

بررسی فعالیت آنزیم‌های کبدی AST، ALT، ALP، GGT در سرم بیماران تحت جراحی سیستم عصبی قبل و پس از بیهوشی عمومی با داروی استنشاقی ایزوفلوران

دکتر لادن حسینی گوهری^۱، زهرا بنگاله^۲، محمدرضا فیاضی^۳

فرزانه مقدم^۴، دکتر کامران جمشیدی^۵

چکیده

زمینه و هدف: ایزوفلوران ماده‌ی بیهوشی استنشاقی پرکاربرد و انتخابی در جراحی‌های سیستم عصبی است. تحقیقات نشان می‌دهد که پس از بیهوشی با اثرهای هالوژنه از جمله ایزوفلوران، ممکن است افزایش موقت در میزان آنزیم‌های کبدی به وجود آید که آسیب‌های کبدی را در پی دارد. پژوهش حاضر به منظور بررسی اثر ایزوفلوران بر میزان فعالیت آنزیم‌های ALT-AST-ALP-GGT بعنوان شاخصی از عملکرد کبد انجام پذیرفت.

روش بررسی: این مطالعه بر روی ۴۰ بیمار بدون هیچگونه بیماری کبدی که تحت عمل جراحی سیستم عصبی در بیمارستان میلاد تهران قرار گرفتند، انجام شده است. میزان فعالیت آنزیم‌های AST، ALT، ALP، GGT سرم این بیماران قبل، ۲۴ و ۷۲ ساعت پس از بیهوشی به روش اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میزان آنزیم‌های ALP، AST در مقایسه‌ی سه زمان با هم، تغییرات غیر معنی‌دار داشتند. اما آنزیم ALT در ۷۲ ساعت ($P=0/022$) و ۲۴ ساعت ($P=0/014$) پس از بیهوشی نسبت به قبل از آن افزایش معنی‌دار داشت. میزان آنزیم GGT در ۷۲ ساعت پس از بیهوشی نسبت به قبل از آن افزایش معنی‌دار داشت ($P=0/002$). همچنین در میزان این آنزیم در ۲۴ با ۷۲ ساعت پس از بیهوشی تفاوت معنی‌دار مشاهده شد ($P=0/041$).

نتیجه‌گیری: تغییرات معنی‌دار مشاهده شده در میزان آنزیم‌های GGT، ALT در زمان‌های ذکر شده، ممکن است به دلیل آسیب‌های احتمالی پارانشیم کبدی و انسداد مجاری صفراوی در اثر استفاده از ایزوفلوران یا داروهایی مانند میدازولام، باشد. لذا سنجش این آنزیم‌ها در بررسی عملکرد کبدی بیماران، می‌تواند برای اقدامات احتمالی بعدی مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: ایزوفلوران، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، گاما گلوتامیل ترانسفراز (GGT)

* نویسنده مسئول:

دکتر لادن حسینی گوهری؛

دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم

پزشکی ایران

Email: lhgohari@gmail.com

- دریافت مقاله: آذر ۱۳۹۲ - پذیرش مقاله: اسفند ۱۳۹۲

مقدمه

مواد استنشاقی به طور متداول برای نگهداری و حفظ بیهوشی استفاده می‌شوند (۱). ایزوفلوران یک ماده بیهوشی هالوژنه است (۲)، که از سال ۱۹۸۰ به عنوان ماده‌ی بیهوشی استفاده می‌شود و نسبت به نسل‌های قبل از آن یعنی هالوتان و انفلوران برای کبد کمتر خاصیت سمی دارد (۳ و ۴). همچنین انتخاب

^۱ عضو هیئت علمی مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی و استاد گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
^۳ دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
^۴ کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون، سازمان انتقال خون ایران، تهران، ایران
^۵ پزشک متخصص بیهوشی، بیمارستان میلاد، سازمان تامین اجتماعی، تهران، ایران

مصرف شده در طی جراحی اشاره کرد(۹). همچنین عواملی مانند تزریق فراورده‌های خونی، شوک ناشی از کاهش حجم خون، و سایر استرس‌های جراحی با التهاب کبدی مرتبط می‌باشند(۸و۲و۱). هالوتان کلسیم بیشتری را از سلول‌های کبدی نسبت به ایزوفلوران آزاد می‌کنند که این ممکن است سبب آسیب سلول‌های کبدی شود(۹). جریان خون کبدی در حالت مرتبط با دوز در تمام مواد بیهوش کننده‌ی استنشاقی در دست استفاده، کاهش می‌یابد(۸). هالوتان نسبت به ایزوفلوران جریان خون کبدی را بیشتر کاهش می‌دهد. جریان خون کلی(شریان کبدی+ ورید باب) در طی بیهوشی با ایزوفلوران و سفلوران مشابه است(۹). نشان داده شده است که در طی بیهوشی با هالوتان و ایزوفلوران در اثر فشار مثبت تهویه (Ventilation) ممکن است به تمامیت سلول‌های کبدی آسیب رسانده شود(۱۰). دسترسی ناقص کبد به اکسیژن، بویژه در سلول‌های لوبول مرکزی کبد، ممکن است منجر به تغییر جریان خون کبدی شود(۸). در بیماران حساس، هالوتان، انفلوران، ایزوفلوران، سفلوران می‌توانند موجب صدمات کبدی شدید شوند(۱۱و۹و۱۰). به علت تولید متابولیت‌های سمی برای سلولها در اندام هدف ممکن است هر دو مسمومیت کبدی و کلیوی افزایش یابد(۶). بروز هپاتیت ممکن است از طریق پاسخ‌های ایمنی به آنتی ژن‌های پروتئینی کبدی تغییر یافته در اثر متابولیت‌ها، افزایش یابد(۶). تری فلورو استیل اسید (TFA=Trifluoroacetyl acid) متابولیت رایج هالوتان و ایزوفلوران است(۹) که به پروتئین‌های کبدی به صورت کووالانت متصل می‌شوند(۱۱و۹و۱۰). بروز سمیت کبدی مستقیماً با کاتابولیزه شدن متابولیت‌های ماده‌ی بیهوشی توسط سیتوکروم P450 2E1 به پروتئین‌های کبدی تری فلورو استیل (TFA) مرتبط

این ماده در مراحل جراحی عصبی (Neurosurgical) به دلیل اثرات اندک آن روی دینامیک مغزی است(۵و۱)، با این تصور که ایزوفلوران قادر به آسیب رسانی به سلول‌های کبدی، ثانویه به متابولیسم کم آن و فقدان متابولیت‌های واکنشگر، نیست(۲و۱). به طور طبیعی هالوتان تقریباً ۲۰٪، انفلوران ۲٪ و ایزوفلوران کمتر از ۱٪ (تقریباً ۰/۲٪) متابولیزه می‌شوند(۶و۲و۱). ساختار مولکولی ایزوفلوران C3H2CLF5O می‌باشد(۷). ایزوفلوران مانند هالوتان و سفلوران تا ۶۰ درجه سانتی گراد پایدار باقی می‌ماند. وزن مولکولی آن ۱۸۴/۵ گرم و وزن مخصوص آن ۱/۵۰ گرم بر میلی لیتر است. این مقادیر بیانگر این است که ۱ میلی لیتر از مایع ایزوفلوران، ۷٪ کمتر از سفلوران و ۷٪ بیشتر از سفلوران بخار تولید خواهد کرد(۷). سه عامل قیمت تمام شده‌ی ماده‌ی بیهوشی برای کارخانه‌ی سازنده، فاکتورهای ذاتی ماده بیهوشی مانند قدرت حلالیت آن و میزان جریان (Flow Rate) که اهمیت ویژه‌ای در تصمیم گیری استفاده از ماده بیهوشی و نقش عمده‌ای در تعیین قیمت آن دارد، در افزایش قیمت ماده بیهوش کننده دخیل هستند(۷). از آنجا که سفلوران فقط یک پنجم پتانسیل ایزوفلوران را دارد، حجم بیشتری از مایع آن باید تبخیر شود تا سطح یکسانی از بیهوشی را تامین کند، که این عامل، قیمت تمام شده‌ی بیهوشی با سفلوران را افزایش می‌دهد(۷). اگرچه تمام مواد بیهوشی استنشاقی کوچک و مولکول‌های محلول در لیپید هستند، اما به طور قابل توجهی سمیت داخلی مورد توقع از آنها متفاوت‌اند(۶). از جمله فاکتورهایی که قادرند آسیب کبدی را پس از بیهوشی استنشاقی القا کنند می‌توان به افزایش داخل سلولی غلظت کلسیم (Ca⁺⁺), متابولیت‌های سمی مواد بیهوش کننده(۸)، کاهش جریان خون کبدی در طی بیهوشی و سایر داروهای

آمینوترانسفرازها را تولید می‌کنند (۸).

از آنجا که ایزوفلوران یک ماده‌ی بیهوشی رایج است که می‌تواند سبب نارسایی کبدی شدید و کشنده متعاقب در معرض قرار گیری اولیه (۴) و یا ثانویه (۱) با آن شود؛ این پژوهش با هدف بررسی میزان فعالیت آنزیم‌های کبدی ALT، AST، ALP، GGT قبل و بعد از بیهوشی با داروی ایزوفلوران در محل متابولیزه شدن این دارو (کبد)، در سرم بیمارانی که هیچگونه سابقه‌ی ابتلا به بیماریهای کبدی نظیر هپاتیت و سیروز نداشته‌اند، انجام گرفت.

روش بررسی

این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۴۰ بیمار (۲۳ زن و ۱۷ مرد) پس از گرفتن رضایت نامه از آنها انجام شد. میانگین سنی این افراد ۵۱/۰۵ سال بود که بی هیچ سابقه‌ی بیماری کبدی تحت جراحی سیستم عصبی در ناحیه ستون فقرات در بیمارستان میلاد تهران قرار گرفتند. در این افراد، بیهوشی، ابتدا با میدازولام و تیوپنتال القا سپس با ایزوفلوران و اکسیژن حفظ گردید. به طور میانگین بیمارانی ۱۴۰ دقیقه از لحظه استنشاق دارو تا قطع آن، تحت بیهوشی با داروی ایزوفلوران قرار گرفتند. از هر بیمار در سه نوبت قبل، ۲۴ و ۷۲ ساعت پس از عمل جراحی نمونه خون وریدی گرفته شد. این نمونه‌ها بدون ماده ضد انعقاد و طی زنجیره‌ی سرد از بیمارستان میلاد به آزمایشگاه بیوشیمی دانشکده‌ی پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران منتقل شدند و پس از سانتریفیوژ، سرم خون جداسازی گردید. با استفاده از کیت تشخیص کمی (پارس آزمون) آنزیم‌های کبدی ALT، AST، ALP، GGT به روش اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شدند. میزان فعالیت آنزیم‌ها بر حسب واحد بین‌المللی در لیتر (IU/L) ثبت و سپس تمامی داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف

است که منجر به تشکیل آنتی ژن‌های جدیدی می‌شود که پاسخ ایمنی با واسطه‌ی آنتی بادی را موجب می‌شوند، که ممکن است یک واسط مهم در سمیت کبدی القا شده در بیهوشی باشد (۱۱ و ۹ و ۶). تغییر شکل زیستی (Biotransformation) اکسیداتیو توسط سیتوکروم P450 در کبد، به عنوان مکانیسم نکرز لوبول‌های مرکزی کبد، نشان داده شده است (۹). از آنجا که بروز هپاتیت ناشی از هالوتان به طور قابل توجهی بیشتر از بروز آسیب کبدی توسط انفلوران و ایزوفلوران است، این یافته این امکان را افزایش می‌دهد که سمیت کبدی در اثر بیهوشی بعلت واکنش به متابولیت‌هایی است که به صورت کووالانت به پروتئین‌های کبدی متصل می‌شوند (۶).

تعریف سمیت کبدی بر اساس پارامترهای بیولوژیکی (افزایش آلکالین فسفاتاز (ALP) یا (Alkaline Phosphatase)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (Aspartate Aminotransferase) - آلانین آمینوترانسفراز (ALT یا Alanine Aminotransferase) - گاما گلوتامیل ترانسفراز (GGT یا Gamma Glutamyl transferase) یا بر اساس غیر طبیعی شدن بالینی (التهاب کبدی و یرقان) می‌باشد. التهاب بالینی می‌تواند سیتوزولی یا کلاستاتیک باشد (۱۲). سنجش کمی سطح صدمات کبدی دشوار است و تست‌های عملکرد کبدی متقاعد کننده مانند سنجش فعالیت آمینوترانسفرازها و سایر آنزیم‌های اختصاصی، آسیب‌های کبدی را ارزیابی می‌کنند (۸). افزایش سطح سرمی فعالیت آمینوترانسفرازها به عنوان "استاندارد طلایی" سمیت کبدی مرتبط با مواد بیهوش کننده در نظر گرفته می‌شود. اما به هر حال سنجش آمینوترانسفرازها فاقد اختصاصیت است، زیرا اندام‌های مختلفی از بدن به جز کبد هم

معیار (mean± SD) گزارش و داده‌های حاصله با استفاده از تست t جفتی (t paired test) آنالیز گردید.

AST, ALT, ALP, GGT قبل، ۲۴ و ۷۲ ساعت پس از بیهوشی با ایزوفلوران در بیماران تحت جراحی سیستم عصبی بدون هیچگونه سابقه بیماریهای کبدی پرداخته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه به بررسی میزان آنزیم‌های کبدی

جدول ۱: داده های دموگرافیک بیماران تحت بیهوشی با ایزوفلوران آورده شده است

کل	زنان	مردان
سن (سال)	۵۱/۰۵	۵۰/۰۶
تعداد	۲۳ (۵۷/۵٪)	۱۷ (۴۲/۵٪)
مدت زمان بیهوشی (دقیقه)	۱۴۰	
نوع جراحی	سیستم عصبی	
سابقه بیماری هیپاتیت یا سیروز	٪۰	
بیماری‌های قلبی عروقی	٪۵	
دیابت	٪۷/۵	

همانگونه که در جدول ۱ آمده است، میانگین سنی ۴۰ بیمار (۲۳ زن و ۱۷ مرد) ۵۱/۰۵ سال بود، که به طور متوسط ۱۴۰ دقیقه تحت بیهوشی با ایزوفلوران قرار گرفتند.

جدول ۲: فعالیت آنزیمهای سرم بیماران، در سه زمان قبل، ۲۴ و ۷۲ ساعت پس از بیهوشی که با ایزوفلوران مقایسه شده است

آنزیم‌های کبدی	mean±SD (قبل از بیهوشی)	mean±SD (۲۴ ساعت پس از بیهوشی)	mean±SD (۷۲ ساعت پس از بیهوشی)	محدوده مرجع (IU/L)
AST (T)	۱۷/۸۶±۸/۱۹	۱۹/۴۹±۹/۹۷	۱۸/۲۱±۷/۹۷	
AST (m)	۲۰/۳۱±۱۰/۹۴	۲۲/۳۸±۱۱/۳۰	۲۱/۰۲±۹/۴۸	<۳۷
AST (f)	۱۶/۰۵±۴/۸۸	۱۷/۳۶±۸/۴۹	۱۶/۲۵±۶/۲۳	<۳۱
ALT (T)	۹/۷۵±۴/۲۷	۱۲/۱۹±۶/۹۱	۱۱/۸۲±۵/۹۴	
ALT (m)	۱۰/۸۹±۵/۱۱	۱۶/۱۶±۸/۱۹	۱۴/۹۶±۶/۳۴	<۴۱
ALT (f)	۸/۹۲±۳/۳۹	۹/۲۵±۳/۸۱	۹/۵۳±۴/۵۱	<۳۱
ALP (T)	۱۱۱/۱۱±۵۲/۵۰	۱۰۳/۸۱±۳۹/۷۸	۱۰۶/۱۸±۴۳/۶۸	
ALP (m)	۱۰۷/۹۸±۶۷/۹۵	۱۱۶/۵۸±۴۶/۶۱	۱۰۳/۶۲±۴۳/۲۳	۳۰۶-۸۰
ALP (f)	۱۱۴/۰۶±۳۳/۸۸	۹۱/۷۵±۲۸/۳۴	۱۰۸/۳۲±۴۵/۱۸	۳۰۶-۶۴
GGT (T)	۱۴/۲۷±۱۱/۹۱	۱۶/۳۵±۱۹/۳۵	۱۸/۷۴±۱۹/۵۶	
GGT (m)	۱۸/۸۴±۱۴/۵۱	۲۲/۷۳±۲۶/۱۲	۲۰/۸۵±۲۱/۰۶	<۴۹
GGT (f)	۱۰/۲۰±۷/۲۵	۱۰/۶۸±۷/۲۸	۱۳/۰۶±۷/۹۳	<۳۲

T=کل، m=مردان، f=زنان، ALT=آلانین آمینوترانسفراز، AST=آسپارتات آمینو ترانسفراز، ALP=آلکالین فسفاتاز، GGT=گاما گلوتامیل ترانسفراز، mean ± SD=میانگین ± انحراف معیار، IU/L=واحد بین‌المللی در لیتر.

ساعت، کاهش مشاهده شد. آنزیم ALP به طور کلی و در گروه زنان در ۲۴ ساعت کاهش و در ۷۲ ساعت افزایش را نشان داد، اما در گروه مردان در ۲۴ ساعت افزایش و در ۷۲ ساعت کاهش مشاهده شد در صورتی که میزان آنزیم در محدوده‌ی طبیعی قرار داشت. میزان GGT نیز در محدوده‌ی طبیعی آنزیمی قرار داشت که در گروه مردان در ۲۴ ساعت افزایش و در ۷۲ ساعت کاهش را نشان داد، اما به طور کلی و در گروه زنان در ۲۴ ساعت نسبت به قبل افزایش و در ۷۲ ساعت مجدداً افزایش میزان آنزیم مشاهده شد.

در جدول ۲، میزان آنزیمهای کبدی مورد بررسی در سه زمان ذکر شده آورده شده است. میزان آنزیم AST در هر دو گروه زنان و مردان در هر سه زمان در محدوده‌ی طبیعی قرار داشت و در ۲۴ ساعت پس از بیهوشی نسبت به قبل از بیهوشی افزایش و در ۷۲ ساعت کاهش را نشان می‌دهد. میزان آنزیم ALT نیز در هر دو گروه در محدوده‌ی نرمال بود که در ۲۴ ساعت پس از بیهوشی نسبت به قبل از آن افزایش و در ۷۲ ساعت پس از آن در مردان کاهش و در زنان افزایش مختصری را نشان می‌داد ولی در حالت کلی پس از ۲۴ ساعت افزایش و در ۷۲

جدول ۳: مقایسه‌ی P value میان سه گروه زمانی با یکدیگر

قبل از بیهوشی با ۲۴ ساعت بعد از بیهوشی	قبل از بیهوشی با ۷۲ ساعت بعد از بیهوشی	۲۴ ساعت با ۷۲ ساعت پس از بیهوشی	
P=۰/۵۸۷	P=۰/۵۶۱	P=۰/۳۸۸	AST
P=۰/۰۱۴	P=۰/۰۲۲	P=۰/۸۷۱	ALT
P=۰/۳۳۸	P=۰/۸۵۳	P=۰/۱۷۷	ALP
P=۰/۲۰۳	P=۰/۰۰۲	P=۰/۰۴۱	GGT

پس از آن تفاوت معنی دار داشتند. در حالی که تفاوت غیرمعنی دار میان میزان آنزیم در ۲۴ با ۷۲ ساعت پس از بیهوشی مشاهده شد. آنزیم GGT نیز در دو گروه قبل از بیهوشی با ۷۲ ساعت (P=۰/۰۰۲) و ۲۴ ساعت با ۷۲ ساعت (P=۰/۰۴۱) پس از بیهوشی تفاوت معنی دار داشتند. ولی میزان این آنزیم قبل از بیهوشی با ۲۴ ساعت پس از آن تفاوت غیر معنی دار داشت.

مقایسه‌ی بین P value آنزیمها در سه گروه زمانی قبل از بیهوشی با ۲۴ ساعت پس از آن، قبل از بیهوشی با ۷۲ ساعت پس از آن، و ۲۴ ساعت با ۷۲ ساعت پس از بیهوشی در جدول ۳ آورده شده است. میزان آنزیمهای AST و ALP در هر سه گروه با هم تفاوت غیرمعنی دار داشتند. اما آنزیم ALT قبل از بیهوشی با ۲۴ ساعت (P=۰/۰۱۴) و ۲۴ با ۷۲ ساعت (P=۰/۰۲۲)

جدول ۴: درصد داروهای مورد استفاده‌ی بیماران در طی بیهوشی

ایزوفلوران	آتراکوریوم	فتانیل	میدازولام	نیترواسکاید	پروپوفول	مرفین
٪۱۰۰	٪۸۵	٪۷۵/۵	٪۷۵	٪۷۲/۵	٪۵۷/۵	٪۴۵

درصد استفاده

جدول ۴ بیانگر داروهای مورد استفاده برای بیماران در طی بیهوشی و درصد استفاده از آنها می‌باشد.

بحث

سمیت برای اندامهای بدن در مواجهه با مواد بیهوشی استنشاقی در بیماران نادر است (کمتر از ۱ در ۸۰۰۰۰۰ تخمین زده می‌شود)، اما نگرانی بالینی ویژه آن به خاطر بروز ناگهانی و غیر قابل پیش بینی آن است و اینکه ممکن است منجر به عوارض شدید شده و قدرت آسیب رسانی کبدی و یا کلیوی تهدید کننده حیات را داشته باشند (۶). آسیب کبدی پس از بیهوشی با هالوتان اثبات شده است (۱). اگرچه تصور می‌شود که سوفلوران و ایزوفلوران کمتر از هالوتان و انفلوران موجب سمیت کبدی می‌شوند، اما گزارش‌های موردی اخیر، صدمات کبدی را پس از بیهوشی با ایزوفلوران و سوفلوران توصیف می‌کنند (۹). Ko و همکاران بر اساس مطالعات خود بر روی انسان‌ها و حیوانات معتقدند که اغلب مواد بیهوش کننده استنشاقی اخیر، عملکرد و جریان خون کبدی را حفظ می‌کنند (۱۳). Nishiyama و همکاران معتقدند که آسیب کبدی پس از بیهوشی با ایزوفلوران بیشتر از سوفلوران می‌باشد (۹). Gelven و همکاران، خانم ۳۰ ساله‌ای را گزارش کردند که در اثر در معرض قرار گیری مجدد با ایزوفلوران دچار آسیب کبدی پیشرفته شد و در نهایت فوت کرد. این در حالی بود که این فرد پس از جراحی تب نداشت و تست‌های عملکرد کبدی او پس از بیهوشی در جراحی اول طبیعی بود اما علائم او پس از بیهوشی در جراحی دوم ظهور کرد (۲). Kusuma و همکاران، کودک ۶ ساله‌ای را گزارش کردند که تحت بیهوشی با ایزوفلوران و جراحی قرار گرفت و متعاقب آن بدون

شواهدی از هپاتیت ویروسی، اتوایمیون یا متابولیک و یا مصرف داروهایی که منجر به هپاتیت می‌شوند، نکروز شدید لوبول مرکزی و نارسایی برق آسای کبدی مشاهده شد. همچنین افزایش قابل توجهی در سطح آنزیم‌های کبدی این بیمار مشاهده گردید. عکسهای بالینی و بافت شناسی این بیمار مشابه هپاتیت با هالوتان بود. آنها این مورد را به عنوان نارسایی برق آسای کبدی در نتیجه بیهوشی با ایزوفلوران گزارش کردند (۱). شدت رنج از هپاتیت ایمیون متعاقب جراحی به میزان متابولیزه شدن ماده ی بیهوشی در کبد وابسته است (۱). Njoku و همکاران این مطلب را تأیید کرده‌اند که در معرض قرار گیری با هالوتان، انفلوران، ایزوفلوران و سوفلوران منجر به تولید پروتئین‌های نشاندار شده با TFA می‌شود (۱۱). Turner و همکاران، خانم ۷۶ ساله‌ای را که با فاصله‌ی سه سال دو بار تحت بیهوشی با ایزوفلوران قرار گرفته بود، گزارش کردند. شواهدی از هپاتیت ویروسی و یا اتوایمیون پیدا نشد و افزایش میزان بیلی روبین و ترانس آمینازها را مشاهده کردند. بیمار روز هفتم پس از جراحی در اثر نکروز کبدی برق آسا فوت کرد. بررسی‌های بافت شناسی الگوی مشابه هپاتیت با هالوتان را نشان می‌داد. محققان احتمال می‌دهند که این بیمار سه سال پیش با ایزوفلوران حساس شده باشد (۱۴). AST و ALT آنزیم‌هایی هستند که از سلولهای پارانشیمی کبدی آزاد می‌شوند (۱۵ و ۱۶) و از قابل اعتمادترین نشانگرها در بیماریهای معنی دار کبدی در اثر صدمات مزمن سلولهای کبدی و نکروز هستند (۱۷). ALT به علت حضور عمده در سیتوزول کبدی، نسبت به AST نشانگری اختصاصی تر در التهابات کبدی است (۱۷ و ۱۵). AST در صدمات حاد کبدی افزایش می‌یابد اما همچنین در گلیولهای قرمز خون، کلیه‌ها،

بیهوشی ($P=0/041$) تفاوت معنی داری مشاهده شد. Nishiyama و همکاران معتقدند که ایزوفلوران بیشتر از سولفوران در ۳ تا ۱۴ روز پس از بیهوشی، سطح آنزیم‌های کبدی را افزایش می‌دهند. آنها پیک افزایش آنزیم‌های AST، ALT و GGT را در روز هفتم پس از بیهوشی با ایزوفلوران مشاهده کردند (۹). Ihtiyar و همکاران، مرد ۶۸ ساله‌ای را گزارش کردند که در بیهوشی با ایزوفلوران دچار نکروز کبدی برق آسا و کشنده شد. او از نظر هپاتیت ویروسی منفی بود. افزایش در تمام آمینوترانسفرازها و بیلی روبین و زمان پرترومبین مشاهده شد (۴). همچنین در گزارش موردی Peiris و همکاران نیز افزایش بیلی روبین و ترانس آمینازهای سرم در غیاب سایر علل بدعملکردی کبد، در اثر مسمومیت کبدی با ایزوفلوران مشاهده شد (۱۹). Hasan، نیز در مطالعه خود، خانم چاق ۳۵ ساله‌ای را که سابقه ی هپاتیت با هالوتان داشت را گزارش کرد. در این فرد سایر اختلالات کبدی رد شد و هپاتیت با ایزوفلوران دو هفته پس از مواجهه با آن تشخیص داده شد. او معتقد بود بیمارانی که مستعد صدمات کبدی با یک هالوآلکان هستند، نباید در معرض دیگری قرار بگیرند (۲۰). Brunt و همکاران نیز موردی با احتمال نارسایی کبدی برق آسا در اثر بیهوشی با ایزوفلوران را گزارش کردند که از نظر آسیب شناسی بافتی الگویی مشابه صدمات کبدی در اثر بیهوشی با هالوتان داشتند (۲۱). داروهایی مانند میدازولام، تیوپنتون، مانیتول، گلیسئول، فنی توئین، سفازولین روی عملکرد و جریان خون کبدی اثر دارند (۹). از میان داروهای مصرف شده برای بیماران، میدازولام جزء داروهای اثرگذار روی عملکرد و جریان خون کبدی است که در ۷۵٪ بیماران مورد استفاده قرار گرفته است و شاید در تغییر میزان آنزیم‌های مورد بررسی کبدی تاثیر

پانکراس، ماهیچه‌ی قلب و غیره هم حضور داشته و بنابراین اختصاصی کبد نیست (۱۷ و ۱۵) و افزایش سطح آنزیم AST نشانگر اختصاصی برای آسیب سلولهای کبدی نمی‌باشد (۱۵). از جمله آمینوترانسفرازهای مورد بررسی در این تحقیق به عنوان استاندارد طلائی سمیت کبدی مرتبط با مواد بیهوش کننده، ALT بود. اگرچه میزان این آنزیم در محدوده‌ی طبیعی قرار داشت اما تفاوت معنی دار میان میزان آنزیم قبل از بیهوشی با ۲۴ ساعت ($P=0/014$) و با ۷۲ ساعت ($P=0/022$) پس از آن مشاهده شد. Malnick و همکاران، خانم ۷۰ ساله‌ی فاقد هپاتیت ویروسی، اتوایمیون یا متابولیک را گزارش کردند که در مدت سه هفته دچار هپاتیت ناشی از انسداد مجاری صفراوی شد در حالیکه آلانین آمینوترانسفراز و بیلی روبین افزایش یافته بود. آنها معتقد بودند که التهاب کبدی حاد ناشی از انسداد مجاری صفراوی در این فرد در اثر در معرض قرار گیری با ایزوفلوران رخ داده است (۱۸). در پژوهش حاضر آنزیم های AST و ALP در محدوده‌ی طبیعی قرار داشتند و همچنین میان میزان آنها در سه زمان قبل از بیهوشی با ۲۴ و ۷۲ ساعت پس از آن تفاوت معنی داری مشاهده نشد. افزایش آنزیم‌های ALP و GGT بیانگر مشکلات ناشی از انسداد مجاری صفراوی می‌باشند (۱۶). بر خلاف ALP که علاوه بر ترشح از مجاری صفراوی، از سلولهای استخوانی و غیره نیز آزاد می‌شود، GGT آنزیم اختصاصی کبدی بوده و نشانگری حساستر از ALP در آسیب‌های ناشی از انسداد مجاری صفراوی است (۱۵). در این پژوهش GGT اگرچه در محدوده‌ی نرمال آنزیمی در هر سه زمان در بیماران مورد بررسی قرار داشت، اما میان میزان آن قبل از بیهوشی با ۷۲ ساعت پس از آن ($P=0/002$) و ۲۴ با ۷۲ ساعت پس از

صفرای در اثر مواجهه با ماده‌ی بیهوشی یا داروی ذکر شده وجود دارد. به هر حال در این بررسی در مدت ۷۲ ساعتی که آنزیم‌های کبدی بیماران، مورد بررسی قرار گرفت، اختلالات خاص کبدی که نیاز به اقدام مداخله‌گرانه داشته باشد، مشاهده نشد. لذا به دلایل ذکر شده و اهمیت میزان آنزیم‌های کبدی در عملکرد آن و سلامت کبد بیماران پس از استنشاق ماده‌ی بیهوشی رایج ایزوفلوران، اینگونه بنظر می‌رسد که شاید سنجش این آنزیم‌ها در بررسی عملکرد کبدی بیماران، بتواند اطلاعات مفیدی را برای اقدامات احتمالی بعدی در دسترس قرار دهد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی برای تامین بودجه طرح پژوهشی دانشجویی (کمیت‌ی پژوهشی دانشجویی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران) قدردانی می‌شود. از همکاری پزشکان و کادر محترم بخش جراحی مغز و اعصاب بیمارستان میلاد قدردانی می‌شود. همچنین از همکاران محترم بخش بیوشیمی و گروه بیوتکنولوژی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران صمیمانه تشکر می‌گردد.

گذار باشد که نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. در مواقع بد عملکردی کبدی پس از جراحی، یکی از مواردی که باید مدنظر قرار گیرد، امکان آسیب ایجاد شده در اثر مواد بیهوش کننده است (۱). Sinha و همکاران معتقدند که ایزوفلوران قادر است که آسیب‌های کبدی ایجاد نماید و به عنوان عامل سبب شونده‌ی افزایش ترانس آمینازهای سرم در بیمارانی که با این ماده‌ی بیهوشی می‌شوند، باید در نظر گرفته شود (۳).

نتیجه‌گیری

در بررسی آنزیم‌های AST و ALP تغییرات معنی داری میان میزان آنها قبل از بیهوشی با ۲۴ و ۷۲ ساعت پس از آن مشاهده نشد که بر این اساس می‌توان گفت که ارتباط خاصی میان تغییرات میزان این آنزیم‌ها با ماده‌ی بیهوشی ایزوفلوران وجود ندارد. اما تغییرات معنی دار مشاهده شده در میزان آنزیم‌های ALT و GGT در زمان‌های ذکر شده، ممکن است به دلیل مصرف ماده‌ی بیهوشی ایزوفلوران یا داروهایی مانند میدازولام باشد که روی عملکرد کبدی تاثیر می‌گذارند. بر این اساس می‌توان گفت که احتمال آسیب‌های پارانشیم کبدی و ناشی از انسداد مجاری

منابع

1. Kusuma HR, Venkataramana NK, Rao SA, Naik AL, Gangadhara D & Venkatesh KH. Fulminant hepatic failure after repeated exposure to isoflurane. Indian J Anaesth 2011 May; 55(3): 290-2.
2. Gelven PL, Cina SJ, Lee JD & Nichols CA. Massive hepatic necrosis and death following repeated isoflurane exposure: Case report and review of the literature. Am J Forensic Med Pathol 1996 Mar; 17(1): 61-4.
3. Sinha A, Clatch RJ, Stuck G, Blumenthal SA & Patel SA. Isoflurane hepatotoxicity: A case report and review of the literature. Am J Gastroenterol 1996 Nov; 91(11): 2406-9.
4. Ihtiyar E, Algin C, Hacıolu A & Isiksoy S. Fatal isoflurane hepatotoxicity without re-exposure. Indian J Gastroenterol 2006 Jan-Feb; 25(1): 41-2.

5. Dale O & Brown BR Jr. Clinical pharmacokinetics of the inhalational anaesthetics. *Clin Pharmacokinet* 1987 Mar; 12(3): 145-67.
6. Kenna JG & Jones RM. The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1995 Dec; 81(6): 51-66.
7. Eger EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994 Apr; 80(4): 906-22.
8. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Hüttner I, Kumle B & Piper SN. Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 2000 Jul; 91(1): 206-12.
9. Nishiyama T, Yokoyama T & Hanaoka K. Liver function after sevoflurane or isoflurane anaesthesia in neurosurgical patients. *Can J Anaesth* 1998 Aug; 45(8): 753-6.
10. Tiainen P, Lindgren L & Rosenberg PH. Changes in hepatocellular integrity during and after desflurane or isoflurane anaesthesia in patients undergoing breast surgery. *Br J Anaesth* 1998 Jan; 80(1): 87-9.
11. 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 Jan; 84(1): 173-8.
12. Dumortier G, Cabaret W, Stamatidis L, Saba G, Benadhira R, Rocamora JF, et al. Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs. *Encephale* 2002 Nov-Dec; 28(1-6): 542-51.
13. Ko JS, Gwak MS, Choi SJ, Kim GS, Kim JA, Yang M, et al. The effects of desflurane and propofol-remifentanil on postoperative hepatic and renal functions after right hepatectomy in liver donors. *Liver Transpl* 2008 Aug; 14(8): 1150-8.
14. Turner GB, O'Rourke D, Scott GO & Beringer TR. Fatal hepatotoxicity after re-exposure to isoflurane: A case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 Aug; 12(8): 955-9.
15. Adias TC, Egerton E & Erhabor O. Evaluation of coagulation parameters and liver enzymes among alcohol drinkers in Port Harcourt, Nigeria. *Int J Gen Med* 2013 Jun; 6(1): 489-94.
16. Hann HW, Wan S, Myers RE, Hann RS, Xing J, Chen B, et al. Comprehensive analysis of common serum liver enzymes as prospective predictors of hepatocellular carcinoma in HBV patients. *PLoS One* 2012; 7(10): 47687.
17. Giboney PT. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Physician* 2005 Mar; 71(6): 1105-10.
18. Malnick SD, Mahlab K, Borchardt J, Sokolowski N & Attali M. Acute cholestatic hepatitis after exposure to isoflurane. *Ann Pharmacother* 2002 Feb; 36(2): 261-3.
19. Peiris LJ, Agrawal A, Morris JE & Basnyat PS. Isoflurane hepatitis-induced liver failure: A case report. *J Clin Anesth* 2012 Sep; 24(6): 477-9.
20. Hasan F. Isoflurane hepatotoxicity in a patient with a previous history of halothane-induced hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1998 Mar-Apr; 45(20): 518-22.
21. Brunt EM, White H, Marsh JW, Holtmann B & Peters MG. Fulminant hepatic failure after repeated exposure to isoflurane anesthesia: A case report. *Hepatology* 1991 Jun; 13(6):1017-21.

Evaluation Of Liver Enzymes Activities (ALT-AST-ALP-GGT) Before And After Isoflurane Anesthesia In Neurosurgery Patients

Hosseini Gohari Ladan¹(Ph.D) – Bangale Zahra²(BSc.) – Fayazi Mohammad
Reza³(BSc.) - Moghaddam Farzaneh⁴(MSc.) – Jamshidi Kamran⁵(M.D.)

1 Member of Cellular and Molecular Research Center and Professor, Medical Laboratory Sciences Department, School of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Master of Sciences Student in Nanotechnology, School of Advances Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 Master of Sciences Student in Biotechnology, School of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 Master of Sciences in Hematology & Blood Bank, Iranian Blood Transfusion Organization, Tehran, Iran

5 Anesthesiologist, Milad Hospital, Social Security Organization, Tehran, Iran

Abstract

Received : Nov 2013
Accepted : Mar 2014

Background and Aim: Isoflurane is one of the selective and mostly-used respiratory anesthetic materials in the field of neurosurgery. Studies have shown that temporary rise in the level of liver enzymes may occur after anesthesia by halogenic ethers and hence cause liver lesions. The aim of this study was to investigate the effects of isoflurane on the activity of ALT-AST-ALP-GGT enzymes as an indicator of liver function.

Materials and Methods: This study was performed on a sample of 40 patients who were under neurosurgery without any liver disease in Milad Hospital of Tehran. The patients' blood samples were collected before, 24, and 72 hours after anesthesia. The enzymes activities was assessed by spectrophotometric method.

Results: Insignificant changes before and after anesthesia were seen in the activity of ALP, and AST enzymes. The level of ALT enzyme has a significant rise, 72 (P=0/022) and 24 (P=0/014) hours after anesthesia in comparison with before anesthesia. The level of GGT enzyme in comparison to its past has significant rise 72 hours after anesthesia (P=0/002). The level of this enzyme showed a significant difference 24, and 72 hours after anesthesia (P=0/041).

Conclusion: The significant changes seen in the levels of ALT, GGT enzymes in three different periods of time might be as a result of possible liver parenchymal and cholestatic damage caused by using Isoflurane or other drugs such as Midazolam which effects liver function. It seems the assessment of the levels of these enzymes can provide useful information for probable subsequent actions.

Key words: Isoflurane, Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST), Alkaline Phosphatase (ALP), Gamma Glutamyl Transferase (GGT)

* Corresponding

Author:
Hosseini Gohari L;
E -mail:
lhgohari@gmail.com