

Sevofluran Anestezisi Sonrasında Gelişen Hepatotoksisite

Severe Hepatotoxicity After Sevoflurane Anaesthesia: Case Report

Dr. Levent ÖZTÜRK,^a
Dr. Emel ÖZTÜRK^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 19.04.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 04.09.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Levent ÖZTÜRK
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
dr_levent@yahoo.com

ÖZET Sevofluran kullanıma girdiği 1990'lı yıllardan bu yana özellikle pediatrik hastalarda da kullanımı kabul gören bir inhalasyon ajanıdır. 4 yaşındaki hasta sol inmemiş testis onarımı nedeniyle operasyona alındı ve bir saat süren operasyonda sevofluran anestezisi kullanıldı. Postoperatif 36 ve 48. saatte yapılan kan biyokimya analizinde aspartataminotransferaz (AST) ve alaninaminotransferaz (ALT) değerlerinde artma görüldü. 7. günde AST (1445 U/L), ALT (1533 U/L), laktatdehidrogenaz (1293 U/L) değerlerinde önemli miktarda artış görüldü. Hastaya destekleyici tedavi başlandı, karaciğer enzimleri 10. günden itibaren düşmeye başladı ve hasta bir ay sonra sağlıklı olarak taburcu edildi. Kullanıma girmesinden bu yana çeşitli yaş ve ameliyat gruplarında az sayıda da olsa sevoflurana bağlı geliştiği bildirilen ileri derecede karaciğer disfonksiyonu vakaları rapor edilmiştir. Biz sol inmemiş testis onarımı nedeniyle operasyona alınan ve sevofluran anestezisi uygulanan 4 yaşındaki çocukta sevoflurana bağlı geliştiğini düşündüğümüz hepatotoksisite olgusunu kayıtlara geçmesi amacıyla sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Sevofluran; karaciğer; toksisite

ABSTRACT Sevoflurane was introduced in 1990 into clinical practice as an anesthetic agent and since then especially preferred for paediatric patients. A four years old child was operated for left undescended testicle repairment and sevoflurane was used in this one hour lasting operation. It was noticed that aminoalanintransferase (ALT) and aminoaspartatettransferase (AST) values in blood biochemistry analysis were increased at postoperative 36th and 48th hours. On the seventh day a considerable increase in AST (1445 U/L), ALT (1533 U/L) and lactate dehydrogenase (1293 U/L) values was observed. Supportive treatment was started and liver enzymes were decreased after the tenth days. A month later patient was discharged healthy. Several cases of hepatotoxicity in different age and operation groups have been reported since sevoflurane was introduced into clinical practice. In this report we also describe a case of severe hepatotoxicity developed after anesthesia with sevoflurane in a 4 years old child who was operated for left undescended testicle repairment.

Key Words: Sevoflurane; liver; toxicity

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2010;8(2):154-6

Sevofluran metil isopropilfluran eter yapısında, düşük hepatotoksik etkiye sahip olduğu kabul edilen ve kullanıma girdiği 1990'lı yıllardan bu yana pediatrik hastalarda da tercih edilen inhalasyon ajanıdır.¹ Yapılan klinik çalışmalarda ve hayvan çalışmalarında sevofluranın karaciğer üzerinde ileri derece toksisitesi bildirilmemiştir.^{2,3} Ancak kullanıma girmesinden bu yana sevoflurana bağlı şiddetli hepatotoksisite bildiren yirminin üzerinde olgu sunumu literatüre geçmiştir.⁴ Ortaya çıkan klinik tablonun önemi nedeniyle olguların bildirilmesinin önemli olduğunu düşü-

nüyoruz. Bu nedenle biz sevofluran ile genel anestezi uygulanması sonrasında ileri karaciğer disfonksiyonu gelişen bir olguyu sunacağız.

OLGU

Preoperatif karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, fizik muayene bulguları normal, hepatit B ve C serolojik testleri negatif olan 4 yaşında ve 18 kg ağırlığındaki erkek çocuk sol inmemiş testis onarımı operasyonuna alındı. Sevofluran ile maske indüksiyonu sonrasında damar yolu açılıp 10 mg atrakuryum verildi ve entübasyon yapıldı. Anestezinin idamesinde sevofluran %1,5-2 ve %50 O₂ (oksijen) + %50 N₂O (nitrozoksit) karışımı kullanıldı. Bir saat süren anestezi ve cerrahi esnasında problem olmadı en düşük oksijen saturasyon değeri %97 ve en düşük tansiyon arteriyel değeri 90/55 mmHg olarak kayıt edildi. Hasta komplikasyonsuz ekstübe edildi. Ameliyat sonrası rutin olarak yapılan tam kan sayımı ve biyokimya analizi bu hastada postoperatif 8. saatte yapıldı ve kan analizinde AST (Aspartataminotransferaz) 63 U/L ve ALT (Alaninaminotransferaz) 54 U/L olarak ölçüldü. Bu değerler preoperatif değerlere göre minimal yükselmeyi işaret ediyordu. Postoperatif 36. saat ve 48. saatte yapılan kan biyokimya analizinde AST ve ALT değerlerinde artma tespit edildi (Tablo 1). Bunun üzerine hasta takibe alındı, hepatit A, B ve C serolojik testleri tekrar edildi. Sonuçlar negatif geldi. Karaciğer enzimlerinin giderek yükselmesi üzerine destekleyici tedavi başlandı. Karaciğere toksik olabilecek analjezik ve diğer ilaçların kullanımı önlemlendi ve karaciğer hastalıklarına uygun diyet uygulandı. Üçüncü günden itibaren hastada bulantı ve kusma şikayetleri başladı. 7. günde AST 1445 U/L,

ALT 1533 U/L, ALP (Alkalenfosfataz) 813 U/L, LDH (Laktatdehidrogenaz) 1293 U/L, total bilirubin 2,33 mg/dL ve direkt bilirubin 2,3 mg/dL olarak ölçüldü (Tablo 1). Enzim yükselmesinin devam etmesi, bulantının artması ve sık kusma şikayetlerinin olması üzerine hasta pediatrik araştırma hastanesine gönderildi. Orada yapılan incelemede tabloyu açıklayacak hastalık tespit edilmediği, ek bir ilaç tedavisi olmaksızın karaciğer fonksiyonlarının 10. günden itibaren düzelmeye başladığı ve hastanın operasyondan bir ay sonra sağlıklı taburcu edildiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Anestezi ve cerrahi sonrası karaciğer fonksiyon anormallikleri olabilir.² Postanestezik hepatik disfonksiyon gelişmesinde hipoksi veya hipoperfüzyon sonrası karaciğerin oksijenasyonunun azalması, cerrahi sırasında doğrudan karaciğer basısı, viral hepatitler, transfüzyon, hepatotoksik ilaç kullanımı gibi faktörler rol oynayabilir.^{2,3} Sık aralıklarla inhalasyon anesteziklerinin uygulanması hepatik fonksiyonları ve anestezik metabolizmasını etkileyebilir. Bizim vakamızda hipoksi, hipoperfüzyon, karaciğer basısı gibi faktörler olmadı. Viral hepatit olmadığı testlerle gösterildi. Soma ve ark.⁵ maymunlarda yaptıkları bir çalışmada tekrarlayan sevofluran uygulamalarında geçici karaciğer enzim yükselmesini göstermişler ancak gros patolojik, histopatolojik yapısal farklılıklar bulmamışlardır. Bizim vakamızda daha önce inhalasyon anestezisi uygulama hikayesi yoktu. Nitroz oksitle yapılan bir hayvan çalışmasında değişik konsantrasyonlarda uygulanan nitroz oksitin karaciğer oksijen tüketiminde anlam-

TABLO 1: Hastanın laboratuvar değerleri.

	AST (U/L)	ALT (U/L)	T.BİL (mg/dL)	D.BİL (mg/dL)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	WBC (K/uL)	HgB (g/dL)
Preop.	35	24	0,5	0,19	245	268	6,4	12,2
Postop. 8. saat	63	54	-	-	-	-	-	-
Postop. 1. gün	69	66	0,6	0,27	313	296	-	-
Postop. 36. saat	87	86	0,7	0,31	-	-	9	12,0
Postop. 2. gün	112	104				315		
Postop. 3. gün	534	184	0,7	0,36	-	460	-	-
Postop. 4. gün	755	366				582		
Postop. 7. gün	1445	1533	2,33	2,3	813	1293	6,5	12,4

Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif.

lı değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. Uyguladığımız nitroz oksitin karaciğer kan akımı üzerinde etkisi olmakla birlikte klinik çalışmalarda bu tarz bir toksik etki bildirilmemiştir.⁶ Kas gevşemesi için kullandığımız atrakuryum hepatotoksik bir ajan değildir hatta hepatik yetmezlik durumunda ideal ajan olarak kullanılabilir.⁷ Bu durumda olgumuzda sevofluran karaciğer toksisitesinden en fazla sorumlu olan ajan olarak görülmektedir. Her ne kadar sevofluranın diğer inhalasyon ajanlarına göre daha az hepatotoksik olduğu ifade edilse de sevofluran anestezisi sonrasında 3 ila 30 gün arasında hafif derecede karaciğer enzim yükselmesi olduğu ve ortalama 30 gün içerisinde normale döndüğü bildirilmektedir.^{2,3} Bunun dışında az sayıda da olsa ileri derecede karaciğer disfonksiyonu vakaları rapor edilmiştir.⁸⁻¹² Bu vakalarda preoperatif dönemde ve daha sonra yapılan incelemelerde hepatite yol açacak herhangi bir viral enfeksiyon, kan transfüzyonu öyküsü, intraoperatif bir problem tespit edilmemiş, bir vakada bizim vakamızda olduğu gibi AST ve ALT'nin yanısıra LDH'de de anormal yükselme tespit edilmiştir.¹⁰ Sonuçta bu vakalar sevoflurana bağlı toksik karaciğer disfonksiyonu olarak adlandırılmıştır. Bizim olgumuzda karaciğer enzim yükselmesi hemen ameliyat sonrasında başlamış ve yedi günde yüksek değerlere ulaşmış ve bu artış diğer makalelerde bildirildiği gibi hafif düzeyde kalmamıştır. Uygulanan sevoflura-

nın yaklaşık %5'i karaciğerde biyotransformasyonla trifluoroasetilklorid içermeyen inorganik florid iyonlarına ve organik metabolitlere dönüşür. Sevofluranın organik ve inorganik metabolitlerinin hepatotoksik etkileri yoktur. Compound A sevofluranın alkalın CO₂ absorbanıyla reaksiyonu sonucunda oluşan ve nefrotoksik olduğu bildirilen bir bileşiktir. Eger ve ark.¹³ hafif hepatotoksik etkisinden bahsetseler de bu durum başka çalışmalarda gösterilememiştir. Bizim vakamızda sodalime içermeyen açık anestezi devresi kullanıldığı için compound A oluşması söz konusu değildir.

SONUÇ

Preoperatif labaratuvar bulguları normal olan ve yapılan incelemede tabloyu açıklayacak sistemik bir hastalığı bulunmayan bu olguda enzim yükselmesinin sevoflurana bağlı olduğunu düşündük. Kullanıma girmesinden bu yana yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda sevoflurana bağlı ileri derece hepatotoksisiteyi gösteren bir sonuç elde edilmemiş ancak bizim olgumuzda ki gibi olgular literatüre geçmiştir. Hastanede kalma süresi kısa olan bu tip ameliyatları geçiren hastalarda, sevofluran anestezisi uygulandığında nadir de olsa böyle tabloların oluşabileceği, bu hastalar bulantı kusma gibi nonspesifik bulgularla ameliyat sonrası tekrar başvurdıklarında sevoflurana bağlı hepatotoksisite gelişmiş olabileceği hatırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Altunkaya H, Yapakçı O, Ayoğlu H. [Volatile anesthetic agents]. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(6):16-24.
- Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K. Liver function after sevoflurane or isoflurane anaesthesia in neurosurgical patients. *Can J Anaesth* 1998;45(8):753-6.
- 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(5):1262-8.
- Jang Y, Kim I. Severe hepatotoxicity after sevoflurane anesthesia in a child with mild renal dysfunction. *Paediatr Anaesth* 2005;15(12):1140-4.
- Soma LR, Tierney WJ, Hogan GK, Satoh N. The effects of multiple administrations of sevoflurane to cynomolgus monkeys: clinical pathologic, hematologic, and pathologic study. *Anesth Analg* 1995;81(2):347-52.
- Thomson IA, Hughes RL, Fitch W, Campbell D. Effects of nitrous oxide on liver haemodynamics and oxygen consumption in the greyhound. *Anaesthesia* 1982;37(5):548-53.
- Reckendorfer H, Burgmann H, Sperlich M, Tüchy GL, Feigl W, Spieckermann PG, et al. Hepatotoxicity testing of atracurium and laudanosine in the isolated, perfused rat liver. *Br J Anaesth* 1992;69(3):288-91.
- Ogawa M, Doi K, Mitsufuji T, Satoh K, Takatori K. Drug induced hepatitis following sevoflurane anesthesia in a child (in Japanese). *Masui* 1991;40(10):1542-5.
- Shichinohe Y, Masuda Y, Takahashi H, Kotaki M, Omote T, Shichinohe M, et al. A case of postoperative hepatic injury after sevoflurane anesthesia (in Japanese). *Masui* 1992;41(11):1802-5.
- Watanabe K, Hatakenaka S, Ikemune K, Chigyo Y, Kubozono T, Arai T. A case of suspected liver dysfunction induced by sevoflurane anesthesia (in Japanese). *Masui* 1993; 42(6):902-5.
- Jang Y, Kim I. Severe hepatotoxicity after sevoflurane anesthesia in a child with mild renal dysfunction. *Pediatric Anesthesia* 2005;15(12):1140-4.
- Turillazzi E, D'Errico S, Neri M, Riezzo I, Finneschi V. A fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia. *Toxicol Pathol* 2007;35(6):840-5.
- Eger EI 2nd, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997;84(1):160-8.