevofluranın başlıca metabolitleri ise florür ve heksafloroisopropanolol (HFIP)'dur. HFIP, hızla glukuronidasyona uğrar ve idrarda HFIP-glukuronid olarak atılır ve immunojenik KC protein konjugatlarının oluşumuna izin vermez¹⁷⁻¹⁹. Ayrıca sevofluran hepatik kan akımında minimal azalmaya neden olur. Bununla birlikte sevofluranın yol açtığı hepatotoksisitenin multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Bileşik A (Compound A; 2-florometoksi- 1,1,3,3,3-pentafloro-1-propen) sevofluranın karbondioksit abzorbanları ile reaksiyonu

sonucu oluşan bir maddedir ve sıçanlarda nefrotoksik olduğu gösterilmiştir. Bileşik A düzeyi kapalı devre anestezi sistemleri kullanıldığında, düşük akımlı anestezide, yüksek konsantrasyonda sevofluran uygulamasında ve sodolaym ve barolaym abzorbanları kullanıldığında artmaktadır²⁰. Bileşik A ayrıca sevoflurana bağlı hepatik yetmezlikte anahtar rol oynayabilir. Nitekim, Bileşik A'nın domuzlarda humoral immün yanıtı aktive ettiği, proteinlerle direkt olarak reaksiyona girdiği ve serumda TFA'ya karşı antikor düzeyinin arttığı gösterilmiştir²¹. Diğer volatil ajanlar gibi sevofluranın da sitozolik serbest Ca²⁺ seviyesini arttırabileceği ve hepatositlerde nekroza yol açabileceği belirtilmiştir. Sevofluranın aynı zamanda serbest radikalleri metabolize eden enzimleri aktive ederek sensitizasyon sağladığı ve tekrarlayan alımlar da ciddi hasara yol açtığı belirtilmiştir.

Darling ve ark. geri solunmasız sevofluran veya izofluran anestezinde serum glutatyon S transferaz (GST; hepatik hasarın belirlenmesinde sensitif metodlardan biri) seviyesinin minimal arttığını, hepatik fonksiyonun göstergeleri olan aspartat transaminaz, alanin transaminaz, laktat dehidrogenaz, ve alkalin fosfatazda artış olmadığını göstermişlerdir²².

Sevoflurana bağlı hepatit çoğunlukla çocuklarda ve komorbid hastalığı olan yaşlılarda izole vaka sunumları şeklindedir. Japonya'da ilk kez 1991 yılında Ogawa ve ark. 11 aylık bir bebekte sevofluran uygulamasından 40 gün sonra KC disfonksiyonu geliştiğini rapor etmişlerdir²³. En son 2010 yılında abdominal duvarda kitlesi olan ve daha önce apendektomi nedeniyle anestezi alan (önceden kullanılan volatil ajan bilinmiyor, öyküde başka bir risk faktörü yok) 37 yaşındaki bir olguda sevofluranın hepatik yetmezliğe yol açtığı rapor edilmiştir²⁴.

Asetaminofen ve sevofluran kombinasyonunun 3 yaşındaki bir kız çocuğunda hepatik yetmezliğe yol açtığı bildirilmiştir²⁵. Yüksek dozlarda asetaminofenin glutatyon depolarını bitirebileceği ve metabolitinin sentrilobüler nekroza neden olabileceği bilinmektedir. Bu olgu sunumunda anestezi öncesi açlık, asetaminofen ve sevofluran gelişen hepatik yetmezlikten sorumlu tutulmuştur. Glutatyon azlığının (asetaminofen alımı veya nutrisyonel eksiklik, obesite,

diabet) sevofluranın düşük akımlı uygulamalarında Bileşik A'ya bağlı (100 ppm Bileşik A oluşumu durumunda) hepatik veya renal hasarlanmayı artırabileceği gösterilmiştir. Laster ve ark.²⁶ sıçanlarda 0-1000 mg/kg intraperitoneal parasetamol uygulamışlar ve ardından sıçanların 0-200 ppm Bileşik A konsantrasyonlarına maruz kalmasını sağlamışlardır. İntraperitoneal 500 mg/kg parasetamol verilen sıçanların %30'nda, 1000 mg/kg verilenlerin ise %69'nda hepatik hasarlanma saptanmıştır.

Desflurana bağlı hepatotoksisite

Sevofluran dışındaki halojenli volatil anesteziklerin hepatotoksisite oluşturmaları metabolizmaları ile ilişkilidir².

Desfluranın başlıca metabolitleri inorganik florür ve trifluoroasetikloriddir, bu doku proteinlerine bağlanabilir veya trifluoroasetik asit olarak idrarla atılır. Halotan, izofluran ve enflurana benzer olarak desfluran da TFA bileşiği oluşabilir ve halotana benzer mekanizma ile hepatotoksisiteye neden olabilir, ancak insidansı düşüktür, çünkü metabolizmalarının derecesi farklıdır¹⁶. Anestezi sonrası subklinik hepatik hasarın belirlenmesinde daha sensitif metod serum GST seviyesi tayin edilerek desfluranın hepatik fonksiyonu enflurandan daha az etkilediği gösterilmiştir²⁷. Desflurana bağlı hepatotoksisite daha çok vaka sunumları şeklindedir ve ilk kez 1995 yılında tiroid adenomu nedeniyle sol hemitiroidektomi uygulanan 65 yaşındaki bir kadın hastada rapor edilmiştir. Öyküsünde daha önceden iki kez halotana maruz kaldığı ve iodin bazlı damlalara karşı allerjisinin olduğu belirlenmiştir. Hemitiroidektomi sırasında desfluran (%3-7) ve fentanil kullanılan olguda operasyon sırasında kısa süreli bir hipotansiyon gelişmiştir. Postoperatif 12. gün hastada bulantı, halsizlik, poliartralji ve kaşıntı gözlenmiş, ardından düzensiz makulopapüler döküntü ve sarılık gelişmiştir. Postoperatif 97. gün semptomlar tamamıyla geçmiş ve karaciğer normal fonksiyonuna dönmüştür. Hasta serumunda triflorasetillenmiş karaciğer mikrozomal proteinleri tespit edilmiştir¹³.

Daha önce izofluran anestezisi uygulanan bir başka olguda sırasıyla farklı

zamanlarda sevofluran ve desfluran anestezisi verilmiştir. Her iki ajanın uygulanmasından yaklaşık 17 gün sonra ateş, serum transaminazlarında artış, minimal hepatomegali ve yağlı karaciğer gözlenmiştir²⁸.

Birkaç kez volatil anestezi kullanılarak anestezi almış bir başka obez kadın olguda (37 yaş) desfluran anestezisinden 12 gün sonra avuç içinde başlayıp üst bölgeye yayılan maküler eritematöz döküntü, ardından sarılık, halsizlik, bulantı, kaşıntı ve koyu idrar gelişmiştir. Laboratuvar bulgularında serum transaminazları, alkalen fosfataz ve total bilirubinde artma, eozinofili ve pıhtılaşma faktörlerinde azalma saptanmıştır. Karaciğer biopsisinde sentrilobuler nekroz yanı sıra minimal lobuler ve portal inflamasyon belirlenmiştir. Hasta serumunda anti-TFA IgG antibodilerin artmış titrasyonu tanımlanmıştır. Postoperatif 61. gün enzimler normale dönmüştür²⁹.

Desflurana bağlı hepatotoksiste daha sıklıkla erişkinlerde tanımlanmış olmasına rağmen pediatrik olguda da gösterilmiştir³⁰. Mobius sendromlu (konjenital okulofasial paralizi, kranial sinirlerden VI ve VII yokluğu veya gelişmemesi) 15 aylık bebekte yaşamın ilk gününde trakeösofajial fistül onarımı ve 10 aylık iken gastrostomi açılması için izofluran-remifentanil anestezisi uygulanmıştır. Semptomatik gastrik regürjitasyon, gastrik boşalmada yavaşlaması bulunan ve Nissen fundoplikasyonu planlanan olguda bu kez desfluran-remifentanil anestezisi uygulanmıştır. Postoperatif 2. gün gastrik kanaması olan olgunun 3. gün karaciğer enzimlerinde yükselme saptanmıştır. 9. gün klinik iyileşme sonucu taburcu edilmiştir.

Tedavi

Halotana bağlı hepatit gelişen olguların çoğunda destekleyici tedavi uygulanmaktadır. Buna karşın ciddi fulminan hepatit yoğun bakım tedavisi gerektirir. Tedavi genellikle hastalarda oluşan hepatik ensefalopati, beyin ödemi, böbrek yetmezliği ve metabolik bozukluklar gibi komplikasyonlara yöneliktir⁶. Bu olgularda acil karaciğer nakli endike olabilir. Sarılığın tedavisinde metionin uygulayanlar bulunmaktadır³¹. Steroidlerin etkinliği kanıtlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Martin JL. Volatile anesthetics and liver injury: a clinical update or what every anesthesiologist should know. *Can J Anesth* 2005; 52: 125–9.
2. Nelson PD, Ferguson CN, Jones RM. Anaesthetic organ toxicity: is it really a problem? *Curr Opin Anaesthesiol* 1998; 11: 399–401.
3. Johnstone M. The human cardiovascular response to fluothane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1956;28:392-410.
4. Eghtesadi-Araghi P, Sohrabpour A, Vahedi H, and Saberi-Firoozi M. Halothane hepatitis in Iran: a review of 59 cases. *World J Gastroenterol* 2008; 14:5322–5326.
5. Dugan, C. M., MacDonald, A. E., Roth, R. A., and Ganey, P. E. A mouse model of severe halothane hepatitis based on human risk factors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 333: 364–372.
6. Habibollahi P , Mahboobi N, Esmaeili S, Safari S, Dabbagh A, Alavian SM. Halothane-induced hepatitis: A forgotten issue in developing countries . *Hepat Mon.* 2011;11:3-6.
7. Ray DC, Drummond GB. Halothane hepatitis. *Br J Anaesth* 1991; 67: 84–99.
8. Neuberger JM. Halothane and hepatitis. Incidence, predisposing factors and exposure guidelines. *Drug Saf.* 1990 ;5:28-38.
9. Mushin W, Rosen M, Bowen D, and Campbell H (1971) Post-halothane jaundice in relation to previous administration of halothane. *Br Med J* 3:18–22.
10. Hasan F. Isoflurane hepatotoxicity in a patient with a previous history of halothane-induced hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 518–22.
11. Dugan CM, Fullerton A, Roth RA, Ganey PE. Natural killer cells mediate severe liver injury in a murine model of halothane hepatitis. *Toxicological Sciences* 2011; 120: 507–518.
12. Bird GL and Williams R (1989) Detection of antibodies to a halothane metabolite hepten in sera from patients with halothane-associated hepatitis. *J Hepatol* 9:366–373
13. Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humpreys CC, Derfus G, Pohl LR: Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 1125-29.
14. 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
15. Kenna JG, Neuberger J, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Williams R. Halothane hepatitis in children. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 9;294:1209-11.
16. Kharasch ED. Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents.
17. Lehmann A, Neher M, Kiessling A, Isgro F, Koloska, A, Boldt J. Case report: Fatal hepatic failure after aortic valve replacement and sevoflurane exposure. *Can J Anesth* 2007; 54: 11: 917–921.
18. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81 (6 Suppl): S27–38.
19. Jang Y, Kim I. Severe hepatotoxicity after sevoflurane anesthesia in a child with mild renal dysfunction. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 1140–4.
20. Kharasch ED, Schroeder JL, Sheffels P, Liggitt HD. Influence of sevoflurane on the metabolism and renal effects of compound A in rats. *Anesthesiology* 2005; 103: 1183–8.

21. Zheng XH, Begay C, Lind RC, Gandolfi AJ. Humoral immune response to a sevoflurane degradation product in the guinea pig following inhalation exposure. *Drug Chem Toxicol* 2001; 24: 339–46.
22. Darling JR, Murray JM, McBride DR, Trinick TR, Fee JPH. Serum glutathione S-transferase concentrations and creatinine clearance after sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 1997;52:121-126.
23. Ogawa M, Doi K, Mitsufuji T, Satoh K, Takatori T. Drug induced hepatitis following sevoflurane anesthesia in a child. *Masui*. 1991;40:1542-5.
24. Singhal S, Gray T, Guzman G, Verma A, Anand K. Sevoflurane Hepatotoxicity: A Case Report of Sevoflurane Hepatic Necrosis and Review of the Literature. *Am J Ther*. 2010;17:219-22
25. Bruun LS, Elkjaer S, Bitsch-Larsen, D, Andersen O. Hepatic failure in a child after acetaminophen and sevoflurane exposure. *Anesth Analg* 2001;92:1446–8.
26. Laster MJ, Gong D, Kerschmann RL, Eger EI 2nd, Martin JL. Acetaminophen predisposes to renal and hepatic injury from compound A in the fasting rat. *Anesth Analg*. 1997; 84:169-72.
27. Arslan M, Kurtipek O, Dogan AT, Unal Y, Kizil Y, Nurlu N, Kamaci S, Kavutcu M. Comparison of effects of anaesthesia with desflurane and enflurane on liver function. *Singapore Med J* 2009;50: 73-7.
28. 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;. 26:357-61.
29. Berghaus TM, Baron A, Geter A, Lamerz R, Paumgartner, G, Conzen P. Hepatotoxicity Following Desflurane Anesthesia. *Hepatology* 1999; 29: 613-14.
30. Co te 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.
31. Windsor JA, Wynne-Jones G. Halothane hepatitis and prompt resolution with methionine therapy: case report. *N Z Med J*. 1988;101:502-3.

Yazışma adresi :

Prof. Dr. Yasemin Güneş
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Balcılı/Adana

Tel-faks : 0 322 3386742
E mail : ygunes@cu.edu.tr