Phenobarbital 전처치 환쥐에서 폐포 저산소증이 간조직에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 마취과학고실

김 종 성 · 김 종 수 · 김 광 우

= Abstract =

The Effect of Alveolar Hypoxia on Hepatic Tissue in Phenobarbital-pretreated Rats

Chong Sung Kim, M.D. Chong Soo Kim M.D. and Kwang Woo Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

The experimental model of the rats pretreated with phenobarbital under hypoxic condition was used to study for the effect of halothane on liver. Authors studied the effect of phenobarbital pretreatment and/or hypoxic condition per se on liver using above experimental model. 40 wister rat was divided into four groups; control group(normal condition), phenobarbital group(phenobarbital pretreatment), hypoxia group(under hypoxic condition), phenobarbital+hypoxia group(phenobarbital pretreatment and under hypoxic condition). After above preparation the experimental rats had laparotomy and thoracotomy. Blood sample for SGOT and SGPT was obtained from right ventricle and right upper lobe of liver was resected for pathologic examination. There was no statistically significant difference of SGOT and SGPT among groups. The microscopic change of liver of phenobarbital group was not significant comparing with that of control group. But the microscopic finding of hypoxia group showed ballooning change in centrilobular area and that of phenobarbital+hypoxia group showed ballooning change in periportal area as well as centrilobular area. So the conclusion is that hypoxia per se can produce liver damage and that damage can be more diffuse if phenobarbital was pretreated.

Key Words: Phenobarbital pretreatment, Hypoxia, Liver damage

서 론

흡입마취제를 투여한후 황달과 간조직 괴사의 보고는 이미 1900년도 초에 있었으며 마취 초창기에 사용

되던 chloroform은 간독성으로 인하여 1912년 미국 의사회에서 사용을 금지하였다¹⁾.

Halothane은 1952년 Suckling에 의하여 합성된 후 1956년부터 임상에 사용되었다. Halothane흡입 마취 후 원인을 알수 없는 간염의 보고는 1958년에 처음 있었으며 그후 이와 비슷한 증세를 보고하는 경우가 증가하였다. 따라서 National Halothane Study²⁾에서 1959년부터 1962년까지 halothane으

* 본 논문은 1991년도 서울대학교 병원 임상연구비의 보조로 이루어졌음.

로 마취한 856, 515명을 조사하였으나 확실한 결론은 내리지 못하고, halothane 투여후 halothane과 수술후 치명적인 간조직 괴사는 상관이 없다고 말할수 없다고 결론을 내렸다. 그후로도 동물실험과 임상조사를 통하여 halothane흡입 마취와 간기능 이상과의 관계는 지속적으로 연구되어 왔다.

초기의 동물실험으로는 개, 원숭이, 쥐에서 이루어졌으나 halothane마취는 diethyl ether와 비교하여 간조직 괴사의 증거를 찾아내지 못하였다³⁾. Strenger 등⁴⁾과 Hughes 등⁵⁾이 처음으로 간조직의 손상을 보고하였으나 전자들은 halothane을 복강내 투여하였기 때문에 간조직으로 가는 혈액 속의 halothane농도가 대단히 높았으며 후자의 경우는 guinea pig에게 높은 농도의 halothane을 투여하였기때문에 심한 저혈압이 동반된 실험 model들이었다.

Halothane투여후 간조직의 변화는 사람과 쥐에서 비슷하다는 보고⁶⁾가 있는 이후 약물을 먼저 투여하여 효소 유도(enzyme induction)를 시킨 후 halothane을 투여하여 간조직의 변화를 관찰하였다. Sipes 등⁷⁾은 polychlorinated biphenyl(PCB)를 전처치한 쥐에서 halothane마취 후에 간의 morphologic change를 보고하였다. 그러나 PCB자체로도 간조직에 변화를 일으킬수 있다고하여 좋은 실험 model이 못되었으나 phenobarbital로 전처치를 하고 저산소의 조건하에서 halothane을 투여하여 간조직의 변화를 보고하였다⁸⁾. 이 보고 이후에 이 실험 model을 이용하여 halothane 마취 후의 간조직 손상의 원인으로 phenobarbital에 의한 효소 유도, 이들 효소로 인한 halothane대사의 증가, 저산소증으로 인하여 간조직의 변화 등이라는 보고⁹⁾가 계속되었다.

그러나 이 실험 model에서도 문제가 제기되었는데 이 model에서도 간조직의 손상의 재현이 항상 나타나지 않았으며 일어나는 빈도도 쥐의 공급처에 따라 달리 나타났다¹⁰⁾. 또한 대사가 거의 이루어 지지 않고 더우기 reductive metabolism이 없는 enflurane이나 isoflurane를 상기 model에 사용하여도 간조직의 변화가 나타났으며¹¹⁾ 정맥 마취제를 호소가 유도된 쥐에게 투여해도 halothane 투여후의 간 손상과 구별을 할수 없는 간 손상이 나타난다고 보고하고 있다¹²⁾. 즉 phenobarbital로 전처치되고 저산소와 함께 halothane을 투여하는 경우 phenobarbital이나

저산소 자체가 간조직에 변화를 일으킬수 있다는 것이다¹³⁾.

저자는 본 실험을 통하여 phenobarbital 전처치와 저산소 환경이 간조직에 어떤 영향을 미치는가를 관찰하고 이 실험 model을 사용하여 halothane 뿐 아니라 여러가지 흡입마취제가 간조직에 미치는 영향을 연구하는데 기초로 활용하기 위하여 실험에 임하였다.

연구 재료 및 방법

체중 150~250 g사이의 흰쥐(wister rat) 40마리를 대상으로하여 한 군에 10마리씩 4군으로 나누어 실험을 하였다.

제 1 군은 대조군(control group)으로 24시간 금식시키면서 정상 물만 먹이고 plexiglass chamber에 옮겨 분당 10 L의 medical air를 공급하면서 3시간 동안 방치한후 24시간은 정상 먹이와 정상물을 먹도록 하고 개복 및 개흉을 하였다. 제 2 군(phenobarbital group)은 정상 먹이와 phenobarbital을 섞은 물(phenobarbital 1 mg/ml of water)을 4일간 먹도록 한다음 24시간 금식을 시키면서 정상 물만을 투여한후 plexiglass chamber에 옮겨 분당 10 L의 medical air를 공급하면서 3시간 동안 방치후 24시간은 정상 먹이와 정상 물을 먹인후 개복 및 개흉을 하였다. 제 3 군(hypoxia group)은 24시간 금식시키면서 정상 물을 먹이고 plexiglass chamber에 옮겨 10% 산소와 90% 질소를 분당 10 L로 공급하면서 3시간동안 방치한후 24시간은 정상 먹이와 물을 먹도록 하고 개복 및 개흉을 하였다. 제 4 군(phenobarbital+hypoxia, P+H group)은 정상먹이와 phenobarbital을 섞은 물을 4일간 먹도록 한 다음 24시간 금식을 시키면서 정상 물만 투여한후 plexiglass chamber에 옮겨 10%산소와 90%질소를 분당 10 L로 공급하면서 3시간 동안 방치한후 24시간 정상 먹이와 정상 물을 투여한후 개복 및 개흉을 하였다.

plexiglass chamber는 충분한 크기(600×400×300 mm)로 공기의 주입구와 나팔 구멍이 있는 특별히 제작된 상자로서 상자안에 온도계 및 습도계를 넣어 온도는 23~26°C, 습도는 50~60%을 유지시켰고 chamber내로 공급하는 공기의 산소 농도는 OM831 (Dameca, Copenhagen, Denmark) 산소 분석기로

조절하였다.

실험 대상이 된 모든 쥐는 각군마다 준비가 끝나는 대로 5% phentobarbital 15 mg을 복강내 주사하여 마취를 한 다음 개복 및 개흉을 하여 위심실에서 효소법에 의한 serum glutamic-oxaloacetic transaminase(SGOT) 및 serum glutamic pyruvic transaminase(SGPT)측정을 위한 혈액을 채취하였고 위상엽의 병리 조직으로도 전체간을 대표할 수 있다는 Jee등⁹⁾의 보고에 따라 간의 위상엽을 절제하여 10% formalin용액에 고정하여 병리 조직 검사를 하였다.

병리조직학적 검사는 100배의 배율을 사용하여 10개의 microscopic field를 검사하였다. 현미경 소견을 정량적으로 분석하기 위하여 다음과 같은 scale을 사용하여 조직학적 점수를 부여하였다.

0; 정상,

1; ballooning change가 중심정맥 주변(zone 3)에 국한되어 나타나는 경우.

2; ballooning change가 중심정맥 주변으로 부터 문맥 쪽(zone 3 and 4)으로 넓어진 경우

3; ballooning change가 대부분의 영역(zone 3, 2, and 1)을 침범한 경우

모든 실험치는 평균±표준오차로 표시하였고 Tu-key test를 시행하여 $p < 0.05$ 를 통계적 유의한 것으로 하였다.

연구 성적

각군의 SGOT 치(I.U./L)는 대조군은 136.2 ± 11.7 , phenobarbital군은 131.6 ± 16.9 , hypoxia군은 117.7 ± 7.5 , phenobarbital + hypoxia 군은

Table 1. SGOT and SGPT Values(mean±S.E.)

Group	SGOT	SGPT
1	136.2 ± 11.7	68.0 ± 12.8
2	117.7 ± 7.5	68.8 ± 14.4
3	131.6 ± 16.9	75.0 ± 22.6
4	174.6 ± 16.9	72.4 ± 16.1

Group 1: control group

Group 2: hypoxia group

Group 3: phenobarbital group

Group 4: phenobarbital+hypoxia group

Fig. 1. Hepatic cell cords are arranged radially around the central vein. The hepatocytic cytoplasm is eosinophilic and granular.(100×4)

Fig. 2. The liver histology is essentially identical to the control animal.(100×4)

Fig. 3. Ballooning change is noted around the centrilobular area. The hepatocyte cytoplasm is increased to obscure the sinusoidal structure. However, periportal area shows intact hepatocytes.(100×4)

Fig. 4. Ballooning change is seen in all of the including centrilobular and periportal area. The hepatocyte cytoplasm is pale and vacuolated and sinusoids are totally occluded. Acidophilic bodies are frequently seen(100×4).

174.5 ± 16.7 로서 대조군에 대하여 실험군들은 유의한 차이를 보인 군은 없으며 SGPT 치(I.U./L)도 대조군은 68.0 ± 12.8 , phenobarbital군은 75.0 ± 22.6 , hypoxia군은 68.8 ± 14.4 , phenobarbital+hypoxia군은 72.4 ± 16.1 로서 대조군에 비하여 실험군들은 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

병리조직학적 소견은 대조군(Fig. 1)은 대부분의 증례에서 정상소견을 보였으나 1예에서 미만성 ballooning change를 보였다. 또 다른 몇례에서 중심정맥 주위에 국한되는 balloonig change를 보였고 acidophilic body는 극히 드물게 관찰되었다. phenobarbital군(Fig. 2)에서는 대조군과 큰 차이가 없었으나 전반적으로 간세포 세포질의 호산성이 증가되어 세포질내 단백질 증가를 시사하고 있다. 간혹 중심정맥 주위로 ballooning change를 보이는 증례도 있었다. hypoxia군(Fig. 3)에서는 centrilobular area에 ballooning change를 보였고 hepatocyte cytoplasm이 증가되어 sinusoidal structure가 잘 안보이고 있다. 그러나 문맥 주위의 간세포들은 비교적 잘 유지되고 있었다. phenobarbital+hypoxia

Fig. 5. The changes of histology score in the liver.

Group 1: control group

Group 2: phenobarbital group

Group 3: hypoxia group

Group 4: phenobarbital+hypoxia group

*: $p < 0.05$ compared to group 1 or 2

**: $p < 0.05$ compared to group 3

군(Fig. 4)은 ballooning change가 centrilobular area뿐만아니라 periportal area에서도 나타났다. he-

patocyte cytoplasm은 pale하고 vacuolate되었으며 sinusoids는 안보이며 간세포의 호산성의 증가가 관찰되었다. 염증이나 괴사는 없으나 acidophilic bodies가 자주 보이고 있다.

이소전은 조직학적 점수는 대조군에서는 0.9 ± 0.3 , phenobarbital군에서는 0.5 ± 0.2 , hypoxia군에서는 1.8 ± 0.3 , phenobarbital+hypoxia군에서는 2.5 ± 0.3 으로서 대조군 및 phenobarbital군에 비하여 hypoxia군과 phenobarbital+hypoxia군에서는 통계적으로 유의한 차이를 보였고 hypoxia군과 phenobarbital+hypoxia군과도 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 5).

고 찰

halothane투여후 발생한 간손상을 연구하기 위하여 개발된 동물실험 model은 1976년 이후 5가지가 된다¹⁴⁾. 이것들은 polychlorinated biphenyl(PCB) rat model⁷⁾, phenobarbital-hypoxia rat model¹⁵⁾, triiodothyronine rat model¹⁶⁾, isoniazid rat model¹⁷⁾, guinea pig model¹⁸⁾ 등이다. 이들 실험 model들은 각기 halothane 투여후의 간조직 손상의 기전을 설명하고 있는데 PCB rat model은 PCB전처치후 1%의 halothane과 99%의 산소를 투여한후 간조직의 손상을 보고 하였으나 PCB 그자체가 간 조직에 독성을 미쳐 좋은 실험 model이 못된다. phenobarbital-hypoxia rat model은 halothane의 reductive metabolism의 대사 산물인 inorganic fluoride가 간손상의 원인이라고 주장하고 있으며 triiodothyronine rat model에서는 halothane의 reductive metabolism 보다는 splanchnic blood flow의 감소로 인한 hypermetabolic centrilobular cell의 hypoxic damage가 간 손상의 원인이라고 주장하고 있다. isoniazid rat model은 halothane의 oxidative metabolism이 간손상의 원인이라고 주장하고 있고 guinea pig model에서는 halothane으로 인한 면역 반응이 간 손상의 원인이라고 주장하고 있다.

본 실험은 phenobarbital-hypoxia model을 사용하였는데 이 model에서 halothane 투여 전에 phenobarbital 전처치나 저산소증이 간조직에 어떤

영향을 미치고 있는가를 관찰하였다. 이 실험 model을 사용한 McLain등¹⁵⁾, Ross등⁸⁾, Jee등¹¹⁾은 halothane투여후 간 조직의 괴사를 일으키기 위하여서는 phenobarbital의 전처치와 저산소증이 둘다 필요하다고 주장하고 있었다. 그러나 저산소증 자체가 간 조직에 영향을 준다고 Shingu등^{13, 19, 20)}과 Fassoulaki등²¹⁾이 주장하였다. Shingu등¹³⁾은 phenobarbital 전처치한 쥐에서 저산소 환경(산소 농도 6, 7, 8, and 10%)에 노출시키면 centrilobular injury가 일어나며 산소 농도가 낮을 수록 간 손상이 심하였다고 보고하고²²⁾ 있고 Fassoulaki등²¹⁾은 6% 산소를 투여할 경우 투여 시간이 길어 질수록 간손상은 심해지고 금식시킨 쥐에서 간손상을 유발시키는 최소의 시간을 5분이라고 보고하고 있다. 본 실험에는 hypoxia군과 phenobarbital+hypoxia군에서 대조군과 phenobarbital군에 비하여 유의한 조직학적 변화를 나타냈는데 저산소 환경에 노출된 쥐에서 centrilobular area에 조직학적 변화를 보였다. 간 조직에 있어서 중심 정맥 주위가 산소와 영양분의 공급을 받기가 제일 어려운 부분으로서 저산소환경의 노출시 이부분의 손상이 제일 먼저 유발될 수 있다고 추측된다. 본 실험의 phenobarbital군에 있어서는 대조군과 차이가 없었고 hypoxia군과 phenobarbital+hypoxia군에서도 조직학적 변화가 전반적으로 침범된것 외는 큰 차이가 없었다. 간 조직의 변화가 centrilobular area에 심해지지 않고 전반적으로 침범된것은 phenobarbital이 저산소 환경에 의한 간조직의 변화를 더욱 심화시키는 것은 아닌 것으로 사료 된다. 또한 이것으로 미루어 phenobarbital의 전처치가 간조직의 산소 요구량을 증가시키거나 산소 소모량을증가 시키는 것은 아닌 것으로 추정된다. 그러나 본 실험에서는 Shingu등¹³⁾이나 Fassoulaki등²¹⁾이 보고한 간조직의 괴사는 관찰할 수 없었는데 이는 투여된 산소 농도와 상관이 있다고 판단된다. 또한 본 실험에서 SGOT 및 SGPT치의 통계적 의미 있는 변화는 없었지만 Phenobarbital+hypoxia군에서 SGPT치가 증가하는 추세를 나타냈다. 이는 ballooning change가 있었으나 염증이나 괴사가 없고 간혹 acidophilic body가 관찰되는 조직학적 소견과 일치하는 것으로 판단된다.

본 실험에서 모든 실험 대상 쥐들을 24시간 동안 금식시켰는데 금식은 여러가지 hepatotoxic chemi-

cals에 해독제로 작용하는 간조직내의 glutathione을 감소시키므로써 금식 만으로는 금식한 쥐에 비해 cytochrome P-450 reductase와 inorganic fluoride농도가 유의하게 증가하였고 동시에 금식이 간손상을 증가 시키며²²⁾ 먹이를 준 쥐들에게서는 6% 산소에 46분간 노출시켜도 간손상의 조직학적 변화를 볼 수 없었다는 보고²¹⁾에 의한 것이었다.

phenobarbital-hypoxia rat model에게 고농도의 halothane을 단시간내 투여한 경우와 저농도의 halothane을 장시간 투여한 경우를 비교하면 고농도를 단시간에 투여한 경우가 간조직의 손상이 더 크다는 것을 보고¹³⁾ 하였다. 이것은 halothane의 reductive metabolism보다는 halothane의 농도가 높을수록 hypoventilation, hepatic blood flow의 감소, blood flow의 adverse redistribution, 이 심해져서 간의 저산조증이 심해져서 이로인한 간 손상으로 주장하고 있다. 이들은 계속하여 저산소증 환경에 노출 시키면서 halothane을 subanesthetic dose로 투여하여도 간조직의 손상이 유발된다고 보고하면서 호흡계의 억제 때문만은 아니라고 설명하고 있다¹²⁾. 상기 실험 model에게 halothane, enflurane, isoflurane을 각기 투여하였더니 모든 마취제 투여후 간손상이 유발되었으며¹¹⁾, hyperthyroid rat에게 enflurane과 isoflurane흡입 후 간조직의 괴사를 보고²⁴⁾ 하고 있다. 이는 대사가 거의 이루어지지 않는 enflurane과 isoflurane이 간조직에 손상을 일으키는 것은 이들 마취제로 인한 호흡계 및 순환계의 복합적인 억제 작용으로 인한 간의 산소화(oxygenation)의 장애가 주 원인 이라고 주장하고 있다. 쥐에게 narcotics를 복강내나 지주막하강내로 투여한후에도 간조직의 손상을 보고²⁵⁾한 것도 있는데 이것도 hepatic hypoxia가 그 원인이라고 주장하고 있다¹⁹⁾.

현재 사람에게 있어 halothane 마취후의 간기능 이상은 그 원인이 정확히 밝혀지지 않았으나 크게 두 가지로 구분된다. 첫번째는 임상증상이 나타나지 않는 경증의 경우로 생화학적 간기능 검사로 알수 있는데 halothane 마취한 환자의 약 20%까지 나타난다. 두번째는 극히 드물지만 심한 간조직의 괴사를 동반하고 치명적이다. 전자는 halothane metabolism의 toxic products, hepatic hypoxia, hepatocellular calcium balance의 이상등이 원인이 되고 후자는 먼

역학적 반응이 원인이 된다고 추정한다¹⁴⁾. 이 원인 중에 저산소 환경자체를 관찰한 결과 24시간 금식시킨 쥐에서 저산소 환경의 노출 자체만으로도 SGOT 및 SGPT의 변화를 유발시킬 정도의 간 조직의 변화는 아니었지만 centrilobular area에 ballooning change를 관찰할수 있었고 phenobarbital 전처치하고 24시간 금식시킨 쥐의 간 조직에는 centrilobular area뿐 아니라 넓은 범위로 침범한 ballooning change를 관찰할수 있었다.

결 론

저자는 phenobarbital 전처치와 저산소환경이 쥐의 간조직에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 SGOT 및 SGPT농도를 측정하고 간조직의 병리 조직학적 검사를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) phenobarbital 전처치 만으로는 SGOT과 SGPT의 농도 변화는 없었고 간조직의 변화도 없었다.

2) 저산소 환경에 노출된 쥐는 SGOT와 SGPT의 변화는 없었지만 현미경 검사에서 centrilobular area에 ballooning change를 보였다.

3) phenobarbital 전처치를 하고 저산소 환경에 노출된 쥐는 SGOT와 SGPT의 변화는 없었지만 현미경 검사에서 centrilobular area 및 periportal area까지 ballooning change를 나타냈다.

이들의 결과로 미루어 phenobarbital 전처치로 효소 유도를 하는 것 만으로는 간조직의 병변을 초래할 수 없으나 저산소 환경의 노출로는 간조직의 병변을 일으킬수 있다는 것을 알게 되었으며 효소 유도가 일어난 간에서 저산소 환경의 노출은 심한 간병변을 일으킬수 있다고 결론 지을수 있으며 이 실험 model로 흡입 마취제의 간조직 변화를 연구 하려면 저산소만으로도 간조직의 병변을 일으킬수 있다는 점을 고려해야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Brown BR, Geha DC. *Inhalation anesthetics and hepatic injury. In Complications in anesthesiology.* Ed Orkin FK, Cooperman LH. Philadelphia: JB

- Lippincott Co. 1983; 436-446.
- 2) Gall EA. Report of the pathology panel: national halothane study. *Anesthesiol* 1986; 29: 233-248.
- 3) Stock JGC, Strunin L. Unexplained hepatitis following halothane. *Anesthesiol* 1985; 66: 457-469.
- 4) Stenger RJ, Johnson EA. Effects of phenobarbital pretreatment on the response of rat liver to halothane administration(36666). *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 140: 1319-1324.
- 5) Hughes C Jr, Lang CM. Hepatic necrosis produced by repeated administration of halothane to guinea pig. *Anesthesiol* 1972; 36: 466-471.
- 6) Cousin MJ, Sharp JH, Goulay GK, et al. Hepatotoxicity and halothane metabolism in an animal model with application for human toxicity. *Anesth Analg* 1979; 7: 9-24.
- 7) Sipes IG, Brown BR Jr. An animal model of hepatotoxicity associated with halothane anesthesia. *Anesthesiol* 1976; 45: 622-628.
- 8) Ross WT, JR, Daggy BP, Cardell RR JR. Hepatic necrosis caused by halothane and hypoxia in phenobarbital-treated rats. *Anesthesiol* 1979; 51: 327-333.
- 9) Jee RC, Sipes IG, Gandolfi AJ, et al. Factors influencing halothane hepatotoxicity in the rat hypoxic model. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 52: 267-277.
- 10) Shingu K, Eger EI, II, Johnson BH, et al. Effects of oxygen concentration, hyperthermia, and choice of venter on anesthetic induced hepatic injury in rats. *Anesth Analg* 1983; 62: 146-150.
- 11) Van Dyke RA. Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halotane, enflurane, or isoflurane. *Anesth Analg* 1982; 61: 812-819.
- 12) Shingu K, Eger EI, II, Johnson BH, et al. Effects of halothane, isoflurane, thiopental, and fentanyl on blood gas values in rats exposed to hypoxia. *Anesth Analg* 1983; 62: 155-159.
- 13) Shingu K, Eger EI, II, Johnson BH. Hypoxia per se can produce hepatic damage without death in rats. *Anesth Analg* 1982; 61: 820-823.
- 14) Ray DG, Drummond GB. Halothane hepatitis. *Br J Anaesth* 1991; 67: 84-89.
- 15) McLain GE, Sipes IG, Brown BR Jr. An animal model of halothane hepatotoxicity: Roles of enzyme induction and hypoxia. *Anesthesiol* 1979; 51: 321-326.
- 16) Wood, M Berman ML, Harbison RD, et al. Halothane-induced hepatic necrosis in triiodothyronine pretreated rats. *Anesthesiol* 1980; 42: 470-476.
- 17) Rice SA, Maze M, Smith CM, et al. Halothane hepatotoxicity in Fischer 344 Rats pretreated with isoradic. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 87: 411-419.
- 18) Lind RC, Gandolf AJ, Brown BR, et al. Halothane hepatotoxicity in guinea pigs. *Anesth Analg* 1987; 66: 222-228.
- 19) Shingu K, Eger EI II, Johnson BH. Hypoxia may be more important than reductive metabolism in halothane-induced hepatic injury. *Anesth Analg* 1982; 61: 824-827.
- 20) Shingu K, Eger EI II, Johnson BH, et al. Hepatic injury induced by anesthetic agents in rats. *Anesth Analg* 1983; 62: 140-145.
- 21) Fassoulaski A, Eger EI, II, Johnson BH, et al. Brief periods of hypoxia can produce hepatic injury in rats. *Anesth Analg* 1984; 63: 885-887.
- 22) Lemaster JJ, Ji S, Thurman RG. Centrilobular injury following hypoxia in isolated, perfused rat liver. *Science* 1981; 213: 661-663.
- 23) Van Dyke RA. Effect of fasting anesthetic-induced liver toxicity. *Anesthesiol* 1981; 55: A181.
- 24) Berman ML, Kuhnert L, Phythym JM, et al. Isoflurane-induced and enflurane-induced hepatic necrosis in hyperthyroid rat. *Anesth Analg* 1982; 61: 172-173.
- 25) Needham WP, Shunster L, Kanel GC, et al. Liver damage from narcotics in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 58: 157-170.