

## HALOTAN, AKÇİĞERLER ve $\alpha$ -TOKOFEROL (E-VİTAMİNİ)

I. GÜNDAY\*, T. YILMAZ\*\*, B. KARAMANLİOĞLU\*\*\*, O. ŞENGÖNÜL\*\*\*\*,  
K. KUTLU\*\*\*\*\*

### ÖZET

10 Wistar cinsi rat'a hipoksik koşullarda halotan anestezisi uygulandı. 5 rat içeren bir grubun akciğer örneklerinde histopatolojik olarak intertiliyel yoğun lökosit infiltrasyonu saptandı. Anti-oksidan olarak 100 mg / kg dozda subkutan  $\alpha$ -tokoferol verilen diğer grupta ise bu bulgunun belirgin derecede azaldığı gösterildi.

Anahtar kelimeler: Halotan, halotan-akciğer, serbest radikaller,  $\alpha$ -tokoferol.

### SUMMARY

#### HOLATHANE, LUNGS AND $\alpha$ -TOCHEROL (VİTAMİN-E)

Halothane anesthesia was given to 10 Wistar type rats, being under the hypoxic conditions. Samples of the lungs of 5 rats were histopathologically shown that there was a heavy interstitial leucocyte infiltrations. On the other hand, the same changes were found to be significantly decreased in the group of rats which were given 100 mg / kg  $\alpha$ -tocopherol subcutaneously.

Key words: Halothane, halothane-lungs, free radicals,  $\alpha$ -tocopherol

### GİRİŞ ve AMAÇ

Halotan biyotransformasyonu, Faz I reaksiyonları olarak tanımlanan oksidatif ve redüktif metabolizma yollarıyla gerçekleşir. Her iki metabolizma da hepatositlerde, Monooksijenaz enzim sistemi ve sitokrom P-450 aracılığında endoplazmik retikulumda meydana gelir. Sonuçta, halotan metabolitleri ve beraberinde serbest radikaller oluşur (1, 2, 3, 4).

Mikrosomal sitokrom P-450 enzimler sistemi, ilaç metabolizmasında ve bu arada reaktif ara ürünler oluşturmazı yönünde önem taşımaktadır. Oluşan bu reaktif ara ürünler özellikle lipit peroksidasyonunu artırarak moleküller, hücresel ve doku düzeyinde hasara neden olabilir (1, 2, 4, 5, 6, 7).

\* Trakya Univ. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D., Yrd. Doç. Dr.

\*\* Trakya Univ. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

\*\*\* Trakya Univ. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D., Uzm. Dr.

\*\*\*\* Trakya Univ. Tıp Fak. Anes. ve Rean. A.B. Dalı Başkanı, Prof. Dr.

\*\*\*\*\* Trakya Univ. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Başkanı, Doç. Dr.

Normal koşullarda, serbest radikallerin geliştireceği toksik etki, antioksidan adı verilen doğal koruyucuların yeterli miktarları ile karşılaşır. Oksidan-antioksidan sistemlerdeki dengesizlik ise hücre ölümü ve doku hasarı ile sonuçlanır (7, 8, 9).

Sitokrom P-450 enzim depolarının primer olarak karaciğer, daha az oranda da akciğer ve böbrekte olduğu bilinir (10). Uçucu anestetikler ise büyük oranla karaciğerde ve daha az miktarda diğer organlarda (gastrointestinal kanal, böbrek, akciğer ve deri) metabolize olur (1).

Büyük oranda akciğerden atılan halotan ile ilgili çalışmalar, karaciğerdeki metabolizması üzerinde yoğunlaşırken, akciğerdeki etkileri hakkında yeterli sayıda çalışma mevcut değildir ve bilgilerimiz sınırlıdır.

Bu çalışmada; ratlarda hipoksik koşullarda geliştirilen hepatotoksisite esnasında, akciğerlerin histopatolojik incelemesi yapılmıştır. Halotan reduktif metabolitlerinin ekspirasyon havasında saptanması da göz önüne alınarak, hücre dışı antioksidan olan  $\alpha$ -tokoferol ile meydana gelebilecek değişiklikler histopatolojik yöntemle değerlendirilmiştir.

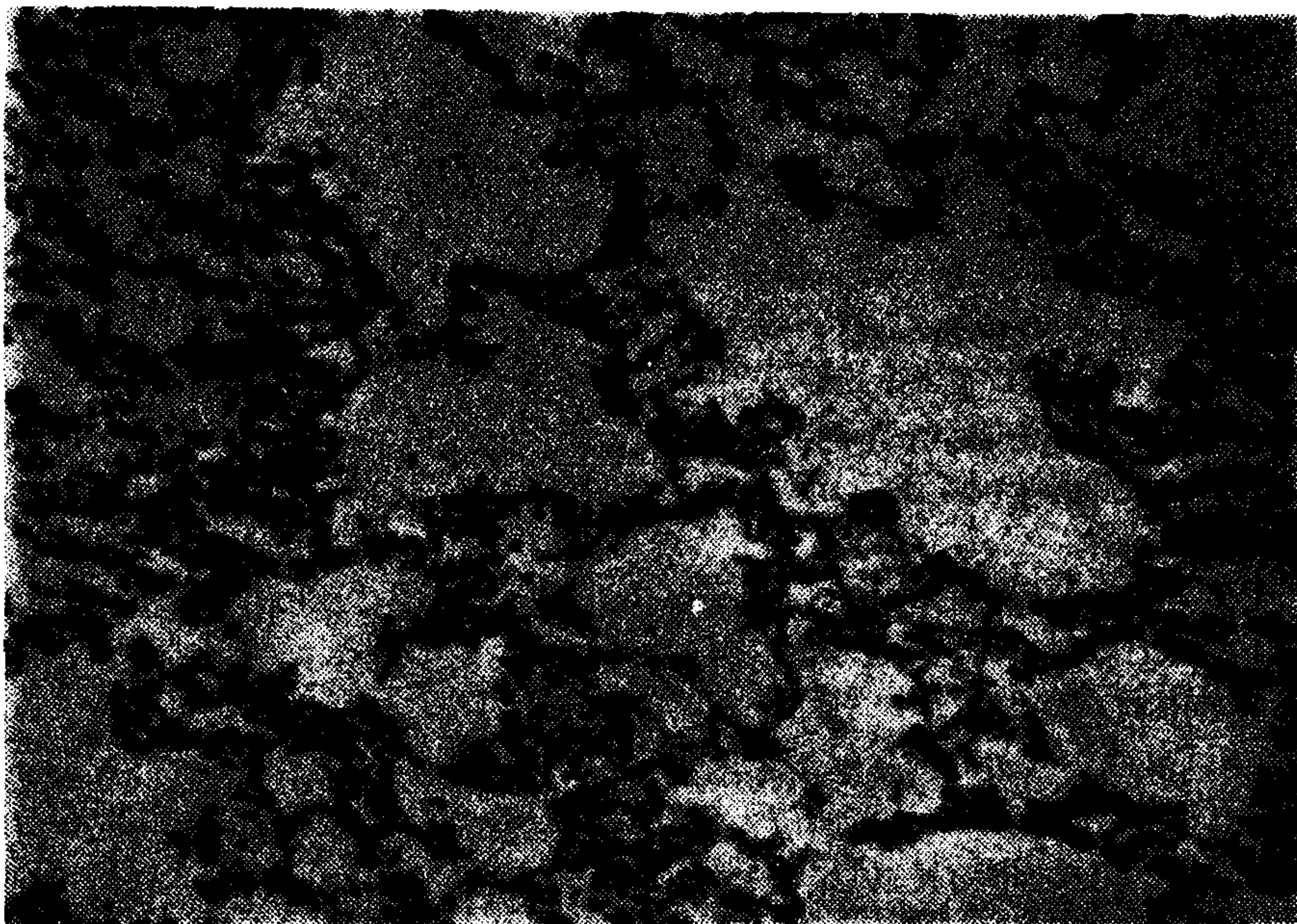
## MATERYAL ve METOD

Çalışmada, ortalama ağırlıkları  $190 \pm 23$  g olan Wistar cinsi 10 rat kullanıldı. Ratların içme sularına bir hafta süreyle 1 mg / ml fenobarbital katıldı. 15 litrelilik özel 2 kutuda 5'er rat; % 85 Azot + % 15 Oksijen + % 0.7 Halotan karışımından 7 lt / dk akışında solumaya bırakılarak 2,5 saat süreyle uyutuldu. Bir gruba anesteziden 24 saat evvel ve anestezi bitiminde subkutan olarak 100 mg / kg  $\alpha$ -tokoferol uygulandı (11, 12). Anestezi sonrası 1. günde dekapite edilen ratların her iki akciğerlerinden en az 2 örnek alınıp formolle tespit edilerek hematoksilen eozin ile boyandı. Değerlendirme ışık mikroskobunda Trakya Üniv. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapıldı.

Araştırmada kullanılan ratlar, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi DETAM'dan,  $\alpha$ -tokoferol (T-3251 dl-  $\alpha$ -tocopherol) Sigma firmasından sağlandı.

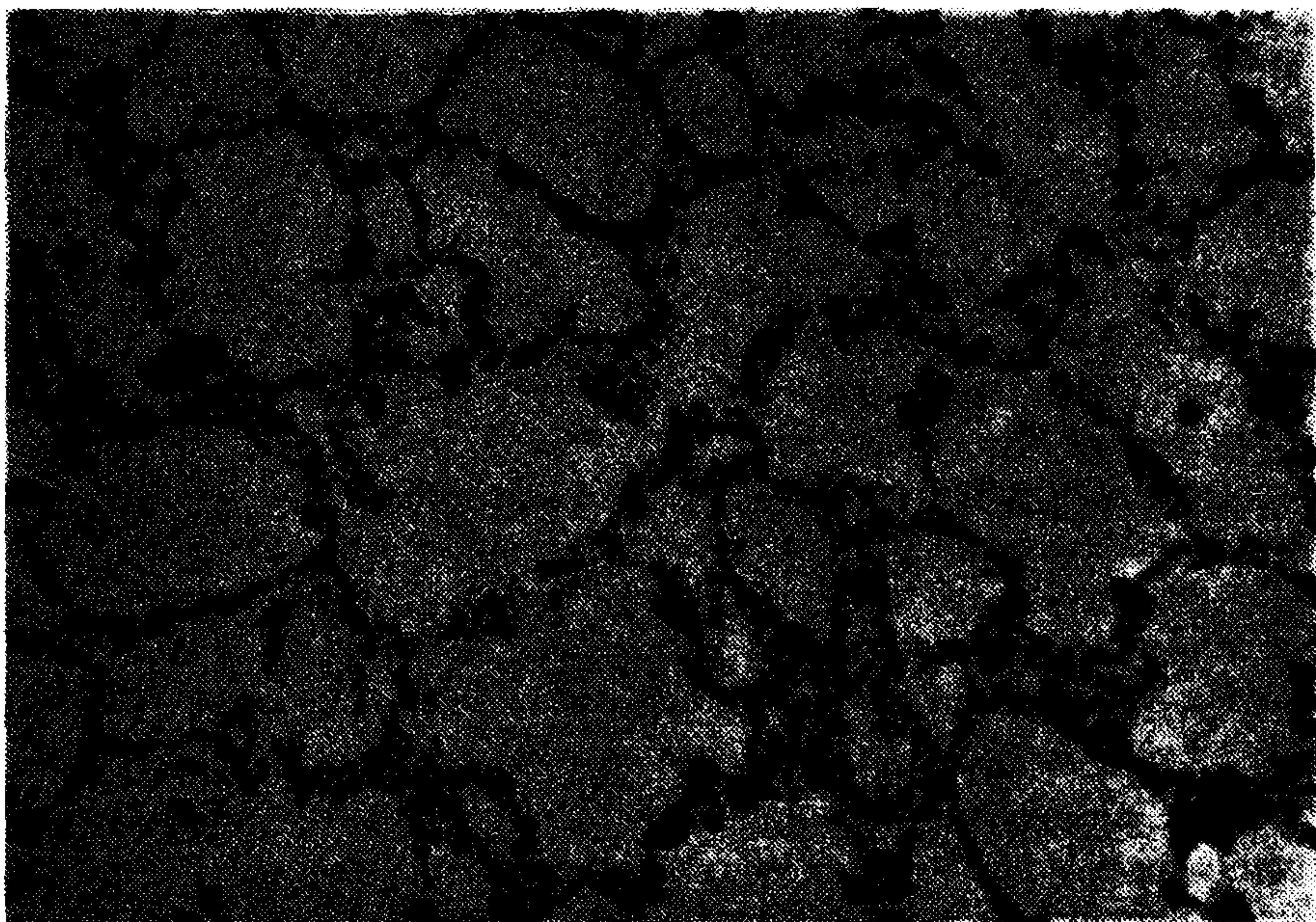
## BULGULAR

Halotan uygulanan grubun akciğer örneklerinin histopatolojik incelemesinde; septumlarda kalınlaşma, interstisyel dokuda yoğun lökosit ve seyrck lenfosit infiltrasyonu görüldü ve interstisyel pnömonitis olarak tanımlandı (Resim: 1).



Resim 1. Halotan Anestezisi ile rat akciğerinin histopatolojik görünümü (400 $\times$ ).

Halotan ile birlikte 2 doz 100 mg / kg  $\alpha$ -tokoferol uygulanan grupta ise tanımlanan bulguların daha hafif derecede olduğu izlendi (Resim-2)



Resim 2. Halotan ve  $\alpha$ -Tokoferol ile rat akciğerin histopatolojik görünümü (400 $\times$ ).

## İRDELEME

Halotan (1, 1, 1- trifluoro -2- bromo -2 chloroethane) sitokrom P-450 ile oksidatif ve redüktif biyotransformasyona uğrar. F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup> ve özellikle Br<sup>-</sup> eliminasyonu sırasında difluoro-chloro-ethylene (CDE), trifluoro-chloroethane (CTE) ve difluorobromochloroethylene (DBE) gibi redüktif metabolitleri oluşur (1, 4). Halotanın bu metabolitleri, insanda ve deney hayvanlarında kan ve expire edilen havada saptanmıştır (4, 13, 14).

Akciğerde sitokrom P-450'nin varlığı ve uçucu anestetiklerin büyük bir kısmının akciğer yolu ile atıldığı bilgileri yukarıdaki saptama ile uyumlu görülmektedir.

Halotan biyotransformasyonunda oluşan peroksil radikallerin, membran fosfolipidlerine bağlanarak lipid peroksidasyonu ile hücre hasarını başlatıkları kabul edilmektedir (1, 2, 4, 5, 6, 7).

Çalışmada; karaciğerde hepatotoksiste oluşturabilecek şartlarda uygulanan halotan anestezisi sonrası, incelenen tüm akciğer kesitlerinde interstisyumda yoğun lökosit infiltrasyonu; ve oluşan radikalleri tutarak yıkıcı reaksiyonları sonlandıran bir antioksidan olan  $\alpha$ -tokoferol uygulanmasından sonra, lökosit birikiminde azalmanın görülmesi; yukarıdaki bilgilerin ışığında konuyu bu açıdan irdelemeye yönlendirmiştir.

Jeffery ve Haschek (15), Acetaminophen vererek oluşturdukları karaciğer ve akciğer toksisitesinden korumada, dimethyl sulfoxide kullanmışlar ve  $\alpha$ -tokoferol'de olduğu gibi GSH üzerinden etkili olan bu madde ile karaciğer hasarını önlemelerine karşın, akciğerde değişiklik olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise,  $\alpha$ -tokoferol ile akciğerde oluşan değişikliklerde azalma saptandı.

Akciğerde interstiyel pnömonitis olduğunda akut akciğer zedelenmesi düşünülebilir. Artan lökositler toksik oksijen radikalleri salarak hasar oluşturabilirler (16). Çalışmada, incelenen akciğer kesitlerinde yoğun lökosit infiltrasyonu görülmeli olayın bir akciğer zedelenmesi olarak da değerlendirileceğini düşündürmüştür, ancak doku hasarına ait bir bulgu saptanmadı. Zedelenmeye sebep olan etkenden bağımsız olarak, nonspesifik ve oldukça uniform bir hücre hasarı gelişir ki, bu histopatolojik incelemede akciğer zedelenmesinin kesin nedeni hakkında bilgi veremez (17). Bu nedenle çalışmada histopatolojik bulguların tam olarak açıklanması mümkün olmamıştır.

Ancak, antioksidan olan  $\alpha$ -tokoferol ile belirlenen farklılık, akciğerde halotanın da oksidan bir etken olarak doku zedelenmesine yol açabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda daha detaylı çalışmalar gereksinim vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Baden J.M., Rica S.A.: *Metabolism and Toxicity of inhaled anesthetics*. In Anesthesia, Ed: Miller R.D., 701-744, Second Edition, Churchill Livingstone, New York, 1986.
2. Plummer J., Beckwith A.L., Bastia F.N. et al: *Free radical formation in vivo and hepatotoxicity due to anesthesia with halothane*. Anesthesiology 57: 160, 1982.
3. Plummer J.L., Hall P.M., Jenner M.A., et al.: *Effects of chronic inhalation of halothane, enflurane or isoflurane in rats*. Br J Anaesth 58: 517, 1986.
4. Tomasi A., Billing S A., Garner A., et al.: *The metabolism of Halothane by hepatocytes: A comparison between free radical spin trapping and lipid Peroxidation in relation to cell damage*. Chem Biol Interactions 46: 353, 1983.
5. Kayaalp O.: *Genel Anestezinin Farmakolojik Yönü ve Genel Anestezikler*, Tibbi Farmakoloji, Cilt 2: 1610, 1657, 4. Baskı, Feryal Matbaa, Ankara 1988.
6. Möning J., Asmus K.D.: *Elecktron transfer reactions of halothane-derived peroxy radical*. J Chem Soc Perkin Trans: II, 1133-5, 1983.
7. Webster N.R., Nunn J.F.: *Molecular structure of free radicals and their importance in biological reactions*. Br J Anaesth 60: 98, 1988.
8. Davis Conference: *Oxygen radikals and human disease*. Ann Intern Med. 107: 526, 1987.
9. Pascoe G.A., Fariss W.M., Olafsdottir K., Reed J.D.: *A role of vitamin E in protection against cell injury maintenance of intracellular glutathion precursors and biosynthesis*. Eur J Biochem 166: 21, 1987.
10. Dale O., Nielsen K., Westgaard G., Nilsen O.G.: *Drug metabolizing enzymes in the rat after inhalation of halothane and enflurane (Dfferent pattern of response in liver, kidney and lung and possible implications for toxicity)*. Br J Anaesth 55: 1217, 1983.
11. Knight M., Cook J., Wispe U., Roberts R.J.: *Comparison of the antioxidant properties of Alpha-tocopherol and Alpha-tocopheryl acetate in newborn rabbit lung*. Dev Pharmacol Ther 10: 245, 1987.
12. Knight M.E., Roberts R.J.: *Tissue vitamin E levels in newborn rabbits after pharmacologic dosing*. Dev Pharmacol Ther 8: 96-106, 1985.
13. Mukai S., Morio M., Fujii Ö.: *Volatile metabolites of halothane in the rabbit* Anesthesiology 47: 248, 1977.
14. Sharp J.H., Trudel J.R., Cohen E.N.: *Volatile metabolites and decomposition products of halothane in man*. Anesthesiology 50:2, 1979.
15. Jeffery E.H. and Haschek W.M.: *Protection by Dimethylsulfoxide against Acetaminophen-Induced Hepatic, but not Respiratory Toxicity in the Mouse*. Toxicol Appl Pharmacol 93: 452, 1988.
16. Jenkinson S.G.: *Free radical effects on Lung metabolism*. Clin in Chest Med 10: 37, 1989.
17. Albertine K.H.: *Ultrastructural abnormalities in increased permeability pulmonary edema*. Clin in Chest Med 6: 345, 1985.