

İsofluran'ın Bazı Karaciğer Fonksiyon Testleri Üzerine Etkileri

Oğuz TOKAT*
Berin ÖZCAN**

ÖZET

Bu çalışmada, Isofluran'ın bazı karaciğer fonksiyon testleri üzerine olan etkileri değişik zaman dilimlerinde kıyaslamalı olarak incelenmiş ve elde edilen sonuçlar tartışılmıştır.

SUMMARY

The Effects of Isoflurane on Some Liver Function Tests

In this study, the effects of Isoflurane on some liver function tests have been investigated in different time intervals and the results have been discussed.

Herhangi bir anesteziğin ideale yakın olabilmesi için bir takım özelliklerinin yanında, hayati organlar üzerinde en az düzeyde zarar verici etkisinin olması gerekir. Anesteziğin çoğu karaciğerde biotransformasyona uğrayıp, bunların metabolitleri karaciğerde birtakım hasarlara yol açtığı için, üzerinde durulması gereken en önemli organlardan biri karaciğerdir.

* Uzm. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı.

** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Günümüzde inhalasyon anesteziplerinin toksisiteleeri konusunda genel ka-
nı, bu ajanların metabolizmaları sonucu ortaya çıkan ara ürünlerin ya da son
parçalanma ürünlerinin toksik olabilecekleerinin yolundadır^{1,2,3}.

İsofluran, renksiz, berrak bir sıvı olup molekül ağırlığı 184.5, özgül ağırlığı
25°C'de 1.50'dir. Soda lime ve ışıktan etkilenmeyip, saklanması için herhangi bir
maddeye gereksinimi yoktur^{1,4}.

1 chloro-2,2,2 trifluorethyl difluoromethylether yapısındadır.

Erişkinde Minimum Alveoler Yoğunluğu (MAC) % 100 O₂ ile 1.15, % 70
N₂O ve % 30 O₂ ile 0.50'dir^{5,6}. Halen kullanılan volatil anestezipler içinde en
düşük kan/gaz çözünürlük katsayısına^{1,4,6} sahiptir.

Bu ajan ile hayvan ve insan araştırmalarında geniş ölçüde hepatotoksite
ile ilgili bilgi alınmamıştır. Bunun nedeni ajanın;

- Minimal derecedeki biotransformasyonuna,
- Düşük derecede metabolitlerinin oluşmasına,
- Vücuttan hızlı atılımına ve
- Karaciğer kan akımını daha iyi korumasına bağlıdır^{1,5}.

İndüksiyon sırasında karaciğerden geçen kan akımı % 25 oranında azalır,
yapılan araştırmalarda normalde 1250-1500 ml/dakika olan karaciğer kan akımı-
nın indüksiyon sırasında 880 ml/dk'ya düştüğü^{7,8}, bu düşüşün derin genel aneste-
zi sırasında daha da arttığı saptanmıştır.

Karaciğer kan akımı çok çeşitli nedenlerle etkilenmektedir. Bundan dolayı
anestezi süresince, karaciğerin korunması açısından, hipotansiyon hipoksi, hiper-
karbi önlenmeli ve karaciğer kan akımını azaltan diğer faktörlerin de uygun aneste-
zi yöntemleri ile safdışı bırakılması gerekmektedir.

Oksijenlenmenin yeterli olduğu, hiperkarbi, hipotansiyon ve hipovoleminin
önlendiği vakalarda, inhalasyon anesteziplerine bağlı karaciğer fonksiyon bozuk-
luklarının önlenebileceği son yıllarda önemle vurgulanmaktadır.

Çalışmamızın amacı, Isofluran'ın bazı karaciğer fonksiyon testleri üzerin-
deki etkilerini bu konuda spesifik kabul edilip, karaciğer parenkimindeki hasarı
yansıtan SGOT, SGPT, GGT, serum alkali fosfataz, LDH değerlerini ve ayrıca
protrombin zamanı ve protrombin aktivitesini inceleyip, hepatotoksik olup olma-
dığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız, öyküsünde herhangi bir karaciğer hastalığı ve alkol alışkan-
lığı olmayan, ameliyat öncesi dönemde yapılan klinik ve laboratuvar incelemele-
rinde patoloji göstermeyen, daha önce genel anestezi uygulanmayan, yakın za-

manda kan transfüze edilmeyen, sistemik hastalığı olmayan normal kilolu, yaşları 19-62 arasında değişen kraniotomi¹, maksilla-mandibula fraktürü¹, laminektomi⁴, gastrektomi¹, laparotomi⁷, tiroidektomi¹⁵, rinoplasti¹ yapılacak 15'i kadın toplam 30 olguda uygulanmıştır.

Çalışmamızda Isofluran'ın karaciğer fonksiyon testleri üzerine olan etkilerini Serum Glutamin Oksal Asetat Transaminaz (S.G.O.T.), Serum Glutamin Piruvat Transaminaz (S.G.P.T.), Serum Gama Glutamik Transpeptidaz (G.G.T.), Serum Alkali Fosfataz ve Serum Laktat Dehidrogenaz (L.D.H.) testleri ile protrombin zamanı ve aktivitesini inceleyerek değerlendirdik.

Olguların tümünde anestezi başlangıcından bir saat önce alınan kan örnekleri kontrol değerleri olarak kabul edildi. Karaciğer fonksiyonlarını etkileyebileceği düşüncesi ile hiçbir olguya premedikasyon uygulanmadı.

İndüksiyon ajanı olarak kirpik refleksi kaybolana kadar % 2,5'lük Tiyo-pental Sodyum (Pentotal), endotrakeal entübasyon için Süksinilkolin potasyum tuzu (Listenon) uygulandı. Anestezi devamlılığı % 50 O₂ + % 50 N₂O ve bu gaz karışımına % 0.8 - % 1.5 Isofluran eklenerek sağlandı. Anestezi süresince olguların hiçbirisi spontan solunumlarına bırakılmadı. Dakika nabız sayıları, sistolik ve diyastolik kan basınçları belirli aralarla ölçülerek normal değerlerde sapma olmamasına özen gösterildi. Karaciğer fonksiyon testleri için alınan kan örnekleri anestezi başlangıcından 6-24 ve 48 saat sonra alındı.

BULGULAR

Tablo I'de görüldüğü gibi SGOT değeri için anestezi başlangıcı sonrası 6. saatte elde edilen değerler anestezi öncesi saptanan değerler ile karşılaştırıldığın-

Tablo: I - Belirlenen Saatlerde Alınan Kan Örneklerinden Bakılan S.G.O.T. Enzim Düzeylerinin Karşılaştırma Sonuçları

| Ölçüm Zamanı | Fark Ortalamaları | t Değeri | Anlamlılık Düzeyi |
|--------------|-------------------|----------|-------------------|
| 1 - 2 | 14.6 | 3.321 | P < 0.01 |
| 1 - 3 | 10.1 | 2.052 | P < 0.05 |
| 1 - 4 | 8.2 | 1.857 | P > 0.05 |
| 2 - 3 | - 4.6 | - .750 | P > 0.05 |
| 2 - 4 | - 6.4 | - .999 | P > 0.05 |
| 3 - 4 | - 1.9 | - .898 | P > 0.05 |

- (1) Anestezi başlangıcından 1 saat önce alınan kan örneği
- (2) Anestezi başlangıcı sonrası 6. saatte alınan kan örneği
- (3) Anestezi başlangıcı sonrası 24. saatte alınan kan örneği
- (4) Anestezi başlangıcı sonrası 48. saatte alınan kan örneği.

da belirgin bir farklılık gösterirken ($P < 0.01$), anestezi sonrası 24. saatte elde edilen değerlerde de belirgin bir farklılık saptanmıştır ($P < 0.05$). Anestezi sonrası 48. saatte elde edilen değerlerde kontrol değerine göre belirgin bir farklılık gözlenmemiştir ($P > 0.05$).

Tablo II'de görüldüğü gibi, SGPT için anestezi başlangıcından 6 saat sonra bulunan değerler anestezi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmıştır ($P < 0.05$). Ancak anestezi sonrası 24 ve 48. saatlerde önemli bir anlamlılık tesbit edilememiştir ($P > 0.05$).

Tablo: II - Belirlenen Saatlerde Alınan Kan Örneklerinden Bakılan S.G.P.T. Enzim Düzeylerinin Karşılaştırma Sonuçları

| Ölçüm Zamanı | Fark Ortalamaları | t Değeri | Anlamlılık Düzeyi |
|--------------|-------------------|----------|-------------------|
| 1 - 2 | 8.3 | 2.683 | $P < 0.05$ |
| 1 - 3 | 6.5 | 1.529 | $P > 0.05$ |
| 1 - 4 | 5.6 | .979 | $P > 0.05$ |
| 2 - 3 | - 1.8 | - .417 | $P > 0.05$ |
| 2 - 4 | 2.7 | - .455 | $P > 0.05$ |
| 3 - 4 | - .9 | - .373 | $P > 0.05$ |

Tablo: III'de görüldüğü gibi Serum GGT için anestezi öncesi ve sonrası alınan değerler istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($P > 0.05$).

Tablo: III - Belirlenen Saatlerde Alınan Kan Örneklerinden Bakılan Serum G.G.T. Enzim Düzeylerinin Karşılaştırma Sonuçları

| Ölçüm Zamanı | Fark Ortalamaları | t Değeri | Anlamlılık Düzeyi |
|--------------|-------------------|----------|-------------------|
| 1 - 2 | - .5 | - .271 | $P > 0.05$ |
| 1 - 3 | - 2.7 | - 1.374 | $P > 0.05$ |
| 1 - 4 | - 2.6 | - .996 | $P > 0.05$ |
| 2 - 3 | - 2.2 | - 1.142 | $P > 0.05$ |
| 2 - 4 | - 2.1 | - 1.025 | $P > 0.05$ |
| 3 - 4 | .0 | .039 | $P > 0.05$ |

Tablo IV'de de görüldüğü gibi serum alkali fosfataz enzim düzeylerinde ise anestezi sonrası 6 ve 24. saatlerde bulunan değerler, anestezi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamazken ($P > 0.05$), anestezi sonrası 48. saatte alınan değerlerde düşme yönünde anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($P < 0.05$).

Tablo: IV - Belirlenen Saatlerde Alınan Kan Örneklerinden Bakılan Serum Alkali Fosfataz Enzim Düzeylerinin Karşılaştırma Sonuçları

| Ölçüm Zamanı | Fark Ortalamaları | t Değeri | Anlamlılık Düzeyi |
|--------------|-------------------|----------|-------------------|
| 1 - 2 | - .1 | - 0.11 | $P > 0.05$ |
| 1 - 3 | - 4.3 | - .553 | $P > 0.05$ |
| 1 - 4 | - 16.5 | - 2.345 | $P < 0.05$ |
| 2 - 3 | - 4.2 | - .609 | $P > 0.05$ |
| 2 - 4 | - 16.4 | - 2.756 | $P < 0.01$ |
| 3 - 4 | - 12.2 | - 3.154 | $P < 0.01$ |

Tablo V'de görüldüğü gibi Serum LDH enzim düzeylerinde anestezi başlangıcından 6 saat sonra elde edilen değerler ile anestezi başlamadan 1 saat önce saptanan değerler arasında istatistik yönden anlamlı bir fark bulunmuştur ($P < 0.01$). Anestezi sonrası 24 ve 48. saatlerde saptanan değerler ile anestezi öncesi saptanan değerler arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($P > 0.05$).

Tablo: V - Belirlenen Saatlerde Alınan Kan Örneklerinden Bakılan Serum L.D.H. Enzim Düzeylerinin Karşılaştırma Sonuçları

| Ölçüm Zamanı | Fark Ortalamaları | t Değeri | Anlamlılık Düzeyi |
|--------------|-------------------|----------|-------------------|
| 1 - 2 | 87.6 | 3.040 | $P < 0.01$ |
| 1 - 3 | 45.5 | 1.840 | $P > 0.05$ |
| 1 - 4 | 47.7 | 1.794 | $P > 0.05$ |
| 2 - 3 | - 42.1 | 1.421 | $P > 0.05$ |
| 2 - 4 | - 39.9 | 1.796 | $P > 0.05$ |
| 3 - 4 | 2.2 | .103 | $P > 0.05$ |

Protrombin zamanı ve buna bağlı olarak saptanan Protrombin aktivitesi değerlerinde anestezi başlangıcından 1 saat önce ve sonrası alınan değerlerde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

TARTIşMA

İnhalasyon anesteziklerinin genel anesteziye uygulanmaya başlanmasından bu yana çok sayıda araştırıcı, bu ajanların organizmanın çeşitli organlarında, bu arada karaciğerde ne denli etkiler yaptıkları konusunda yoğun çaba sarfetmişler ve etmektedirler. Genel anestezi sırasında uygulanan inhalasyon anesteziklerinin pek çoğu karaciğerde biotransformasyona uğramakta ve bu ajanların metabolitleri bu organda çeşitli derecede zararlara neden olmakla suçlanmaktadır.

İsofluran'ın biotransformasyonunun minimal ve kan-gaz coefficient'inin düşük oluşu anesteziye sonra bu ajanın lipidden zengin dokularda birikip toksik ara metabolitlere metabolize olma olasılığının az olduğunu dřündürmektedir⁹.

Yaptığımız kaynak taramasında gerek hayvan ve gerekse insanlarda yapılan çok sayıda çalışmada İsofluran'ın hepatotoksitesi olmadığı vurgulanmaktadır¹⁰⁻²⁰.

Yapılan bazı hayvan ve insan çalışmalarının sonunda ise İsofluran'ın çok da masum olmadığı ve çeşitli derecelerde hepatik hasara neden olduğu öne srlmektedir²¹⁻²⁵.

Bizim olgularımızda Serum Glutamin Oksal Asetat Transaminaz ve Serum Glutamin Piruvat Transaminaz enzim düzeylerindeki saptanan yükselmeler İsofluran'ın sorumlu tutulabileceği hepatik bir fonksiyon bozukluğunu düşündürmektedir. Aslında transaminazlar parankimal hücre içinde bulunan enzimlerdir, ya hücrelerin normal ürünleri olarak seruma geçerler veya hücre yıkımı sonucu fazla miktarda kana dklrlenir. Bu enzimler karaciğerden başka miyokarda ve kas dokusunda da bulunurlar. Bu nedenle her iki enzimin serumdaki aktivitesinin yükselmesi bize karaciğer hücre yıkımını düşündürse de kesin olarak bir karaciğer fonksiyon bozukluğunun göstergesidir denilemez.

Gamma Glutamik Transpeptidaz böbrek, pankreas, dalak, jejunum, akciğer gibi birçok organlarda değişik konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen karaciğer için spesifik olan bir enzimdir. Karaciğer hücrelerinde membrana yakın kısımlarda, mikrozomlarda ve mitokondriada, intra ve ekstrahepatik safra yollarının epitel hücrelerinde lokalizedir. Karaciğerde bir fonksiyon bozukluğu olup olmadığının da sağlıklı bir göstergesidir. Bu nedenle G.G.T. enzim düzey sonuçları İsofluran'ın herhangi hepatik bir fonksiyon bozukluğuna neden olmadığını açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

Aslında Serum Alkali Fosfataz enzim karaciğerin salgılama fonksiyonunu en iyi şekilde yansıtan bir enzimdir. Karaciğerden başka ince barsakların mukozasında ve kemikte de bulunmaktadır. Karaciğer parenkim hastalıklarında ve safra akımının engellendiği durumlarda serum düzeyleri giderek artmaktadır. Çalışmamızda saptadığımız gibi bu enzimin düzeyinin giderek artmayıp, aksine azalması İsofluran'ın hepatik bir fonksiyon bozukluğuna neden olmayışının diğer bir kanıtıdır.

Laktat Dehidrogenaz karaciğerde, eritrositlerde, kalp ve iskelet kaslarında, böbrekler ve beyinde yüksek konsantrasyonda bulunan bir enzimdir. Enzimin vücutta yaygın olarak bulunması bizi araştırmamızda başlangıçta saptadığımız L.D.H. enzim düzeyindeki bu değer artışının da, S.G.O.T. ve S.G.P.T. enzim düzeylerinde olduğu gibi başka bir nedenle olabileceği düşüncesine götürmüştür.

Bilindiği gibi karaciğer pıhtılaşmada rol oynayan birçok faktörlerin yapıldığı bir organdır. Karaciğer parankim hücrelerinin fonksiyonları bozulduğunda bu faktörlerde yeterince yapılamamaktadırlar. Buna bağımlı olarak da kanama ve pıhtılaşma bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Araştırmamız sırasında da Protrombin zamanı ne de Protrombin aktivitesinde normal değerlerden sapma görülmesi İsofluran'ın hepatik fonksiyon bozukluğuna neden olmadığının bir diğer göstergesidir.

Daha önce vurguladığımız gibi, yapılan bazı hayvan ve insan araştırmalarının sonunda uyguladığımız bu anestezi ajanının çok da masum olmadığı ve hepatik hasara neden olduğu bildirilse de sonuç olarak çalışmamız sırasında elde ettiğimiz karaciğer fonksiyon testlerine ilişkin bulgulara dayanarak; kangaz coefficient'i düşük, fiziksel olarak stabil olan, minimal derecede biotransformasyona uğrayan, düşük düzeyde metabolitleri oluşan, karaciğer kan akımının iyi korunmasını sağlayan ve vücuttan hızla atılan bu inhalasyon anesteziğinin karaciğer harabiyeti yönünden risk altında bulunan olgularda güvenle kullanılabilceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. DRIPPS, R.D., ECKENHOFF, J.E., VANDAM, L.D.: Introduction to Anesthesia, 7th Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1988, p. 125-132.
2. MAZZE, R.I.: Metabolism of the Inhaled Anaesthetics: Implications of Enzym Induction, Brit. J. Anaesth, 86: 27s-41s, 1984.
3. DOBKIN, A.B., KIM, D., CHOI, J.K., LEVY, A.A.: Blood serum fluoride levels with enflurane and isoflurane anaesthesia during and following major abdominal surgery. Canad. Anaesth. Soc. J., 20: 494-498, 1973.

4. EGER, E.I.: The pharmacology of isoflurane. *Brit. J. Anaesth.*, 56: 71s-95s, 1984.
5. EGER, E.I.: Isoflurane. A review, *Anesthesiology*, 55: 559-576, 1981.
6. STEVENS, W.C., DOLAN, W.M., GIBBONS, R.T.: Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patient of varying ages, *Anesthesiology*, 42: 197-200, 1975.
7. GELMAN, S., POWLER, K.C., SMITH, L.R.: Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia, *Anesthesiology*, 61: 726-730, 1985.
8. KOSAKA, F., YAMADA, T., TANIGUCHI, M.: Alterations in hepatic blood flow during halothane, enflurane and isoflurane inhalation in dogs, *Anaesthesiology*, 64: A566, 1986.
9. WADE, J.G., STEVENS, W.C.: Isoflurane: An anesthetic for the eighties, *Anest. Analg.*, 60: 666-671, 1981.
10. BAYHAN, N., GÖKTÜRK, H.: Isofluran ve halotan anestezisinin karaciğere etkilerinin karşılıklı değerlendirilmesi, *Türk Anest. ve Rean. Cem Mecmuası*, 13: 21-28, 1985.
11. EGER, E.I.: The pharmacology of isoflurane. *Brit. J. Anaesth.*, 56: 71s-95s, 1984.
12. ROSS, W.T.: Plasma fluoride concentration during halogenated anesthetic administration with normoxia and hypoxia, *Anesthesiology*, 57: A217, 1982.
13. JONES, R.M.: Clinical comparison of inhalation anaesthetic agents, *Brit. J. Anaesth.*, 57: 476-481, 1985.
14. GELMAN, S., FOWLER, K.C., SMITH, L.R.: Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia, *Anesthesiology*, 61: 726-730, 1985.
15. KOSAKA, F., YAMADA, T., TANIGUCHI, M.: Alterations in hepatic blood flow during halothane, enflurane and isoflurane inhalation in dogs, *Anaesthesiology*, 64: A566, 1986.
16. STEVENS, W.C., EGER, E.I., HALSEY, M.J., MUNGER, W., GIBBONS, R.D., DOLAN, W., SHARGEL, R.: Comparative toxicities of halothane, isoflurane and diethylether at subanesthetic concentrations in laboratory animals, *Anesthesiology*, 42: 408-419, 1975.
17. STEVENS, W.C., EGER, E.I., JOAS, T.A., CROMWELL, T.H., DOLAN, W.M.: Comparative toxicity of isoflurane, halothane, fluroxene and

- diethylether in human volunteers, Can. Anaesth. Soc. J., 20: 357-368, 1973.
18. JANTZEN, J.P.A.H., KLEEMAN, P.P., MERTZLUFFT, W.F., KLEIN, A.A., DICK, W.F.: Prolonged anaesthesia with isoflurane and halothane, Anaesthesia, 41: 186-189, 1988.
 19. GÖĞÜŞ, Y., TOKER, K., KANBAK, O.: Enfluran, isofluran ve halotan'ın karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkileri. Türk Anest. ve Rean. Cem Mecmuası, 17: 153-155, 1989.
 20. STOELTING, R.K., BLITT, C.D., COHEN, P.J., MERIN, R.G.: Hepatic dysfunction after isoflurane anesthesia, Anesth. Analg., 66: 147-153, 1987.
 21. VAN DYKE, R.A.: Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halothane, enflurane or isoflurane. Anesth. Analg., 61: 812-819, 1982.
 22. SHINGU, K., EGER, E.I., JOHNSON, B.H., VAN DYKE, R.A., LURZ, F.W., HARPER, M.H., CHENG, A.: Hepatic injury induced by anesthetic agents in rats, Anesth. Analg., 62: 140-145, 1983.
 23. GREGOIRE, S., SMILEY, R.K.: Acute hepatitis in a patient with mild factor IX deficiency after anesthesia with isoflurane, Can. Med. Assoc. J., 135: 645-646, 1986.
 24. WEBSTER, J.A.: Acute hepatitis after isoflurane anesthesia (Letter), Can. Med. Assoc. J., 135: 1343-1344, 1986.
 25. CARRIGAN, T.W., STRAUGHEN, W.J.: A report of hepatic necrosis and death following isoflurane anesthesia, Anesthesiology, 67: 581-583, 1987.

Uzm. Dr. Oğuz TOKAT

U.Ü. Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı

BURSA