

소아 환자에서 Sevoflurane 마취 후 발생한 급성 간 손상

— 증례보고 —

인하대학교 의과대학 마취통증의학교실 및 *흉부외과학교실

송장호 · 임현경 · 이춘수 · 백완기* · 윤정원 · 신혜란

Acute Hepatic Failure after Sevoflurane Anesthesia in Pediatric Patient — A case report —

Jang Ho Song, M.D., Hyun Kyoung Lim, M.D., Choon Soo Lee, M.D., Wan Ki Baek, M.D.*, Jung Won Yoon, M.D., and Helen Ki Shinn, M.D.

Departments of Anesthesiology and Pain Medicine, *Thoracic and Cardiovascular Surgery, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Postoperative hepatotoxicity may develop from many causes. One of them is direct injury to the liver cell due to anesthetic agents. Each agent has different hepatotoxic risk. Sevoflurane is known to have a very low potential for hepatotoxicity. We report a case of severe hepatic dysfunction after anesthesia with sevoflurane in a pediatric patient who underwent cardiopulmonary bypass surgery. (Korean J Anesthesiol 2007; 53: 781~4)

Key Words: cardiopulmonary bypass, hepatotoxicity, pediatric patient, sevoflurane.

수술 후 간 기능의 이상 정도는 혈중 간효소가 약간 증가하는 경우에서부터 사망에 이르는 경우까지 매우 다양하다. 술 후 간 기능이상 원인으로서는 수술자극에 의한 교감 신경계의 긴장력 증가와 내장혈관저항증가로 인한 간 혈류의 감소, 수술 중 실혈, 수술에 의한 직접적인 간담도계의 손상, 전인기구에 의한 손상 그리고 마취제를 포함한 약물에 의한 간 독성 등이 있다.¹⁾ 그러나 수술 후 간손상의 정확한 원인을 밝히거나 여러 요인들의 상호 작용을 규명하는 것은 매우 어려운 일이다.

저자들은 심실중격결손(ventricular septal defect, VSD) 수술을 받기 위해 sevoflurane에 노출된 후 급성 간기능 부전으로 사망한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환아는 정상분만으로 임신 40주에 출생하였고 출생 시 체중은 3.80 kg이었다. 생후 30일에 빈호흡(tachypnea)을 주

소로 병원에 내원하여 시행한 심장초음파검사서 직경 4 mm의 폐동맥판하 심실중격결손증을 진단받고 생후 75일에 흉부외과에서 복원술을 받게 되었다. 수술 전 심장기형 외에 다른 장기의 기형은 발견되지 않았다. 수술 전 간기능 검사상 aspartate aminotransferase (AST) 27 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 21 IU/L로 정상이었다.

마취 전투약은 하지 않았으며 수술실 도착 후 측정된 활력징후는 혈압 107/51 mmHg, 심박수 160회/분, 체온 36.8°C였다. Ketamine 10 mg과 fentanyl 10 µg으로 마취유도하였고 기관내 삽관을 시행하였다. 마취유도부터 심폐우회로술(cardiopulmonary bypass, CPB) 시행 전까지 3시간 40분 동안 마취유지는 O₂ 2 L/min, Air 2 L/min, sevoflurane 2-3 vol%로 하였으며 ketamine을 6 mg/hr로 지속 정주하였다. Dopamine과 dobutamine을 각각 2 µg/kg/min으로 지속 정주하여 혈압을 유지시켰다. 심폐우회로술을 2시간 동안 시행하였고 그 동안은 fentanyl 200 µg, vecuronium 4 mg으로 마취 유지를 하였으며 방사선조사 혈액 150 ml가 사용되었다. 당시 심폐우회로술의 혈류속도(flow rate)는 80-150 ml/kg/min, 평균동맥압은 50-60 mmHg로 유지되었으며, 하대정맥 도관술의 어려움이나 비정상적 정맥혈 배액(abnormal venous drainage) 소견 없이 VSD 첩포 복구(patch repair)를 마쳤다. 심폐우회로술 종료 후 1시간 30분 동안 sevoflurane 1-2 vol%로 마취 유지하였다. 환아는 특별한 문제 없이 수술이 종료되었

논문접수일 : 2007년 7월 6일
책임저자 : 신혜란, 인천시 중구 신흥동 3가 7-206
인하대학병원 마취통증의학과, 우편번호: 400-711
Tel: 032-890-3968, Fax: 032-881-2477
E-mail: helen318@medimail.co.kr

고, dopamine 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 지속 정주하며 중환자실로 이송되었다. 수술 1일 후 환자의 활력징후는 정상이었고, 기관내튜브를 발관하였다. 당시의 AST/ALT는 103/14 IU/L로 측정되었으며 혈액소 수치가 8.6 g/dl로 측정되어 방사선 조사 적혈구를 18 ml 수혈하였다. 수술 2일 후 갑자기 39.0°C의 고열이 발생하였고, 호흡곤란을 보이며 말초 동맥혈 산소포화도가 90% 이하로 감소하여 기관내삽관을 시행하였고 기계환기를 시작하였다. 당시 동맥혈 가스분석 검사 상 pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻는 각각 7.22, 31 mmHg, 190 mmHg, -10 mmol/L로 대사성 산증 소견이 있어서 sodium bicarbonate 5 mEq을 투여하였다. 수술 3일 후 체온은 정상으로 돌아왔으나, AST/ALT가 7,500/6,960 IU/L, alkaline phosphatase (ALP) 350 IU/L, total bilirubin 3.0 mg/dl, direct bilirubin 1.5 mg/dl, prothrombin time/active partial thromboplastin time이 65.3초/60.2초, ammonia 200 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 전격성간부전(fulminant hepatic failure)소견이 관찰되어서 lactulose 관장을 시행하며 경과 관찰하였다. 그 외 검사소견 상 LDH, BUN, creatinine는 각각 1,105 IU/L, 23.1 mg/dl, 1.00 mg/dl이었고, anti HAV IgM, HBs Ag, Anti-HBs Ab, anti HCV Ab, anti CMV IgM, anti EBV IgM 등의 viral marker는 음성이었다. 그 후 보조 요법을 시행하여 AST/ALT 수치는 약간 감소하는 추세였으나, ALP > 500 IU/L와 direct bilirubin > 5.0 mg/dl로 계속 상승되어 있는 상태로 전신에 심한 황달이 관찰되었고, 복부팽만과 진신부종이 동반되었다. 당시 시행한 복부초음파 상 복수가 관찰되었으며, 당시의 검사 소견은 AST/ALT 257/197 IU/L, ALP 397 IU/L, direct bilirubin 18.2 mg/dL, albumin 2.2 g/dl, 및 prothrombin time 42.2초였다. 수술 12일 후 파종성 혈관내응고(Disseminated intravascular coagulation, DIC) 상태에 빠졌으며, 수술 16일 후 수축기 혈압 40 mmHg, 심박수 50회/분으로 감소하면서 사망하였다.

고 찰

수술 후 발생하는 간 기능 이상에는 여러 가지 요인이 관여될 수 있다. 흡입마취제와 그 중간 대사산물뿐만 아니라 수술 전후 투여된 항생제나 항고혈압제 등 여러 약제, 양압기도환기를 포함한 마취방법, 마취시간, 마취 깊이, 수술의 종류나 부위, 조직의 침습 정도, 수술 자극에 의한 교감신경계의 긴장력 증가와 내장혈관저항증가로 인한 간 혈류의 감소, 수술 중 실혈, 저산소증, 과이산화탄소증, 저혈압, 고열, 수술 또는 견인기구에 의한 간담도계의 손상이나 감상선항진 등 신진대사의 증가, 수혈반응, 패혈증 등에 의해서 수술 후 간손상이 발생할 수 있다. 또한, 수술 전에 이미 앓고 있었거나 존재하지만 진단되지 않았던 기존의 간질환, 알코올 중독이나 영양실조 등 술 전 환자의 전신상

태와 마취나 수술에 의한 면역성감소나 면역학적 과민반응 등이 수술 후 간 기능에 영향을 미칠 수 있다.¹⁾ 수술 후 간 손상의 정도는 약간의 간 기능 이상에서부터 심각한 간 조직의 괴사에 의한 사망까지 다양한 결과를 초래할 수 있다.²⁾

본 증례에서도 간 손상의 원인을 여러 가지로 생각해 볼 수 있다. 우선 심폐우회로술로 인한 간혈류의 감소나 간울혈(hepatic congestion)에 의한 저산소증을 원인으로 생각해볼 수 있다. 심폐우회로술 시행 중에 arterial ketone body ratio (AKBR)가 감소하게 되는데, 이는 간 조직으로의 혈류가 줄어드는 것을 의미하며, 이로 인해 간 미토콘드리아(hepatic mitochondria)의 저산소증이 유발된다.³⁾ “쇼크 간(shock liver)” 또는 “허혈성간염(ischemic hepatitis)”으로 혼용되던 “저산소성 간염(hypoxic hepatitis)”은 세 가지 기준이 있는데 첫째, 심장, 순환 또는 호흡 부전 등의 임상 소견으로 간비대, 발목관절 부종, 간목정맥역류(hepatojugular reflux) 드물게 황달 등을 동반하며, 둘째로 혈청 aminotransferase 활성도가 현저히 그러나 일시적으로 상한치의 20배로 상승하며, 셋째로 바이러스 또는 약인성 간염과 같이 간세포 괴사를 초래할 수 있는 다른 원인들이 배제된 경우 진단할 수 있다.⁴⁾ 만일 위의 세 가지 조건들에 부합하는 경우라면 간조직검사에 의한 조직학적 확진은 보증되지 않아도 된다. 저산소성간염의 경우 ALT 보다는 AST와 LDH가 정상 상한치의 5 배로 상승하였다가 빠르게 감소되고 PT가 50% 이하로 현저하게 감소하며, creatinine의 상승과 드물게 bilirubin의 상승 등이 동반된다. 본 예에서는 ALT와 AST가 지속적으로 함께 동반 상승하였고, creatinine의 상승은 나타나지 않았으며, bilirubin이 현저하게 지속적으로 상승된 점 등으로 미루어보아 저산소성간염의 소견이 아닌 것으로 판단되었다. Mitchell 등의⁵⁾ 보고에 의하면 선천성심기형 환자의 수술을 위한 심폐우회로술 중 간에 노출된 저관류(underperfusion) 조건이 수술이 종료된 후에도 지속될 수 있으며 심폐우회로술 후 20%에서 bilirubin이 증가하고 87%에서 AST가 증가하였으며 ALT는 거의 증가하지 않았다고 보고하였다. 심폐우회로술에 의한 저관류가 비가역적인 손상과 심한 간부전을 일으킬 수도 있으나 일반적으로는 경미하며 가역적인 손상을 초래한다는 결론을 내렸다. 소아의 심폐우회로술 중 관류압에 대한 연구들이 많이 이루어져 있지는 않으나 관류압은 20-50 mmHg, 혈류속도는 체온 18-25°C인 경우 50-70 ml/kg/min, 재가온시의 총혈류속도로는 125-175 ml/kg/min로 시행하는 것이 추천되고 있다. 비록 rat의 실험결과 파이긴 하지만 Conzen 등의⁶⁾ 보고에 의하면 평균동맥압이 50 mmHg 이상으로 유지한 경우 간 혈류 감소로 인한 간 손상의 가능성이 적다고 한다. 본 예에서 심폐우회로술 중 평균동맥압을 50 mmHg 이상으로 유지하였고 평균동맥압 감소

외에 간울혈에 의한 간손상을 시사하는 CPB 중의 중심정맥압 상승, 비정상적인 정맥혈 배액, 수술 시야 상 심장의 팽창 또는 허혈 소견이 없었고 검사상 lactate > 3 mmol/L을 넘지 않은 점들로 미루어 심폐우회로술로 인한 간 손상의 가능성은 적어 보인다.

간손상의 다른 원인으로는 수혈과 관련된 이식편대숙주반응(transfusion associated acute graft versus host disease, TA-GVHD)을 생각해 볼 수 있다. 이식편대숙주반응은 1965년 처음으로 보고되었으며,⁷⁾ 진단은 임상증상 및 검사소견으로 발열, 피진, 설사, 비정상적 간기능 소견 등을 보이고 피부 생검상 기저세포의 vacuolation과 입과구의 침윤을 보일 때 확진하게 된다. 수혈 시 발생 빈도는 0.1-1%로 낮으나, 90% 이상의 사망률을 보이고,⁸⁾ 예방은 방사선 조사 혈액을 사용하는 것이다.⁹⁾ 본 증례에서는 TA-GVHD를 예방하기 위하여 방사선 조사 혈액을 사용했기 때문에 그 가능성도 낮다고 생각할 수 있다.

또 다른 간손상의 원인으로는 수술 전, 후에 사용한 여러 가지 약물로, 흡입 마취제는 수술 후 간 손상을 일으킬 수 있는 잘 알려진 약물 중 하나이다.¹⁰⁾ Halothane, enflurane, isoflurane, desflurane은 Cytochrome p450 2E1에 의해 대사되어 간 단백질에 결합하는 반응성 중간물질을 생성하고 이것이 항원으로 작용하여 직접적으로 간 손상을 일으키는 면역반응을 유발시킬 수 있다.¹¹⁾ 최근 desflurane에 의한 간 손상이 cytochrome P450 2E1 IgG4 자가항체와 58 kDa endoplasmic reticulum 단백질과 trifluoroacetyl chloride hapten-specific IgG4의 발견으로 알려지성, 자가면역 기전에 의해 기인된다는 것을 뒷받침하는 결과가 보고되었다.¹²⁾ 대사산물로 생성된 trifluoroacetylated protein의 생성은 마취제의 생체내 대사량과 비례한다.¹³⁾ 각 마취제의 대사율은 halothane은 20%, enflurane은 2.5%, isoflurane은 0.2%, 그리고 desflurane은 0.02%이므로 대사율이 가장 적은 desflurane이 간 손상의 가능성이 가장 적음을 알 수 있다.^{11,14)} Sevoflurane의 대사율은 3-5%로 isoflurane이나 desflurane보다 크다. 그러나 sevoflurane의 대사산물인 hexafluoroisopropanol (HFIP)은 간 단백질에 대한 결합능력이 떨어지는데다가 축적되지 않고 phase II 생체변환(biotransformation) 과정을 통해 HFIP-glucuronide로 전환되어 소변으로 신속히 배설되므로 간 독성이 적다고 생각되어 왔다.^{15,16)} 그러나, 최근에는 sevoflurane 마취 시 free radical이 발생하여 간 손상이 발생할 수 있다는 보고가 있다.¹⁷⁾ Halothane 마취 중 발생하는 CF₃CHCl radical은 직접적으로 간독성을 일으키지만, sevoflurane이나 desflurane에 의한 간독성은 antioxidant vitamin 또는 antioxidant enzyme 양 등의 영향을 받는다.^{18,19)} Sevoflurane과 desflurane 마취 시 superoxide free radical (O₂⁻), hydrogen peroxide (H₂O₂⁻), hydroxyl radical (OH⁻) 등의 독성 대사물이 증가하

는데 그 보상기전으로 superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px) 등이 증가하지만 이런 효소들이 sevoflurane이나 desflurane 사용 시 발생한 free radical에 의한 cellular lipid peroxidation을 막지는 못하여 간독성이 발생하고 그 가능성은 desflurane에 비해 sevoflurane에서 더 높다. 또한 sevoflurane은 간독성에 가장 민감한 효소인 glutathione s-transferase (GST)의 활성을 desflurane 보다 의미 있게 증가시킨다. 따라서 sevoflurane이 desflurane에 비해 간독성을 일으킬 수 있는 가능성이 더 높음을 알 수 있다. Sevoflurane이나 desflurane에 의한 간 조직 손상을 시사하는 특징적인 전자현미경적 소견으로는 간 세포 안의 미토콘드리아의 수의 감소, 넓게 관찰되는 세포질의 퇴행성 변화, 조면세포질내세망 수조(cisternae of rough endoplasmic reticulum) 확장 등이 있다.¹⁷⁾ Sevoflurane 마취 후 간 손상이 소아와 성인에서 차이가 없다는 보고도 있으나,²⁰⁾ Iwanaga 등은²¹⁾ 소아에서 sevoflurane 노출 시 성인에 비해 간 독성의 위험이 더 크다고 보고하였으며, Khalil 등은²²⁾ 특히 탈수, 대사성 산증, 빈혈 등이 동반된 소아의 경우 간 혈류 수축(hepatic vasoconstriction)을 악화시켜서 간으로의 산소운반을 감소시켜 허혈성 손상의 위험이 크다고 보고하였다.

약물에 의한 간손상은 생화학적으로 1) ALT치, 2) 포합빌리루빈, 3) AST, ALP, 총 빌리루빈이 함께 상승한 경우, 위 셋 중 한가지 경우가 상한의 2배 이상으로 상승한 경우이며 3)의 경우는 세 항목 중 적어도 한 개가 상한의 2배 이상이면 나머지의 동반상승이 있는 경우이면 진단 조건을 만족한다. 약인성 간손상에 의하여 유발되는 간질환의 형태는 매우 다양하며 그 중 급성 간손상이 전체의 90%를 차지한다. 약인성 급성 간손상은 ALT, ALP, ALT/ALP ratio에 기초하여 간세포형, 담즙체형, 그리고 혼합형의 세군으로 분류되는데 임상경과와 함께 예후를 예측할 수 있기 때문에 도움을 준다. 진단으로 자주 사용되는 방법은 이용 가능한 여러 자료를 모아 점수로 환산하여 확률적인 판정을 내리는 방법인데 RUCAM (CIOMS) 진단 척도²³⁾와 Maria and Victorino (simplified clinical diagnostic scale, CDS) 진단 척도²⁴⁾ 들 수 있다. 이 점수표에 의하면 한 급성 간손상 환자의 경우 RUCAM 척도 상 -5점에서 14점 사이, CDS 척도 상 -9점에서 20점 사이에 분포하게 되며 모든 점수의 합산에 따른 진단기준 상 RUCAM 9 이상인 경우를 확정적(definitive), CDS 진단척도 상 18 이상인 경우 확정적, 14에서 17 사이인 경우 가능한(probable)으로 분류하였다. 유용성을 비교한 연구들에서 두 점수표가 매우 잘 일치한다고 보고하였으며,²⁵⁾ 특히 면역학적 특이 반응 기전에 의한 경우 일수록 일치도가 높았다. 이는 원인 약물의 재투여 여부와는 독립적으로 타당성이 검증되었다. 비록 소아에서는 참고할만한 진단척도에 대한 연구가 미흡하나 이 진단척도를

기준으로 볼 때 본 증례의 환아는 RUCAM 9로 확정적, CDS 진단척도 상 14로 가능한 범주에 해당되었으며, 급성 간세포 손상과 담즙체형이 혼합된 예로 이 경우 아급성간괴사(subacute hepatic necrosis) 또는 전격성간부전이 초래되어 간이식수술을 받지 못하면 90%가 사망할 수 있다고 알려진 경우와 일치한다고 볼 수 있다. 보호자들이 동의하지 않아 사후 부검을 통해 sevoflurane으로 인한 간손상의 전자현미경적 소견을 뒷받침하지는 못하였으나 소아과, 흉부외과, 마취과의 협진 하에 약인성 간손상에 의한 급성 간부전의 소견으로 의견의 일치를 보았으며, 다른 모든 원인들을 제외하는 방식으로도 급성 간부전을 유발 할 수 있는 약물로 sevoflurane을 가장 강력하게 의심하게 되었다.

결론적으로 수술 후 급성 간부전 시 sevoflurane에 의한 간 손상 가능성을 배제할 수 없으며, 탈수, 대사성 산증, 빈혈 상태에 노출되어 있는 환아, 특히 심폐우회로술을 시행 받아야 하는 환아 등에서 sevoflurane을 사용하는 것이 간손상의 가능성을 높일 수 있으므로 각별한 주의가 필요하다고 생각하는 바이다.

참 고 문 헌

- O'Connor CJ, Rothenberg DM, Tuman KJ: Anesthesia and the hepatobiliary system. In: Miller's Anesthesia. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone. 2005, pp 2209-29.
- Martin JL, Njoku DB: Metabolism and toxicity of modern inhaled anesthetics. In: Miller's Anesthesia. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone. 2005, pp 231-72.
- Nomoto S, Shimahara Y, Kumada K, Okamoto Y, Ban T: Influence of hepatic mitochondrial redox state on complement biosynthesis and activation during and after cardiopulmonary bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 273-8.
- Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR: Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine* 2003; 82: 392-406.
- Mitchell IM: Liver function after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 284-6.
- Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H, Frink EJ, Peter K, Messmer K: Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 1992; 74: 79-88.
- Hathaway WE, Githens JH, Blackburn WR, Fulginiti V, Kempe CH: Aplastic anemia, histiocytosis, and erythroderma in immunologically deficient children. Probable human runt disease. *N Engl J Med* 1965; 273: 953-8.
- Arsura EL, Bertelle A, Minkowitz S, Cunningham JN, Grob D: Transfusion-associated-graft-vs-host disease in a presumed immunocompetent patient. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1941-4.
- Ito K, Yoshida H, Yanagibashi K, Shimada Y, Imamura M, Tobe T, et al: Change of HLA phenotype in postoperative erythroderma. *Lancet* 1988; 1: 413-4.
- Elliott RH, Strunin L: Hepatotoxicity of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 1993; 70: 339-48.
- Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger EI, Reed GF, Martin JL: Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg* 1997; 84: 173-8.
- Anderson JS, Rose NR, Martin JL, Eger EI, Njoku DB: Desflurane hepatitis associated with hapten and autoantigen-specific IgG4 antibodies. *Anesth Analg* 2007; 104: 1452-3.
- Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humphreys CE, et al: Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 1125-9.
- Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil JJ, Waskell L, et al: Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 1991; 73: 180-5.
- Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R: Clinical sevoflurane metabolism and disposition: I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995; 82: 1369-78.
- Kenna JG, Jones RM: The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1995; 81: S51-66.
- Dikmen B, Unal Y, Pampal HK, Nurlu N, Kurtipek O, Canbolat O, et al: Effects of repeated desflurane and sevoflurane anesthesia on enzymatic free radical scavenger system. *Mol Cell Biochem* 2007; 294: 31-6.
- Morris DM, Smith HO, Liu W, Genesen MC, Vander jagt DH, Glew RH, et al: Are antioxidant levels measured immediately postoperatively an indicator of magnitude of injury? *Am J Surg* 2000; 180: 212-6.
- Naziroglu M, Gunay C: The levels of some antioxidant vitamins, glutathione peroxidase and lipoperoxidase during the anesthesia of dogs. *Cell Biochem Funct* 1999; 17: 207-12.
- Frink EJ Jr, Green WR Jr, Brown EA, Malcomson M, Hammond LC, Valencia FG, et al: Compound A concentration during sevoflurane anesthesia in children. *Anesthesiology* 1996; 84: 566-71.
- Iwanaga Y, Komatsu H, Yokono S, Ogli K: Serum glutathione S-transferase alpha as a measure of hepatocellular function following prolonged anaesthesia with sevoflurane and halothane in paediatric patients. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 395-8.
- Khalil S, Glorimar M, Tabrizi HK: Sevoflurane-induced hepatotoxicity? *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 806-7.
- Benichou C: Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-6.
- Maria VAJ, Victorino RMM: Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-9.
- Aithal GP, Rawlins MD, Day CP: Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol* 2000; 33: 949-52.