

# Halotan, Enfluran ve İzofluran'ın Bazı Karaciğer Fonksiyon Testleri Üzerine Etkileri

EFFECT OF HALOTHANE, ENFLURANE AND ISOFLURANE ON SOME OF THE HEPATIC FUNCTION TESTS

Ayşegül GÜNAYDIN, A. Haydar ŞAHİNOĞLU, Zeynep ESENER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

## ÖZET

Halotan, enfluran, izofluran'ın karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkilerini araştırmak amacı ile hikayesinde herhangi bir karaciğer rahatsızlığı ve alkol, sigara bulunmayan, ameliyat öncesi yapılan klinik ve laboratuvar incelemelerinde patoloji göstermeyen, daha önce genel anestezi uygulanmayan, yakın zamanda kan transfüze edilmeyen ve ameliyatlarını gerektiren neden dışında sistemik hastalığı olmayan, yaşları 18-60 arasında değişen 33 erkek, 27 kadın toplam 60 erişkin hasta 20'şer kişilik üç grup halinde incelendi.

Cerrahi girişim öncesi 5cc kan örneği alınarak AP, GGT, ALT, AST, LDH değerleri saptandı. Genel anestezi yarı kapalı sistem ve mekanik ventilasyonla idame ettirildi. Karaciğer fonksiyon testleri için kan örnekleri anestezi başlangıcından itibaren 6.24, 48 ve 72. saatlerde alındı ve değerleri saptandı.

Halotan grubunda; postoperatif 24. saatte AP değerinde, 72. saatte GG T değerinde anlamlı bir yükselme izlendi.

Enfluran grubunda; AST değerinde 24. saatte, AP ve GGT değerlerinde de 72. saatte anlamlı farklılık bulundu.

İzofluran grubunda hiç bir enzimde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmedi.

Sonuç olarak; karaciğer hasarı yönünden risk altında bulunan hastalarda halotan ve enfluran kullanmaktan kaçınılması gerektiği ve izofluranın karaciğer fonksiyonlarını negatif yönde etkilemediği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Halotan, Enfluran, izofluran, Hepatotoksite

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5:264-269

Günümüzde tıbbın diğer dallarında olduğu gibi Anesteziyoloji ve Reanimasyon alanında da gelişen

Geliş Tarihi: 09.08.1994

Kabul Tarihi: 30.08.1994

Yazışma Adresi: Ayşegül GÜNAYDIN  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fak.  
Anesteziyoloji Anabilim Dalı  
SAMSUN

## SUMMARY

In order to study, the effects of halothane; enflurane, isoflurane some of the hepatic function tests of 60 patients (33 male and 27 female) between 18-60 years old the patients who had no history of hepatic disease, alcohol consumption smoking and no abnormality in preoperative clinical and laboratory analysis with no recent blood transfusion history and no systemic disease except that which indicated operations. Patients were divided in three groups, each consist of 20 patients selected.

Before surgical procedure, 5cc blood sample at each patient prepared and AP, GGT, ALT, AST and LDH levels measured. General anesthesia performed by mechanical ventilation and semiclosed system. Blood samples for hepatic function testing also prepared at 6.24, 48 and 72. hours.

In halothan group, at 24 hours postoperatively AP level and at 72 hours postoperatively GGT level showed a significant increase. In enfluran group there were a significant difference at 24 hours postoperatively in AST level and at 72 hours post-operatively in AP and GGT levels. In isofluran groups no statistically significant increase in any enzyme have been observed. Consequently, in patients who are in risk of hepatic damage halothan and enflurane should be avoided and we conclude that isofluran has no side-effect on hepatic functions.

Key Words: Enflurane, Isoflurane, Halothane, Hepatotoxicity

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5:264-269

teknik'in yardımıyla büyük ilerlemeler olmuştur. Fakat buna rağmen, ideal anestezi ajan arayışı halen devam etmektedir.

İnhalasyon anesteziyelerinin, özellikle karaciğer olmak üzere hayati organlar üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Halothan'ın 1956'da klinik kullanıma girmesiyle anestezi alanında büyük ilerlemeler olmuştur. Kısa sürede yaygın kullanım alanı bulan halotan'ın neden olduğu karaciğer hasar oranı 1/7000-

1/30000 arasında değişen rakamlarla ifade edilmektedir (1). Enfluran'ın 1972'de kullanılmaya başlamasından sonra enfluran uygulanan hastalarda karaciğer hasarı geliştiğine dair az sayıda çalışma yayınlanmıştır (2). izofluran metabolizması üzerinde erken dönemde yapılan çalışmalar belirgin bir biotransformasyonu açıklamaya yetmemiştir (3). Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çok sayıda çalışmada izofluran'ın hepatotoksitesinin bulunmadığını göstermiştir (4). Bazı çalışmalarda bunun aksine izofluran'ın çeşitli derecelerde hepatik hasara neden olduğu ileri sürülmektedir (5,6). Bu çalışmada halotan, enfluran ve izofluran'ın karaciğer fonksiyonları normal olan hastalarda enzimler üzerine olan etkileri araştırıldı.

### MATERYAL VE METOD

Çalışma yaşları 18-60 arasında değişen ASA I ve II sınıflamasına giren 33 erkek 27 kadın olmak üzere toplam 60 erişkin hasta üzerinde yapıldı.

Halotan, enfluran, izofluran anestezisi uygulanmak üzere hastalar 20'şer kişilik üç gruba ayrıldı (Tablo 1).

Hastalara premedikasyon olarak operasyondan iki saat önce 40 mgr. Famodin, 10 mgr. Diazem oral olarak verildi. Ameliyat odasına alınan hastaların el sırtı ya da ön koldaki uygun bir venden AP, GGT, AST, ALT, LDH kontrol değerlerini saptamak amacı ile ilk kan örnekleri alındı. Daha sonra kirpik refleksi kaybı uyuma kriteri alınarak her hastaya 5-7 mg/kg ve maksimum 500 mg'ı geçmeyecek şekilde intravenöz yoldan Tio-pental (Pentothal) verildi. Kas gevşetici olarak vekuronium bromür 0.1 mg/kg doz da priming yöntemi ile uygulandı. Bütün hastalarda kirpik refleksinin kaybindan entübasyon işlemine kadar maske ile %100 O<sub>2</sub> uygulandı.

Entübasyon erkek hastalarda 38 veya 40 kadın hastalarda 32 veya 34 nolu tüp ile yapıldı.

Anestezi I. Grupta %70 azot protoksit, %30 oksijen ve %0.8 halotan, II. Grupta %70 azot protoksit, %30 oksijen, %1 enfluran, III. Grupta ise %70 azot protoksit, %30 oksijen ve %1 izofluran ile sağlandı.

Tüm hastalar mekanik olarak ventile edildiler. Ameliyat süresince hastaların sistolik diyastolik kan basınçları ile nabız sayıları ölçülerek kaydedildi. Cerrahi girişim sonunda nöromusküler blok 0.04 mg/kg neos-

**Tablo 1.** Hastaların cinsiyet dağılımları, ortalama yaş, vücut ağırlıkları ve anestezi süresi değerleri

	E-K	Yaş (Yıl)	Vücut ağır. (kg)	Anes. sür. (dk)
Halotan	12-8	35±1	69.5±2	152±11
Enfluran	9-11	38±2	67.7±1	136±11
İzofluran	12-8	38±2	70±2	143±10

tigmin, 0.02 mg/kg atropin İV uygulamasıyla geri döndürüldü. Cerrahi girişim sonrası 6, 24, 48 ve 72. saatlerde diğer kan örnekleri alındı. Ölçümlerde elde edilen sonuçların istatistik değerlendirilmesi (Wilcoxon Eşleştirilmiş iki örnek testi) ile yapıldı.

### BULGULAR

I grupta halotan, II. grubunda enfluran, III. grubunda izofluran anestezisi uyguladığımız 20'şer vakalık üç grupta total 60 hastanın AP, GGT, AST, ALT, LDH düzeyleri saptandı.

Halotan grubunda, belirtilen ölçüm zamanlarında alınan kan örneklerinden çalışılan AP, GGT, AST, ALT, LDH enzimlerinin anesteziden önce elde edilen değerleri ile anesteziden sonraki 6, 24, 48 ve 72. saatlerdeki değerlerinin ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Buna göre; AP değerinde 24. saatte, GGT değerinde 72. saatte anlamlı farklılık vardır.

Halotan grubunda AP, GGT, AST, ALT, LDH enzim düzeylerinin zamana göre değişimi toplu olarak Grafik 1'de gösterilmiştir.

Enfluran grubunda; belirtilen ölçüm zamanlarında alınan kan örneklerinden çalışılan AP, GGT, AST, ALT, LDH enzimlerinin anesteziden önce elde edilen değerleri ile anesteziden sonraki 6, 24, 48 ve 72. saatlerdeki değerlerinin ortalamaları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Buna göre AST değerinde 24. saatte, AP ve GGT değerinde 72. saatte anlamlı farklılık vardır. Enfluran grubunda AP, GGT, AST, ALT, LDH enzim düzeylerinin zamana göre değişimi toplu olarak Grafik 2'de gösterilmiştir.

izofluran grubunda belirtilen ölçüm zamanlarında alınan kan örneklerinden çalışılan AP, GGT, AST, ALT, LDH enzimlerinin anesteziden önce elde edilen değerleri ile anesteziden sonraki 6, 24, 48, 72. saatlerdeki değerlerinin ortalamaları Tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Halotan uygulanan vakalarda belirlenen saatlerde alınan kan örneklerinden bakılan enzim düzeylerinin ortalama değerleri.

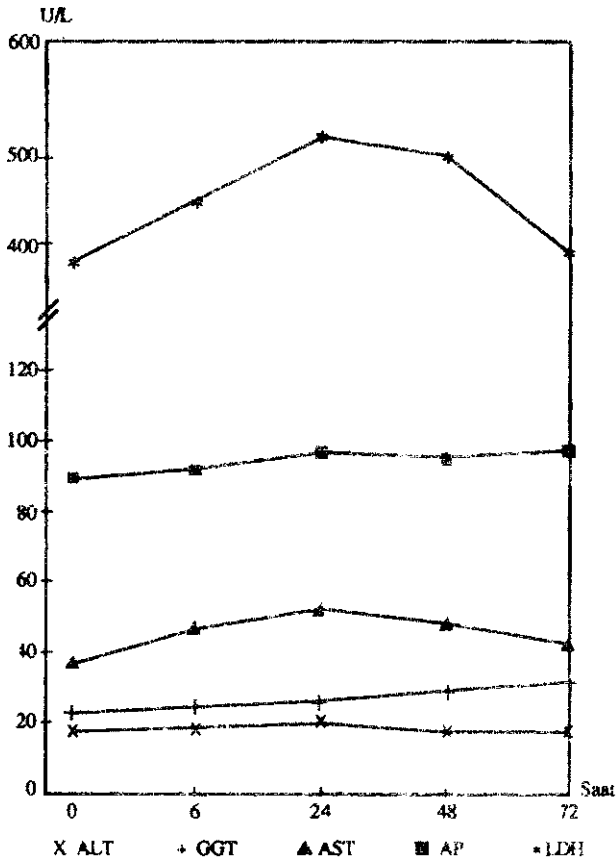
Enzimler	Kontrol	6. saat	24. saat	48. saat	72. saat
AP	94.1±5.9	95.0±5.6	100.5±5.7*	98.9±5.6	99.0±4.9
GGT	25.4±1.9	26.0±2.0	26.7±2.1	29.7±1.8	34.6±2.5
AST	42.0±3.5	47.2±4.8	51.9±5.9	48.2±4.4	47.2±4.0
ALT	19.1±1.6	20,1 ±1.9	20.2±1.8	18.9±1.3	18.2±1.1
LDH	433.8±20.3	463.3±37.7	501.2±42.4	489.4±29.6	437.5±16.3

Tablo 3. Enfluran uygulanan vakalarda belirlenen saatlerde alınan kan örneklerinden bakılan enzim düzeylerinin ortalamaları.

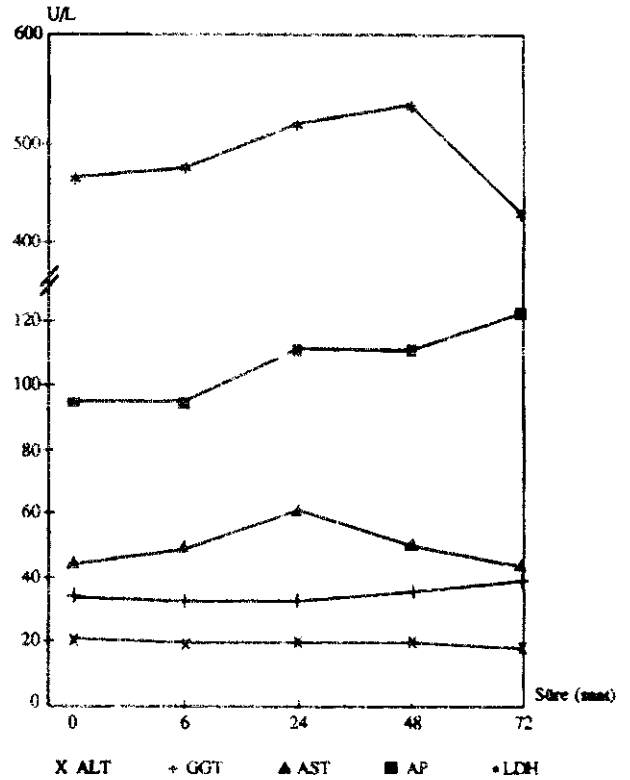
Enzimler	Kontrol	6. saat	24. saat	48. saat	72 saat
AP	89.8±5.7	88.2±6.4	101.1±6.7	102.9±6.7	111.4±6.5*
GGT	32.1±5.2	31.1±5.1	31.1±4.5	34.8±5.2	37.4±5.3*
AST	41.3±3.2	46.8±3.4	55.5±7.6*	45.6±4.1	42.0±2.8
ALT	22.2±3.4	21.4±2.8	21.0±2.6	20.7±2.5	20.4±2.4
LDH	467.2±38.8	473.4±38.3	513.3±33.4	512,5±33.2	440.0±19.6

Tablo 4. İzofluran uygulanan vakalarda belirlenen saatlerde alınan kan örneklerinde bakılan enzim düzeylerinin ortalamaları.

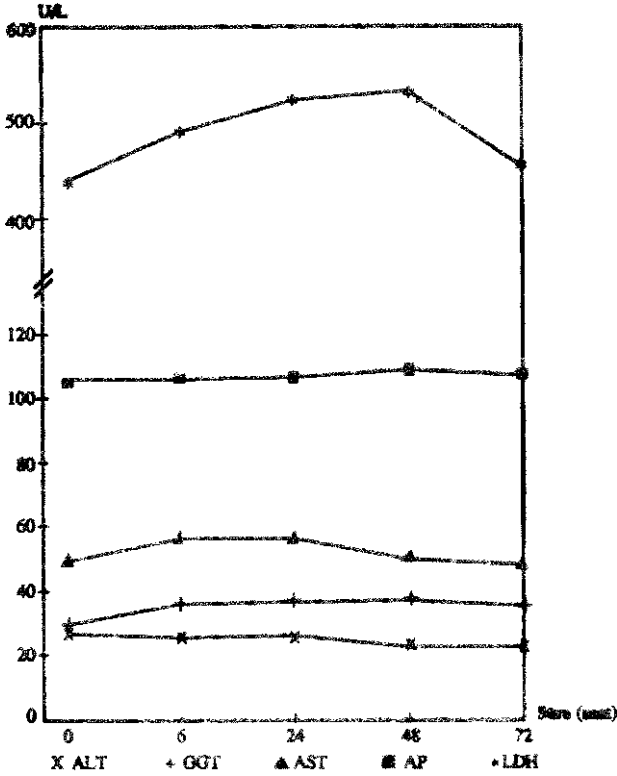
Enzimler	Kontrol	6. saat	24. saat	48 saat	72. saat
AP	104.3±5.4	103.5±4.5	105.5±4.3	106.5±4.6	105.7±3.5
GGT	27.7±3.0	30.8±3.4	31.1±3.7	31.7±2.7	31.3±2.8
AST	44.4±3.3	51.9±3.3	52.3±3.5	45.0±4.4	44.8±3.0
ALT	22.7±3.0	22.5±2.6	21.0±2.1	21.1±2.1	20.6±1.8
LDH	460.8±29.9	294.4±35.2	515.0±64.5	515.8±69.6	468.6±54.1



Grafik 1. Halotan uygulanan vakalarda enzim düzeylerinin zamana göre değişimi.



Grafik 2. Enfluran uygulanan vakalarda enzim düzeylerinin zamana göre değişimi.



**Grafik 3.** İzofluran uygulanan vakalarda enzim düzeylerinin zamana göre değişimi.

Buna göre izofluran grubunda hiç bir enzimde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmemiştir. İzofluran grubunda AP, GGT, AST, ALT, LDH enzim düzeylerinin zamana göre değişimi toplu olarak Grafik 3'de gösterilmiştir.

### TARTIŞMA

inhalasyon anesteziklerinin genel anestezi de kullanılmaya başlanmasından bu yana bu ajanların organizmanın çeşitli organlarında ve özellikle karaciğer üzerinde basit fonksiyon bozukluklarından yaygın parankim hücre harabiyetine varabilen toksik etki meydana getirebileceği konusunda yoğun araştırmalar yapılmıştır.

Bilindiği gibi uygulanan inhalasyon anesteziklerinin pek çoğu karaciğerde biotransformasyona uğramakta ve bu ajanların metabolitleri de bu organda çeşitli zararlara neden olmakla suçlanmaktadır. Anestezi esnasında hipoksi, hiperkapni, hipotansiyon gibi bazı etkenlerin de karaciğere toksik etki yapabileceği bilinmektedir (7,8).

Karaciğer hasarını belirlemek amacıyla sıklıkla başvurulan yöntemler, karaciğer fonksiyon testleri ve

karaciğer enzimlerinin serum konsantrasyonlarının saptanmasıdır.

Biz bu çalışmamızda karaciğere toksik etki yapabilecek etkenlerden (hipoksi, hiperkapni, hipotansiyon) mümkün olduğu kadar kaçındık ve inhalasyon anestezi-lerinin karaciğer üzerindeki etkilerini ALT, AST, AP, GGT, LDH gibi enzim testleriyle araştırdık.

ALT, AST, GGT, bilirubin ve AP düzeylerinin ölçümü hepatosellüler bozukluğu %95'in üzerinde bir duyarlılıkla gösterebilmektedir (9).

Halotan'ın karaciğere toksik etkilerini ilk bildiren 1958'de Virtue ve Payne olmuştur. Araştırmacılar 39 yaşındaki bir hastanın ameliyat sonrası 11. günde karaciğer yetmezliği ve akut pankreatitten öldüğünü bildirmişlerdir (10). Halotan'ın yaygın klinik kullanımından yaklaşık beş yıl sonra 350 vakalıklı halotan hepatiti vakası bildirilmiştir (11). Fulminan hepatitin subsellüler proteinler düzeyinde serbest amino gruplarına trifluoroasetik asit klorür ara ürünlerinin bağlanması sonucunda olduğuna inanılmaktadır (12).

Lind'in yaptığı deneysel bir çalışmada domuzlara dört saat süreyle %1 konsantrasyon da verilen halotanın sadece 48. saatte ALT düzeyinde belirgin bir artışa neden olduğu görülmüştür (13). Bizim çalışmamızda da ALT düzeyinde 6, 24. saatlerde artma 48 ve 72. saatlerde düşme gözlenmiştir. ALT parankim hücre içinde bulunan bir enzimdir; ya hücrelerin normal ürünleri olarak serumu geçerek ya hücre yıkımı sonucu fazla miktarda kana dökülür. Cerrahi veya propanidid, pentotal uygulamalarını takiben yükselir (14). ALT düzeyindeki yükselmeler bize karaciğer hücre yıkımını düşündürse de kesin olarak bir karaciğer fonksiyon bozukluğunu göstermez.

Halotan ve enfluranın etkilerini araştıran Fee ve arkadaşları da mükerrer enzim çalışmalarında halotan grubunda enfluran grubuna oranla çok daha belirgin ALT ve GGT yüksekliği belirlediler. Çalışmamızdaki halotan grubunda GGT düzeyinde 6, 24, 48 ve 72. saatlerde artış görülmüş; 72. saatteki artma istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. GGT böbrek, pankreas, dalak, jejunum, akciğerler gibi bir çok dokuda değişik konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen karaciğer için spesifik bir enzimdir. Karaciğer hücrelerinde membrana yakın kısımlarda lokalizedir. GGT enzim düzeyi sonuçlarının normal sınırları aşmaması halotanın hepatik bir fonksiyon bozukluğuna neden olmadığını ortaya koymaktadır. AP düzeyinde ise 6., 24. saatlerde artış, 48. saatte düşme, 72. saatte ise tekrar bir yükselme olmuştur. AP karaciğerin salgılama fonksiyonunu en iyi şekilde yansıtan bir enzimdir. Bu enzim düzeyindeki artışta normal sınırları aşmadığı için hepatik bir fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak kabul edilemez.

Bazı yayınlar halotan'ın karaciğer üzerine toksik etkilerinin yanısıra karaciğer hemodinamiğini de bozmak suretiyle fonksiyonlarını kötü yönde etkilediğini göstermiştir (16,18). Bazıları bu toksik etkilerin halotan anes-

tezisi sırasında oluşabilen hipoksi, hipotansiyon ve hiperkapninin etkisiyle belirgin hale geldiğini bildirmişlerdir (18).

Gelman 88 vakayı içeren çalışmasında karaciğer kan akımının halotan anestezisi sırasında başlangıç değerinin %84'üne düştüğünü saptamıştır. Fıtık onarımı veya meme tümörü eksizyonu başlangıç değerinin %86-76'sına düşen kan akımı gastrektomi ve kolelsistektomide değerinin %48 ile %42'sine düşecek kadar azaldığı gözlenmiştir (19).

Halotan'ın hepatotoksitesisi hakkında değişik kaynaklarda bulunan ve birbirinden farklılıklar gösteren sonuçlar bu ajanın karaciğere etkileri konusunda karışıklığa yol açmaktadır.

Ailen ve Dovvning'in 99 hastada yaptıkları çalışmanın sonuçlarında ise halotan ve enfluran'ın tekrarlanan uygulamalarının AST, GGT, LDH, AP enzimlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunamamıştır (20). Bizim çalışmamızda da LDH ve AST enzimlerinde 6. ve 24. saatlerde artma, 48 ve 72. saatlerde düşme görülmüştür. Bu enzim düzeyindeki karaciğer kan akımının azalması, hipoksi ve musküler travmanın sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

İzofluran ve halotan grupları arasında 40 hastada yapılan bir çalışmada hepatik enzimlerde ve bilirubinde majör değişikliklerin tespit edilmediği, protrombin zamanı ve faktör VII konsantrasyonlarında postoperatif 1. günde halotan grubunda daha belirgin olan düşmelerin olduğu gösterilmiştir (21).

Çalışmalar halotan hepatotoksitesisinde hipersensitivite reaksiyonları ara metabolitlerin toksitesisi, halotan ile karşılaşma sayısı, süresi, hipoksi, obesite ve beslenme durumunun rol oynadığını belirtmektedirler.

Çalışmamızda AP, GGT, LDH, AST, ALT enzim düzeylerindeki değişiklikler normal sınırlar içinde kaldığından klinik olarak bir anlam ifade etmemektedir. Bu değişikliklerden sorumlu etkenler olarak anestezi sırasında karaciğer kan akımının azalması, cerrahi travma, hipoksi, hipotansiyon, obesite kabul edilmektedir.

Enfluran anestezisi uygulanan hastalarda yapılan çalışmaları yansıtan literatür bilgilerine göre bu anestezi ajanı genellikle karaciğer fonksiyon testlerini bozmaktadır. Enfluran'ın 1972'de kullanılmaya başlanmasından sonra enfluran uygulanan hastalarda karaciğer hasarı geliştiğine dair az sayıda çalışma yayınlanmıştır.

Enfluran kullanılan 30 hastada ALT, AST, AP, protrombin zamanı, bilirubin ve flokulasyon testleri incelenmiş, görülen değişmelerin normal sınırları aşmadığı tespit edilmiştir (23). Çalışmamızda transaminaz değerlerinde normal değerlerinde normal sınırları aşan değişiklik olmamıştır.

Soares enfluran anestezisi uyguladığı hastalarda anestezi öncesi ve anestezi sonrası 5. ve 7. günlerde ALT, AST, LDH, GGT testlerini incelemiş, elde edilen sonuçlara göre karaciğerde çok hafif bir fonk-

siyon bozukluğu oluştuğunu göstermiştir (24). Enfluran ile anestetize edilen hastalarımızın 72. saatte GGT düzeyinde istatistiki olarak anlamlı bir yükselme saptanmıştır. AP, GGT membran enzimleri oldukları için subklinik hasarlarda bile minimal derecede de olsa artış gösterebilirler. GGT; böbrek, pankreas, dalak, jejunum, akciğer gibi birçok organda değişik konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen karaciğer için spesifik olan bir enzimdir.

Dobkin, enfluran anestezisi uygulanan 100 hastada yaptığı çalışmada ALT ve AST'nin anestezi sonrası dönemde normal sınırları aşmayacak şekilde yükseldiğini göstermiştir bu çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi premedikasyon yapılmış ve indüksiyonda pentotal kullanılmıştır (25). Enfluran kullanılan hasta grubunda postoperatif karaciğer fonksiyon testlerinde belirli ve anlamlı bir değişme olmamıştır.

İzofluran metabolizması üzerinde erken dönemde yapılan çalışmalar belirgin bir biotransformasyonu açıklamaya yetmemiştir (3). Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çok sayıda çalışmalar izofluran'ın hepatotoksitesinin bulunmadığını göstermiştir (4). Bu çalışmalarda bunun aksine izofluran'ın çok da masum olmadığı, çeşitli derecelerde hepatik hasara neden olduğu ileri sürülmektedir (5,6). Jones hepatik rahatsızlığı olan insanlarda izofluran'ın güvenle uygulanabileceğini bildirmiştir (26). Anestezi öncesi yüksek serum transaminaz düzeyi olan gönüllüler izofluran ile anestetize edilmiş anestezi sonrası enzim düzeyinde artış olmadığı bildirilmiştir (6).

Göğüs ve arkadaşları da 20 vakalık çalışmalarında ajanın karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkilerini incelemişler ve tüm değişikliklerin normal sınırlar içerisinde kaldığını bildirmişlerdir (27).

Bazı araştırmalarda izofluran'ın hepatik arter kan akımını artırdığı, bu artışın karaciğere oksijen sağlanmasındaki artışı da beraberinde getirdiği bildirilmektedir (28). Bu araştırmacılara göre hepatik arterial kan akımı ve buna bağlı olarak oksijen sağlanmasının artması karaciğer hücre düzeyinde fonksiyon bozukluğuna neden olmayan etkenlerdir. Nitekim bizim çalışmamızda da izofluran uyguladığımız 20 vakada AST, ALT, AP, GGT, LDH sonuçlarının 6, 24, 48 ve 72. saatlerdeki değerlerinin normal sınırlar içerisinde kaldığı gözlenmiştir.

Shingu ve arkadaşlarının 0.04-1.1 MAC'lık izofluran anestezisinden 24 saat sonra karaciğerleri mikroskopik olarak incelenmiştir. İzofluran'a %100 O<sub>2</sub> ilave edilen, daha önceden aç bırakılan sıçanlarda hepatik hasar gelişmez iken, tok olarak deneye katılan fakat %10 O<sub>2</sub> ilavesi ile uyutulan sıçanlarda hepatik hasar oluştuğunu bildirmektedirler. Yazarlar bu hasarın meydana gelişinde hipoksinin rolü olduğuna değinerek anestezi ajanlarının aslında solunum ve dolaşım üzerinde depresif etkilerinden dolayı hepatik hasar meydana getirebileceklerini ileri sürmektedirler (29).

Van Dyke beslenmiş sıçanları %1.4 konsantrasyon da izofluran +O<sub>2</sub> ile anestetize etmiş ve uygu-

laması sonunda herhangi bir hepatik nekroz görüldüğünü buna karşın uygulamadan 24 saat öncesinden aç bırakılan hayvanlarda hepatik sentrilobüler nekroz görüldüğünü bildirmiştir (30). Araştırmacı bu çalışmada görülen sentrilobüler nekrozdan sorumlu olan faktörün açlık sonrası portal sistemle hepatik perfüzyondaki azalma olduğunu belirtmektedir. Çünkü yazara göre hepatik perfüzyondaki azalma karaciğerdeki oksijen dağılımındaki azalmayı da birlikte getirmektedir. Ayrıca spontan solunumda uyutulan bu hayvanlarda izofluran respiratuar bir depresyon yapmakta, bu durumda hipoksiye ve dolayısı ile hepatik sentrilobüler nekroza neden olmaktadır. Ajanın yeni oluşu yaygın olarak klinik kullanıma giremeyişi, hepatotoksitesisi konusunda az sayıda yayının bulunuşu bu konuda daha geniş kapsamlı araştırmalara yönelmeyi gerektirmektedir.

### SONUÇ

Bu çalışmada halotan, enfluran kullanılan hasta gruplarında bazı ölçüm anlarındaki anlamlı artışlar bu ajanların karaciğer hücre hasarına neden olabileceğini düşündürmektedir. İzofluran ise enzim düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu nedenle özellikle karaciğer patolojisi olan hastalarda izofluran'ın halotan ve enfluran'a tercih edilebileceği söylenebilir.

### KAYNAKLAR

- Touloukian J, Kaplowits N. Halothane induced hepatic disease. *Semin Liver Dis* 1981; 1:134.
- Eger EI, Smuckler EA, Ferrel DL, Jonson HB, Goldsmith HC. Enflurane Hepatotoxic? *Anesth Analg* 1986; 65:21.
- Halsey MJ, Sawyer DC, Eger EI, Bahlman SH, et al. Hepatic metabolism of halothane, methoxyflurane, cyclopropylane, ethrane and forane in miniature swine. *Anesthesiology* 1971; 35:43.
- Zumbiel MA, Fisserova, Bergerova V, Malinin TI, et al. Glutathione depletion following inhalation anesthesia. *Anesthesiology* 1978; 49:102.
- Webster JA. Acute hepatitis after isoflurane anesthesia (Letter). *Canad Med Assos* 1986; 135:1343.
- Carrigan TW, Straughen WJ. A report of hepatic necrosis and death following isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1987, 67:581.
- Cecil, Gray-Nunn JF. *General Anesthesia* Butter worth Co 1989:86-96.
- Cohen, N. Ellis. Metabolism of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1972; 35:193.
- Ferraris R, Colombatti G, Florentini MT, Carossa R, Arossa W. Diagnostic value of serum bile acids routine Liver function tests in hepatobiliary disease. Sensitivity specificity and predictive value. *Dig Dis and Sci* 1983; 28:129.
- Virtue RW, Payne KW. Postoperative death after fluothane. *Anesthesiology* 1958; 19:562.
- Brown BR, Gandolfi AJ. Adverse effects of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 1987; 59:14.
- Lind CR, Gandolfi J, Holl PM. Age and gender influence halothane associated hepatotoxicity in strain 13 guinea pigs. *Anesthesiology* 1989; 71:878.
- Lind CR, Gandolfi JA, Pauline MH. Subanesthetic halothane is hepatotoxic in the guinea pig. *Anesth Analg* 1992; 74:559.
- Cousins JM, Gourlay KG, McDonald JR, Daggart JR, et al. A randomized prospective controlled study of the metabolism and hepatotoxicity of halothane in humans. *Anesth Analg* 1987;66:299.
- Fee JPH, Black GW, Dundee JW, McIlroy PDA, et al. A prospective study of liver enzyme and other changes following repeat administration of halothane and enflurane. *Br J Anaesth* 1979; 51:1133.
- Cohen EN. Toxicity of inhalation anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1978; 50:665.
- Dundee JW. Problems of multiple inhalation anesthetics. *Br J Anaesth* 1981; 53:63.
- McLain GE, Sipes IG, Brown BR. An animal model of halothane hepatotoxicity. Roles of enzyme induction and hypoxia. *Anesthesiology* 1979; 81:321.
- Gelman SI. Disturbances in hepatic blood flow during anaesthesia and surgery. *Arch Surg* 1976; 111:881.
- Allen PJ, Downing JW. A prospective study of hepatocellular function after repeated exposures to halothane or enflurane in women under going radium therapy for cervical cancer. *Br J Anaesth* 1977; 49:10.
- Jantzen JP, Kleemann PP, Witton F, Mertzluft F. Prolonged anaesthesia with isoflurane and halotane. *Anaesthesia* 1988; 41:186.
- Eger EI, Calverley RK, Smith NT. Changes in blood chemistries following prolonged enflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1976; 55:547.
- Ongun A. Enflurane'in karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkileri. *Uzmanlık Tezi İstanbul* 1975:1-58.
- Lopes SE. Hepatic function tests in patients under enflurane anesthesia. IV. European Congress of Anaesthesiology. *Excerpta Medica* 1974; 330:49.
- Dobkin AB, Nistioka K, Gengaje DB. Ethrane anesthesia. A clinical man Laboratory review of 700 cases. *Anesth Analg* 1969; 48:477.
- Jones RM. Clinical comparison of inhalation anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1985; 57:476.
- Göğüş Y, Tokar K, Kanbak O. Enfluran isofluran ve Halotan'ın karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkileri. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 1989; 17:153.
- Gelman S, Fowler KC, Smith LR. Liver circulation and function during isoflurane and halotane anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 61:726.
- Shingu K, Eger EI, Johnson BH, Van Dyke et al. Hepatic injury induced by anesthetic agents in rats. *Anesth Analg* 1983; 62:140.
- Van Dyke RA. Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halotane enflurane or isoflurane. *Anesth Analg* 1982; 61:812.