

Halotan Hepatiti

(Bir Olgu Nedeniyle)

Dr. Seren ÖZENİRLER, Dr. Hüseyin ALKIM,
Dr. Candan TUNCER, Dr. Selahattin ÜNAL, Dr. Uğur KANDILCI

Özet: Halotan 1/3500-1/35000 oranında hepatotoksositeye neden olan bir anestetik maddedir. Halotana sık maruz kalanlar, obez, kadın, ve hipersensitiviteye eğilim gösteren hastalar risk altındadır. Seyrek görülmesi, hipersensitivite öyküsü bulunanların "halotan hepatiti" açısından risk altında olduğunu vurgulaması nedeniyle sunmaya değer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Halotan, hepatotoksosite

İlk olarak 1956'da klinik kullanıma sunulan halotanla (2) ilgili çalışmalar (6) ve erken klinik raporlar (4) hepatotoksitenin olmadığını veya minimal olduğunu bildirmekteydi. 1958'de ölüme neden olan postoperatif hepatik nekroz olguları bildirildi (1,9). Bugün halotana bağlı farklı iki tip karaciğer hasarı olduğu bilinmektedir (3,7,8). Halotana maruz kalanların %20'sinde geçici hafif tipte karaciğer enzim yüksekliği görülebilir (3,7). Çok daha az oranda görülen (3500-35000'de bir) ve karaciğer yetmezliğiyle ölüme neden olabilen ağır hepatotoksositeye "halotan hepatiti" denmektedir (3,7,8). "Halotan hepatiti" olguları tipik olarak orta yaşlı, obez kadın hastalardır (3,7,8). Erkeklerde ve çocukluk çağında çok daha seyrek (3,10). Altta yatan patogenetik mekanizmalar henüz kesin olarak aydınlatılamasa da immun sistemin katkısını gösteren değişik klinik ve laboratuvar bulguları vardır (3,7,8). Genel olarak halotanın oksidatif ve redüktif metabolitlerinin karaciğer proteinlerini değişime uğratarak immun kökenli hasarı başlattığı kabul edilmektedir (3,7,8). Karaciğer hasarı nekroz ve hafif steatozdan oluşur (7,8).

Summary: HALOTHANE HEPATITIS

Between patients exposed to halothane 1 in 3500-35000 may develop severe hepatotoxicity. Patients with multiple exposure, obesity, female and hypersensitivity are under risk. Because of its rarity and impressing that people who had hypersensitivity stories in the past are under risk for "halothane hepatitis" we found it worth to be report.

Key Words: Halothane, hepatotoxicity

Viral hepatiti andıran multifokal nekrozdan masif nekroza değin geniş spektrumda lezyonlar bildirilmiştir (7,8). Ancak en karakteristik lezyon zone 3 (sentrizonal) nekrozdur (7,8). Aşağıda tipik bir "halotan hepatiti" olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUSU

55 yaşında obez, kadın hasta ateş ve sarılık nedeniyle kliniğe yatırıldı. Daha önce başvurduğu dermatoloji kliniğinde yaygın pruritis nedeniyle incelenerek sol ovaryan kitle ve kolelitiazis saptanarak operasyona verilmiş. 10 mg. diazepam ve 0.5 mg. atropin sülfat (i.m) ile premedikasyon uygulanmış. İndüksiyon 170mg propofol ile yapıldıktan sonra %50 nitroz oksit, oksijen ve %2 enfloran içeren ventilasyon anestezisine geçilmiş. Ancak 1-2 dakika gibi çok kısa süre içinde bronkospazm geliştiğinden enfloran kesilerek %1 halotan ile anestezieye devam edilmiş. Toplam 3 saat süren anestezie boyunca 7 mg. pancronium bromid kullanılmış. Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve kolesistektomi uygulanmış. Operasyon süresince hipotansiyon veya başka herhangi bir komplikasyon olmamış.

Özgeçmişinde 35 yıl öncesine ait appendektomi ve 5 yıl öncesine ait myomektomi dışında özellik yok.

Postoperatif 9. günde ateş (39°C) yüksekliği nedeniyle servisimize kabul edilen hastanın fizik muayene bulgularında subikter ve hepatomegali saptandı. Peroperatif dönemde birkaç kez tekrarlanan biyokimyasal tetkikleri normal sınırlardayken, postoperatif 9. gün yapılan tetkiklerinde SGOT(ALT):363u (N:8-50), SGPT (ALT):385u (N:5-40), alkalen fosfataz: 114u/L (N:30-80), total bilirubin: 1,2 mg/dl (N:0.2-1.0), direkt bilirubin: 0.6 mg/dl (N: 0.0-0.2) olarak saptandı. Viral serolojik yüzey işaretleri (HBs Ag, HBe Ag, HDV Ab, Anti HBs, Anti HBe, Anti HBc IgM, Anti HBc IgG, Anti HAV IgM, Anti HCV, CMV IgM, EBV IgM) negatifti. Lökosit formülünde %15 eosinofili saptanarak klinik ve laboratuvar olarak "halotan hepatiti" öntanısıyla izleme alındı. Postoperatif 9. günde gelişen ateşi 12. güne kadar 40°C olarak devam etti. Daha sonra azalarak 22. günde normale döndü. Postoperatif 13. günde transaminazlardan SGOT: 700 u SGPT: 1080 u olarak en yüksek değerlerde saptandı. Bir haftadan sonra transaminazlarda başlayan düzelme devam ederek 45. günde normale döndü. Postoperatif 17. günde bilirubin değerleri en yüksek düzeylerine (total bilirubin: 3.5 mg/dl, direkt bilirubin: 1.7 mg/dl) çıktı ve 45. günde normale döndü. Hastanın %15'e dek yükselen eosinofilisi 45. günde yapılan kontrol lökosit formülünde %4 olarak saptandı.

Postoperatif 27. günde yapılan karaciğer ince iğne aspirasyon biopsisinde histopatolojik tanı: karaciğer dokusunda özellikle periportal ve portal alanlarda belirgin sitotoksik hasarla uyumlu değişiklikler, portal alanlarda mononükleer hücrelerden zengin inflamasyon, yanısıra köpüksü histiositlerden oluşan makro ve mikrovezikülasyon tarzında vaküolizasyon (steatozis), periportal hepatositlerde hidropik ve eosinofilik dejenerasyon ve kahverengi pigment birikimi gözlenmiştir. Bu pigmentin özel boyalarla bilirubin ve demir olmadığı, olasılıkla lipofuksin olabileceği sonucuna varılmıştır. Yer yer sinusoidlerde dilatasyon ve mononükleerhücre infiltrasyonu ile karakterli görünüm, kuppfer

hücrelerinde belirginleşme dikkati çekmiştir. Bulgular akut sitotoksik tip hipersensitivite ile uyumlu bulundu. Klinik ve laboratuvar olarak tam düzelme sağlandıktan sonra hasta 50. günde taburcu edildi.

TARTIŞMA

"Halotan hepatiti" 3500-35000'de bir görülebilen immun kökenli idiosenkratik karaciğer hasarıdır (3,7,8) Olguların %80-84'ü halotanla önceden karşılaşmıştır (5,7,8). %72-75'i de son 28 gün içerisinde halotanla birden fazla sayıda karşılaşmıştır (5,7). Olgumuzda ise iki kez önceye ait anestezi öyküsü vardır.

Olguların %70'i 40 yaşın üzerinde olup en yüksek insidans 6. dekadadır (5,7,8). Çocuklar için insidans 200000'de bir olarak bildirilmiştir (10). Obeslerde daha sık olduğu bilinmektedir(7,8). Halotanın adipoz dokuda depolanarak vücutta uzun süre etki gösterdiği kanıtlanmıştır(7,8). Ayrıca obes hastaların halotanı daha yoğun şekilde metabolize ettikleri bildirilmiştir (7,8). Erkekler daha kötü prognoza sahip olsa da kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 2 kat fazladır (5,7,8). Ayrıca etyolojide herhangi bir nedenle tetiği çeken hipersensitivitenin varlığı düşüncesi kabul görmektedir (3,7,8). Önceden halotanla karşılaşmış ve atopik bünyeli kişilerde daha sık görülmesi hipersensitiviteyle ilgili kanıtlardır (3,5,7,8). Olguların %32'sinde saptanan eosinofili ve değişik oranlarda saptanan antikorlar ise bunu desteklemektedir (3,7,8). Bizim olgumuz da 55 yaşında, obes ve kadındır. Ürtiker, generalize pruritis gibi atopik bünyeyi düşündüren öyküsü vardır. Ayrıca lökosit formülünde 1 ay boyunca %8-15 arasında değişen eosinofili saptanmıştır.

Olgumuzda olduğu gibi çoğu hasta iştahsızlık, abdominal huzursuzluk, bulantı gibi non-spesifik gastrointestinal semptomlardan yakınırlar (5,7). Ateş karakteristik olarak ilk semptomdur ve genellikle 7. günden sonra başlar (8-13. günler arasında değişir) (5,7). Birden fazla halotanla karşılaşma bu süreyi 1-11 güne dek düşürebilir (7). Sarılık hemen daima vardır ve genellikle ateşi takiben ortaya çıkar, bazen 4 haftaya dek uzayabilir (5,7). Serum transaminazları viral

hepatitteki benzer şekilde 10-40 kat artabilir (7). Alkalen fosfataz genel olarak normalin 2 katından fazla artmaz (7). Serum bilirubin düzeyi özellikle fatal olgularda çok fazla yükselir, ancak olguların %40'ında 10 mg/dl'nin altındadır (5,7). Ayrıca tanı için, histopatolojik bulgular viral hepatitten ayırt ettirmediklerinden (7) hepatite neden olabilen virusların yokluğu da gösterilmelidir (5,7). Olgumuzda benzer olarak 9. günde gelişen ateşle birlikte transaminazlarda normalin 20 katına ve bilirubinde ise 3.5 mg/dl.

ye kadar varan yükselme saptandı. Bilirubin düzeyinin 10 mg/dl. yi aşmaması olgumuzdaki iyi prognozün göstergesi kabul edilebilir. Alkalen fosfataz artışı ise normalin 1.5 katıyla sınırla kaldı. Hepatitis A,B,D,C virusları ile EBV ve CMV enfeksiyonlarının olmadığını serolojik olarak gösterdik. Hastanın klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak tipik bir "halotan hepatiti" olgusu olduğu kanıtlanmıştır. "Halotan hepatiti" açısından risk oluşturan hastaların operasyon öncesi iyi değerlendirilmesi gerektiği böylece bir kez daha vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Burnap T.K., Galla S.J., Vandam L.D.; Anesthetic, circulatory and respiratory effects of halothane; *Anesthesiology* 1958; 19: 562-563.
2. Johnstone M., The human cardiovascular response to fluothane anaesthesia; *British Journal of Anaesthesia* 1956; 28: 392-410.
3. Kenna J.G. The molecular basis of halothane induced hepatitis; *Biochem Soc Trans*; 1991; Feb.; 19(1); 191-195.
4. Little D.M., Barbour C.M., Given J.B. The effects of fluothane, cyclopropane, and ether anesthetics on liver function; *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1958; 107; 712-718.
5. Neuherger J., Williams R. Halothane anesthesia and liver damage; *British Medical Journal* 1984; 289; 1136-1139.
6. Raventos J. The action of fluothane- a new volatile anaesthetic; *British Journal of Pharmacology* 1956; 11: 394-410.
7. Ray D.C., Drummond G.B.; Halothane Hepatitis, *British Journal of Anaesthesia* 1991; 67: 84-99.
8. Stock J. G.L., Strunin L.; Unexplained hepatitis following halothane; *Anesthesiology* 1985; 63: 424-439.
9. Virtue R.W., Payne K.W. Postoperative death after fluothane; *Anesthesiology* 1958; 19: 562-563.
10. Warner L.O., Beach T.P., Garvin J.P., Warner E.J.; Halothane and children. The first quarter century; *Anesthesia and Analgesia* 1984; 63: 838-840.