

MALPRAKTİS İDDİASI OLAN OLGULARDA ÖZEL BAŞVURUYA DAYALI BİLİRKİŞİLİK VE UYGULAMADA KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR “OLGU SUNUMU”

EXPERTISE UPON PRIVATE REQUEST IN CASES CLAIMING MALPRACTICE & DIFFICULTIES ENCOUNTERED IN INTRODUCTION “CASE REPORT”

Dr. İmdat ELMAS, Dr. M. Şevki SÖZEN, Dr. Eren KARPUZOĞLU, Dr. Şebnem KORUR FİNCANCI

SUMMARY: A private request for expertise before application to official institutions and during any stage of juridical investigation, is a fact seen in malpractice cases. Although expertise reports prepared upon private applications haven't been foreseen to be taken into account in trials, judges are legally authorised to make a decision upon whether to take them into consideration. However, such reports have at least a significance to guide in evaluation of the status and the loss of the victim as well as to pave to a legal process. The most crucial problem in these phenomena is that the medical documents presented are often insufficient and it is sometimes difficult to reach the hospital files. The case presented belongs to a patient admitted to Istanbul Medical Faculty, Forensic Medicine Department upon private request with the claim of malpractice. This patient surgical-operated twice with 12 days interval went into coma for 18 days and was diagnosed with "Grade 3 hepatic ansephalopathy". The patient suffering from liver insufficiency was applied a liver transplantation in abroad. In pathological assesment of the liver pieces from the patient, hepatitis consistent with "halothane" was diagnosed. Expert approaches to the events with the claim of malpractice were examined and discussed in several aspects because of the phenomenon with negative viral hepatitis markers, clinical and biochemical findings of which and histopathological features of the liver are both consistent with "toxic hepatitis".

Key Words: Malpractice, halothane, toxic hepatitis

Mahkemeler, resmi kurum veya meslek odalarının başlattığı soruşturmalarda, sıklıkla bilirkişi görüşüne başvurulur. Bu soruşturmalarda bilirkişinin belirlenmesinde uygulanan kural ve yöntemler, ilgili yasa ve yönetmeliklerle ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Ayrıca kişiler veya avukatları, başlatmayı düşündükleri veya devam etmekte olan bir adli süreç ile ilgili olarak, bazen de sadece bilgilenmek amacıyla bilirkişi görüşüne başvurabilirler. Malpraktis şüphesi veya iddiası olan olgularda da, özel başvuruya bilirkişi görüşü istenebilmektedir. Bu olgularda, bilirkişinin doğru bir kanaate ulaşabilmesi ancak, olayla ilgili tüm tıbbi kayıt ve belgelerin temin edilmesi, ihtiyaç duyulduğunda ilgili uzmanlık alanlarından görüş istenmesi, taraf ve tanık ifadelerinin alınabilmesi ile mümkündür.

Bu çalışmada, kısa aralıklarla iki kez cerrahi operasyon geçiren ve bu girişimler esnasında halotan anestezisi

kullanıldığı için karaciğer yetmezlik tablosuna girdiği iddia edilen bir olgu sunulmaktadır.

İlaç kullanımına bağlı olumsuz yanıtlar, üç grup altında değerlendirilebilir. Birincisi, kanser tedavisinde olduğu gibi çoğu kez ilacın tedavi edici dozunda ortaya çıkan yan etkilerdir. Hekim, amaçlanan farmakolojik etkinin aşırı olacağını önceden bilir, hastasının rızasıyla bu yan etkileri göz önüne alarak tedavisini uygular. İkincisi, ilacın aşırı dozda veya zıt etkileşimli ilaçların birlikte kullanılmasına bağlı olumsuz reaksiyonlardır. Burada hekimin bilgisizliği veya dikkatsizliği rol oynar. Üçüncü grup ise, önceden tahmin edilemeyen ve ilacın birincil aktivitesine bağlı olmayan, konağın kendi özel durumu sonucu gelişen reaksiyonlardır. Bu gruptaki ilaçlar, immunolojik veya beklenmeyen bir sitotoksositeye bağlı olarak idiosenkratik reaksiyon gösterirler. Halotan anestezisinin karaciğerde oluşturduğu ciddi yan etkiler, bu son grup içinde değerlendirilebilir. Olumsuz reaksiyonların sıklıkla tekrarlayan uygulamalarda ortaya çıkması aşırı duyarlılığın sorumlu olduğu tezini desteklemektedir (1). 1966 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde, 850 000 anestezi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Adli Tıp A.B.D.
Yazışma Adresi: Dr. İmdat ELMAS
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Adli Tıp A.B.D.
34390 Çapa - İSTANBUL

uygulanmış cerrahi olgusu değerlendirilerek yapılan bir çalışmada, karaciğer yetmezliğinden ölen 9 olgudan 7'sinde halotan anestezisi uygulandığı belirlenmiştir. Bu çalışma sonuçları, halotanın bir hepatotoksin olarak tanımlanması için yeterli görülmemiştir. Halotan anestezisi ile hepatotoksitenin birlikte görülme sıklığının, farklı araştırmalara göre 1/2500 ile 1/35 000 arasında değiştiği bilinmektedir (2, 3). İngiltere'de 1978-85 tarihlerini kapsayan bir çalışmada da, izah edilemeyen ciddi karaciğer yetmezliği olan 62 olgunun %66'sında tekrarlayan halotan kullanımı belirlenmiştir (4). Aşırı duyarlılık sonucu hepatotoksititeye neden olan etkenler arasında fenitoin, klorpromazin, sulfonamidler ve halotan sayılabilir (5).

Bu olgu nedeniyle, halotan anestezisinin neden olduğu ağır hepatotoksitite ve mekanizması ile malpraktis şüphe veya iddiası olan olgularda özel başvuruya dayalı bilirkişilik uygulamaları sırasında karşılaşılan zorluklar ve çözüm yolları, hazırlanan bilirkişi raporlarının önem ve kullanılabilirliği tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Hikayesi; 1969 doğumlu evli kadın hasta, 11 Kasım 1998 tarihinde Özel A Hastanesinde, sağ paraovarian kist ve apendektomi operasyonu uygulanmış ve üç gün sonra taburcu edilmiştir. Hasta, bu operasyondan 9 gün sonra sol alt karında ağrı ve yüksek ateş şikayeti ile Özel B Hastanesine başvurmuş ve kendisine pelviperitonit ön tanısı ile laparotomi önerilmiştir. Bu öneriyi kabul etmeyen hasta, 23 Kasım 1998 tarihinde tekrar Özel A Hastanesine başvurmuş ve ilk operasyonu yapan doktor tarafından ikinci operasyon uygulanmıştır. Bu operasyondan sonra uykusuzluk, iştahsızlık ve kusma şikayetleri daha da artan ve karaciğer enzimleri hızla yükselen hasta; "toksik hepatit, fulminant yetmezliğe gidiş, 10 gün ara ile anestezi alma öyküsü, akut karaciğer yetmezliği şüphesi" yazılı sevk kağıtları ile 26 Kasım 1998 tarihinde Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Ünitesine sevk edilmiştir. Ancak, genel durumu hızla kötüleşen ajitasyon, sarılık ve flapping tremor, bulguları ile üçüncü gün koma tablosuna giren hastaya, "Grade 3 hepatik ensefalopati" tanısı konmuştur. Olgu, 30 Kasım 1998 tarihinde, yurt dışındaki bir hastaneye sevk edilmiş ve 2 Aralık 1998 tarihinde karaciğer nakli uygulanmıştır. Çıkarılan karaciğere ait piyeslerin patolojik değerlendirilmesinde; "halotan ile uyumlu hepatit" tanısı konmuştur.

Laboratuvar sonuçları:

Birinci operasyon ile çıkarılan materyelin patolojik değerlendirmesinde; paraovarian kist, kronik oblitere apandisit teşhisi,

Özel B Hastanesinde 20-23 Kasım 1998 tarihinde yapılan tetkiklerde; hemogram ve idrar sonuçları normal, Amilaz 21 u/l, SGOT 95 u/l, SGPT 73 u/l, üre 25 mg/dl, kreatinin 0.9 mg/dl.

Özel A Hastanesinde ikinci operasyondan sonra, 24-26 Kasım 1998 tarihinde yapılan tetkiklerde; formül lökosit ve

eritrosit morfolojisi normal, trombosit yeterli ve kümeli, sedimentasyon normal, viral hepatitin serolojik markırları (HbsAg, anti-Hbs, anti-HBc IgG, anti-HBc IgM) negatif, protrombin zamanı: 25 sn. kan şekeri 126 mg/dl, üre 23 mg/dl, kreatinin 0.6 mg/dl, albumin 2.6 g/dl, total bilirubin 3.8 mg/dl, direkt bilirubin 2.6 mg/dl, SGOT 4200 u/l, SGPT 3200 u/l, GGT 190 u/l, batin ultrasonografik değerlendirmede akut kolesistit dışında diğer organlar normal bulunmuştur.

Tıp Fakültesi Hastanesinde, 26-30 Kasım 1998 tarihinde yapılan tetkiklerde; Hb 15 g/dl, Htc 45, lökosit 13 600- 26 600 /mm³, trombosit 239 000 /mm³, sedimentasyon 11 mm/saat, SGOT 5155- 3655-2155 u/l, SGPT 3660- 3915- 3675 u/l, alkalin fosfataz 618 IU/l, total bilirubin 6.6 mg/dl, direkt bilirubin 5.7 mg/dl, total protein 5.6 g/dl, albumin 3.3 g/dl, açlık kan şekeri 199 mg/dl, BUN 25 mg/dl, kreatinin 0.86 mg/dl, Na 133 mmol/l, K 3.8 mmol/l, amilaz 51WU, HbsAg (-), Anti-HAV total (+), Anti-HAV IgM(-), Anti-HCV 89, Anti-HIV (-), seruloplazmin 48 mg/dl, demir 197 ug/dl, total demir bağlama kapasitesi 207 ug/dl, amonyak 79 ug/ml bulunmuştur. Batin sıvısı: lökosit 100/ mm³, albumin 1.16 g/dl, glikoz 83 mg/dl, LDH 448 U/L, AFP 3.4 ng/dl, transferin 200 mg/dl bulunmuş, ultrasonografide; Karaciğerin kot kavisini 3-4 cm geçtiği, eko yapısı normal, pankreas normal, dalağın olduğu 135mm, karında asit ve sağ plevral efüzyon bulunduğu belirlenmiştir.

Çıkarılan karaciğerin yurtdışında yapılan patolojik değerlendirmesinde; karaciğer ağırlığı 998 g, boyutları 18X3X6.5 cm, kesitler solgun ve homojen görünümde, histolojik tetkikte karaciğer parankimi normal strüktürde, portal alanlar iyi sınırlı ve fibrotik olmayan görünümde, orta ve ileri dansitede enflamatuar bir infiltrat ile kaplı ve geniş bir lenfosit ve plazmosit dominansı izlendiği, bunlara seyrek sayıda eozinofil karakterli polinükleer hücreler eşlik ettiği, iyi differansiye interlobüler kanallar izlendiği, portal dallanmanın genelde normal gözüktüğü, lobüller içerisinde geniş nekroz alanları ve pan-lobüler kollapslar mevcut olduğu, bu alanlarda yaygın lenfositler ve plazmositer enflamatuar elemanların izlendiği ve çok sayıda pigment makrofajlar eşlik ettiği, mid ve mediolobuler iyi korunmuş hepatositlerden oluşan bazı lobüler odaklar görüldüğü belirtilmektedir. Sonuç olarak; ileri akut hepatit, yaygın pan-lobüler nekroz belirlenmiş olup, bulgular "halotan hepatiti" ile uyumlu bulunmuştur.

Bilirkişiye yöneltilen soru: Hastanın geçirmiş olduğu tüm Tıbbi girişimler ve uygulamalar göz önüne alınırsa, olayda herhangi bir hekim hatası ya da ihmalinin olup olmadığı, özellikle her iki operasyonda uygulandığı iddia edilen halotan anestezisinin, hastanın karaciğer transplantasyonu ile sonuçlanan karaciğer yetmezliğine girmesinde etkili olup olmadığıdır.

Bilirkişi tarafından istenen konsültasyonlar:

İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroentero-hepatoloji Bilim Dalı'nın üç öğretim üyesi imzalı 27 Ocak 2000 tarihli

konsültasyon raporunda; Serolojik göstergelerin negatif kalması ve hastanın viral hepatit açısından herhangi bir risk faktörünün belirtilmemesi, iki hafta ara ile iki kez anestezi alması, klinik ve biyokimik bulguların ve çıkarılan karaciğerin histolojik özelliklerinin toksik hepatit ile uyumlu olması, idiosenkreatik tipte (aşırı duyarlık reaksiyonu sonucu gelişen) bir toksisitenin söz konusu olabileceğini düşündürdüğü, halotan veya benzeri genel anestetik maddelerin bu tip bir tabloda sorumlu bulunabileceğinin bilindiği, kullanılan anestetik maddeler ve toksik etkileri konusunda anestezi uzmanlarının da fikrinin alınması gerektiği kanaatine varıldığı belirtilmiştir.

İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın üç öğretim üyesi imzalı 17 Şubat 2000 tarihli konsültasyon raporunda; ajanlara bağlı hepatotoksisitenin klinikte karaciğer enzimlerinde minimal artıştan sarılığa kadar değişen bir tablo oluşturabileceği, inhalasyon ajanlarına bağlı hepatotoksisitenin en sık nedenin direkt hepatosellüler hasar olduğu, kronik karaciğer hastalığı, septisemi, gebelik ve karaciğere toksik ilaçların kullanımında da karaciğerde hepatotoksisiteyi presipite eden faktörlerin başında geldiği, perioperatif dönemde gelişen hipoksi, hipotansiyon ve hiperkarbinin de tek başına karaciğer kan akımını azaltarak hepatotoksisiteye yol açabileceği gibi, ajanların karaciğere olan toksik etkilerini arttırabileceği, inhalasyon ajanları arasında hepatotoksisite açısından en fazla gündeme gelen maddenin halotan olduğu, halotan ile karaciğer toksisite mekanizmasının halen kesin olarak gösterilemediği, varsayılan mekanizmalar arasında immunolojik reaksiyon ve halotanın metabolizma ürünlerinin sayılabileceği, hipoksik şartlarda halotanın redüktif metabolizması sırasında ortaya çıkan bir serbest radikal karaciğer proteinleri ve fosfolipidler ile kovalent bağlar oluşturarak karaciğer hasarına neden olduğunun düşünüldüğü, bu teoride karaciğer hasarının hipoksinin düzeyi ve oluş an serbest radikal miktarı ile doğru orantılı olduğu, halotan ile hepatotoksisitenin sentrilobüler nekroz şeklinde ortaya çıktığı, klinik tablonun ise ajana maruz kaldıktan 1-16 gün sonra gelişebildiği, genel olarak ateş, sarılık ve transaminaz düzeylerinde artış ile kendini gösterdiği, olayın subklinik seyredebileceği gibi karaciğer komasına da sebep olabileceği, halotana kısa aralıklarla sık maruz kalanlarda, kadınlarda, şişmanlarda ve enzim indüksiyonu yapan ajanları kullananlarda halotan hepatotoksisitesinin daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Yukarıda bahsedilen veriler ışığında hastanın durumu ile halotan hepatotoksisitesi arasında bir bağlantı olup olmadığının belirlenebilmesi için uygulanan anestezi yöntemi ve anestezi sırasında gelişen olayların izlenebildiği anestezi fişlerinin incelenmesinin gerektiği, ancak bu şekilde anestezinin hastaya yükleyebileceği riskler ve allerjinin bu olgudaki rolü konusunda yorum yapılabileceği belirtilmiştir.

İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nın iki

öğretim üyesi imzalı 3 Şubat 2000 tarihli konsültasyon raporunda; hastanın yapılan karaciğer transplantasyonu nedeni ile çıkarılan karaciğere ait ilişikteki patolojik incelemede bildirilen morfolojik bulguların değerlendirildiği, makroskopik bulgularda karaciğerin küçük, yumuşak ve esmer renkte olduğu, mikroskopik bulgularda diffüze yakın parenkim (hepatosit) nekrozu görüldüğü ve çatinın bozulmadığı göz önüne alındığında, karaciğerde akut nekrotizan (fulminant) hepatit olduğunun anlaşıldığı, fulminan hepatitte virüslere bağlı morfolojik bulguların yetersiz ve tanıya götürücü olmadığı, ayrıca viral markırlarının negatif olması sebebiyle vakada virüse bağlı hepatit tanısından uzaklaşıldığı, morfolojik görünümün ilaçlara veya toksinlere bağlı hepatiti düşündürdüğü, gelişen klinik tabloda dikkate alındığında sonucun ön planda anestetik bir ilaç olan "halotan"a bağlı olduğu görüşüne katıldıkları belirtilmektedir.

Anabilim Dalımız tarafından verilen sonuç:

Kişinin maruz kaldığı durumun anestezi veya uygulanan tedavi ile ilişkili olabileceği, ancak şahsın her iki cerrahi girişimi ve anestezi uygulamalarına ait tüm bilgi ve belgeleri ile yurt dışındaki hastanede bulunan karaciğer dokularını değerlendiren patoloji preparatlarının ve ayrıca ilk ameliyatından önceki sağlık durumunu gösterir tüm evraklarının temin edilmesi durumunda, kesin bir sonuca varmanın mümkün olacağı kanaatine varılmıştır.

TARTIŞMA

Halotanın kardiovasküler sistem ve solunum sistemleri üzerine depresan etkisi olduğu bilinmektedir. Bradikardi ve hipotansiyon yüksek doz halotan alımına bağlı bulgulardır. Ayrıca, halotan renal yetmezliğe neden olabilmektedir. Karaciğer üzerindeki istenmeyen etkileri nedeniyle, son zamanlarda kullanımı sınırlandırılmıştır. Halotanın hepatotoksisiteye yol açan en sık nedeni, ilacın bir metaboliti ile hücre protein veya DNA'sı arasında kovalent bağların oluşmasıdır (6). Aerobik koşullarda halotanın, sitokrom P 450 izozimlerinin katalize edici etkisi altında, trifloroasetik asit, bromid ve karaciğer proteinlerini asetatlandıran reaktif araçlara yıkıldığı ve bu araçların oluşturduğu yeni protein antijenlerinin ise ciddi karaciğer parankim nekrozuna yol açan immun reaksiyonu başlattığı ileri sürülmektedir (7, 8, 9, 10). Bu, doza bağlı olmayan bir cevaptır. Ayrıca, mikroskopik yağlanma ve lipid peroksidasyonunda azalma da mekanizmada etkili olmaktadır (11). Buna yüksek doz kullanılan ilacın direkt etkisi veya metabolize olmaları için gerekli olan enzimlerdeki genetik değişikliklerin yol açabileceği belirtilmektedir (12). Yapılar arasında kovalent bağın veya lipid peroksidasyonunun hücre ölümüne nasıl sebep olduğu tam olarak bilinmemektedir (13). Hepatotoksisitenin iki tipi tanımlanmıştır. Birincisi, karaciğer enzim değerlerinde ki yükselme ile birlikte, karaciğer fonksiyonlarında hafif bozulmayı içermektedir. Bu tip reaksiyonda halotanın tekrar alınması durumunda

karaciğer hasarının oluşması şart değildir. Hepatotoksisitenin ikinci tipi ise nadir görülür ve ağır karaciğer parankim nekrozunu içerir. Bu tür hepatotoksisiteye halotanın tekrarlayan kullanımı yol açabilir (14, 15). Prodrom döneminde görülen ateş ve sarılık ile karaciğer enzimlerinde görülen hızlı yükselme önemli bulgulardandır. Histopatolojik tetkikte ise, orta ile yaygın derece arasında değişen karaciğer parankim nekrozu görülür (16).

İngiltere'de 1978-1985 yılları arasında, rapor edilen 84 hepatotoksisite olgusundan sonra, İlaç Güvenliği Komitesi, halotan kullanılmadan önce aşağıdaki hususlara dikkat edilmesini tavsiye etmiştir:

Kişinin anestezi öyküsünde, daha önce halotana maruz kalıp kalmadığı veya daha önce halotana karşı reaksiyonları olup olmadığının dikkatli bir şekilde araştırılması,

Halotanın 3 aylık süre içinde tekrar uygulanmasından kaçınılması, ancak bir görüşe göre, bu sürenin hepatotoksisiteyi önlemek için yeterli olamayabileceği, Bir hastada halotan uygulamasını izleyen ve sebebi izah edilemeyen sarılık veya ateş hikayesinin olması durumunda, halotanın gelecekteki kullanımının kontrendikasyon oluşturduğu (3),

Ayrıca bazı araştırmacılar, halotan ile enfluran ve isofluran arasında çapraz duyarlık olabileceğini, tekrarlayan anestezi uygulamaları için ilaç seçiminde bunun göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır (17).

Sunulan olgunun, klinik seyri, biyokimyasal ve histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde, hastayı karaciğer transplantasyonuna kadar götüren sürecin ve sonuçlarının maruz kaldığı anestezi veya uygulanan tedaviyle ilişkili olabileceği, ancak kesin bir sonuca ulaşabilmek için her iki cerrahi operasyona ve anesteziye ilişkin eksik bilgi ve belgelerin temin edilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır. Bu tip olgularda, bilirkişilerin karşılaştığı en önemli sorunlardan biri, delil niteliği taşıyan tıbbi kayıt ve belgelerin yetersiz olmasıdır. Ayrıca soruşturmanın gecikmesi, olayla ilgili kişilere ulaşmayı zorlaştırmakta ve verilen ifadelerin güvenilirliğini azaltmaktadır. Sunulan olguda olduğu gibi, özel başvuruya dayalı bilirkişilik uygulamalarında, yukarıdaki olumsuzluklara ilave olarak, soruşturmacının tıbbi belgelere ulaşma ve konuyla ilgili kişilerin ifadelerine başvurma yaptırımlarının yetersiz olması önemli bir engel oluşturmaktadır. Bu durumda bilirkişi, şahsın veya avukatının toplayabildikleri deliller doğrultusunda görüş oluşturmak zorunda kalmaktadır. Kuşkusuz bu koşullarda oluşturulan görüş, mahkemeler tarafından yeterli görülmebilir, ancak hasta ve yakınları için çok karmaşık olan tıbbi ayrıntıların daha kolay anlaşılır bir şekilde dönüştürülmesine olanak sağlar. Bu durumda hasta veya yakınları, hukuki bir girişimi başlatıp başlatmama konusunda daha bilgili ve kararlı olurlar. Böylece, bilirkişi görüşü başlayacak hukuki işlemler için, önemli bir dayanak noktası oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Craig CR, Stitzel RE (eds): *Modern Pharmacology 3 rd ed.*, USA, 1990, pp 414-6
- 2- Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology. 5 th ed.* A Publishing Division of Prentice Hall, USA, 1992, p 358
- 3- Reynolds EF, Parfitt K, Parsons AV, Sweetman SC (eds): *Martindale The Extra Pharmacopoeia. 31 st ed.*, London, 1996, pp 1256-7
- 4- Rang HP, Dale MM: *Pharmacology. 2 nd ed.* ELBS with Churchill Livingstone, London, 1993, p 619
- 5- LiVolsi VI, Merino MJ, Brooks JSJ, Saul SH, et al (çev. Ed. Çevikbaş U): *Pathology. 2 nd ed.*, Hürefe Matbaası., 1992, pp 249-51
- 6- Pumford NR, Halmes NC, Hinson JA: *Covelent binding of xenobiotics to specific proteins in the liver. Drug Metab Rev. 29(1-2):39-57, 1997*
- 7- Spracklin DK, Thummel KE, Kharasch ED: *Human reductive halothane metabolism in vitro is catalyzed by cytochrome P450 2A6 and 3A4. Drug Metab Dispos. 24(9): 976-83, 1996*
- 8- Spracklin DK, Hankins DC, Fisher JM, Thummel KE, et al: *Cytochrome P450 2E1 is the principal catalyst of human oxidative halothane metabolism in vitro. J Pharmacol Eexp Ther. 281(1):400-11, 1997*
- 9- Eliason E, Gardner I, Hume SH, Waziers I, et al: *Interindividual variability in P 450 dependent generation of neoantigens in halothane hepatitis. Chem Biol Interact. 116(1-2) 123-41, 1998*
- 10- Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger EI, et al: *Biotransformation of Halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to tryfluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. Anesth Analg. 84(1):173-8, 1997*
- 11- Puig NR, Amerio N, Piaggio E, Barragan J, et al: *Effects of halothane reexposure in female mice and their offspring. Reprod Toxicol. 13(5):361-7, 1999*
- 12- Larrey D, Pageaux GP: *Genetic predisposition to drug induced hepatotoxicity. J Hepatol. 2:12-21, 1997*
- 13- Jameson JL, Collind FS (eds): *Principles of Molecular Medicine*, Humana Press Inc. Totowa, New Jersey, 1998, pp 371-4
- 14- Elena G, Puig NR, Bay ML, Urizar L, et al: *Inhalatory anesthetic (halothane) associated changes in the immune response in mice. Int J Immunopharmacol. 19(11-12):699 - 707, 1997*
- 15- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: *Basic Pathology, 6 th ed.*, W.B.Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1997, pp 533-5
- 16- Cotran RS, Kumar V, Stanley LR, Schoen FJ: *Robbins Pathologic Basis of Disease. 5 th ed.* W.B.Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1994, pp 384-5
- 17- Hasan F: *Isoflurane hepatotoxicity in patient with previous history of halothane induced hepatitis. Hepatogastroenterology. 45(20): 518-221, 1998*