

NDIKIMI I ANESTEZISË MBI FUNKSIONIN E KOAGULUTES TË HEPARIT

HEKTOR SULA*

Summary

THE INFLUENCE OF ANESTHESIA ON LIVER'S COAGULATION FACTORS

The aim of this study was to observe the effect of anesthesia with halotan on liver's coagulation factors on two groups of patients: with/without liver disease, verified with histopathological examinations.

The temporary increase on bleeding time on this first group could have been caused from the longer time of interventions compared with the other group, through the inhibition of receptors of tromboxan A2.

Concerning the liver: only the change of aminotransferasis was seen in the first group, which had a tendency to come back to normal limits on the fifth postoperative day. The liver coagulation factors didn't submit important changes in any of the groups from halotan anesthesia.

Trajtimi i ndikimit të anestezisë mbi funksionimin e sistemeve dhe organeve të ndryshme të organizmit ka qenë vazhdimisht objekt i studimeve të herëpashershme. Në këtë kontekst, përparësi ka marrë efekti i elementëve të veçantë përbërës të një anestezie si: gazet anestetike, medikamentet e ndryshme që përdoren për realizimin e anestezisë, çrregullimet e oksigjenimit, furnizimi me gjak dhe gjendja hemodinamike e pacientit, kohëzgjatja e interventit etj., si dhe në mënyrë të veçantë gjendja funksionale e morfologjike e organeve të veçanta të pacientit që i nënshtrohet anestezisë.

Përsa i përket organeve, tashmë është "pranuar" se hepari është një ndër ato organe target i cili preket nga influenza e procedurës anesteziologjike. Dhe kjo shkallë e prekjes apo dëmtimit të tij mund të variojë nga format e lehta, deri tek dëmtimet fatale të formës së atrofisë flava (1, 2) duke kompromentuar në mënyra të ndryshme edhe funksionet e tij.

Qëllimi i studimit

Ky studim u ndërmor që të vlerësohej prekjja e heparit nga anestezia, nëpërmjet realizimit të disa objektivave: 1- Të shihet ndikimi i procedurës mbi funksionin koagulues të heparit. 2- Të krahasohet ndikimi i procedurës anesteziologjike mbi funksionin koagulues në raport me funksionet e tjera biokimike të mëlçisë. 3- Të vërehet ndikimi i anestezisë mbi heparin normal dhe mbi atë patologjik.

Protokolli i punës

Protokolli u hartua duke përfshirë në të gjeneralitetet e pacientit, të dhënat anamnestike dhe në veçanti të dhënat për sëmundje të heparit, apo dëmtime të mundshme të tij (alkoolizmi, përdorimi i medikamenteve etj), diagnoza e sëmundjes bazë dhe lloji i interventit, kohëzgjatja e interventit, përdorimi i hemotransfuzioneve, sasia e drogave morfinike të përdorura, hipotensioni intraoperator (niveli dhe kohëzgjatja e tij).

* Dërguar në Redaksi në 10 Prill 2002, miratuar për botim në 25 Maj 2002.

Nga Shërbimi i anestezisë - reaminacionit

Adresa për letërkëmbim: Sula H.: Shërbimi i anestezisë - reaminacionit

Protokolli i ekzaminimeve

Përsa i përket funksionit koagulues u morën: eritrocitet, hemoglobina, hematokriti, trombocitet, koha e hemorragjisë, retraksioni i koagulit, testi i zhuglit, PTTa, niveli i protrombinës, fibrinogjeni në periudhën preoperatorë, 24 orë pas interventit dhe në ditën e 5 postoperatorë.

Për vlerësimin biokimik u morën: bilirubina, SGPT, SGOT, fosfataza alkaline, GGT, preoperatorë, 24 orë dhe 5 ditë pas interventit.

Për çdo pacient u mor intraoperator material nga hepari për ekzaminimin histopatologjik. Përsa i përket llojit të anestezisë së përdorur, pacientët ju nënshtruan anestezisë së përgjithshme inhalatore me intubim, ku si gaz anestetik u përdor halotani 1% i kombinuar me O₂.

Menduaam që pacientët ti ndajmë në dy grupe: 1. Gr.I. Ato me patologji hepatike paraprake, konfirmuar kjo edhe nga biopsia e marrë intraoperatorë dhe 2. Gr. II. Pacientët pa probleme hepatike, konfirmuar gjithashtu nga biopsia.

Duke e konsideruar këtë studim si një studim pilot, ne preferuam të inkludojmë pacientë që ju

nënshtruan kirurgjisë abdominale, me qëllim që të realizohet dhe marrja e materialit hepatic për biopsi. Nga ana tjetër përdorëm si kriter inkludimi ato intervente me kohëzgjatje mbi 100 minuta. Nga studimi u ekskluduan pacientët me patologji të gjakut, ato me gjendje të rënda shoku, probleme anafilaktike. Premedikacioni i të sëmurëve u bë me benzodiazepinë, ndërsa në induksion u përdor Thiopentali me dozë 300-500mg.

Ky punim u realizua në klinikën e Kirurgjisë së Përgjithshme, në Laboratorin Klinik e Biokimik dhe në Shërbimin e Anatomisë Patologjike.

Paraqitja e rezultateve

Në studim u përfshinë gjithsej 20 pacientë të ndarë në 2 grupe: me patologji dhe pa patologji të heparit. Grupi I=8 pacientë (7M/1F); Grupi II=12 pacientë (6M/6F). moshë e pacientëve të grupit I ishte 25-60 vjeç (M45.6), ndërsa në grupin II 36-37 vjeç (M55.2). Gjatë interventeve nuk pati hipotension nën shifrat e 80 mm Hg, dhe përveç një rasti që mori 300cc gjak intraoperator, të tjerët nuk patën nevojë për hemotransfuzione.

Patologjitë kirurgjike

GRUPI I		GRUPI II	
Neo ventrikuli	Pac.2	Ulcus ventrikuli	Pac.4
Ulcus ventrikuli	Pac.3	Fibromyoma uteri	Pac.4
Ca.caput pancreasi	Pac.1	Restaurim koloni	Pac.2
Masë këndit ileocekal	Pac.1	Ileus mekanik	Pac.1
Ca. Ezofagu	Pac.1	Ca. Ventrikuli	Pac.1
Gjithsej	8		12

Diagnozat patologjike të heparit

Hepatit kronik aktiv	Pac.3
Hepatit alkoolik	Pac.2
Steatozë	Pac.1
Cirrozë biliare primare	Pac.1

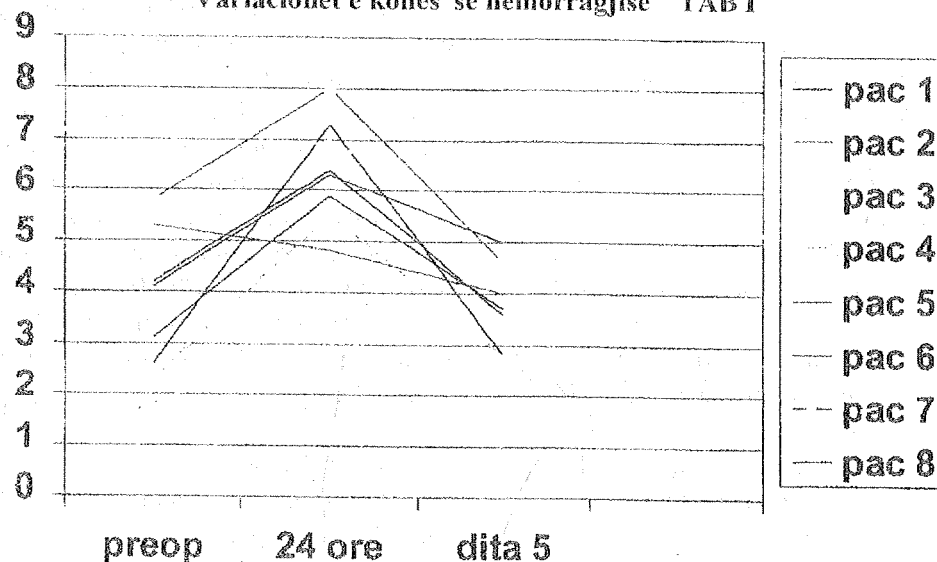
Kohëzgjatja e interventit në grupin I ishte nga 120-400 min (mes+SE 211.9+21) dhe në grupin II nga 100-150 min (mes+SE 119.16+13.1). Të

krahasuara statistikisht u gjet $t=3.86$ që i përgjigjet $p,0.01$.

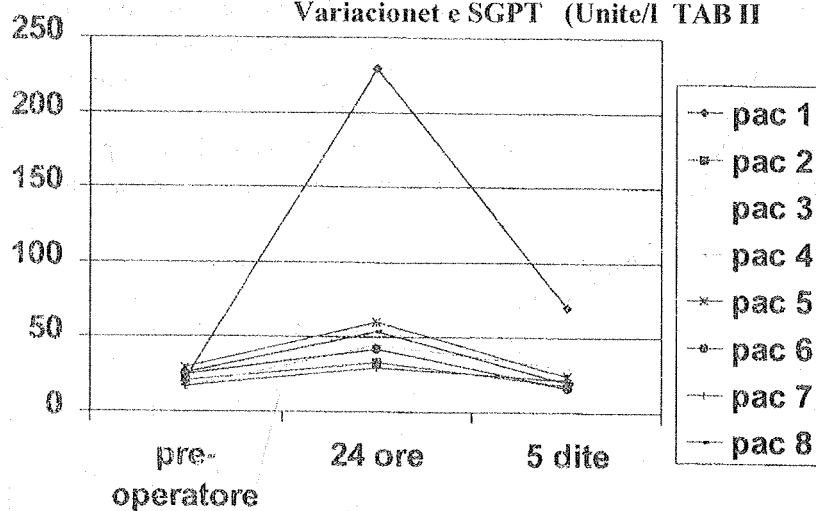
Vlerat e dozave të morfinikëve, të indeksit të protrombinës, trombociteve, PTTa, dhe fibrinogjenit nuk paraqitën ndryshime të rëndësishme në përpunimin statistikor. Po ashtu edhe retraksioni i koagulit dhe Testi i Zhgutit rezultuan normale.

Koha e hemorragjisë në grupin e pacientëve me patologji të heparit KH varionte nga 2.3-6.1 min (mes+SE4.2+0.55) preoperatorë dhe 24 orë pas interventit 4.8-8min (mes+SE6.4+0.39). Këto mesatare u krahasuan me testin e Fisher Student ku rezultoi $t=3.27$ që i përgjigjet $p,0.01$. Në

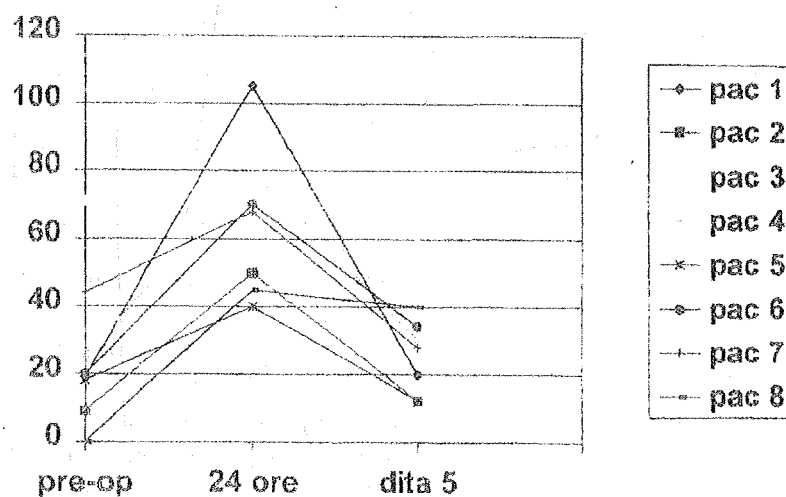
Variacionet e kohës së hemorragjisë TAB I



Variacionet e SGPT (Unite/I TAB II



Variacionet e SGOT TAB III



ditën e pestë postoperative vlerat e KH u rikthyen të përafërta me preoperatorët.

Në grupin II KH preoperatorë ishte 2.8-5.1 min ($m+SE3.8+0.24$) dhe 24 orë postoperatorë ishte 4-7.3min ($m+SE5.2+0.83$), për

këto vlera $t=1.62$ dhe $p=NS$ (Tabela nr.1).

Përsa i përket enzimave hepatike:

Bilirubina totale, GGT, dhe Fosfataza alkaline nuk patën ndryshime të rëndësishme statistikore të vlerave.

Përfundime

1. Alterimi i koagulimit shprehet kryesisht nëpërmjet rritjes së kohës së hemorragjisë. Testet e tjera të rutinës (për koagulimin) nuk janë sensibël që të shprehin këto alterime.
2. Funkzioni koagulues i heparit preket në mënyrë të pa rëndësishme nga anestezia me

halotan, ndërsa çrregullimet enzimatike (aminotransferaza) janë të rëndësishme tek hepari patologjik.

Ato janë më të shprehura në periudhën e shpejtë postoperative dhe kanë tendencë rikthimi në vlerat preoperative në 5 ditët e para pas anestezisë.

BIBLIOGRAFIA

1. Roznak D. Liver damage after exposure to halotane. *Harefuah* 1990 Apr; 118 (8): 455-456.
2. Feher J. et coll. Halothane hepatitis *Orv Hetil* 1993 Aug 15; 134 (33) 1795-1798.
3. Tianen P Hepatocellular integrity during and after isoflurane and halothane anaesthesia in surgical patients. *Br. J. Anaesth* 1996 Dec 77 (6): 744-747.
4. Gibbs NM The effect of anaesthetic agents on platelet function. *Anaesth, Intensive Care* 1991 Nov; 19(4); 495-505.
5. Harper MH et coll. Postanesthetic hepatic injury in rats: influence of alterations in hepatic blood flow surgery, and anesthesia time. *Anesth. Analg* 1982 Feb 61 (2); 79-82.
6. Loick HM et coll, The influence of different procedures of anaesthesia on platelet function, coagulation and the fibrinolytic system. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1993 Jul; 37(5); 493-497.
7. Van Duijnhoven EM et coll Evaluation of the coagulation/fibrinolysis balance in patients with colorectal cancer. *Haemostasis* 1993 May; 23 (3) 168-172.
8. Séceney D The effect of halothane general anesthesia on platelet function. *Anaesth Intensive Care* 1987 Aug; 15 (3); 278-281.
9. Dalsgaard - Nielsen J/et coll. Impaired platelet aggregation and increased bleeding time during general anesthesia with halothane *Br. J. Anaesth.* 1981 Oct; 53 (10) : 1939-1042.
10. Hirakata H et coll The effect of inhaled anesthetics on the platelet aggregation and the ligandbinding affinity of the platelet thromboxane A2. *Anesth Analg* 1995 Jul; 81(1); 114-118
11. Kohro S Direct inhibitory mechanisms of halothane on human platelet aggregation *Anesthesiology* 1996 Jul; 85 (1) 96-106
12. Heesen M et coll. Coagulation alterations in patients undergoing elective craniotomy. *Surg neurol* 1997 Jan 47 (1); 35-38
13. Goldfarb G et al. Effets comparatifs de l'isoflurane et de l'halothane sur l'ultrastructure des cellules hépatiques chez l'homme *Annales françaises d'anesthésie d'anesthésie et de réanimation* 1989, vol 8 supplément R - 140.
14. Gholson CF, provenza JM. Hepatologic consideration in patients with perenchymal liver disease undergoing surgery. *Am. J. Gastroenterol* 1990 May; 85(5): 487-496.

SGPT në grupin i preoperator me vlerat e 24 orë pas interventit pati ndryshime (rritje), i cili i krahasuar me ndryshimin e të njëjtës enzimë në grupin II, nga ana statistikore kishte vlerë (mes+SE në gr I=37,2+4.1 u/l, ndërsa në gr. II=2.5+0.7 u/l) dhe këto parametra të krahasuar me testin e Fisher Student rezultuan me $t=8.34$ dhe $p,0.001$. vlerat e ditës së pestë u rikthye në të përafërta me preoperatorët (Tabela nr. II).

SGOT Diferenca e vlerave prop dhe 24 orë post në grupin i (m+SE 41+9.3 u/l), e krahasuar me të njëjtën diferencë në grupin II (m+SE 3.7+0.3 u/l) kishte statistikisht $t=4.01$ që i përgjigjet nivelit të $p,0.01$. Në ditën e pestë vlerat u rikthyen në nivelet preoperative (Tabela III).

Diskutimi

Anestetikët e ndryshëm dëmtojnë funksionin hepatic në drejtime dhe shkallë të ndryshme. Studimet sot flasin se ndër anestetikët, është halotani ai që mund të japë dëmtime më të avancuara hepatocelulare (3, 4) si tek njerëzit dhe në eksperimentet me kafshë (5). Efektet e tij i dedikohen 1-veprimit direkt hepatotoksik të intermediateve të metabolizmit të tij, 2-dëmtimit të oksigjenimit të hepatocitit nga çrregullimet në respiracionin, sistemin cirkulator, dhe/ose qarkullimin regjional hepatic, si dhe 3-nekrozës hepatike imunologjike. Ndonëse akuzohen faktorë risku ndaj toksicitetit të halotanit si: ekspozimet e shpeshta ndaj fluotanit, obeziteti, gjinia (femrat janë më të ndjeshme), moshë e mesme e bile dhe raca, dëmtimet paraqiten që nga format ndryshme të Hepatitit e deri tek dëmtimet e lehta të përkohëshme (1,3).

Përsa i përket problemeve të koagulimit studimet japin të dhëna që anojnë nga moscënimi i koagulimit dhe i proteinave të fibrinolizës përveçse një rënie provizore të kohës së protrombinës e të faktorit VII në ditën e parë pas interventit (6, 7).

Ndërsa kundrejt agregimit trombocitar, punimet e autorëve të ndryshëm tregojnë se nën efektin e halotanit shkaktohet ulje e agregimit trombocitar si pasojë e reduktimit të afinitetit lidhës me receptorët TXA2 plaketares si dhe të uljes së Ca^{2+} i cili do të çojë në inhibim të trombinës e cila ndikon direkt në agregim e jo nga ulja e nivelit të ATP metabolike (4, 8, 9, 10).

Ne gjetëm një rritje të KH tek pacientët me dëmtime histopatologjike paraprake, në ditën e parë pas anestezisë, që rikthehej në vlerat preoperative në ditën e pestë, ndërsa tek personat me hepar normal nuk u vu re një gjë e tillë. Ndoshta kjo i dedikohet kohës më të gjatë të ekspozimit të trombociteve ndaj fluotanit që ishte në grupin II.

Studimi direkt i agregimit trombocitar do të bëhej më i saktë nëpërmjet agregometrit.

Numri i trombociteve, indeksi i protrombinës, fibrinogjeni, aPTT si dhe retraksioni i koagulit dhe testi i zhgutit në të dy grupet pësuan ndryshime të lehta të cilat nuk shfaqen rëndësi statistikore.

Sidoqoftë, përsa i përket provave të koagulimit aktualisht janë duke praaktikuar markuesit molekularë të tilla si: fragmentet 1+2 të protrombinës, kompleksi trombin-antitrombin (TAT), soluble fibrin (SF), fibrinopeptidi A (FPA) dhe fibrinopeptidi B, D-dimeri (11, 12).

Përsa i përket vlerësimit të funksionit hepatic në përgjithësi, studimet kanë treguar që halotani shkakton anomali të infrastrukturës së hepatociteve (kryesisht të lizosomeve), të cilat nuk kanë mundur të vizualizohen me mikroskopin optik. Nga autorët të ndryshëm përshkruhet halotani si një agjent anestetik i cili shkakton ndryshime të vlerave të enzimave hepatike më të theksuara se gazet e tjera anestetikë (1, 2, 3, 13), nga ana tjetër këto turbullime enzimatisht përshkruhen prej tyre si minimale tek subjektet me hepar normal.

Ndër enzimën hepatike ne vumë re një rritje të enzimave: SGPT DHE SGOT, tek pacientët me hepar paraprakisht me ndryshime histopatologjike, sidomos në 24 orët e para pas anestezisë, e cila kishte tendencë të shkonte drejt normalizimit në ditën e pestë. Enzimën e tjera patën turbullime të lehta, të pa rëndësishme. Tek subjektet normale luhatjet e enzimave në përgjithësi ishin të pa rëndësishme.

Mendojmë se përveç strukturës hepatocelulare, tek rastet që ne studiuam, ka ndikim të rëndësishëm dhe koha e ekspozimit ndaj halotanit.

Në përgjithësi tek pacientët me ndryshime të funksionit të heparit nuk u panë shfaqje klinike, përveç një rasti me Ca pankreasi, i cili në hepar kishte cirrozë biliare primare dhe dëmtime të shprehura alkoolike. Ikteri dhe alterimet enzimatisht u rikthyen në nivelet normale rreth 15 ditë pas interventit.

Pacientët me sëmundje hepatike që kaanë nevojë për procedurat kirurgjike kanë një risk perioperator të rritur. Anestezia do të ndikojë nëpërmjet veprimit mbi funksionin hepatocelular, alterimin e farmakinetikës së barnave, hemostazën aberrante, encefalopatisë postoperative dhe infeksionit. Identifikimi dhe korigjimi i faktorëve reversibël të riskut nëpërmjet përcaktimit preoperator të etiologjisë, kronicitetit dhe gravitetit të sëmundjes hepatike, përbën qëllimin e konsultimit hepatic preoperator të pacientit (14).