

## Tekrarlayan halotane anestezisi sonrasında gelişen karaciğer sirozu tablosu

Development of cirrhosis due to recurrence anesthesia with halothane

Mehmet YILDIZ, Yusuf AYDIN, Nevzat ILIMAN, Yasemin ATEŞ, Funda CERAN, Gülşah ŞAŞAK

SSK Ankara Eğitim Hastanesi 2.Dahiliye Kliniği, Ankara

Karaciğer sirozu değişik nedenlerle oluşan fibrozis, nodül oluşumu, karaciğerde hücre inflamasyonu ve nekrozu ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. Günümüzde bir çok neden sirotik süreçten sorumlu tutulmuştur. Bu nedenler sıklıkla enfeksiyöz (hepatit B, hepatit C), alkol, metabolik, genetik, kolestatik, immünolojik nedenler, ilaca bağlı ortaya çıkan kronik karaciğer hasarı ve kriptojenik siroz olarak sınıflandırılabilir. Bu olgumuzda tekrarlayan anestetik maddeye (halotan) maruz kalınması sonucu ortaya çıkan bir siroz olgusu sunulmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Siroz, halotan.

Cirrhosis is characterized by fibrosis and nodule formation in the liver. It is a progressive disease that may have many causes, including infection, (hepatitis B and C), alcohol, metabolic, genetic, cholestatic, and immunologic factors. Cryptogenic cirrhosis we report an unusual case of cirrhosis due to an anesthetic agent (halothane).

**Key words:** Cirrhosis, halothane.

### ÖYKÜ

58 yaşında kadın hasta, karında şişlik yakınması ile dahiliye polikliniğine başvurmuştu. Hasta tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Karındaki şişliği 3-4 yıldan beri varmış, fakat yakınmaları son aylarda artmaya başlamış. Hasta 1980 yılında tiroid ameliyatı olmuş. 1987 yılında sezeryan ile doğum yapmış. Doğum sırasında narkozun fazla verildiği söylenmiş ve hastada sarılık gelişmiş, karaciğer testlerinin bozulduğu söylenmiş. Sezaryen ameliyatından bir ay sonra hasta karın içinde unutulmuş ameliyat malzemesi için tekrar genel anestezi ile ameliyata alınmış. Yine bu ameliyattan yaklaşık 7-8 ay sonra insizyonel herni nedeni ile genel anestezi ile tekrar ameliyat olmuş, bundan bir yıl sonra yine aynı şekilde insizyonel herni operasyonu olmuş. 1996 yılında epidural anestezi ile sistolitotomi ameliyatı olmuş. Böylece toplam 7 kez ameliyat edilmiş. Hastanın bilinen hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalık öyküsü bulunmamaktadır.

Hastanın hastaneye yatışında yapılan fizik muayenesinde genel durumu iyi bilinci açık kooperasyon ve oryantasyonu tamdı. Tansiyon arteriyel 135/75 mmHg, nabız 75/dak idi. Solunum sistemi muayenesinde sol bazalde ince raller mevcuttu. Kardiovasküler muayenesi doğaldı. Batın muayenesinde hastanın geçirmiş olduğu ameliyatlara bağlı çok sayıda insizyonel skarları mevcuttu. Ayrıca insizyonel hernisi vardı. Asit muayenesinde batında yaygın asit vardı, ayrıca dalak kot altında 5 cm palpe ediliyordu. Rektal muayenede internal ve eksternal hemoroidleri mevcuttu. Diğer sistem bulguları normaldi.

Hastanın hastaneye başvurusundaki biyokimya değerleri normal boyutta (Tablo 1 ve 2).

Glukoz: 99mg/dl, Üre:53mg/dL, Kreatinine: 0,7mg/dl, Albumin: 2,8g/dl, ALP:88U/L T.protein: 6,4g/dL, SGPT:23U/L, SGOT:13U/L Tbil:3,4mg/dL DBil:1,6mg/dL Ca:5,4mmol/L, Ürik asit:5,9 mg/dL, Na:135mmol/l, K:3,5 mmol/l GGT:38U/l

Tekrarlayan halotane anestezisi sonrasında gelişen karaciğer sirozu tablosu

**Tablo 1.** Laboratuvar bulguları

	<i>Poliklinikte</i>	<i>Hastanede</i>
Hemoglobin	10,8	11,7
WBC	2900	3700
Platelet	79000	110000
MCV	73	75
MCH	24	25
RDW	18	
Hematokrit	32,5	35
Sedimentasyon	20	32

Asit mayi incelemesi (Biyokimyasal)	Prot:100mg/dl Gluk:120mg/dl ADA:(-)negatif
Asit mayi sitolojisi	Benign sitoloji
Asit mayi kültürü	Bakteri üremedi
Asit mayiinde ARB	negatif
Asit mayi Tbc PCR	negatif

Batın USG'de karaciğer boyutları normalden biraz küçük, parankim yapısı heterojen olup ince granüler yapıdaydı. Safra kesesi taş ile dolu olarak izlendi. Dalak 175 mm boyutunda, splenik ven 10 mm genişliğindeydi. Batın içinde septasyon gösteren yaygın asit mevcuttu. Pelvik US'de overler normaldi, uterus boyutları doğaldı.

Hepatit markırlarından HbSAg ve Anti HCV negatif bulundu.

Hastanın çekilen EKG sinde patolojik bir bulgu yoktu. Akciğer grafisinde sol sinus kapalı ve minimal plevral efüzyon mevcuttu.

Batın CD'de karaciğer 140 mm boyutunda, heterojen görünümde, paraözefagial variköz yapılar

mevcuttu, safra kesesi taş ile dolu, dalak 180 mm boyutunda, batında, anterior duvarda cilt altına herniye olmuş yaygın asit mevcuttu.

Üst GİS endoskopisinde özofagusda 30-38 cm de saat 6-9 hizasında iki kolon halinde 2/3 varisler ve midede antral gastrit izlendi.

Portal ven doppler US'de karaciğer 145 mm boyutunda konturları irregüler, parankim ekosu kaba granüler yapıdaydı. Portal ven çapı 14 mm boyutunda (minimal artmış), akım yönü doğaldı. Paraumbilikal venler dilate ve tortiyozeydi. Yüksek debili hepatofugal akım mevcuttu. Dalak 195mm boyutundaydı. Splenik ven 12 mm ve normalden genişti.

**Tablo 2.** Diğer laboratuvar sonuçları

Protein elektroforezi		İmmunoglobulinler	
Albumin	41,4(%52-65)	IgG	18,5(8-17)g/l
Alpha 1	4,1(%1,1-4,2)	IgA	1,47(0,85-4,5)
Alpha 2	10,8(%4,8-12,1)	IgM	1,45(6-3,7)
B globulin	14,2(%7,6-16)	IgE	18,9(1-183)
Gama globulin	29,5(%8-23)	ANA	negatif
Alb/globulin	0,71	Anti DNA	negatif
PT	13,6(N)	ASMA	negatif
aPTT	39,9(25-35)	Anti LKM	negatif
INR	1,4	Anti kardiolipin	negatif
Vit B12	361(N)	TDBK	285(N)
Folik asit	Normal	Ferritin	13,6(9-120)
Demir	72(N)	Prot C,Prot S	N
CA 19 9	2,5(2,5-33)IU/ml	CA 125	52(1,9-16,3)U/ml
Alphafetoprotein	1,0IU/ml	CEA	1,9(0,2-3,4)

Toraks BT’de solda plevral efüzyon, intraabdominal serbest mayi mevcuttu, mediasten hafifçe sağa deviyeydi.

Ekokardiografi normal sınırlarda, sol ventrikül fonksiyonları yeterli, ejeksiyon fraksiyonu %63, kapak patolojisi yoktu.

## TARTIŞMA

Assiti olan hastalar çok sıklıkla görülebilmekte ve etiyolojik olarak çok geniş bir grup hastalık bu patolojiye yol açabilmektedir. Bu nedenle hastaların öyküleri ve özgeçmişleri çok iyi sorgulanması tanıya büyük ölçüde yol gösterici olmaktadır. Öncelikle bu tip hastalardaki asitin transüda eksuda ayırımı açısından incelenmesi gereklidir.

Asit nedenini araştırmak üzere yatırılan hastanın başlangıçta yapılan asit incelemesi transüda tarzındaydı. Bu veri bizi olası bir maligniteden uzaklaştırdı. Asit kültüründe hem nonspesifik bakteri, hem de tüberküloz açısından üreme olmadı. Asit mayi sitolojisinde benign olarak rapor edildi. Ayrıca ADA değerinde negatif gelmesi bizi tüberkülozdan uzaklaştırdı.

Hastada olası bir MALT lenfoması açısından yapılan sitolojik inceleme benign olarak rapor edildi. Ayrıca bu hastada lenfomayı düşündürecek bir patoloji izlenmedi.

Plevral efüzyonun ve asitin bulunması nedeniyle sağ kalp yetmezliği açısından ekokardiografi yapıldı. Hastada ekokardiografik olarak herhangi bir yetmezlik bulgusuna ve kapak patolojisine rastlanmadı.

Hastanın yapılan abdomen US’sinde splenomegalinin oluşu, karaciğerin yapısal görünümü, asitin bulunması, hipoalbumineminin olması bize siroz varlığını düşündürdü. Hepatit markerları iki kez kontrolüde negatif olarak geldi. Hastanın alkol kullanım öyküsü yoktu. Otoimmün markerlarının hepsi negatif olması üzerine hastada kriptojenik sirotik gelişim düşünüldü.

Fakat hastanın hikayesi derinleştirildiğinde hastanın bir çok kez operasyon geçirdiği ve anestetik maddeye bağlı olarak hepatit tablosu geliştiği öğrenildi.

İlaça bağlı hepatotoksisite klinik ve patolojik olarak akut ve kronik karaciğer hastalıklarını kapsar. Karaciğer hasarı ilacın intrinsik toksisitesi

nedeniyle (paracetamol) yada immünoallerjik mekanizmayla (halotane) ortaya çıkabilir. İlaçların akut hasarı sitotoksik veya kolestatik olabilir. Paracetamol ve halotan nekroz ile karakterize sitotoksik hasar yapabilir. İlaçların karaciğer toksisitesinde ilaç alım hikayesi, alım süresi çok önemlidir (1). İlaça bağlı karaciğer toksisitesi genellikle geri dönüşümlüdür. Fakat uzun süren ilaç tedavileri sonrası karaciğerde sirotik süreç gelişebilir. Halotan maruz kalan hastaların %20 sinde geçici hafif derecede hepatotoksisite izlenir. Çok az bir kısmında ise hayatı tehdit eden çok şiddetli karaciğer nekrozu oluşabilir. Halotan hepatitinin altında immünolojik bir alt yapı vardır. Hepatotoksisite gelişmiş hastalarda çok geniş bir şekilde hepatik proteinlere karşı gelişen oto antikorlar mevcuttur. CF3CO proteinleri halotanın oksidatif biotransformasyonu sonucu oluşur. CF3CO proteinler, disülfidisomeras, mikrozamalkarboksilesteraz, calretikülin, Erp72, CRP78, ERp99’dur. halotana maruz kalan tüm kişilerde ortaya çıkar. Fakat çoğu insan CF3CO proteinlerini immunolojik olarak tolere edebilirler (2). Bu olgunun uzun süren halotan anestezisine bağlı olarak gelişen, hepatositlere karşı oluşmuş, otoantikorların yol açtığı siroz tablosu olabileceği düşünüldü.

Kronberg TJ ve arkadaşlarının 1983 deki bildirdikleri bir olguda serviks kanseri nedeniyle 4 hafta aralıkla üç kez operasyon geçiren bir hastada üçüncü operasyon sonrası hastada şiddetli ateş, sarılık ve şiddetli hepatit tablosu gelişmiştir. Sarılığın başlamasından 10 gün sonra yapılan karaciğer biyopsisinde köprüleşme ve piecemeal nekrozu izlenmiş. 10 ay sonra yapılan kontrol karaciğer biyopsisinde ise sirotik değişiklikler gözlenmiştir (3).

1978’de Miller ve Klatskin’in yayınladıkları rapora göre Halotana bağlı şiddetli hepatit gelişen üç hasta akut dönemin düzelmesinden 10-14 hafta sonra yapılan karaciğer biyopsisinde histopatolojik düzelme gözlenmiştir. Bu hastaların ileri izlemlerinde de sirotik değişiklik gözlenmemiştir (4).

Bir çok ilaç yan etkileri sebebi ile karaciğer hastalıklarını taklit edebilir. İlaça bağlı gelişen akut hepatitler genellikle karaciğerde reaktif metabolitlerin oluşumu ile ortaya çıkar. Toksik hepatit tablosu genellikle yüksek dozda alınmaları sonucu (paracetamol) ve idiosinkratik yol ile (isoniazid) ortaya çıkabilir. Genetik faktörler, malnutrisyon, alkol kullanımı gibi diğer

durumların varlığı ilaçlara bağlı toksik hepatit gelişme oranını ve ciddiyetini etkiler. Kimyasal reaktif metabolitlerin oluşumu da allerjik hepatit gelişmesine neden olabilir. İmipramin, halotan, eritromisin, alfa metil dopa'ya bağlı hepatit tabloları genellikle bu mekanizma ile oluşmaktadır. Bazı katyonik amfifilik ilaçlar lisosomal fosfolipidoz oluşturabilirler (amiadorone, perhexilline). Genellikle bu tablonun klinik önemi yoktur fakat bazı hastalarda alkolün yaptığı karaciğer hasarına benzer lezyonlar oluşturabilirler. Zamanla bu siroza kadar ilerleyebilir. Uzun dönem ve tekrarlayan ilaca maruz kalmalar sonucu subakut hepatit, kronik hepatit hatta siroz ortaya çıkabilir (5,6).

Otörlerin genel kanısı halotane bağlı karaciğer hasarlarının geri dönüşümlü olacağı yönündedir.

Fakat bu olguda hasta 7 kez genel anestezi (halotane)'a maruz kalmıştır. Bu bulgular ışığında biz hastayı (1983'teki rapor ışığında) başka bir etiyolojik etken bulamadığımız için anestetik maddeye (halothane) bağlı siroz olarak kabul ettik.

## SONUÇ

Daha öncede söz edildiği gibi günümüzde karaciğer sirozunun bir çok nedeni ortaya konulmuştur. %20 oranında sirotik olgularda neden bulunamamakta ve bu gibi hastalar kriptojenik siroz olarak değerlendirilmektedir. Bu olguda etiyolojik olarak daha önce de literatürde birkaç kez bildirilmiş olan anesteziye bağlı (halothane) karaciğer sirozu söz konusudur.

## KAYNAKLAR

1. Lammert F, Matern S. Hepatic diseases caused by drugs. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997;86:1167-71.
2. Gut j et al. Molecular mimicry in halothane hepatitis: Biochemical and structural characterization of lipolyated autoantigens. *Toxicology* 1995;97:199-224.
3. Kronborg JJ, Evans DT, Mackay IR, Bhathal PS. Chronic hepatitis after successive halothane anesthetics. *Digestion* 1983; 27 :123-8.
4. Miller DJ, Klastkin G. Ann. Halothane hepatitis: Benign resolution of severe lesion. *Intern Med* 1978; 89: 212-5.
5. Sherlock S. *Lancet* 1982;1:782-6.
6. Pessayre D, Larrey D. Acute and chronic drug-induced hepatitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988; 2: 385-422.