

هیپاتیت ناشی از هالوتان: گزارشی موردی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۳/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: هیپاتیت حاد از عوارض هالوتان می‌باشد که در موارد شدید با مرگ و میر ۵۰ درصدی همراه می‌شود. به علت این عارضه استفاده از هالوتان در آمریکا و اروپا برای بیهوشی بزرگسالان ممنوع است. هر گاه بیمار به دنبال بیهوشی با هالوتان دچار ایکتر و افزایش شدید آنزیم‌های کبدی شود تشخیص هیپاتیت هالوتانی مطرح می‌شود البته سایر تشخیص‌های افتراقی زردی بعد از عمل جراحی، باید بررسی و کنار گذاشته شود. هیپاتیت هالوتانی درمان ندارد و بهترین راه درمان پرهیز از استفاده از هالوتان است. **معرفی بیمار:** خانم ۲۸ ساله‌ای به دنبال دریافت بیهوشی با هالوتان برای سزارین، دچار هیپاتیت شدید شد و بعد از یک ماه بستری و بهبود حال عمومی مرخص شد. **نتیجه‌گیری:** استفاده از هالوتان در بیهوشی بزرگسالان به علت عوارض بالقوه آن باید مورد تجدید نظر قرار گرفته و محدود گردد.

کلمات کلیدی: هالوتان، بیهوشی عمومی، هیپاتیت، عارضه.

محمدعلی نویان اشرف^{۱*}

صالح صالحی^۱

حمیرا پیروی سرشکه^۲

مسعود احمدپور هرسینی^۳

۱- گروه بیهوشی، بیمارستان امام خمینی

۲- کارشناس پرستاری، اطاق عمل ولیعصر

۳- کارشناس پرستاری، بخش آی سی یو ولیعصر

* نویسنده مسئول، تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان

امام خمینی، گروه بیهوشی

تلفن: ۶۱۱۹۲۸۲۸

email: noyanmd@gmail.com

مقدمه

هیپاتیت (Hepatitis) از عوارض هالوتان است که در موارد شدید در ۵۰ درصد موارد کشنده می‌باشد. با توجه به این عوارض، استفاده از آن در کشورهای پیشرفته و بسیاری از کشورهای جهان برای بیهوشی بزرگسالان محدود گردید. احتمال منشا ایمونولوژیک برای هیپاتیت هالوتان بسیار مطرح است.^{۱،۲} تشخیص هیپاتیت ناشی از هالوتان بایستی در مواقعی مدنظر قرار گیرد که بیماری به دنبال بیهوشی با هالوتان دچار زردی شود البته سایر تشخیص‌ها نیز برای زردی بعد از عمل جراحی بایستی ابتدا بررسی و کنار گذاشته شوند.^۳ بهترین راه جلوگیری از عوارض این دارو محدود ساختن استفاده از آن در اطاق‌های عمل بزرگسالان است.^۱

معرفی بیمار

بیمار خانم ۲۸ ساله‌ای بود که به علت سابقه سزارین قبلی و شروع دردهای زایمانی به صورت اورژانسی در ساعت‌های پایانی شب به اطاق عمل بیمارستان ولی عصر مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران منتقل شد. در شرح حال اخذ شده از بیمار در اطاق عمل،

مشکل خاصی در سابقه بیهوشی قبلی (سه سال قبل) برای انجام جراحی سزارین، ذکر نشد. بعد از اطمینان از وضعیت مطلوب راه هوایی و اتصال ابزار مونیتورینگ به بیمار و اندازه‌گیری علایم حیاتی (RR=۱۱۰/min، BP=۱۱۰/۶۰mmHg) بیمار با دریافت ۲۵mg تیوپنتال سدیم و ۱۰۰mg ساکسنیل کولین بیهوش گردید و به صورت rapid sequence بدون مشکل خاصی لوله گذاری شد و تحت تهویه مکانیکی قرار گرفت. برای نگهداری بیهوشی، از هالوتان به مقدار ۰/۶ حجم درصد به همراه N₂O/O₂ در حد ۵۰٪ استفاده گردید. با خارج شدن نوزاد و بسته شدن بندناف مقدار ۱۰۰ میکروگرم فنتانیل و یک میلی گرم میدازولام به صورت وریدی تزریق شد و مقدار هالوتان به ۰/۴٪ کاهش یافت و N₂O به ۷۰٪ افزایش یافت. کل پروسه بیهوشی به مدت یک ساعت، بدون بروز مشکل خاص و با شرایط همودینامیک با ثبات اداره گردید. نوزاد با آپگار ۱۰ متولد گردید و مادر نیز بدون مشکل و بعد از خروج از بیهوشی با سلامت کامل و شرایط همودینامیک ثابت و مطلوب و با PR=۱۰۰/min و BP=۱۱۰/۶۰mmHg به بخش زنان منتقل گردید. روز بعد از جراحی، مادر در بخش زنان دچار تب ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد شد که با تجویز استامینوفن ۵۰۰mg چهار بار در روز و سفالکسین ۵۰۰mg چهار بار

جراحی نیز می‌توانست از علل زردی بعد از عمل باشد که با توجه به عدم افت فشارخون حین جراحی، این تشخیص هم برای بیمار رد شد. با توجه به مردود شدن سایر تشخیص‌ها و نبود سابقه‌ای از بیماری کبدی در بیمار، هپاتیت ناشی از هالوتان به عنوان تشخیص مطرح گردید به خصوص که همسر بیمار در حین اخذ شرح حال جامع در بخش گوارش و با حساس شدن نسبت به زردی پوست بیمار اظهار داشت که در بیهوشی عمومی قبلی در طی سزارین قبلی، بعد از گذشت دو روز از جراحی بیمار دچار زردی پوست می‌شود که خفیف بوده و بدون مراجعه پزشکی خود به خود طی مدت یک هفته بهبود می‌یابد و از طرف بیمار و خانواده ایشان بروز زردی به ضعف عمومی ناشی از تحمل جراحی منسوب شده و هیچ اقدامی برای بررسی علت آن صورت نمی‌گیرد. خوشبختانه بعد از ۱۰ روز بستری در ICU و گذراندن مراحل اولیه آنسفالوپاتی کبدی حالت عمومی بیمار رو به بهبودی گذاشت و به بخش گوارش منتقل گردید. و بالاخره حدود چهار روز پس از شروع زردی با حال عمومی خوب مرخص گردید و در مراجعه بعدی به درمانگاه گوارش بیمارستان در ماه بعد زردی بیمار رفع و تست‌های عملکرد کبد نرمال شده بود. لازم به ذکر است برخی از موارد گزارش شده هپاتیت هالوتان با توجه به رفرانس آنها در جدول ۲ آمده‌اند.

در روز درمان شد و صبح روز دوم بعد از جراحی با حال عمومی خوب و توصیه به ادامه مصرف آنتی‌بیوتیک از بخش زنان مرخص گردید. بیمار روز سوم بعد از جراحی در منزل دچار تشدید تب، زردی واضح پوست، تهوع و استفراغ، ضعف و بی‌حالی شد و مجدداً به بیمارستان مراجعه نمود و از طرف سرویس زنان برای انجام اقدامات تشخیصی و درمانی به سرویس داخلی معرفی و به صورت اورژانس در بخش گوارش بیمارستان بستری گردید. با بستری بیمار در بخش گوارش، آزمایشات سریال از بیمار به عمل آمد که آنزیم‌های کبدی بیمار به شدت افزایش یافته و بیلی‌روبین خون بیمار رو به افزایش بود (جدول ۱). به تدریج حال عمومی بیمار نیز رو به وخامت گذاشت و بیمار به ICU منتقل گردید. در طول مدت بستری اقدامات پاراکلینیکی و تشخیصی شامل سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی، اندوسکوپی دستگاه گوارش و نیز احتمال بیماری‌های اتوایمون و روماتولوژیک، اختلالات متابولیک مثل ویلسون و هموکروماتوز برای بیمار مورد بررسی قرار گرفت و وجود هیچ‌کدام از بیماری‌های ذکر شده تأیید نشد. سایر علل ایکتر به دنبال بیهوشی و جراحی مثل بروز هپاتیت ویروسی، سپسیس و آسیب ناشی از سایر داروهای توکسیک برای کبد نیز با انجام آزمایشات مختلف و کشت خون و تعیین مارکرهای ویروسی مردود شدند. افت حاد فشارخون حین عمل

جدول-۱: نتایج آزمایشات بیمار در طول مدت بستری

زمان	Hb	Pft	WBC	PTT	INR	PT	ALB	ALT	AST	Aik Ph	Bil D	Bil T
روز سوم بعد از بیهوشی ۸۶/۲/۳	۱۳	۱۴۷۰۰۰	۱۰۰۰۰	۶۳	۷	۳۷	۲/۸	۱۹۷۷	۳۲۹۹	۴۸۰	۱۳	۲۱
روز دهم در بخش ICU	۱۳/۷	۴۰۱۰۰۰	۳۰۰۰۰	۴۲	۴	۲۷	۲/۹	۱۴۱	۴۳۱	۴۵۱	۳۵	۵۲
روز بیست و پنجم از بستری	۱۲	۱۰۱۰۰۰	۱۹۰۰۰	۳۵	۱/۸	۱۸	۳/۱	۱۳۷	۱۴۱	۵۵۴	۴۲	۵۳
روز ترخیص (روز چهارم از بستری)	۱۲	۹۲۰۰۰	۱۲۰۰۰	۳۵	۱/۸	۱۷	۲/۸	۷۷	۸۲	۴۸۹	۸	۱۰

جدول-۲: بررسی موارد مشابه گزارش شده

نویسنده	تعداد بیمار	علائم بالینی وملاحظات
Qureshi MA, Saeed F, Hussain T	۱	بیمار ۲۲ ساله که شش روز بعد از لاپاراتومی به علت هپاتیت کشنده ناشی از هالوتان روز فوت نمود ^{۱۳}
Puri AS, Sikora SS, Aggarwal R, Naik SR	۱	بیمار در سومین مواجهه با هالوتان به علت هپاتیت شدید فوت نمود ^{۱۴}
Kumar GP, Bhat VJ, Sowdi	۱	بیمار ترومایی که به دنبال شش بار بیهوشی با هالوتان برای جراحی‌های متعدد به علت ابتلا به هپاتیت شدید فوت نمود ^{۱۵}
Voigt MD, Workman B, Lombard C, Kirsch RE	۸	از هشت بیمار دچار هپاتیت بعد از هالوتان سه نفر دچار هپاتیت کشنده شدند که دو نفر فوت نمودند ^{۱۶}
Otedo AF	۱	یک خانم پرستار که به دنبال مواجهه با هالوتان در اطاق عمل دو بار دچار علائم هپاتیت شد ^{۱۷}

بحث

پیشنهاددهنده یک نوع واکنش ایمنوآلرژیک هستند. بزرگ و دردناک شدن کبد و زردی شایع است و گاهی علائم به سمت نارسائی حاد کبدی کشنده سیر می‌کند که با افزایش حاد آمینوترانسفرازهای سرم و زمان پروترومبین (PT) همراه است.^۳ مکانیسم آسیب کبدی ناشی از هالوتان به صورت کامل شناخته شده نیست اما با توجه به این که هیپاتیت هالوتانی اکثراً با علائم بیماری‌های ایمنولوژیک مثل بی‌حالی ضعف، راش، ائوزینوفیلی و درد مفاصل همراه است و مارکرهای ایمنونولوژیک در خون افزایش دارند احتمال این که یک سری واکنش‌های ایمنونولوژیک در بروز آن موثر باشد بیشتر است.^۳ نکته دیگری که به نفع وجود منشا ایمنی برای بیماری وجود دارد این است که با افزایش تعداد موارد مواجهه با هالوتان شدت آسیب کبدی بیشتر می‌شود به نحوی که در صورت بروز علائم آسیب کبدی در اولین بیهوشی احتمال بروز آسیب شدید و کشنده در مواجهه مجدد بسیار بیشتر می‌شود. همچنین آنتی‌بادی‌هایی علیه هپاتوسیت‌ها در گردش خون بعضی از بیماران دچار هیپاتیت ناشی از هالوتان مشاهده شده است.^{۱،۲،۳} هالوتان در کبد توسط دو مسیر اکسیداسیون و احیاء متابولیزه می‌شود اما متابولیت اصلی آن تری‌فلورواستیک اسید است که در مسیر متابولیسم اکسیداتیو از طریق سیستم سیتوکروم P-450 به وجود می‌آید. این متابولیت یک واسطه بی‌ثبات و واکنش‌دهنده است که با ایجاد اتصالات اضافی موجب تری‌فلورو استیله شدن بسیاری از پروتئین‌های سیستم رتیکولو اندوپلاسمیک سلول‌های هپاتوسیت می‌شود. به نظر می‌رسد که پروتئین‌های کبدی که تری‌فلورو استیله می‌شوند به صورت آنتی‌ژن‌های جدید و ناشناس و بیگانه برای بدن درآمده و واکنش ایمنی بدن بر علیه سلول‌های کبدی را بر می‌انگیزند که منجر به بروز هیپاتیت می‌شود.^{۱،۲،۳} وجود برخی پیچیدگی‌ها در مشاهدات و آزمایشات حیوانی باعث شده است که این تئوری به طور کامل اثبات نگردد و نیاز به مطالعات بیشتر داشته باشد.^۳ موضوع دیگری که باعث پیچیدگی بیشتر در شناخت مکانیسم آسیب کبدی شده است وجود این واقعیت است که در تمام موارد مواجهه با هالوتان، تری‌فلورواستیک اسید تولید می‌شود اما هیپاتیت هالوتانی به طور نادر رخ می‌دهد. این موضوع نشان می‌دهد که موارد پیش‌زمینه‌ای دیگری نیز بایستی وجود داشته باشد تا آسیب حاد کبدی ناشی از هالوتان را توجیه کند. موارد استعداد ژنتیکی نیز مشاهده شده است اما هنوز مکانیسم آن مشخص نشده است.^۳

هالوتان از سال ۱۹۵۶ به منظور استفاده در بیهوشی تولید شد.^۱ اما در طول دو سال اول استفاده از آن موارد متعددی از هیپاتیت حاد ناشی از آن گزارش گردید. در یک بررسی که بر روی ۲۵۰۰۰۰ نفر از بیماران دریافت‌کننده هالوتان صورت گرفت، بروز هیپاتیت کشنده در حدود یک مورد در هر ۳۵۰۰۰ مورد مواجهه، اعلام گردید.^۲ با توجه به این عارضه کشنده، استفاده از هالوتان در آمریکا برای بیهوشی بزرگسالان محدود گردید.^۱ گزارشات اخیر هیپاتیت ناشی از هالوتان در اطفال را نیز نشان داده است که بروز آن در حدود یک مورد در ۸۲۰۰۰ تا یک در ۲۰۰/۰۰۰ مورد می‌باشد.^۱ علی‌رغم آن به علت قدرت اثر مطلوب، هالوتان همچنان جهت القاء بیهوشی در اطفال در ایالت متحده آمریکا مورد استفاده قرار می‌گیرد.^۱ اگر چه امروزه سلامتی استفاده از هالوتان در اطفال و بزرگسالان مورد تردید و منع شده است ولی همچنان، بیشترین عامل مصرفی جهت بیهوشی استنشاقی inhalation در دنیا می‌باشد.^۲ عوارض کبدی هالوتان در دو نوع دیده می‌شود:

نوع اول: افزایش آمینوترانسفرازهای کبدی همراه با علائم کلینیکی خفیف و ملایم و یا بدون همراهی با علائم کلینیکی. نوع دوم: هیپاتیت شدید یا کشنده^۵

استفاده از هالوتان اغلب با افزایش بدون نشانه آنزیم‌های کبدی می‌باشد.^۷ تقریباً ۲۰ تا ۲۵ درصد از این بیماران علائم خفیفی از آسیب کبدی مثل تهوع-ضعف و تب را نشان می‌دهند. آنزیم‌ها در حد یک تا دو هفته بالا باقی می‌مانند و بدون درمان خود به خود پائین می‌آیند. ائوزینوفیلی خون محیطی هم شاید مشاهده گردد. هیپاتیت حاد که اغلب کشنده است جزو عوارض نادر هالوتان می‌باشد. بروز آن در محدوده یک در ۶۰۰۰ تا یک در ۳۵۰۰۰ متعاقب یک بار مواجهه با هالوتان می‌باشد. این مقدار با مواجهه‌های بیشتر با هالوتان به یک در ۳۰۰۰ افزایش می‌یابد.^۳ سایر ریسک فاکتورها برای شدت هیپاتیت شامل جنس زن، سن بیش از ۵۰ و چاقی بیمار می‌باشد.^{۱،۸} علائم معمولاً در حدود دو روز تا سه هفته بعد از مواجهه با هالوتان شروع می‌شود. ۷۵٪ بیماران ابتدا دچار تب می‌شوند. تهوع و استفراغ و درد عضلات و مفاصل و گاهی راش‌های پوستی نیز دیده می‌شوند.^۹ ائوزینوفیلی در ۴۰٪ بیماران دیده می‌شود. این علائم

مقالات جدید در مورد عوارض هالوتان حتی در جستجوهای اختصاصی اینترنتی به ندرت دیده می‌شود. اما با توجه به مصرف هالوتان در کشور ما، توجه به سابقه مصرف هالوتان در بیهوشی‌های قبلی و پرهیز از استفاده از هالوتان در بیهوشی‌های بعدی و جایگزینی این دارو با سایر داروها و یا روش‌ها ضروری است. متأسفانه بیمار معرفی شده، در بیهوشی قبلی خود هالوتان دریافت کرده و حتی بعد از بیهوشی دچار زردی و علائم خفیف هپاتیت شده بود اما در هنگام اخذ شرح حال به بروز زردی و ایکنر بعد از بیهوشی اول خود اشاره نمود و تنها بعد از بروز مشکلات حاد کبدی در بیهوشی دوم، بروز زردی در بیهوشی قبلی خود را به خاطر آورد. بدیهی است در صورتی که بیمار اشاره‌ای به مشکلات بیهوشی قبلی خود می‌نمود متخصص بیهوشی با پیشگیری مناسب و استفاده از سایر داروهای بیهوشی خطر هپاتیت هالوتانی را به صفر می‌رساند. لذا با توجه به عوارض شدید ناشی از هالوتان استفاده از آن در بیهوشی بزرگسالان باید مورد دقت بیشتر و بازنگری جدی قرار گیرد و نیاز به جایگزین مناسب از قبیل مصرف سوپرفلوران و یا سایر روش‌های بیهوشی مانند بیهوشی وریدی (TIVA) وجود دارد.

همانطور که مشاهده گردید بیمار مورد معرفی در روز دوم بعد از بیهوشی با هالوتان، دچار تب به همراه تهوع و استفراغ و زردی گردید. سطح آمینوترانسفرازهای سرم و زمان پروترومبین (PT) و بیلی‌روبین (BIL) بیمار به طور حاد و شدید افزایش یافت و بیمار به سمت نارسایی حاد کبدی و آنسفالوپاتی سیر نمود. با رد سایر تشخیص‌ها، تشخیص هپاتیت ناشی از هالوتان مدنظر قرار گرفت و به‌خصوص با روشن شدن وجود سابقه قبلی از واکنش خفیف به هالوتان محتمل‌تر شد. برای قطعیت تشخیص، بیوپسی کبد لازم نیست اما در صورتی که انجام گیرد نمایی شبیه هپاتیت ویروسی را نشان خواهد داد و به ندرت گرانولوم هم دیده خواهد شد.^۳ درمان هپاتیت هالوتانی حمایتی است مثل محدودیت‌های تغذیه‌ای، دادن لاکتولوز کنترل دقیق قندخون مراقبت از نظر خونریزی.^۱ در موارد شدید هپاتیت ناشی از هالوتان میزان مرگ در حدود ۵۰ درصد می‌باشد اما در بیمارانی که دچار انسفالوپاتی شوند این عدد به بالاتر از ۸۰٪ نیز می‌رسد.^۳ بهترین راه پیشگیری از بروز آسیب کبدی ناشی از هالوتان خودداری از تجویز این دارو در بزرگسالان است.^۳ امروزه در کشورهای توسعه یافته کمتر از هالوتان استفاده می‌شود به نحوی که

References

- Martin JL, Njoku DB. Metabolism and Toxicity of modern inhaled anesthetics. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 240-7.
- Liu ZX, Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*. 2002; 6:755-74.
- Larson AM. Halothane hepatitis. Up To Date version 15.1. December 2006. Available from: [www.uptodate.com].
- Wiklund RA, Rosenbaum SH. Anesthesiology. First of two parts. *N Engl J Med*. 1997; 33:1132-41.
- Bovill JG. Inhalation anaesthesia: from diethyl ether to xenon. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 182: 121-42.
- Neuberger J. Halothane hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 631-3.
- Brown BR Jr, Gandolfi AJ. Adverse effects of volatile anesthetics. *Br J Anaesth* 1987; 59: 14-23.
- Voigt MD, Workman B, Lombard C, Kirsch RE. Halothane hepatitis in a South African population-frequency and the influence of gender and ethnicity. *S Afr Med J* 1997; 87: 865-6.
- Holt C, Csete M, Martin P. Hepatotoxicity of anesthetics and other central nervous system drugs. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 853-74.
- Gut J. Molecular basis of halothane hepatitis. *Arch Toxicol Suppl* 1998; 20: 3-17.
- Mizutani T, Shinoda M, Tanaka Y, Kuno T, Hattori A, Usui T. Autoantibodies against CYP2D6 and other drug-metabolizing enzymes in autoimmune hepatitis type 2. *Drug Metab Rev* 2005; 37: 235-52.
- Reichle FM, Conzen PF. Halogenated inhalational anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003; 17:29-46.
- Qureshi MA, Saeed F, Hussain T. Halothane induced fulminant hepatic failure. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17: 103-4.
- Puri AS, Sikora SS, Aggarwal R, Naik SR. Halothane-induced fulminant hepatic failure. *Indian J Gastroenterol*, 1993. 12: 100-1.
- Kumar GP, Bhat VJ, Sowdi V. Fulminant hepatic failure following halothane anaesthesia. *J Clin Forensic Med* 2005; 12: 271-3.
- Daghfous R, el Aidli S, Sfaxi M, Daghfous M, Kastalli S, Srairi S, Loueslati MH, Belkahia C. Halothane-induced hepatitis. 8 case reports. *Tunis Med* 2003; 81: 874-8.
- Otedo AE. Halothane induced hepatitis: case report. *East Afr Med J*. 2004; 81: 538-9.

Halothane induced hepatitis: a case report

Received: April 09, 2008 Accepted: May 31, 2008

Abstract

Noyan ashraf M.A.^{1*}
Salehi S.¹
Peiravy Sereshke H.²
Ahmadpoor Harsini M.³

1- Department of Anesthesia, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences

2- Nursing Staff, Thoracic surgery operation room, Vali-e Asr Hospital, Imam Khomeini Hospital Complex

3- Nursing Staff, Post Surgical ICU Ward, Vali-e Asr Hospital, Imam Khomeini Hospital Complex

Background: Acute hepatitis is upon serious complications of halothane usage, can be associated with 50% mortality in severe cases. Use of halothane as inhalational anesthetic or use of it for maintenance of anesthesia is restricted/ prohibited in USA and most European countries. The occurrence of icterus and elevated liver enzymes after halothane anesthesia may be due to the drug induced hepatitis.

Case report: we report a 28 year old woman with acute hepatitis after cesarean section under halothane anesthesia, fortunately discharged to home 40 days after that. Other causes of hepatitis became role out in the patient.

Results: The usage of halothane should be restricted/ prohibited in our country because of its potentially serious and fatal complications and so existence of more safe but expensive alternatives.

Key words: Halothane, hepatitis, anesthesia, complication

*Corresponding author: Department of Anesthesia, Imam Khomeini Hospital Complex, Keshavarz Blvd, Tehran, Iran. Tel:+98 21 61192828 email: noyanmd@gmail.com