

616-089.5:615.781/547.412.731.22/616.153/577.156.2]-074

HALOTANOVÁ ANESTÉZIE VE VZTAHU K HLADINĚ GAMA GLUTAMYLTRANSPEPTIDÁZY

M. ROČEŇ, K. HORÁK

Anesteziologické a resuscitační oddělení Ústřední vojenské nemocnice v Praze
(přednosta: doc. MUDr. Václav Trávníček, CSc.)

Institut klinické a experimentální medicíny
(ředitel: prof. MUDr. P. Málek, DrSc.)

Chirurgická výzkumná základna
(přednosta: prof. MUDr. L. Hejhal, DrSc.)

Od doby, kdy v roce 1963 Lindenbaum a Leifer (26) první popsali halotanovou hepatitidu, se řada autorů intenzívně zabývala otázkou toxicity a možného, byť i jiného než pří-

mého toxického poškození jater halotanem. Odmítavé tvrzení jedněch, že neexistuje halotanová hepatitida a žloutenka (11, 14, 38), kontrastuje s kasuistikami, které uvádějí v sou-

vislost vznik hepatitidy, žloutenky i masivních jaterních nekróz s předcházejícím podáním, častěji opakovaným podáním halotanové anestézie (3, 5, 9, 10, 12, 13, 18, 23, 25, 27, 32, 34, 42, 43, 47).

Více než desetiletá diskuse nejrůznějších specialistů zabývajících se touto problematikou přinesla řadu poznatků. Byly sneseny důkazy o tom, že asi 15 % inhalovaného halotanu se v játrech metabolizuje a že hlavními metabolickými produkty jsou chloridy, bromidy a trifluoroctová kyselina, vznikající buď cestou trifluorethanolu nebo cestou trifluoracetaldehydu (4, 33, 39, 41, 44, 45). Přímé toxické působení halotanu na játra nebylo s určitostí potvrzeno, stejně jako působení jeho hlavních metabolitů bromidů a kyseliny trifluoroctové (44).

Klinická a laboratorní pozorování případů tzv. halotanových hepatitid ukazují rovněž na možnost senzibilizace nemocného halotanem nebo příbuznými sloučeninami (17, 21, 22, 25, 31). Tato senzibilizace byla nepochybně potvrzena u případů onemocnění anesteziologického personálu (7, 24).

Jelikož zatím neexistuje srovnatelný neklamný test pro diagnostiku halotanové hepatitidy (27, 28), nelze podle závěrů písemnictví s bezpečností říci, že nepřítomnost Australského antigenu spolu s anamnézou a klinickým obrazem je potvrzením halotanové hepatitidy a tím i poškození jater halotanem (37). Na druhé straně je nutno připustit, že klinické a laboratorní známky jaterního poškození po chirurgickém výkonu a halotanové anestézii nejsou shodné s onemocněním infekční hepatitidou (43, 46). Někteří zastánci halotanové hepatitidy pro možný letální průběh tohoto onemocnění anestézii halotanem odmítají (18). Je třeba zdůraznit, že závěry studií velkých souborů nemocných vyšší mortalitu po anestézii halotanem než po jiných anestetických nepotvrzují (30, 40).

Histologicky jsou podle údajů písemnictví u zemřelých po halotanové hepatidě zjišťovány netypické centrilobulární nekrózy (6, 42). Zjištění možných nekróz nebo poškození jater indukovaných halotanovou anestézií je v klinické praxi na základě běžných laboratorních vyšetření jaterních funkcí obtížné.

Předmětem naší práce byla otázka vlivu halotanové anestézie na hladinu gama glutamyltranspeptidázy (GGTP). GGTP katalyzuje přenos gama glutamylové skupiny na přijímající peptid nebo aminokyselinu (29). Zvýšené hodnoty GGTP se podle písemnictví zjišťují především u subchronických hepatitid, maligních onemocnění jater a onemocnění s intrahepatální nebo extrahepatální cholestázou (1, 2, 15, 16, 19, 20, 29, 35, 36, 48) a lze je interpretovat jako jedno z možných vyšetření pro důkaz nekrózy jaterních buněk (8).

Vyšetřili jsme téměř 700 vzorků krve a stanovili aktivitu GGTP u 220 nemocných předoperačně, první a sedmý pooperační den, v ojedinělých případech i dny další. Nemocné jsme rozdělili do několika skupin (tab. 1). Operovaní neměli v anamnéze poškození jater, infekční hepatitidu nebo jiné závažnější onemocnění. Skupina nemocných přicházejících k cholecystektomii pro litiázu neměla klinické ani laboratorní známky obstrukce žlučových cest a následný chirurgický výkon byl prostá cholecystektomie bez komplikací v pooperačním průběhu. Halotan jsme podávali v obvyklých koncentracích od 0,5 do 1,5 obj. % ve směsi s kyslíkem dusným a kyslíkem po nitrožilním úvodu Thiopentalem a sukcinylcholinjodidem a eventuální následnou svalovou relaxací alcuroniem s řízeným dýcháním přerušovaným přetlakem. Doba anestézie se pohybovala od 40 do 150 minut. Anestézie byla vyrovnaná, bez poklesů krevního tlaku a bez hypoxických příhod. Nemocní obdrželi halotanovou anestézií poprvé. Kontrolní skupinu tvořili nemocní operovaní v místní anestézii, v neuroleptanalgézií nebo v anestézii kyslíkem dusným, kyslíkem a methoxyfluranem.

Výsledky

Průměrné hodnoty hladiny GGTP námi zjištěné při prvním odběru, tzn. předoperačně, ukazuje tabulka 2. Skupina nemocných přicházejících k cholecystektomii vykazuje až dvojnásobné zvýšení průměrné hodnoty GGTP oproti skupinám dalším.

Graf 1 ukazuje hodnoty GGTP u skupiny nemocných operovaných pro tříselnou kýlu předoperačně, první a sedmý pooperační den. Zvý-

Tabulka 1

Rozdělení nemocných do sledovaných skupin

Operace	Anestézie halotanem			Kontrolní skupina		
	He ing.	CHE	Varia (struma, varixy, sagr. dermoid, vředová chor.)	He ing. loc. anestézie	CHE NLA	Varia methoxyfluran
Počet	24	43	18	30	25	12

Tabulka 2

Průměrné předoperační hodnoty GGTP (v I. U.)

	Anestézie halotanem			Kontrolní skupina		
	He ing.	CHE	Varia	He ing.	CHE	Varia
GGTP	34,25	70,60	32,50	38,57	63,52	54,57

šení aktivity GGTP sedmý pooperační den je ve vztahu k prvnímu a druhému odběru u skupiny nemocných, kterým byl podán halotan, oproti skupině kontrolní na 5% hladině statistické významnosti.

Další zvýšení aktivity GGTP jsme zaznamenali i u skupiny nemocných po cholecystektomii (graf 2). Hodnoty GGTP sedmý pooperační den po halotanové anestézii byly oproti předoperačnímu vyšetření zvýšeny. Statistická významnost tohoto zvýšení je vyšší než 1%. V kontrolní skupině jsme rovněž zaznamenali zvýšení, avšak statistická významnost zde byla pouze 5%.

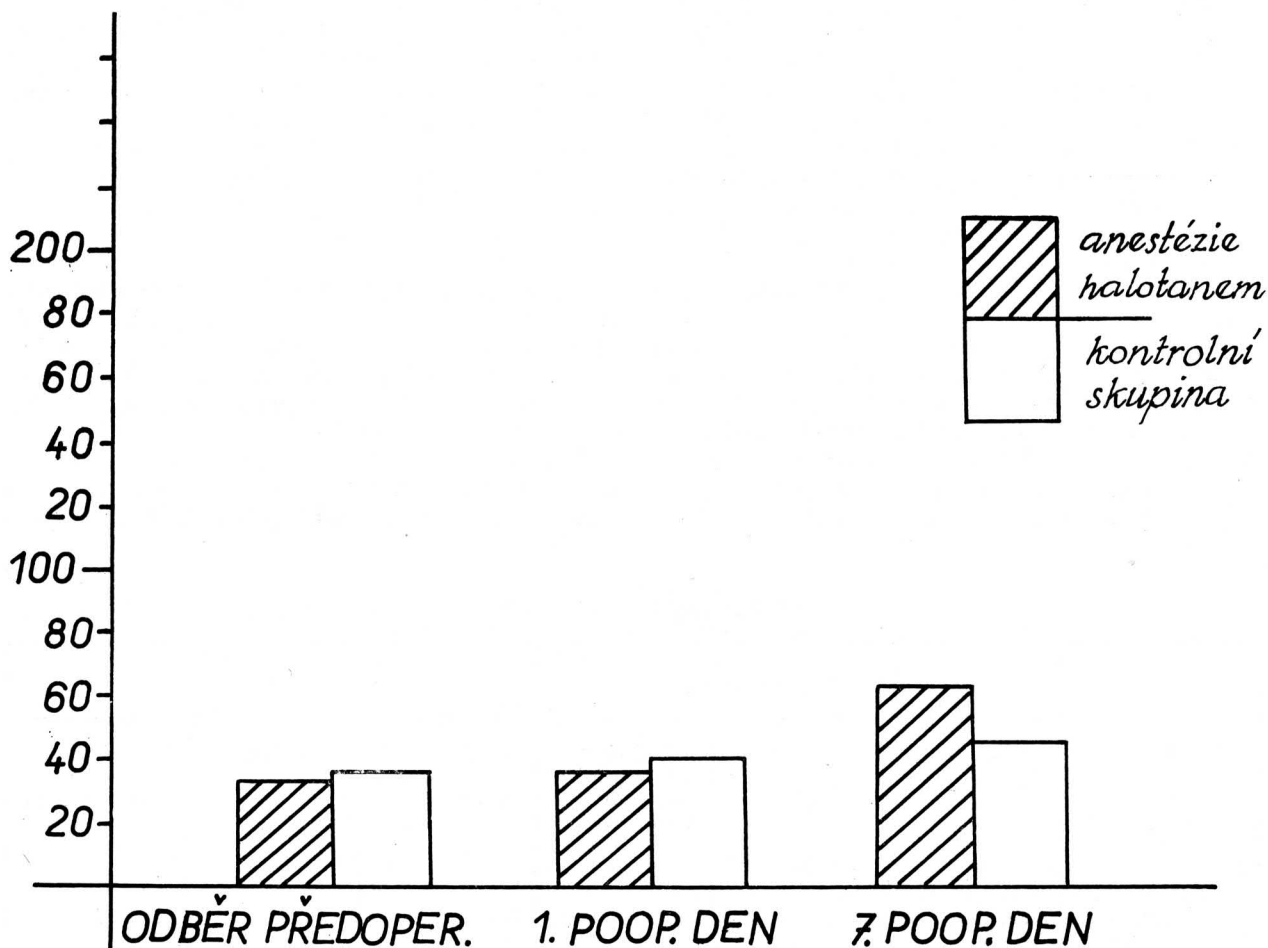
Zvýšení aktivity GGTP je patrné i u skupiny nemocných označených varia, kde v sedmém

pooperačním dnu je statistická významnost zvýšení opět vyšší než 1 % (graf 3). Kontrolní skupinu tvořili nemocní se stejným profilem operačních diagnóz, kterým byl podán methoxyfluran. Vzestup GGTP sedmý pooperační den byl na rozdíl od skupiny halotanové zaznamenán na 5% hladině statistické významnosti.

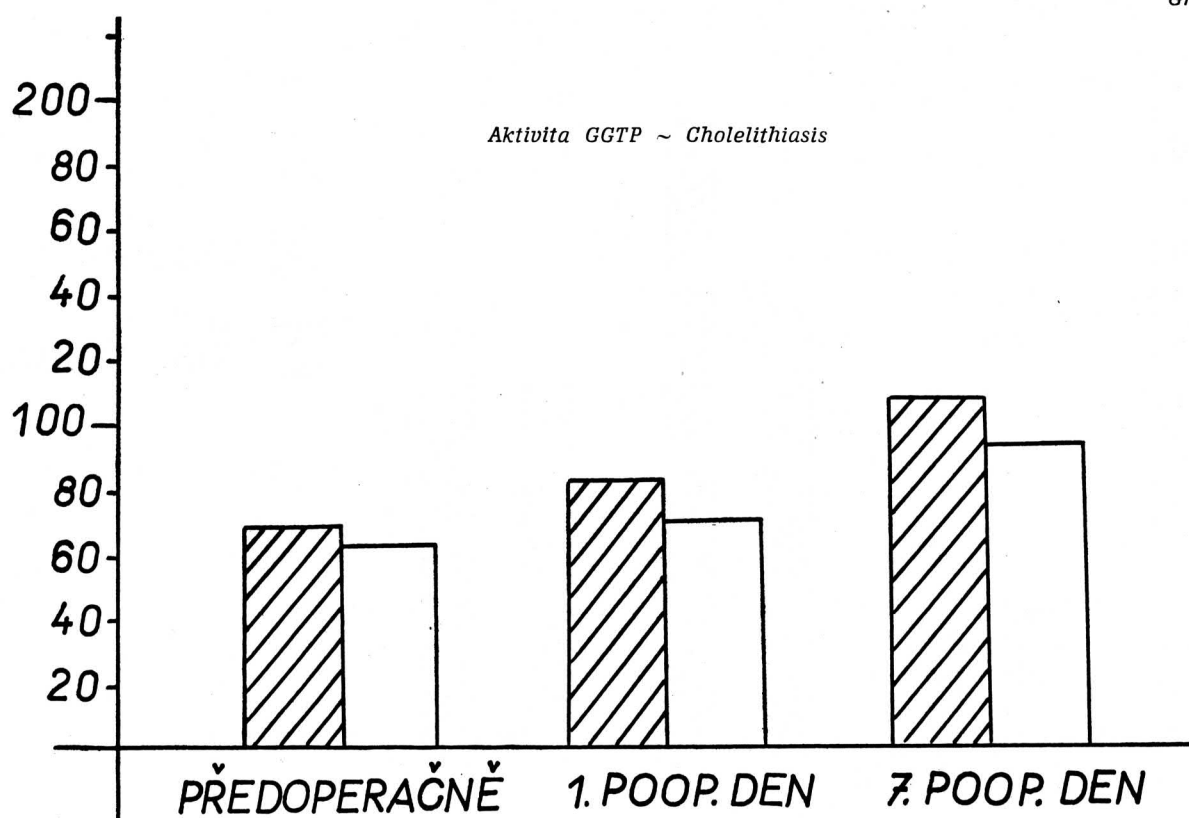
Současným vyšetřováním transamináz jsme zaznamenali zvýšené hodnoty glutamát-pyruvátové transaminázy (GPT) u nemocných po cholecystektomii v prvním pooperačním dnu bez rozdílu podávané anestézie. Vzestup GPT byl u všech skupin na 1% hladině statistické významnosti. Pouze u skupiny nemocných, kterým byla podána neuroleptanalgie, byl zaznamenán sedmý pooperační den pokles GPT

Graf 1

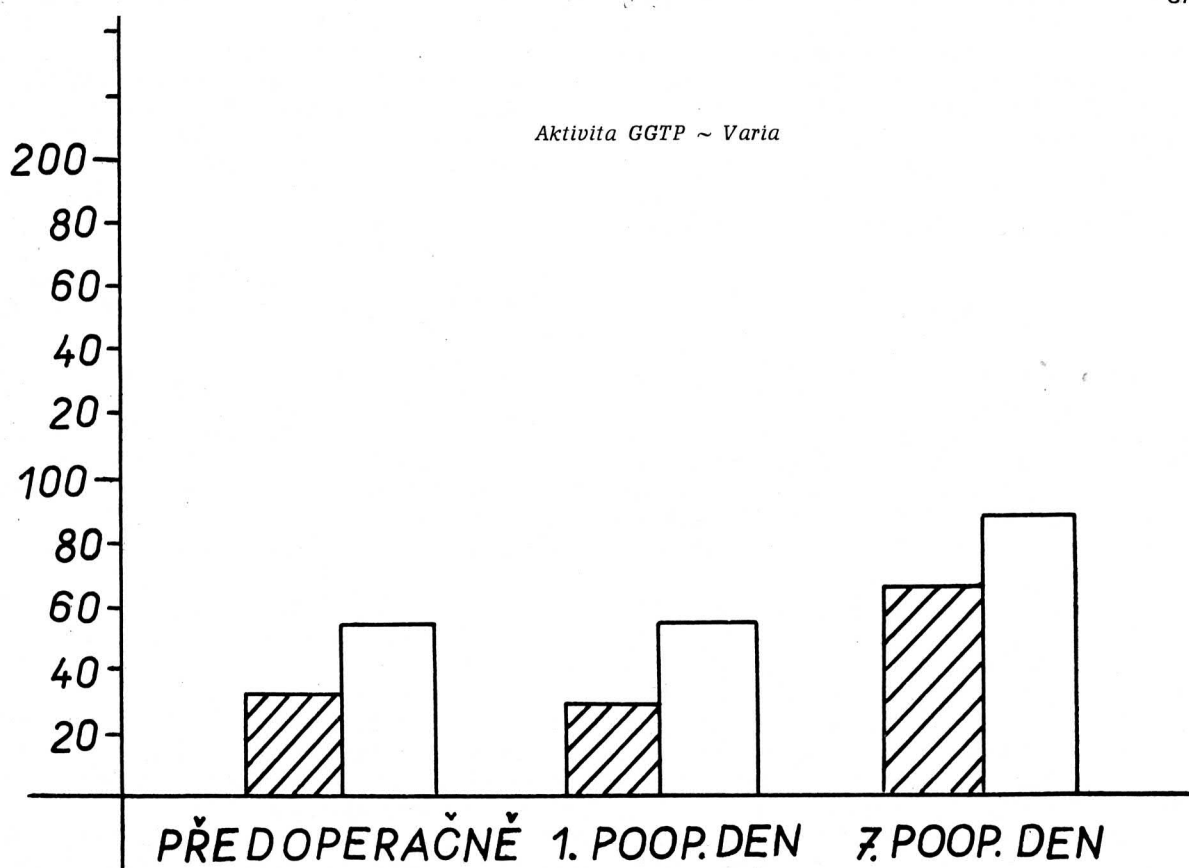
Aktivita GGTP ~ Hernia inguinalis



Graf 2

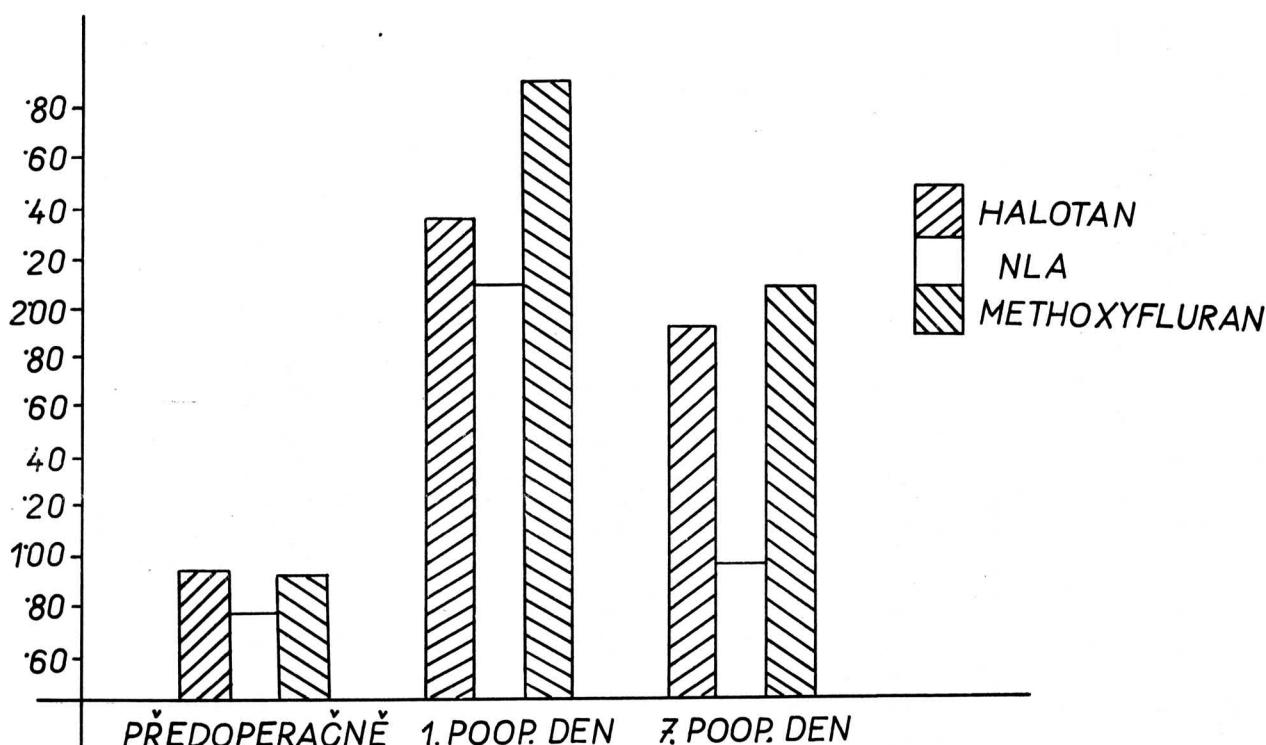


Graf 3



Graf 4

Aktivita GPT — Cholelithiasis



k normálním hodnotám s 5% statistickou významností. U ostatních skupin operovaných nebyly změny v hladině GPT zjištěny (graf 4).

Podobně jsme zaznamenali i vzestup hodnot glutamátaloxalové transaminázy (GOT). Ve skupině cholecystektomií s halotanovou anestézií byla statistická významnost vzestupu v prvním pooperačním dni vyšší než 1 %, u ostatních druhů anestézie byla významnost vzestupu jen 5%. Pokles GOT v sedmém pooperačním dni byl u všech skupin, statisticky významný jen u methoxyfluranové anestézie a neuroleptanalgie.

Diskuse

Zjišťování aktivity GGTP je v písemnictví diskutovaným problémem, významnost vyšetření je mnohdy označována za problematickou a nepřinášející nic nového pro diagnostiku onemocnění jater a žlučových cest, především pro diagnostiku diferenciální. Vyšetření aktivity GGTP není tudíž ani specifickým testem pro diagnostiku halotanové hepatitidy.

V naší sestavě jsme halotanovou hepatitidu nezaznamenali. Všechna tato fakta nemění nic na tom, že aktivita GGTP námi zjištěná v pooperačním období u nemocných, kterým se podala během operačního výkonu halotanová anestézie bez ohledu na druh operačního výkonu, byla ve srovnání se skupinami kontrolními vyšší. Statistická významnost vzestupu aktivity GGTP po halotanové oproti anestézií místní, neuroleptanalgezií nebo methoxyfluranové anestézií je nepochybná.

Hollmén a Saukkonen upozornili na obtížnost zjištění infarktu myokardu u nemocných operovaných na žlučových cestách v prvních třech dnech na základě vyšetření GOT a GPT [49]. Závěry jejich práce můžeme potvrdit, neboť u našich nemocných po cholecystektomii s nekomplikovaným pooperačním průběhem jsme zjistili v pooperačním období nejen statisticky významný vzestup hodnot GGTP, ale i GOT a GPT po různých druzích anestézie naší sestavy. Je nutno zdůraznit, že v sedmém pooperačním dni tento vzestup přetrvával u obou transamináz jen po anestézii halotanem, když u ostatních druhů anestézie se pokles hodnot GOT a GPT v sedmém pooperačním dni již dostavil.

Na základě našich výsledků lze tedy konstatovat, že halotanová anestézie aktivitu GGTP ovlivňuje. Nemůžeme se však blíže vyjádřit k mechanismu působení halotanové anestézie na jaterní buňku. Nemůžeme se vyjádřit k jednotlivým frakcím GGTP, neboť izoenzymy GGTP jsme neměli možnost vyšetřit.

Závěr

Otázka vlivu halotanové anestézie na vznik tzv. halotanové hepatitidy zůstává stále nezodpovězena. Autoři zaznamenali statisticky významné zvýšení aktivity GGTP v pooperačním období u nemocných, kterým byla podána halotanová anestézie, rozdíl od jiných typů a bez ohledu na druh operačního výkonu.

Literatura

1. Adjarov, D. — Ivanov, E. D.: Neue Aspekte der klinischen Bedeutung der gamma Glutamyl-Transpeptidasebestimmung im Serum. *Acta Hepato-Gastroenterol.*, 20, 1973, s. 315.
2. Aquili, C. — Comoglio, A. — Vegis, D. — Monteverde, A.: Significato pratico dei livelli sierici della γ GT in deverse malattie epatiche. *Quad. Sclavo Diagn*, 8, 1972, s. 357.
3. Armstrong, C. A. G.: Fatal jaundice after halothane. *Lancet*, 2, 1965, s. 393.
4. Atallah, M. M. — Geddes, I. C.: Metabolism of halothane during and after anaesthesia in man. *Brit. J. Anaesth.*, 45, 1973, s. 464.
5. Barton, J. D. H.: Jaundice and halothane. *Lancet*, 1, 1959, s. 1097.
6. Beddard, J. R. J.: Jaundice after halothane and radiotherapy. *Brit. Med. J.*, 1, 1963, s. 1528.
7. Belfrage, S. — Ahlgren, I. — Axelsson, S.: Halothane hepatitis in an anaesthetist. *Lancet*, 2, 1966, s. 1466.
8. Bertrand, L. — Arnefaux, J.: Valeur de la gamma-glutamyl transpeptidase dans les-maladies du foie des voies biliaires. *Ann. Med. Interne (Paris)*, 124, 1973, s. 173.
9. Brody, G. L. — Sweet, R. B.: Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology*, 24, 1963, s. 29.
10. Bunker, J. P. — Blumenfeld, Ch. M.: Liver necrosis after halothane anesthesia: cause or coincidence? *N. Engl. J. Med.*, 268, 1963, s. 531.
11. Davies, G. E.: Is halothane hepatotoxicity an allergic reaction to halothane? *Proc. R. Soc. Med.*, 66, 1973, s. 55.
12. Davis, P. — Holdsworth, C. D.: Jaundice after multiple halothane anaesthetics administered during the treatment of carcinoma of the uterus. *Gut*, 14, 1973, s. 566.
13. Dodson, M. E.: The assessment of postoperative liver function. *Brit. J. Anaesth.*, 38, 1966, s. 411.
14. Dykes, M. H. M.: Anaesthesia and the liver: history and epidemiology. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 20, 1973, s. 34.
15. Evstigneef, Th. — Clot, P. — Delacoux, E.: Gamma glutamyltranspeptidase et affections hépatiques. *Nouv. Presse Med.*, 2, 1973, s. 2197.
16. Gerlach, U. — Van Husen, N.: Gamma-Glutamyltranspeptidase im Serum bei hepatobiliären Erkrankungen. *Hippokrates*, 44, 1973, s. 219.
17. Howard, L. C. Jr. — Brown, D. R. — Blake, D. A.: Subcellular binding of halothane - 14 C in mouse liver and brain. *J. Pharm. Sci.*, 62, 1973, s. 1021.
18. Hughes, M. — Powell, L. W.: Recurrent hepatitis in patients receiving multiple halothane anaesthetics for radium treatment of carcinoma of the cervix uteri. *Gastroenterology*, 58, 1970, s. 790.
19. Idéo, G. — Bitto, T. — Colombo, M.: Valore della determinazione della glutamil-transpeptidasi (γ -GT) come test screening per neoplasie epatiche. *Quad. Sclavo Diagn.*, 8, 1972, s. 240.
20. Jacobs, W. L. W.: Gamma-glutamyl-transpeptidase in diseases of the liver, cardiovascular system and diabetes mellitus. *Clin. Chim. Acta*, 38, 1972, s. 419.
21. Judson, J. A. — De Jongh, H. J. — Walmsley, J. B. W.: Possible cross — sensitivity between halothane and methoxyflurane: report of a case. *Anesthesiology*, 35, 1971, s. 527.
22. Katz, S.: Hepatic coma associated with methoxyflurane anesthesia. *Am. J. Dig. Dis.*, 15, 1970, s. 733.
23. Kerbel, N. C. — Hilliard, I. M.: Halothane hepatotoxicity. *Can. Med. Assoc. J.*, 89, 1963, s. 944.
24. Klatskin, G.: Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist. *N. Engl. J. Med.*, 280, 1969, s. 515.
25. Lecky, J. H. — Cohen, P. J.: Hepatic dysfunction without jaundice following administration of halothane. *Anesthesiology*, 33, 1970, s. 371.
26. Lindenbaum, J. — Leifer, E.: Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *N. Engl. J. Med.*, 268, 1963, s. 525.
27. Lomanto, Ch. — Howland, W. S.: Problems in diagnosing halothane hepatitis. *J. Am. Med. Assoc.*, 214, 1970, s. 1257.
28. Mathieu, A.: Diagnosis of halothane hepatitis. *J. Am. Med. Assoc.*, 224, 1973, s. 1188.
29. Mayr, K.: Die Bedeutung der Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität in der Klinischen Diagnostik. *Med. Lab. (Stuttg.)*, 26, 1973, s. 125, Teil I, 26, 1973, s. 172, Teil II.
30. Mushin, W. W. — Rosen, M. — Bowen, D. J. — Cambell, H.: Halothane and liver dysfunction: a retrospective study. *Br. Med. J.*, 2, 1964, s. 329.
31. Mushin, W. W. — Rosen, M. — Jones, E. V.: Post-halothane jaundice in relation to previous administration of halothane. *Br. Med. J.*, 3, 1971, s. 18.
32. Qizilbasch, A. H.: Halothane hepatitis. *Can. Med. Assoc. J.*, 108, 1973, s. 171.
33. Rehder, K. — Forbes, J. — Alter, H. — Hessler, O. — Stier, A.: Halothane biotransformation in man: a quantitative study. *Anesthesiology*, 28, 1967, s. 711.
34. Robinson, J.: Fluothane and jaundice. *Br. Med. J.*, 2, 1963, 1268.
35. Rutenburg, A. M. — Smith, E. E. — Fischbein, J. W.: Electrophoretic mobilities of serum gamma-glutamyl transpeptidase and its clinical application in hepatobiliary disease. *J. Lab. Clin. Med.*, 69, 1967, s. 504.
36. Saragoni, A. — Gardini, G. — Lazzari, L. Savoia, M.: Valutazione delle determinazioni della gamma-glutamyltranspeptidasi (γ -GT) on corse di malattie epatobiliari. *Quad. Sclavo Diagn.*, 8, 1972, s. 368.
37. Sherlock, S.: The immunology of liver disease. *Am. J. Med.*, 49, 1970, s. 693.
38. Simpson, B. R. — Strunin, L. Walton, B.: Halothane hepatitis — fact or fallacy? *Proc. R. Soc. Med.*, 66, 1973, s. 56.
39. Stier, A.: Correspondence: The biotransformation of halothane. *Anesthesiology*, 29, 1968, s. 388.
40. Subcommittee on the National Halothane Study: Summary of the National Halothane Study. *J. Am. Med. Assoc.*, 197, 1966, s. 775.
41. The editorial: Hepatitis or allergy? *Lancet*, 1, 1969, s. 975.
42. Tornetta, F. J., Tamaki, H. T.: Halothane jaundice and hepatotoxicity. *J. Am. Med. Assoc.*, 184, 1963, s. 658.
43. Uzunalimoglu, B. — Yardley, J. H. — Boitnott, J. K.: The liver in mild halothane hepatitis. *Am. J. Pathol.*, 61, 1970, s. 457.
44. Van Dyke, R. A.: Biotransformation of volatile anaesthetics with special emphasis on the role of metabolism in the toxicity of anaesthetics. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 20, 1973, s. 21.
45. Van Dyke, R. A.: Chenoweth, M. B.: Metabolism of volatile anaesthetics. *Anesthesiology*, 26, 1965, s. 348.
46. Williams, R.: Halothane hepatitis. *Br. Med. J.*, 3, 1971, s. 110.
47. Winkler, K. — Sejersen, P. — Rask, H.: Halothane. *Lancet*, 2, 1965, s. 902.
48. Zein, M. — Discombe, G.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase as diagnostic aid. *Lancet*, 2, 1970, s. 748.
49. Hollmén, A. — Saukkonen, J.: Postoperative serum glutamicoxalacetic transaminase and glutamic-pyruvic transaminase changes in biliary patients. *Acta anaesth. Scand.*, 11, 1967, s. 393.