

## ARASTIRMALAR:

# MİDAZOLAM İNFÜZYONU VE HALOTAN ANESTEZİSİNİN KARACİĞER FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILIKLI DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yaman ÖZYURT, Dr. Şeref OTELCIOĞLU, Dr. Selmin ÖKESLİ, Dr. Feyza ÜNAL  
S.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

### ÖZET

Çalışmamız, elektif cerrahi girişim tasarlanan 20 kadın, 11 erkek, toplam 31 olguyu kapsamaktadır. ASA I-II sınıflamasına uygun olgular, operasyon öncesi gece P.O. Diazepam ve Antistine; 35-40 dak. önce İ.M. Diazepam ve Atropin ile premedike edildiler. Anestezi induksiyonu 50 mg Pethidin HCl, 0.2 mg/kg Midazolam ve 1 mg/kg Süksinil kolin ile gerçekleştirildi. Olguların 18'inde (Grup I) %50 O<sub>2</sub>, %50 N<sub>2</sub>O ve 7 mg/saat Midazolam infüzyonu ile, 13'ünde (Grup II) %50 O<sub>2</sub>, %50N<sub>2</sub>O ve %1 Halotan ile anestezi idamesi sağlandı. Tüm olgularda kas gevşemesi arzulandığında 0.1 mg/kg Vecuronium bromide kullanıldı.

Olgulardan operasyon öncesi ve sonrasında 6. saatte, 2. gün ve 5. günlerde steril şartlarda uygun bir periferik venden kan alınarak SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz'ın serum seviyeleri ölçüldü. Her iki anestezi uygulananın karaciğer fonksiyonları üzerine olan etkileri değerlendirildi. İki grupta da pre-operatif ve ostoperatif SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

Kendi bulgularımız ve literatür sonuçlarına göre Halotan'ın iyi seçilmiş olgularda rahatlıkla kullanılabileceği, Midazolam'ın ise karaciğer üzerine toksik etkisi bulunmadığından, Halotan kullanımı sakıncalı olgularda infüzyonunun tercih edilebileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Anestetikler, infüzyon, inhalasyon, Halotan, Midazolam, karaciğer fonksiyon testleri

### SUMMARY

#### *The Evaluation of The Effects of Midazolam Infusion and Halothane Anesthesia to Liver Functions*

This study was undertaken in 20 female and 11 male, a total of 31 patients scheduled for elective surgical procedure. Premedication was with diazepam and antistine orally the night before and atropin and diazepam 30 to 45 minutes preoperatively. Anesthesia was induced with Pethidin HCl (50 mg), Midazolam (0.2 mg/kg) and Succinyl coline (1 mg/kg) and maintained using 50% O<sub>2</sub>, 50% N<sub>2</sub>O and Midazolam infusion (7 mg/h) in 18 patients (Group I) and 50%O<sub>2</sub>, 50% N<sub>2</sub>O and 1% Halothane in 13 patients (Group II). In order to produce muscle relaxation, Vecuronium bromide (0.1 mg/kg) was used in all patients. By using steril technique, prepheral venous puncture was performed and blood samples were obtained to determine serum SGOT, SGPT and alkaline phosphatase mlevels preoperatively, 6 hours after operation and on the 2<sup>nd</sup> and 5<sup>th</sup> postoperative days. The effects of anesthesia technique to liver functions were evaluated and there was no significant difference in preoperative and postoperative serum SGOT, SGPT and alkaline phosphatase levels in each group ( $p>0.05$ ).

We concluded that in certain patients Halothane has no hepatotoxic effect and Midazolam infusion is preferable in high risk patients if it is desired to avoid using Halothane.

Key Words: Anaesthetics, infusion, inhalation, Halothane, Midazolam, Liver function tests.

Haberleşme Adresi: Dr. Yaman ÖZYURT, S.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, KONYA

## GİRİŞ

Halotan'ın 1956 yılında klinik kullanıma girmesinden sonra karaciğer üzerine toksik etkileri olabileceğini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (1,2). Karaciğer fonksiyon testleri bozuk hastalardaki toksisitesi kesinlik kazanırken mükerrer kullanımının da toksik olabileceği vurgulanmıştır (3,4,5). Daha sonra kullanıma sunulan Enflurane ve Isofluran'ın da karaciğer üzerine toksik etkilerinin olabileceğinin anlaşılmasından sonra çalışmalar bilhassa I.V. anestetiklerin anestezisi idamesinde infüzyonlarının uygulanması üzerinde yoğunlanmıştır (6,7).

Biz bu çalışmamızda bir benzodiazepin türevi olan Midazolam infüzyonunu hastalarımızda uygulayarak bir inhalasyon anesteziği olan Halotan ile karaciğer fonksiyon testlerinden SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz üzerine olan etkilerini karşılaştırdık.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, elektif cerrahi girişim tasarlanan 20 kadın ve 11 erkek olguyu kapsamaktadır. Hiç birisinde sarılık hikayesi, geçirilmiş bir karaciğer hastalığı, radyoterapi tedavisi, karaciğeri etkileyebilecek ilaç ve alkol kullanımı yoktu. Olgularımızın 4 tanesi ASA II (mild hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, stabil angina pectoris), geri kalanlar ise ASA I sınıflamasına uygun hastalardı. Midazolam infüzyonu uyguladığımız 18 olgu I. Grup ve Halotan uyguladığımız 13 olgumuz ise II. Grup olarak belirlendi. Her iki gruptaki cerrahi girişim ortalama süresi arasında anlamlı bir fark yoktu. Süre ortalamaları Midazolam grubunda 64.7 dakika, Halotan grubunda 69.2 dakika idi. Olgularımız 18-60 yaşlarında olup yaş ortalamaları 39'dur.

Her iki grup olgulara operasyon akşamı P.O. 10 mg Diazepam ve P.O. Antistine; operasyondan 30-45 dakika önce I.M. 10 mg Diazepam ve 1/2 mg Atropin uygulandı. Anestezisi indüksiyonuna I.V. 50 mg Pethidin HCl ile başlandı. 5 dakika sonra I.V. 0.2 mg/kg Midazolam ardından 1 mg/kg Süksinil kolin uygulanarak entübasyon gerçekleştirildi.

I. Grup'ta anestezisi idamesi 4 lt/dk O<sub>2</sub>, 4 lt/dk N<sub>2</sub>O ve 7 mg/saat Midazolam infüzyonu ile; II. Grup'ta ise 4 lt/dk O<sub>2</sub>, 4 lt/dk N<sub>2</sub>O ve %1 Halotan ile anestezisi idamesi sağlandı. İki grupta da kas gevşemesi arzu edildiği girişimlerde 0.1 mg/kg Vecuronium bromide uygulandı.

Araştırmaya alınan tüm olgulardan cerrahi girişim öncesi ve sonrasında 6. saat, 2. gün ve 5. gün SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz değerlerine bakılmak üzere steril şartlarda, uygun periferik bir venden 5'er ml kan alındı ve fakültemiz Biokimya ABD'da çalışıldı. Alınan karaciğer fonksiyon testlerinin sonuç ortalamaları hesaplanarak, kontrol değerlerine göre değişimleri ve önemlilik dereceleri Student-t testine göre değerlendirildi.

## BULGULAR

Gerek Midazolam infüzyonu, gerekse Halotan inhalasyonu uyguladığımız toplam 31 olgunun hiç birinde postoperatif 6. saat, 2. gün ve 5. günlerdeki SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz değerlerinde patolojik bir sonuç elde edilmedi. Kontrol grubu ile karşılaştırılan tüm veriler Student-t testi sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0.05) (Tablo 1).

TABLO-1: Veriler ve verilerin kontrol grubu ile karşılaştırılarak student-t testi sonuçlarına göre değerlendirilmeleri.  $p>0.05$ : İstatistiksel olarak anlamsız

	KONTROL (Preoperatif)	6. saat ( P o s t o p e r a t i f )	2. gün	5. gün
Grup I SGOT				
değer ort. Ü/lit	26.38 1.21	29.05 0.99 t: 1.80 p>0.05	25.38 1.66 t: 0.94 p>0.05	25.72 1.29 t: 0.39 p>0.05
Grup II SGOT				
değer ort. Ü/lit	28.92 1.27	31.38 2.81 t: 1.03 p>0.05	31.69 2.13 t: 1.31 p>0.05	29.38 2.44 t: 0.20 p>0.05
Grup I SPGT				
değer ort. Ü/lit	23.16 2.09	20.61 1.28 t: 1.69 p>0.05	20.03 1.56 t: 1.04 p>0.05	25.33 1.39 t: 1.33 p>0.05
Grup II SPGT				
değer ort. Ü/lit	25.00 3.02	22.38 2.32 t: 1.31 p>0.05	19.30 2.03 t: 2.04 p>0.05	23.00 2.25 t: 0.85 p>0.05
Grup I				
Alkalen fosfataz	213.66 12.57	196.16 11.72 t: 1.55 p>0.05	204.05 14.12 t: 0.78 p>0.05	186.44 15.67 t: 22.03 p>0.05
Grup II				
Alkalen fosfataz	167.00 14.44	168.46 15.19 t: 0.75 p>0.05	177.61 16.63 t: 1.23 p>0.05	181.84 21.76 t: 1.26 p>0.05

## TARTIŞMA

Klinikte droglara bağlı hepatotoksisite, karaciğer enzimlerinin hafif yükselmesinden, sarılığın belirmesine kadar değişen derecelerde görülebilir.

Karaciğerdeki hücre hasarı; hepatotoksik ajanlara, ilacın bilürubin metabolizmasını bozmasına, safra kanalı obstrüksiyonuna, peroperatif hipoksi ve hipertansiyona bağlı olabilir. Direkt hepatosellüler hasar; toksik reaksiyon, hipersensitivite veya genetik faktörlere bağlıdır.

Inhalasyon anestetiklerinin uygulanması sonucu meydana gelen hepatotoksisitenin ortaya konması çok zordur.

Strunin yaptığı araştırmalarda karaciğer kan akımındaki değişiklikler sonunda ortaya çıkan hipoksi ve hiperkapninin anestetiklerin direkt etkilerinden daha fazla hepatotoksik olduğunu savunmaktadır (1).

Bütün anestetikler değişik derecelerde karaciğer kan akımını azaltırlar. Ancak cerrahi işlemler, anestetiklerin direkt etkisinden daha çok karaciğer kan akımındaki düşmeye neden olurlar (8).

Halotan'ın karaciğere olan toksisitesi 1963'ten beri tartışılmaktadır. Ancak kesin bir sonuca ulaşılabilmesi nedeniyle güncelliğini korumaktadır.

Dola ve arkadaşları 24 hastada Halotan ve Enfluran'ın karaciğer enzimleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bulunan SGOT ve SGPT değerlerindeki minimal derecede artış, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (9).

Brohult, 48 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada 34'üne Halotan ve 14'üne Eter anestezisi uygulamıştır. Halotan anestezisi alanların 17'sinin ve Eter anestezisi alanların 8'inde postoperatif serum transaminaz değerlerinin yüksek olduğunu saptamıştır (10).

Wriht' da, üroloji hastalarında Trikloretilen ve Halotan anestezisini karşılaştırmıştır. Halotan grubunda SGOT seviyeleri yüksek bulunmuştur (5).

Serviks kanserli hastalarda yapılan diğer bir çalışmada Halotan uygulanan grupta SGPT seviyesinin, 18 hastadan 4'ünde anlamlı olarak yükseldiği bildirilmektedir (11).

Tür ve arkadaşları, 10 olguya Halotan, diğer 10'una Morfin infüzyonu uygulamışlardır. Halotan grubundaki olgularda postoperatif SGOT, SGPT değerlerinde anlamlı bir yükselme tesbit etmişlerdir (2).

Ancak yapılan çalışmaların bir kısmında da Halotan ile diğer volatil anestetiklerin, karaciğer enzimlerine olan etkilerinde, anlamlı bir fark bulunamamıştır (9,12,13,14).

Allan ve arkadaşları, 71 hasta içeren çalışmalarında Halotan ile Enfluran'ın postoperatif 1., 3., 6., 24. saatlerdeki SGPT ve Alkalen fosfataz değerlerinde istatistiksel bir değişiklik yapmadıklarını bildirmişlerdir (12).

Allen ve Doconing radyoterapi gören 99 serviks kanserli hastada Halotan ile Enfluran'ı mükerrer defa kullanmışlar ve her iki ajanın karaciğer enzim değerlerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Postoperatif SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz değerlerinde her iki grupta da anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir (13).

Halotan, İsofluran, Enfluran'ın tek ajan olarak uygulandığı 10 olguda da, Hussey ve arkadaşları, postoperatif 3., 6., 24. saatlerde ölçülen serum transaminaz ve alkalen fosfataz değerlerinde anlamlı bir değişiklik bulunamamışlardır (15).

Biz de yaptığımız çalışmamızda Halotan grubunda postoperatif 6. saat, 2. gün ve 5. günlerdeki SGOT, SGPT, alkalin fosfataz değerlerinde kontrol değerlerine göre anlamlı bir fark gözlemedik. Bu bulgumuzda, uyguladığımız yüksek oksijen konsantrasyonunun (%50 O<sub>2</sub> - %50 N<sub>2</sub>O), normal değerlerde tutulan arteriyel kan basıncının, Halotan'ın bir kez uygulanmasının ve konsantrasyonunun ancak %1 olmasının etkileri olduğu kanısındayız.

Çalışmamızın esasını teşkil eden Midazolam infüzyonu uyguladığımız Grup I olgularımızda postoperatif 6. saat, 2. ve 5. günlerdeki SGOT, SGPT ve alkalin fosfataz değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlemedik.

Anesteziye Midazolam infüzyonu kullanımı hakkında çok az literatür bilgisine sahibiz. Midazolam'ın en çok yoğun bakım ünitelerinde infüzyon halinde kullanıldığı gözlenmektedir. Karaciğer enzimleri üzerine etkileri hakkındaki bilgiler de yine en çok yoğun bakım ünitelerindeki kullanımına aittir. Ancak Kawar ve arkadaşları 72 küçük jinekolojik müdahalede 30 olguya Disoprol, 30'una Midazolam'ı tek anestetik ajan olarak kullanmışlardır. Diğer 12 olguda ise Pentotal - N<sub>2</sub>O - Halotan anesteziyi uygulamışlardır.

Postoperatif 3-5 ve 13-15. günlerde olgulardan aldıkları kan numunelerinde SGOT, SGPT ve alkalin fosfataz değerlerini incelemişler ve sadece Disoprol grubundaki olgularda 3-5. günlerdeki alkalin fosfataz değerinde artış saptamışlardır. Midazolam ve Halotan grubundaki olgularda, bizim çalışmamızda da bulduğumuz gibi postoperatif SGOT, SGPT ve alkalin fosfataz değerlerinde anlamlı bir fark gözlemedikleridir (16).

Behne ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesinde takip ettikleri multipl travmalı 16 olguya 7.5-15 mg/saat dozunda Midazolam infüzyonu uygulamışlardır. Sağlanan sedasyon yeterli bulunmuş ve plazma kortizol seviyesinde, elektrolit değerlerinde, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (17).

P.Ex, yoğun bakım hastası multipl travmalı 30 olguda sedasyon ve respiratöre uyum temin etmek gayesiyle 0.3 mg/kg bolus ve sonra 0.07 mg/kg/saat infüzyon şeklinde Midazolam uygulamış; olguların hiç birisinin serum transaminaz değerlerinde bir patoloji saptanmamıştır (18).

Dirksen ve arkadaşları aynı amaçla; yoğun bakım ünitesinde takip ettikleri biri status epileptikus, diğer 7'si multipl travmalı 8 olguya önce 5 mg bolus ve sonra 4-14 mg/saat dozunda Midazolam infüzyonu uygulamışlardır. Olguların hiç birinin serum transaminaz değerlerinde bir patoloji tesbit etmediklerini bildirmişlerdir (19).

Sonuç olarak, karaciğer hasarı olmayan olgularda Halotan'ın düşük konsantrasyonlarda, kısa süreli, tekrarlanmadan uygulanması halinde karaciğerde anlamlı bir etki meydana getirmeyeceğine; N<sub>2</sub>O ile birlikte anestezi amacı ile uygulanan Midazolam infüzyonunun karaciğere herhangi bir yan etkisinin olmayacağı ve Halotan'ın kullanımının sakıncalı olduğu durumlarda tercih edilebileceği kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Strunin L. Liver dysfunction after repeated anaesthesia. *Br J Anaesth* 1979; 51: 1097-1099.
2. Tür A, Esener Z, üstün E. Halotan ve morfin anestezilerinin kardiovasküler sisteme ve transaminazlara etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest. ve Rean. Cem. Mecmuası* 1989; 17: 41-45.
3. Klatskin G, Kimberg DV. Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in anaesthetics. *New Eng J Med* 1969; 280: 515-518.
4. Mushin WW, Rosen M, Jones FV. Post-halothane jaundice in relation to previous administrations of halothane. *Br Med J* 1971; 2: 18-22.
5. Wright R, Chislow M. Controlled prospective study of the effect on liver function of multiple exposure to halothane. *Lancet* 1975; 1: 814-820.
6. Dykes MHM, Bunker JP. Hepatotoxicity and anesthetics. *Pharmacol Physicians* 1970; 4: 15-18.
7. Eger EI, Smucker EA, Ferrell LD, et al. Is enflurane hepatotoxic. *Anesth Analg* 1986; 65: 21-25.
8. Gelman SI. Disturbances in hepatic blood flow during anaesthesia and surgery. *Arch Surg* 1976; III: 881-885.
9. Dola S, Thompson Md. Changes in liver enzyme values after halothane and enflurane for surgical anaesthesia. *Southern Medical Journal* 1978;71: 779-783.
10. Brohult J. Liver reaction after halothane and diethyl ether anaesthesia. *Acta Anaesth Scandinav* 1967; II: 201-220.
11. Trowell J, Peto R. Controlled trial of repeated halothane anaesthetics in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radium. *Lancet* 1975; 1: 821-824.
12. Allan LG, Hussey AJ. Hepatic glutathione S-transferase release after halothane anaesthesia open randomised comparison with isoflurane. *Lancet* 1987; 4: 771-775.
13. Allan PJ, Downing JW. A prospective study of hepatocellular function after repeated exposures to halothane or enflurane in women undergoing radium therapy for cervical cancer. *Br J Anaesth* 1977; 49: 1035-1039.
14. McEvan J. Liver function test following anaesthesia. *Br J Anaesth* 1976; 48: 1065-1070.
15. Hussey AJ, Alldridge LM, Paul D. Plasma glutathione S-transferase concentration as a measure of hepatocellular integrity following a single general anaesthetic with halothane, enflurane or isoflurane. *Br J Anaesth* 1988; 60: 130-135.
16. Kavar P, Briggs LP, Bahar M, et al. Liver enzyme studies with disoprofol (ICI 35,868) and Midazolam. *Anaesthesia* 1982; 37: 305-308.
17. Behne M, Asskali F, Steur A. Midazolam-Daureinfusion zur Sedierung von Beatmungspatienten. *Der Anaesthesist* 1987; 36: 228-232.
18. P Ex. Use of Midazolam infusion as sedative in a multi-disciplinary intensive care unit. *Suppl Acta Anaesth* 1987; 38: 5-8.
19. Diurksen MSC. Clinical pharmacokinetics of long-term infusion of Midazolam in critically ill patients Preliminary results. *Anaesth Intens Care* 1987; 15: 440-444.