

ETHRANE ANESTEZİSİNİN KOBAY KARACİĞERİNE OLAN ETKİSİNİN HİSTO-PATOLOJİK İNCELENMESİ

X, Dr. Hale Ayderman

XX, Dr. Yıldız Köse

Ö Z E T |

Ethrane'nin karaciğere olan etkisi, değişik şekillerde anestezi olan kobay gruplarında incelendi. Karaciğerdeki bulguların hücrelerde bulanık şişme az miktarda hidropik dejenerasyonla karakterize oluşu, ethrane'nin diğer volatil anestetik maddelere göre, toksisitesi enaz olan ajan olduğu sonucunu vermektedir.

GİRİŞ:

Karaciğerin en önemli görevlerinden biri, hiç şüphesiz organizmaya dışarıdan giren veya metabolik olaylar sonucu oluşan zararlı maddelerin zararsız hale getirmesidir. Toksik özellikteki anestetik detoksikasyonu karaciğerde yapılır ve çoğu en hafiften en şiddetliye kadar gidebilen karaciğer hasarına yol açar.

Anesteziden sonra gelişen karaciğer bozuklukları bir çok nedene bağlı olarak görülebilir; anestetik maddenin gerçek hepatotiksin gibi etki yaparak toksik hepatit meydana getirmesi, hipersensibilite reaksiyonu yapabilmesi yanında, organın hücresel sağlamlığının orga-

na kan akımının normal olmasına bağlı olduğu göz önüne alınarak anestezide de % 25 oranında kan akımının düşmesi (bu düşüş splanknik vazokonstrüksiyon, sistemik hipotansiyona bağlı olabilir) bir diğer faktör olarak dikkate alınmıştır.

Etki mekanizması ne olursa olsun, birçok anestetik maddenin karaciğere toksik etkisi bulunduğu değişik araştırmacılar tarafından incelenmiştir(21,2).

1963 yılında sentez edilen, insanlardaki uygulaması yeni sayılan, memleketimizdeki kullanılması ise pek yeni

olan Ethrane (enflurane) nin karaciğer üzerine toksisitesi olduğunu bildiren yayın bulunmamaktadır. Kullanılacak anestetik maddenin normal karaciğer yapısını, bozup bozmadığının bilinmesi-

nin önemi açık olduğundan, literatürde yeterli bilginin verilmediği bu konuda deneysel çalışma yapmak ilginç bulunmuştur.

MATERYAL VE METOT

Materyel olarak yararlanılan 36 kobayın seçiminde, materyelin homojenitesine önem verildi. Şöyleki kobayların yaşları, ağırlıkları, jenerasyonları aşağı yukarı birbirine denkti, ayrıca hepsi sağlıklı, daha önce başka bir denemede kullanılmamış, aynı koşullar altında beslenmekteydi.

Deney hayvanları 5 gruba ayrıldı:

1. grup: 8 kobay, 1 defa anestezi aldı.

2. grup: 8 kobay 15 gün ara ile 2 defa anestezi aldı.

3. grup: 8 kobay 15 er gün ara ile 3 defa anestezi aldı.

4. grup: 6 adet kontrol kobayları, bunlara 5 lt/dak bir saat oksijen verilışı, yine bir defa, 15 gün sonra 2. defa ve 15 gün aralıkla 3 defa oksijen 2 şer lik hayvan gruplarına uygulandı.

5. grup: hiçbir uygulama yapılmayıp aynı şartlarda beslenen 6 kobaylık kontrol grubu.

Deney hayvanlarına her seferinde 1 saat süre ile % 3 yoğunlukta etharene ile 3 lt/dak oksijen inhale, ettirildi. Kobaylar plastik fanus altına yerleştirilip, fanusun alt kenarına yakın bir noktadan delik açılarak, plastik boru ile anestezi makinesine makinesine bağlanmıştı. Yarı kapalı sistemle çalışan Ohio marka anestezi makinasının, dışarıya gaz kaçırmadığı ve sistemin iyi çalıştığı kontrol edildi.

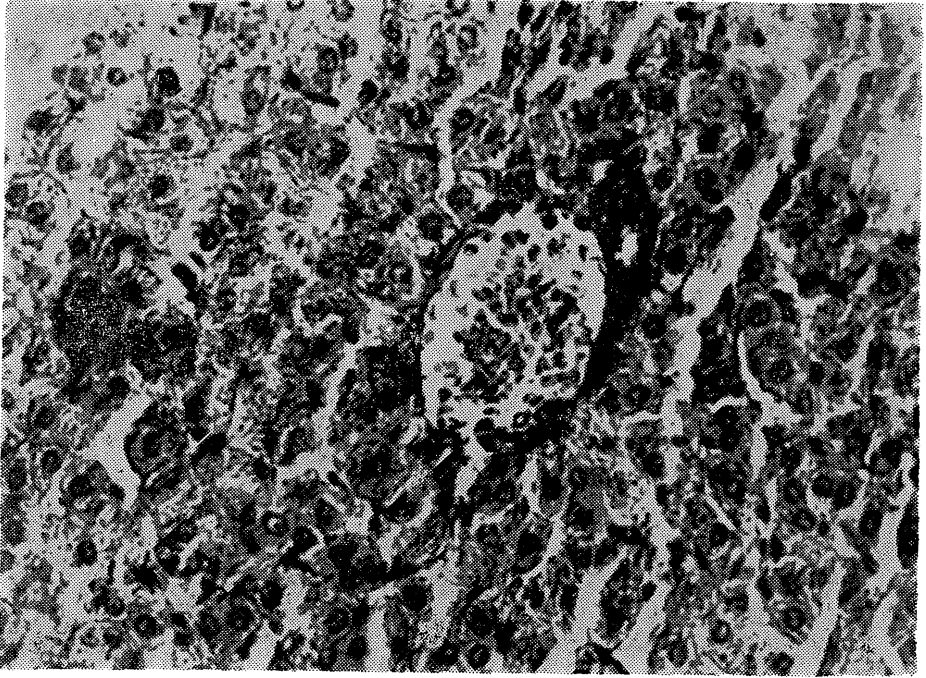
Anesteziden sonra, oksijen verildi ve ortalama 15 dakika içinde bütün kobaylar uyanıp, normal hareketlerine kavuştu. Anesteziden sonra normal bir gıda rejimi uygulandı. Gruplara göre aynı anestezi şekli değişik defalarda yapıldı. Almaları gereken anesteziyi aldıktan 1 hafta sonra kobaylar öldürülerek, çıkarılan karaciğerler alkol tepiti içinde incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi tıp fakültesi Patoloji kürsüsüne gönderildi. 2 gruptan 2 kobay ikinci anestezi uygulanmasını takiben 4 ve 5. günlerde kendiliğinden ölmüştü. Bu hayvanların karaciğerden başka., dalak, kalp, akciğer ve böbreklerinde alınarak patoloji kürsüsüne yollandı.

BULGULAR.

Ethrane anestezisi olan 3 grupta mikroskopik olarak patolojik herhangi bir bulgu yoktu.

Mikroskopik incelemeler:

1. grup: 5 kobayda parenkim hücrelerinin büyük bir kısmında bulanık şişme görüldü (resim: 1).



Resim: 1 birinci gruba dahil bir kobayın karaciğerindeki bulanık şişme diğer 3 hayvanda ise, hemen hemen bütün parenkim hücrelerinde bulanık şişme ve küçük odaklar halinde hidropik dejenerasyon vardı.

2. grup: yine hafif derecede bulanık şişme karaciğerde seçildi. Ölen hayvanların karaciğerlerinde v. sentralis ve sinüzoidlerde ileri derecede genişleme parenkim hücrelerinde v. sentralis çevresinde daha fazla olmak üzere hafif derecede bulanık şişme görüldü. Hayvanlardan birinin akciğerinde, enterstisyel pnömoni için karakteristik bulgulara rastlandı (alveoler saptumların ileri derecede genişlemiş görünümü, monorükker hücre infiltrasyonu, olveol epitelinin yer yer kübik, yer yer yassılaşmış, damarların hiperemik vasfı).

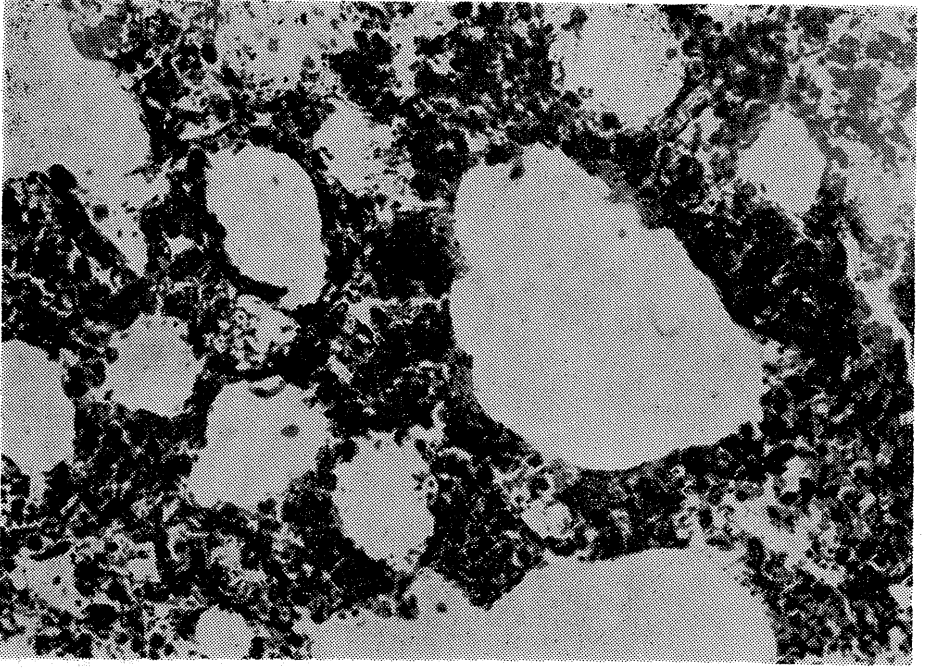
Ölen diğer kobayın kalp preparatında, bazı sahalarda kalp kası hücrelerinin normal yapısının bozulduğu hücre hudutlerinin siluet halinde seçildiği dikkati çekti. Bu alanın sınırlı

bir şekilde, normal kısımlardan ayrılışı ve orta bölgelerinde nekrotik materyel , hücre artık ve parçacıklarının bulunduğu görüldü (infarktüs).

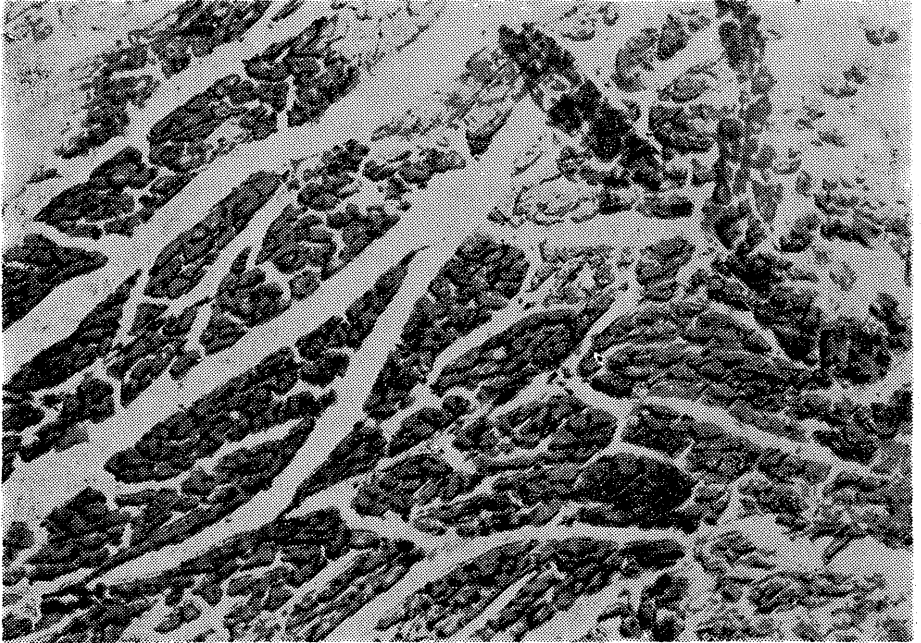
Böylece bu ölen hayvanlardaki ölüm nedeninin birinde akciğerde gelişen pnömoni, diğerinde infarktüzse bağlı olduğunu saptamakla, ölümün ethrane'nin karaciğerdeki toksik etkisiyle olmadığı anlaşıldı.

3. Grup: Yine derecesi değişmekle birlikte (daha fazla hücrede secilen) bulanık şişme, küçük odaklar halindeki hidropik dejeneresans olduğu görüldü.

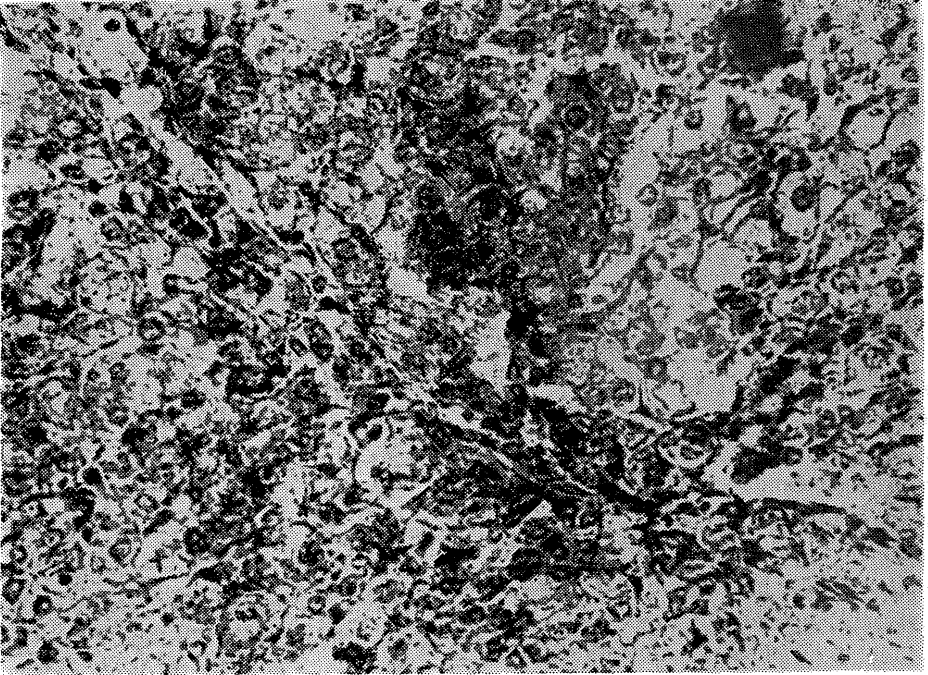
Kontrol grubu ve oksijen alan grup: Herhangi bir karaciğer patolojik bulgusu bulunmadı.



Resim: 2 İnterstisyel pnömoni bulguları veren akciğer kesiti.



Resim: 3 Myokard infarktüsü gösteren ikinci grupta kendiliğinden ölen bir kobayın kalpkası



Resim: 4 3 gruptan bir kobaya ati karaciğer kesitinde, hemen hemen bütün hücrelerdeki bulanık şişme dikkati çekmekte.

T A R T I Ş M A

İnhalasyon anestetiklerinin, karaciğerde basit fonksiyon bozukluğundan, yaygın parankim harabiyetine kadar varabilen toksik etki meydana getirdiği bilinmektedir.

Bu etkilerin, inhalasyon anestetiklerinin direkt etkisi ile mi, yokse indirikt etkisi ilemi olduğu halen tartışma konusudur. Anestezi uygulaması sırasında, inhalasyon anestetik dışında karaciğer üzerine toksik etki yapabilecek birçok yan faktörleri de var olduğu bilinmektedir (2).

Ethrane üzerinde çalışmaya karar verdiğimiz zaman gördük ki, bir kısım araştırmacılar, bir defa anestezi verilmiş insan ve çeşitli deney hayvanları üzerinde

çalışma yapmışlardır. Diğer bir kısmı ise, beş defaya kadar olmak üzere tekrarlanan anesteziler vermek suretiyle yaptıkları çalışmalarla bu maddenin toksik tesirini araştırmışlardır (3).

Bir hastaya kısa sürede, aynı madde ile açden fazla anestezi verilmesi olasılığı çok az görüldüğünden bu çalışma üç grup üzerinde uygulandı.

1971 de Dobkin ve arkadaşlarının(4) yaptığı bir çalışmada; 5 maymuna gün aşırı olmak üzere 4 gün, 4 saat süre il % 1,5-2 arasında değişen yoğunlukla Ethrane verildi. Anestezinin ilk 3 gününde birer, 4 üncü günden sonra 2 ahayvan öldürüldü.

Bi Maymunda 4 saatlik aneste- ziden sonra , karaciğerin histo-patolojik tetkikinde vena centralislerin etrafın- da hafif derecede yağ dejeneresansına rastlandığı, diğer hayvanlarda kayda değer bir özellik tesbit edilmediği bu araştırmacılar tarafından bildirildi.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakülte- si araştırma laboratuvarlarında yapılan bu çalışmada, hafif sayılabilecek re- versibl dejeneratif değişiklikler bulundu. Birinci grup kobayların karaciğerinde bulanık şişme meydana geldi. Dob- kin'in çalışmasında yalnız birmaymunda bir kere Ethrane verilisinde hafif de- recede bir yağ dejeneransının mevcut olması ve diğer hayvanlarda ise, önemli olmayacak neticelerin alınması, bizim ve Dobkin'in çalışmalarının sonucunun aynı paralelde olduğunu göstermektedir.

Fabian (3) 1971 yılında yaptığı bir araştırmada, 4 maymuna gün aşırı, 4 gün 4 saat süre ile ve toplam 16 saat kadar Ethrane anestezisi uygu- landı. Buna ilaveten kasıtlı olarak Ethrane dozları artırılarak maymun- ların ölmesi, sağlandı. Dokuların his- to-patolojik incelenmesi, anestezi ön- cesi ve sonrası bioşimik değerler ve kan sayımları büyük bir değişiklik gös- termedi.

Sık aralıklarla ve yüksek dozda Ethrane verilmiş olmasına karşılık karaciğerde bizim bulgularımız gibi hafif dejeneratif değişiklikler bul- muşlardır. Bu çalışmaların neticesi de bizim bulgularımızı doğrular ni- teliktedir.

1973 yılında Halsey ve arkadaş- ları(5), küçük domuzlarda Ethrane'in karaciğerde Halothane ve Methoxyf- lurane'dan daha az metabolize oldu-

ğunu yani daha az toksik etkiye sahip bulunduğunu gösterdiler.

Bu çalışmada ise uygulamaları- mızın sonucu olarak, çok hafif rever- sibl neticeler bulduk. Bu da, Ethrane'in karaciğerde çok az metabolize olması nedeni ile olsa gerekir.

1974 yılında Kenneth (1), Halot- hane anestezisinden sonraki ilk bir ay içinde Ethrane anestezisi uygulanan bir hastasında hepatite kadar varan bir tabloya rastlandığını bildirmektedir. Ya- zar, bu tablodan Ethrane'i sorumlu tutmakta ise de bu konuda inandırıcı deliller ortaya koyamamaktadır.

Halbuki bizim bulgularımızda böyle bir netice ile karşılaşılması Ken- neth'in hastasının daha evcel Halot- hane anestezisi almış olması, karaciğeri etkilemeyeceğini garanti edemez. Aynı zamanda thiopentan gibi karaciğerde büyük bir kısmı metabolize olana bir anestetik maddenin de sihatli olmayan karaciğere etkisi bilinen bir gerçektir. Bütün bunlardan Ethrane'i sorumlu tutmak pek yerinde olma- maktadır.

1974 de Von Der Reis ve arka- daşları (6) , daha önce hiç anestezi almamış ve ilk defa Ethrane verdikleri bir cholecystectomy vak'asında, ameli- yat esnasında karaciğerden aldıkları bu biopsi sonucu siroz tesbit ettiklerini bildirdiler. Bu hastanın önceden ya- pılan karaciğer fonksiyon testleri nor- mal çıkmıştır. Ameliyat sonu kaybedi- len hastanın., karaciğerinin histo-pato- lojik tetkikinde ise masif hepatik nekroz olduğu görüldü.

Kendi araştırmalarımızın sonun- da değil nekroz, ilerî derecede bir dejeneratif değişiklik dahi tesbit

edilmedi. Von Der Reis ve arkadaşları (6) çalışmalarında sadece Ethrane kullanmamışlardır. Ethrane ile beraber kullanılan Thiopentanın toksik bir etkisi olduğu gerçektir. Bu durumda meydana gelen nekrotik değişiklikleri Ethrane bağlamak haksızlık olur kanısındayız. Kaldıki hastanın ameliyattan önce karaciğerinde bir hasarı olmadığı söylendiği halde, ameliyat esnasında, alınan biopsisinde siroz tesbit edilmiştir. Bilindiği gibi siroz böyle kısa sürede meydana gelecek bir hastalık değildir. Teşekküllü uzun bir zamana ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu vak'ada daha önce karaciğer fonksiyon testlerinin normal çıkması da şüphelye karşılanacak bir durumdur. Karaciğerinde siroz gibi ağır bir hasarı olan hastanın ameliyattan sonra ölmesi ve karaciğerinde

massif hepatic nekrozunun bulunuşunu Ethrane anestezine bağlamanın ne derece doğru olacağı bilinemez.

Ethrane, çok yeni bir anestetik madde olduğu için üzerinde henüz geniş bir çalışma yapılmamıştır. Kaldıki bizim deneysel çalışmalarımızda uyguladığımız metot bu alanda yapılanların ilkidir diyebiliriz. Yapılan araştırmalar, daha çok karaciğer fonksiyon testlerini inceleyen çalışmalar şeklindedir. Dolayısıyla tartışmamızda, yapılan bu çalışmalarla karşılaştırma olanağımız çok sınırlı oldu. Fakat buna karşılık, gerek diğer araştırmacıların bulguları, gerekse bizim bulgularımız birbirine uygun sonuçlar vermiştir. Ethrane'in karaciğer üzerinde ileri derecede bir toksisitesi olmadığı kanısına varılmıştır.

S U M M A R Y

Effect a the Ethrane on quinea pigs liver and it's histo-patologic investigation

Effect of ethrane on liver was investigated in some groups of guinea-pigs exposed to various levels of anesthesia. The finding of the study revele-

ad that ethrane has caused a cloudy swelling and a small amount of hydropic degeneration on the liver cells. From this it is concluded that the toxic effect of ethrane on the liver cell is low and the liver is less effected from ethrane than the other types of volutile anesthetic agents.

K A Y N A K L A R

1- Denlinger, Kenneth, J., Lecky, john H., and Michael, L.: Hepatocellular Dysfunction Without Jaundice After Enflurane Anesthesia. Anesthesiology, 41: 84, 1974.

2- Churchill-Davidson, H.C., Wyhie, W.D.: Apractice of Anaesthesia, 322; 3118, 1972.

3- Abbott Laboratories, C.A.: Ethrane (Enflurane) Klinik Çalışmaları İstanbul, Türkiye.

4- Byles, P.H., Dobkin, A.B., and Jones, D.B.: Forane (Compound 469): 3, Comparative Effects of Prolonged Anesthesia on Mature Beagle Dogs and Young Rhesus Monkeys. *Can. Anaesth. Soc. J.* 18., 397, 1971.

5- Chase, E.R., Holaday, A.D., et al: The Biotransformation of Ethrane in Man. *Anesthesiology*, 35: 262-1971.

6- Leo, V.R., Stephen, J.A., George, N.F., William, J.F.: Hepatic Necrosis After Enflurane Anesthesia. *Jama.* 227: 76, 1974.