STUDY OF THE EFFECT OF HALOTHANE ON THE LIVER

N.H. Morcus , W.H. Dawood and H. Shnain

Department of Surgery, College of Veterinary Medicine University of Baghdad, Baghdad, Iraq.

SUMMARY

Halothane effect on the liver of rabbits have been studied. Rabbits were aneasthetized with halothane for 15, 30, 45 and 60 minutes. Anesthesia was repeated at the second and third day for same of them . Other animals were anesthetized with ether for the same periods while another group was exposed for oxygen in these same system.

ALT enzyme have been measured before and after anestesia for all groups. Gradual increase of ALT enzyme has been observed with the increase in time within the same period of exposure but it was not significant.

10. Gourlay, G.K., Adams, J.F. and Cousins, M.J. (1981). Genetic differences in raductive metabolism and hepatotoxicity of halothane in three rat strains. Anesth. 55:96-103.

11. Shingue, K., Eger, E.L.I.I. and Johnson, B.H. (1982). Hypoxia may be more important than reductive metabolism in halothane indused hepatic injury. anesth. analog.
61:824-827.

12. Jee, R.C., Sipes, I.G., Gandolfi, A.J. and Brown, B.R. (1980). Factors influencing halothane hepatotoxicity in the rat hyposic model. Toxical. Apple. Pharmacol.
52:267-277.

13. Carney, F.M.T. and Van Duyke, R.A. (1972). Halothane hepatitis: critical review. Anesth. analg. 51: 135-160.

14. Roussel, J.D. and stall cup, O.T. (19660. Influence of age and season on phosphatase and transaminase activities in blood. Am.J.Vet.Res. 27:1527-1530.

15. Diluzio, N.R.(1973). Antioxidants, Lipid peroxidation and chemical induced liver injury. Fed. Proc. 32: 1875-1811.

16. Inman, W.H.W. and Mushin, W.W. (1978) . Jundice after repeated exposure to halothane. A further analysis of reports to the committee on safety of Medicine, Br. Med. J. 2: 1455-1456.

17. Ross, W.T., Daggy, B.P. and Candell, R.A. (1979). Hepatic necrosis caused by halothane and hypoxia in phenoharbitol treated rats. Anesth. 51: 327-333.

18. Dellman, H.D. and Brown, E.M. (1976). Textbook of vet. histology. Lea & Febiger. Philadelphia.

REFERENCES

1. Reitman, S. and Frankel, S. (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxloacetic transaminase. Am. J. Clin. Path. 56-63.

2. Peters, R.L., Edmandson, H.A., Reynolds, T.B., Meister, J.C. and Curphey, T.J. (1969). Hepnolds, T.B., Meister, J.C. and Curphey, T.J. (1969). Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. Am.J. Med. 47:748-764.

3. Wright, R. Chisholm, M., Leyd, B. and Eade, O.E. (1975). Controlled prospective study of the effect on liver function of multiple exposure to halothane. Lancet.
1:821-823.

4. Fee, J.P.H., Black, G.W. and Dundee, J.W. (1979). Aprospective study of enzyms and other changes following repeat administration of halothane and enflurane. Br. J. Anesth. 51:1133-1140.

5. Lewis, R.B. and Blair, M. (1982). Halothane hepatitis in young child. Anesth. 54: 349-353.

6. McEwan, J. (1976). Liver function tests following anesthesia. Br. J. Anesth. 48: 1065-1069.

7. Engelking, L.R., Dodman, N.H., Gail Hartman, B.S., Valder, H. and Spivake, W. (1984). Effect of halothane on equine liver function. Am. J.Vet. Res. 44: 607-615.

8. Ahlgre, K.F., Ericsson, B. and Fajgel, A. (1967). Hepatic blood flow during different depths of halothane anestesia in the dog. acta. Anesth. Scandinav. 11: 91-96.

9. Brown, B.R., Sipes, I.G. and Sagalyn, A.M. (1974). Mechanisms of acute hepatic toxicity caused from chloroform, halothane and glutathione anesth. 41: 554-561.

كما ان اختزال عوامل الدفاع الداخلي للكبد نتيجة التعرض السابق جعل الكبد اكثر حساسية (١٥) لذا نصح Inman & Mushin (١٦) بأن الفترة المفضلة لتكرار التعرض للهالوثين في التطبيقات السريرية يجب ان لاتقل عن ١٤ يوم.

كما اوضحت النتائج ان ليس للهالوثين تأثيرا معنويا على معدلات قيم الخميرة لليوم الثالث وللوقتين ١٥ و ٣٠ دقيقة عند مقارنتها مع قيم ماقبل التعرض حيث يعزى هذا الى قابلية الكبد العالية لاعادة بناء خلاياه التالفة خلال ٤٨ ساعة من التعرض (١٧) خصوصا في اوقات التعرض القصيرة نسبيا حيث يستطيع خلال هذه الفترة مقاومة ايض المادة السامة وافرازها من الجسم بعد ازالة سميتها وهذا ماأكده Brown& Dellman (١٨) اما Wright وجماعته (٣) فيعزون السبب الى حالة التحمل (tolarance) التي تكتسبها خلايا الكبد نتيجة تكرار التعرض لاكثر من مرة واحدة.

اما التعرض للفترتين ٤٥و ٦٠ دقيقة فقد ظهر الهالوثين خلالها فروقات معنوية في تأثيره على خلايا الكبد وهذا يعني تمكن الهالوثين من احداث اذى يعود سببه لاختزال الدفاعات الحامية للخلية لان هذه المواد تتحد مع المئيضات لمعادلتها و خصوصا في الاوقات الطويلة نسبيا (١٠).

يستدل على ان اذى الكبد ممكن ان يحدث من جراء قلة الاوكسجين لوحده (١١) او مع الهالوثين الذي بدوره يؤدي الى نقص الاوكسجين نتيجة تأثير التثبيطي على اجهزة الجسم كافة مؤديا الى نقص الاوكسجين وخصوصا بسبب نقص التهوية الكافية لحاجة الجسم الوظيفية مؤديا بذلك الى انتاج مئيضات اختزالية.

فمن خلال النتائج التي حصلنا عليها من جراء تأثير الايثر على معدلات قيم خميرة ALT ومقارنتها مع تلك القيم التي حصلنا عليها من جراء تأثير الهالوثين يمكن القول بأن الهالوثين مخدر أمين وليس له تأثير على قيم خميرة ALT لجميع اوقات تعرض اليوم الاول والثاني ولنفس الظروف.

المناقشة

يعتبر الهالوثين احد المخدرات الاستنشاقية التي تناقضت البحوث حول سلامة استخدامة فمنهم من ادعى وجود ضرر في استعماله ومنهم من تضاربت ارائهم في درجة الاضرار الناتجة من استعماله (٢ و ٣و ٤و ٥) كما ان منهم من غالي بسلامة استعماله او عدم وجود اضرار جسيمة من استخدامه (٦و ٧) وتعود كثرة الخلافات في الرأي لوجود اسباب عديدة مساعدة لاحداث التلف الحاصل في خلايا الكبد مثل نقص الاوكسجين الذي اعتبره البعض احد الاسباب الرئيسة المهيئة لسلوك هذا المخدر مسلك التحول الحيوي الاختزالي مؤديا بذلك الى تكوين مئيضات مختزلة تغير من طبيعية جدار الخلية وبالتالي تحطيمها او تغير سلوكها منتجة مواد محسسة في بعض الاشخاص قد تؤدي الى اعراض قد تكون مميتة (٧ و ٨و ٩و ١٠) ان هذه الخلافات حدت بنا لبحث الموضوع آخذين بنظر الاعتبار جميع الاحتمالات التي قد تؤدي الى الاضرار بالكبد مما جعلنا نقوم بتعريض المجموعة الاولى من حيوانات التجربة للاوكجسين فقط متحاشين بذلك احتمال تأثير جهاز التخدير على الكمية المجهزة من هذا العنصر لحيوانات التجربة اثناء تخديرها بواسطة الهالوثين او الايثر، اذ ان نقص الاوكسجين وبدون اي مخدر يمكن ان يسبب اذى الكبد (١١). وقد اوضحت نتائج معدلات قيم خميرة ALT للحيوانات المعرضة للاوكسجين فقط عدم وجود فروقات معنوية مع معدلات قيم الخميرة لما قبل التعرض (جدول رقم ١)، لذا فأن هذه النتيجة دليل واضح على ان كمية الاوكسجين التي عرضت لها حيوانات التجربة بواسطة جهاز التخدير واثناء التخدير كانت كافية لاستمرار الفعالية الايضية لخلايا الكبد متحاشين بذلك احد العوامل الاساسية والمهيئة لسلوك هذا المخدر مسلك التحول الحيوي الاختزالي.

كما اثبتت الدراسة ان معدلات قيم الخميرة لليوم الاول للمجاميع المعرضة للهالوثين وللفترات ١٥ و٣٠و ٤٥ و ٦٠ دقيقة كانت مرتفعة نسبيا عن معدلات قيم الخميرة ماقبل التعرض ولكنها بفروقات غير ملموسة احصائيا (جدول رقم٢) وهذه النتائج مقاربة لنتائج Jee وجماعته (١٢). ويعزى هذا الى وجود كميات من المواد ضد المؤكسدة (antioxidant) في الكبد والحامية لخلاياه من تاثير المئيضات المختزلة المتكونة من جراء تأيض الهالوثين . اما سبب الزيادة المعنوية في معدلات قيم الخميرة لاوقات التعرض جميعها لليوم الثاني مقارنة بقيم ماقبل التعرض فربما كان بسبب تكوين وسائط متأيضة اكثر مما يستطيع الكبد معاملتها (١٣) وبالرغم من قصر الفترة الفاصلة بين تعرض اليوم الاول والثاني من جانب ولقصر الفترة من الجانب الاخر لايتيح المجال الكافي لطرح الهالوثين بصورة كاملة من الجسم اي ان هناك جهد نتيجة التعرض السابق (١٤).

جدول رقم (٤): يمثل مقارنة المعدلات قيم خميرة ALT مقاسة بالوحدات الدولية/ لتر لنفس فترة التعرض للهالوثين/ايثر/اوكسجين ولثلاثة ايام متتالية

وقت التعرض يوم	المادة المخدرة	فترة التعرض / دقيقة ١٥	٣٠	٤٥	٦٠
اليوم الاول	هالوثين+اوكسجين	٧ر١٠±٤٦ر١	٢٩ر١١±١٢ر٢	٢٩ر١١±١٤ر٢	٥٧ر١١±١٥ر٢
	ايثر+اوكسجين	٧٢ر٧±٧٥ر١	٢٨ر٨±٦٩ر٢	٤٢ر٩±١ر١	٨٥ر١١±٦٣ر٤
	اوكسجين	١ر٩±٣٨ر٠	٦ر١١± ١ر٣	٨±٥٧ر٠	٧ ± صفر
اليوم الثاني	هالوثين+اوكسجين	٨ر١٠±٠٤ر٠	٤ر١١±٧٧ر٢	٦ر١٢±٣٥ر١	١٧±٦٩ر٢*
	ايثر+اوكسجين	٢ر١١±١٢ر٤	٤ر١١±٨٨ر٢	٧ر١٢±٠٥ر٢	٧ر١٢±٣٠ر٢
	اوكسجين	١ر٩±٣٨ر٠	٦ر١١±١ر٣	٨ ±٥٧ر٠	٧±صفر
اليوم الثالث	هالوثين+اوكسجين	٣٣ر١٢±٦٣ر١	٣ر١٢±٦٧ر٢	١٦±٨٧ر١*	٦٧ر١٦±٦٣ر١*
	ايثر+اوكسجين	١١±٢٢ر١	٦ر١٢±٥١ر٣	٦٦ر١٣±٥٩ر١*	٦ر١٥±٩٢ر٣
	اوكسجين	١ر٩±٣٨ر٠	٦ر١١±١ر٣	٨±٥٧ر٠	٧±صفر

*٠٥ر٠ >p

** ٠١ر٠ >p

جميع القيم تمثل المتوسط ± الخطاء القياسي

جدول رقم (٢): يمثل مقارنة بين قيم معدلات ALT مقاسة بالوحدات الدولية/لتر للمجاميع المعرضة للهالوثين والايثر للاوقات المختلفة مع قيم ماقبل التعرض.

وقت التعرض دقيقة	المادة المخدرة	فترة التعرض / يوم: اليوم الاول	اليوم الثاني	اليوم الثالث
صفر		٦٥ر٨±٧٧ر٠	٦٥ر٨±٧٧ر٠	٦٥ر٨±٧٧ر٠
١٥		٧ر١٠±٤٦ر١	٨ر١٠±٤٠ر٠*	٣٣ر١٢±٦٣ر١
٣٠	الهالوثين	٢٩ر١١± ٢	٤ر١٠±٧٧ر٢*	٣٣ر١٢±٦٧ر٢
٤٥		٢٩ر١١±١٤ر٢	٦ر١٢±٣٥ر١*	١٦±٨٧ر١**
٦٠		٥٧ر١١±١٥ر٢	١٧±٦٩ر٢**	٦٧ر١٦±٦٣ر١**
صفر		٦٥ر٨±٨٤ر٠	٦٥ر٨±٨٤ر٠	٦٥ر٨±٨٤ر٠
١٥		٤٢ر٧±٧٥ر١	٢ر١١±١٢ر٤	١١±٢٢ر١
٣٠	الايثر	٢٨ر٨±٦٩ر٢	٤ر١١±٨٨ر٢	٦٦ر١٢±٥١ر٣
٤٥		٤٢ر٩±١ر١	٧ر١٢±٠٥ر٢	٦٦ر١٣±٥٩ر١*
٦٠		٨٥ر١١±٦٣ر٤	٧ر١٢±٣٠ر٢	٦ر١٥±٩٢ر٣*

* ٠٥ر٠ > p
** ٠١ر٠ > p
جميع القيم تمثل المتوسط الحسابي ± الخطأ القياسي

جدول رقم (٣): يمثل مقارنة بين معدلات قيم خميرة ALT مقاسة بالوحدات الدولية/لتر لنفس فترة التعرض للهالوثين ولثلاثة ايام متتالية

المادة المخدرة	ايام التعرض	فترة التعرض/ دقيقة: ١٥	٣٠	٤٥	٦٠
هالوثين	١	٧ر١٠±٤٦ر١	٢٩ر١١±٢	٢٨ر١١±١٤ر٢	٥٧ر١١±١٥ر٢
	٢	٨ر١٠±٤٠ر٠	٤ر١١±٢٧ر٢	٦ر١٢±٣٥ر١	١٧±ر٦٩ر٢
	٣	٣٣ر١٢±٦٣ر١	٣٣ر١٢±٦٧ر٢	١٦ ±٨٧ر١	١٧ر١٦±٦٣ر١

جدول رقم (١): يمثل معدلات قيم خميرة ALT مقاسة بالوحدات الدولية/لتر بعد تعرض اربعة مجاميع من الارانب الى اوكسجين فقط مع قيم الخميرة لما قبل التعرض.

المادة	مدة التعرض	فترة التعرض دقيقة			
	يوم صفر	١٥	٣٠	٤٥	٦٠
الاوكسجين	١ ١ر٩±٠.٩ر١	١ر٩±٣٨ر٠	٦ر١١±١ر٣	٨±٥٧ر٠	٨±صفر

القيم تمثل المتوسط الحسابي ±الخطأ القياسي

مع معدلات قيم الخميرة لما قبل التعرض (جدول رقم ٢) الا ان معدلات قيم الخميرة للحيوانات المعرضة للهالوثين ولليوم الثاني ولنفس اوقات التعرض كانت جميعها معنوية بمستوى P<٠ر٠٥ مقارنة مع معدلات قيم الخميرة لما قبل التعرض كما ان تعرض الحيوانات لليوم الثالث للهالوثين سبب تغيرا معنويا بمستوى P<٠ر٠١ في معدلات قيم خميرة ALT للاوقات ٤٥ و ٦٠ دقيقة فقط عند مقارنتها مع قيم الخميرة ماقبل التعرض. ولمعرفة تأثير تكرار التعرض للهالوثين ولثلاثة ايام متتالية فقد تم مقارنة معدلات قيم خميرة ALT لمجاميع الحيوانات المعرضة للفترات ١٥ و ٣٠و ٤٥و ٦٠ دقيقة لليوم الاول مع معدلات قيم الخميرة لنفس المجموعة المعرضة لليوم الثاني وكذلك لنفس المجموعة المعرضة لليوم الثالث ، حيث دلت نتائج المقارنة على عدم وجود فروقات معنوية عند التعرض للفترات المشار اليها اعلاه ولثلاثة ايام متتالية (جدول رقم ٣).

أما معدلات قيم خميرة ALT للمجاميع الاربع المعرضة للايثر وبجميع الاوقات فقد كانت غير معنوية في اليوم الاول والثاني والثالث مقارنة مع معدلات قيم الخميرة قبل التعرض ماعدا تلك المجاميع المعرضة للفترتين ٤٥ و ٦٠ دقيقة في اليوم الثالث فقط حيث دلت نتائجهما على وجود تغير معنوي بمستوى P<٠ر٠٥ (جدول رقم ٢).

كما تمت المقارنة بين قيم خميرة ALT للحيوانات المعرضة للهالوثين، الايثر والاوكسجين لنفس التعرض ولكل يوم على حدة حيث اظهرت النتائج عدم وجود فروقات معنوية بين معدلات قيم الخميرة في الوقتين ١٥ و ٣٠ دقيقة ولجميع ايام التعرض، اما التعرض للفترة ٤٥ دقيقة فقد اظهر الهالوثين والايثر قيما مرتفعة معنويا في اليوم الثالث فقط، والتعرض للفترة ٦٠ أظهر فيه الهالوثين فقط قيما مرتفعة في اليومين الثاني والثالث (جدول رقم ٤).

glutamate pyruvate transaminase (GPT) عند استعماله كمخدر ولاوقات مختلفة. ولاجل تأثيرات المادة وليس طبيعة الجهاز المستعمل وكمية نقص الاوكسجين قارنا ذلك بأستعمال مخدر امين اخر مستخدمين نفس الجهاز مع نفس كمية الاوكسجين المستعملة عند التعرض للهالوثين.

المواد وطرائق العمل

استخدم في البحث ٧٦ من ذكور الارانب البالغة من الانسال الحلية حيث قسمت الى ثلاث مجاميع:
تكونت المجموعة الاولى من ٢٠ ارنبا قسمت عشوائيا الى اربع مجاميع عرضت للاوكسجين عبر جهاز التخدير بأستعمال صندوق الايثر، ثم الاستمرار باستخدام الطريقة نصف المغلقة (ميكل) بمقدار ٢ لتر/دقيقة اوكسجين للفترات ١٥ و ٣٠ و ٤٥ و ٦٠/ دقيقة.
اما المجموعة الثانية فضمت ٢٨ ارنبا قسمت عشوائيا ايضا الى اربع مجاميع متساوية عرضت للهالوثين بمقدار ٢لتر/دقيقة ولنفس اوقات التعرض المذكورة اعلاه وبأستخدام نفس الاسلوب ثم سحب منها الدم من الوريد الوداجي بعد افاقتها من التخدير الاولى كرر التخدير وسحب الدم بعد الافاقة في اليوم التالي واعيدت الكرة في اليوم الثالث على الارانب المتبقية في كل مجموعة.
أما المجموعة الثالثة فتكونت من ٢٨ ارنبا قسمت عشوائيا الى اربع مجاميع متساوية واستخدم نفس اسلوب التخدير السابق بأستعمال الاوكسجين بمقدار ٢ لتر/دقيقة والايثر بتركيز يكفي للتخدير والجراحي واتبع نفس الاسلوب المتبع في المجموعة الثانية.
اعتمدنا في تقدير نشاط خميرة ALT في مصل الدم على مقياس اللون الموصوفة من قبل Reitman & Frankel (١) واستخدم في القياس جهاز مقياس الطيف الضوئي (spectrophotometer) ولطول موجي ٥١٠ نانوميتر.

النتائج

عند مقارنة معدلات قيم خميرة ALT للمجموعة المعرضة للاوكسجين خلال اوقات التعرض فيما بينها، ومقارنة معدلات تلك القيم مع معدلات قيم الخميرة ماقبل التعرض اتضح عدم وجود فروقات معنوية (جدول رقم ١).
اما معدلات قيم خميرة ALT للحيوانات المعرضة للهالوثين ولجميع اوقات تعرض اليوم الاول فكانت غير معنوية ايضا مقارنة

دراسة تأثير الهالوثين على خميرة Alanine transaminase (ALT)

ناديا حنا مرقص و وليد حنا داود و حمزة شنين

فرع الجراحة ، كلية الطب البيطري، جامعة بغداد، بغداد

الخلاصة

تمت دراسة تأثير الهالوثين مصحوبا بالاوكسجين على الكبد في الارانب للفترات ١٥ و٣٠ و٤٥ و٦٠ دقيقة وبتركيز ٣٪. كما شملت الدراسة ايضا تأثير تكرار التعرض للفترات اعلاه يوميا ولليومين ولثلاثة ايام، حيث تم سحب الدم منها بعد افاقتها لفحص مصل الدم مختبريا لتقدير نشاط الخميرة Alaninetransaminase(ALT). وبنفس الطريقة استعمل الايثر للتخدير في بعض المجاميع كما استعمل الاوكسجين فقط في مجموعة اخرى.

اثبتت الدراسة على ان معدلات قيم خميرة ALT ارتفعت طرديا مع زيادة الوقت و ان تكرار التعرض لنفس الفترة ولثلاثة ايام متتالية لم يؤدي الى اي تغير ملحوظ في نشاط الخميرة.

المقدمة

انتشر استعمال الهالوثين كمخدر عام في العمليات الجراحية منذ اكتشافه من قبل العالم Suckling سنة ١٩٥٦ ولازال يعتبر لحد الان المخدر الاستنشاقي الاكثر شيوعا في العالم، شاع استعمال الاختصاصيين البيطريين له بسبب سرعة ونعومة احداث التخدير و فترة التخدير و فترة الافاقة، اضافة الى ملائمته لانواع عديدة من الحيوانات كما انه غير مخرش وغير قابل للاستعال ولكن بالرغم من قبول هذه المادة كمخدر امين فقد ظهرت بعض الدراسات التي اشارت لحدوث تلف الكبد من جراء استخدامه لمرة واحدة او لعدة مرات متتالية، ولهذا فقد استهدفت الدراسة مدى تأثير هذه المادة على الكبد موضحا بالتغيرات الحادة لخميرة ALT (Alanine transaminase) والذي شاع استخدامه في الكيمياء الحياتية السريرية بأسم