

## گزارش دو مورد آپنه طولانی مدت پس از تزریق سوکسینیل کولین به دنبال عمل جراحی کاتاراکت

دکتر قدرت اخوان اکبری<sup>۱</sup>

استادیار گروه بیهوشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل E-mail: g.akbari@arums.ac.ir

### چکیده

سوکسینیل کولین یک شل کننده عضلانی دیپلاریزان می باشد که برای لوله گذاری سریع تراشه در بیهوشی عمومی به کار می رود. طول اثر این دارو به دلیل هیدرولیز توسط پسودوکولین استراژ پلاسما کوتاه می باشد. برخی عوامل می توانند باعث کاهش فعالیت این آنزیم در بدن گردند. گاهی نیز بیمار فرم غیر طبیعی از آنزیم را دارد که منجر به طولانی شدن اثر سوکسینیل کولین و آپنه طولانی مدت می گردد. بیماران مورد بحث یک مرد ۵۵ ساله و یک خانم ۵۷ ساله بودند که پس از تزریق سوکسینیل کولین دچار آپنه طولانی مدت شدند (۸-۴ ساعت) و پس از ادامه تهویه مکانیکی بهبودی کامل پیدا کردند.

**واژه های کلیدی:** آپنه، سوکسینیل کولین، پسودوکولین استراژ

دریافت: ۸۴/۴/۱۱ اصلاح نهایی: ۸۴/۱۲/۲۳ پذیرش: ۸۵/۳/۱۳

### مقدمه

سوکسینیل کولین یک شل کننده عضلانی دیپلاریزان می باشد که به مدت پنج دهه در بیهوشی بالینی به کار رفته است و برای لوله گذاری سریع تراشه در بیهوشی عمومی کاربرد دارد. این دارو از دو مولکول استیل کولین تشکیل شده است که سریعاً توسط کولین استراژ پلاسما هیدرولیز شده و فقط بخش کوچکی از دوز اولیه (۵٪) وریدی سوکسینیل کولین به محل اتصال عصبی-عضلانی می رسد، این عمل باعث می شود که طول اثر دارو بسیار کوتاه باشد [۱].

بلوک عصبی عضلانی ناشی از سوکسینیل کولین می تواند در مواقعی که سطح پسودوکولین استراژ طبیعی بیش از ۷۵٪ کاهش پیدا کند، به صورت بالینی طولانی شود. بسیاری از عوامل فیزیولوژیک، فارماکولوژیک و پاتولوژیک می توانند باعث افزایش یا کاهش وسیع در فعالیت آنزیم شوند، همچنین در صورت وجود فرم غیر معمول آنزیم، اثر سوکسینیل کولین طولانی خواهد شد [۲].

در مطالعات و گزارش های متعدد، طولانی شدن اثر سوکسینیل کولین ناشی از کمبود آنزیم یا وجود آنزیم غیر طبیعی و نیز مقایسه تفاوت های نژادی و ژنتیکی از نظر بروز آپنه طولانی مدت به دنبال تزریق سوکسینیل کولین در جمعیت های مختلف و همچنین روش های درمانی مختلف این عارضه مورد بحث قرار گرفته است [۳].

هر آپنه طولانی تر از ۱۵ دقیقه نیاز به حداکثر توجه متخصص بیهوشی دارد. با توجه به اینکه آپنه طولانی مدت در ریکاوری می تواند عوارضی مثل هیپوکسی، هیپوونتیلاسیون و اسیدوز تنفسی ایجاد کند و بیمار و متخصص بیهوشی وقت زیادی در اتاق عمل گذرانده و حتی نیاز به انتقال بیمار به بخش مراقبت های ویژه پیش می آید، بنابراین تشخیص آن قبل از عمل جراحی بر اساس سابقه جراحی و بیهوشی قبلی بیمار و یا فامیل درجه یک او امکان پذیر می باشد و این امر برای بیهوشی های بعدی بیمار و خانواده اش نیز مهم می باشد. با توجه به مشاهده این عارضه در حین بیهوشی

میکروگرم و لیدوکائین یک میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به عنوان پره مدیکاسیون تجویز شد. القای بیهوشی با تیوپنتال سدیم چهار میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و سوکسینیل کولین ۱/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم داده شد و پس از لوله گذاری تراشه، ادامه بیهوشی با هالوتان ۰/۸٪ و اکسیژن ۵۰٪،  $N_2O$  ۵۰٪ و آنراکوریوم ۱۵ میلی گرم اداره گردید. در طول بیهوشی وضعیت همودینامیک نسبتاً پایدار بود و برگشت تنفس یا زور زدن در حین عمل جراحی وجود نداشت. پس از نیم ساعت، عمل جراحی خاتمه پیدا کرد و تصمیم به ختم بیهوشی و خارج کردن لوله تراشه گرفته شد. در هر دو مورد، پس از قطع تنفس مکانیکی با ونتیلاتور، رفلکس های راه هوایی مثل مکیدن و سرفه وجود نداشت و آپنه بیماران ادامه پیدا کرد و تهویه مکانیکی ادامه یافت و پس از ۱۵ دقیقه، با عدم برگشت تنفس خودبخودی بیمار، علل ریکاوری طولانی مدت مورد بررسی قرار گرفت. در بیماران هیپوترمی وجود نداشت (دمای بدن حدود ۳۷/۲ سانتی گراد بود). در ABG به عمل آمده از بیماران، اسیدوز تنفسی و سایر اختلالات اسید و باز وجود نداشت. قند خون اورژانس برای بیماران انجام شد که در حد طبیعی بود. برون ده ادراری بیماران در حد قابل قبول بود. مردمک ها در حد میانه بوده و  $SO_2$  به طور مداوم بالای ۹۵٪ قرار داشت. پایش قلبی به صورت مداوم طبیعی و بدون آریتمی و تغییرات دیگر بود. کنترل الکترولیت ها، اوره و کراتینین طبیعی گزارش گردید. با توجه به موارد فوق آپنه طولانی مدت ناشی از تزریق سوکسینیل کولین در این بیماران مطرح گردید و درمان با تهویه مکانیکی و هالوتان ۰/۵٪ ادامه پیدا کرد. هر دو بیمار برای مراقبت کامل به بخش ICU منتقل شدند. در بیمار اول آپنه به مدت حدود هشت ساعت و در بیمار دوم به مدت چهار ساعت ادامه یافت. در طول مدت آپنه هر دو بیمار تحت حمایت مکانیکی با ونتیلاتور با مد  $SIMV^2$ ،  $f=12$ ،  $TV=700cc$ ،  $FIO_2=50\%$  و تحت پایش

برای مولف، اهمیت پیشگیری و درمان آن و توجه به محدود کردن کاربرد سوکسینیل کولین مطالعه حاضر به صورت گزارش موردی ارائه گردید.

### شرح حال بیماران

مورد اول مردی ۵۵ ساله و کاندیدای جراحی کاتاراکت بود. بیمار سابقه جراحی و بیهوشی عمومی در سابقه قلبی ذکر نمی کرد. سابقه ناراحتی قلبی-عروقی نداشت. سابقه مصرف سیگار به مدت ۳۰ سال روزانه یک پاکت را ذکر می کرد. بیمار به علت COPD<sup>1</sup> از تنگی نفس کوششی شاکی بود، ولی داروی خاصی مصرف نمی کرد و در سابقه فامیلی، هیچکدام از اعضای درجه یک خانواده بیمار تاریخچه ای از بیهوشی عمومی قبلی نداشتند. در معاینه راه هوایی مالمپاتی کلاس II و دندان مصنوعی داشت. معاینه قلب طبیعی و در سمع ریه ها خشونت مختصر صداهای ریوی به گوش می رسید. بیمار علائمی از سوء تغذیه، آنمی، بیماری کبدی و کلیوی نداشت. آزمایشات پاراکلینیکی در حد طبیعی گزارش شده بود. در مشاوره قلب، خطر عمل جراحی و بیهوشی عمومی ملایم تا متوسط گزارش شده بود.

مورد دوم خانمی ۵۷ ساله و کاندیدای جراحی کاتاراکت بود. سابقه جراحی و بیهوشی عمومی را در سابقه ذکر نمی کرد. سابقه بیماری قلبی و ریوی نداشت. در سابقه فامیلی، اعضای درجه یک خانواده بیمار تاریخچه ای از بیهوشی عمومی نداشتند. در معاینه راه هوایی مالمپاتی کلاس II داشت. معاینه قلب و ریه ها طبیعی بود. بیمار علائمی از سوء تغذیه، آنمی، بیماری کبدی و کلیوی نداشت. آزمایشات در حد طبیعی بودند. در مشاوره قلب، خطر جراحی و بیهوشی معمول گزارش شده بود. روش بیهوشی در هر دو بیمار مشابه بود. قبل از القای بیهوشی، سرم نرمال سالین به میزان ۱۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم تزریق شد. پس از سه دقیقه پره اکسیژناسیون با اکسیژن ۱۰۰٪، میدازولام یک میلی گرم، فنتانیل ۱۰۰

<sup>2</sup> Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation

<sup>3</sup> Tidal Volume

<sup>1</sup> Chronic Obstructive Pulmonary Disease

پاسخ نوع غیر طبیعی به دیوکائین (یک بی حس کننده موضعی) از پسودوکولین استراژ طبیعی متفاوت می باشد. دیوکائین، پسودوکولین استراژ طبیعی را خیلی بیشتر از آنزیم غیر طبیعی مهار می کند. در شرایط استاندارد، دیوکائین آنزیم طبیعی را حدود ۸۰٪ و آنزیم غیر طبیعی را حدود ۲۰٪ مهار می کند. درصد مهار واکنش به نام عدد دیوکائین نامیده می شود که برای یک شخص ثابت بوده و به غلظت آنزیم بستگی ندارد [۱].

نسبت بین عدد دیوکائین و مدت بلوک نوروموسکولار ناشی از سوکسینیل کولین یا میواکوریوم در جدول ۲ نشان داده شده است. در بیماران هموزیگوت غیر معمول، آپنه ناشی از تزریق ساکسی نیل کولین از ۱۲۰ دقیقه تا بیشتر از ۳۰۰ دقیقه طول می کشد [۱].

ایمن ترین روش درمانی پس از عدم توانایی بیمار برای تنفس در عرض ۱۵-۱۰ دقیقه پس از تزریق سوکسینیل کولین ادامه تهویه مکانیکی تا برگشت کامل تونوس عضلانی می باشد. دو واحد تزریق خون علیرغم اینکه حاوی مقادیر کافی پسودوکولین استراژ برای هیدرولیز ساکسی نیل کولین می باشد، ولی به طور معمول توصیه نمی شود [۶]. ادامه ونتیلاسیون باید همراه با آرام بخشی کافی باشد [۴]. درمان بر اساس اکسیژناسیون با اکسیژن ۱۰۰٪، تزریق خون یا FFP و یا استفاده از استیل کولین استراژ انسانی می باشد [۳].

اگر در ارزیابی بیمار محرک عصبی نوع بلوک غیر دپلاریزان باشد، در صورت عدم تجویز نتوستیگمن به مقدار بیشتر از ۰/۰۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در ۱۲۰-۹۰ دقیقه پس از سوکسینیل کولین، شانس بالایی برای برگشت آپنه وابسته به سوکسینیل کولین وجود خواهد شد [۶]. در یک گزارش استفاده از سرم انسانی پایدار (SHS)<sup>۲</sup> باعث برگشت آپنه ناشی از سوکسینیل کولین شده است [۷].

ECG، SO<sub>۲</sub> و NIBP<sup>۱</sup> قرار گرفتند. فشار خون بیماران با فشارسنج اتوماتیک در طول آپنه اندازه گیری گردید که نوسان شدیدی نداشته و در حد قابل قبول بود و تعداد ضربان قلب و ریتم آن با ECG کنترل شد که وضعیت پایداری داشت. بررسی های انجام شده از نظر وضعیت اسید و باز و الکتروولیت ها، قند خون، کراتینین و اوره خون طبیعی بود. در بیمار اول پس از گذشت هفت ساعت و در بیمار دوم پس از سه ساعت به تدریج حرکات پرشی عضلات دست و پاها و صورت ظاهر شد و رفلکس بلع ایجاد گردید و تنفس به صورت ضعیف برقرار گردید که به تدریج عمق و تعداد تنفس افزایش پیدا کرد و به خاطر در دسترس نبودن محرک عصبی محیطی، بیماران به صورت بالینی تحت نظر بودند و پس از اطمینان از تنفس مؤثر و خودبخودی و تعداد کافی و عمق مناسب آن و وجود رفلکس بلع و سرفه و SO<sub>۲</sub>>۹۵٪ و با مشاهده و ارزیابی بالینی و حصول کفایت تهویه و اکسیژناسیون، پس از انجام ساکشن دهان و حلق و خالی کردن کاف لوله تراشه و دادن تنفس فشار مثبت، لوله تراشه خارج گردید. هر دو بیمار پس از هوشیاری کامل با تنفس طبیعی و SO<sub>۲</sub>=۹۸٪ به بخش منتقل شدند.

## بحث

آپنه طولانی مدت پس از تجویز سوکسینیل کولین یا میواکوریوم در بیمارانی که کاهش شدید فعالیت پسودوکولین استراژ یا اجزای آنزیمی دارند، دیده می شود [۴]. بیش از ۳۰ واریانت ژنتیکی از این آنزیم مشخص گردیده است، ولی نوع غیر معمول بیشتر با آپنه طولانی مدت به دنبال تزریق سوکسینیل کولین همراه است [۵]. بسیاری از عوامل فیزیولوژیک، فارماکولوژیک و پاتولوژیک می توانند باعث افزایش یا کاهش وسیع در فعالیت این آنزیم شوند. در صورتی که بیش از ۷۵٪ کاهش در سطح پسودوکولین استراژ طبیعی رخ دهد، از نظر بالینی باعث طولانی شدن اثر سوکسینیل کولین می شود [۲] (جدول ۱).

<sup>2</sup> Stable Human Serum

<sup>1</sup> Non-invasive Blood Pressure (mmHg)

در گزارش پوچیک<sup>۱</sup> و همکاران بیمار یک خانم ۳۱ ساله بود که جهت بیوپسی تشخیصی اندومتر در حین درمان نازایی اولیه مراجعه کرده بود. پس از دریافت ۵۰ میلی گرم سوکسینیل کولین در یک بیهوشی کوتاه مدت، به مدت ۹۰ دقیقه دچار آپنه شد در سه بیهوشی قبلی این بیمار، چنین وضعیتی تکرار شده است. از نظر آزمایشگاهی کاهش در میزان استیل کولین استراز پلاسما وجود داشت [۳].

#### جدول ۱. برخی از علل تغییرات در فعالیت کولین استراز ارثی

- واریانت های کولین استراز که ممکن است منجر به کاهش یا افزایش فعالیت شوند (مثل ژن مخفی یا واریانت C <sub>5</sub> )
<b>فیزیولوژیک</b>
- کاهش در سه ماهه آخر حاملگی
- کاهش فعالیت در نوزاد
<b>کاهش اکتسابی</b>
- بیماری های کبد، کارسینوما، بیماریهای debilitating، بیماری های کلاژن، اورمی، سوء تغذیه، میکزدم
<b>افزایش اکتسابی</b>
- چاقی، الکلیسم، تیروتوکسیکوز، نفروز، پسوریازیس، الکتروشوک درمانی
<b>بیماریهای وابسته به دارو (کاهش فعالیت آنزیم)</b>
- اکوتیوفات دید، نتوستیگمین، پیرید و ستیگمین، کلرپرومازین، سیکلوفسفامید. مهار کننده های MAO
- پانکرونیوم، قرص ضد حاملگی، ارگانو فسفره، هگزا فلورو نیوم
<b>علل دیگر کاهش فعالیت آنزیم</b>
- پلاسمافورز
- گردش خون خارج پیکری
- کزاز
- پرتو درمانی
- سوختگی ها

در یک گزارش دیگر که ریسنمن<sup>۲</sup> ارائه کرده است، یک زن ۷۰ ساله دچار آپنه طولانی مدت در حین تجویز اولیه سوکسینیل کولین در حین ECT<sup>۳</sup> شده است. به علت آپنه طولانی مدت، مشکوک به نوع هتروزیگوت کولین استراز غیر معمول گردید. درمان های بعدی با یک دوز کم سوکسینیل کولین تجویز شد و آپنه طولانی مدت عود نکرد [۸].

در گزارشی که از ایتالیا منتشر شده است، یک مورد بلوک عصبی عضلانی طولانی به دنبال تزریق سوکسینیل کولین در یک بیمار با فعالیت طبیعی کولین استراز و عدد دیوکائین مساوی یا بیشتر از ۷۵٪ وجود داشته است. این مورد نشانه فعالیت غیر طبیعی کولین استراز تحت عنوان «Silent Variant» می باشد [۹].

در یک بررسی بر روی ۱۰۰۰ نفر از ایرانی ها مشخص گردید که ۸۰-۷۰ درصد ایرانی ها حامل جهش غیر معمول در یک آلل می باشند، ولی این مورد در جمعیت اروپایی و آمریکایی حدود ۴٪ است. مطالعه حاضر مشخص می کند که زمینه نژادی و قومی یک فرد، نقش مهمی در پاسخ به داروها دارد [۱۰].

در مطالعه حسینی بر روی ۴۰۰ نفر (۲۰۰ نفر ایرانی و ۲۰۰ نفر ایرلندی) مشخص گردید ایرانی ها دارای فعالیت کولین استراز کمتری بوده و درصد مهار آنزیم با دیوکائین و فلوراید به طور معنی داری در آنها کمتر است. در این بررسی شیوع ژن های غیر معمول و هتروزیگوت برای فعالیت کولین استراز منجر به آپنه طولانی مدت در ایرانی ها نسبت به ایرلندی ها بیشتر بود [۱۱].

جدول ۲. نسبت بین عدد دیوکائین و مدت بلوک نوروموسکولار ناشی از سوکسینیل کولین یا میواکوریوم

متغیر	شیوع	عدد دیوکائین	پاسخ به سوکسینیل کولین یا میواکوریوم
نوع پسودوکولین استراز			
هموزیگوت غیر معمول	طبیعی	۷۰-۸۰	طبیعی
هتروزیگوت غیر معمول	$\frac{1}{480}$	۵۰-۶۰	۵۰-۱۰۰ درصد طولانی می شود
هموزیگوت غیر معمول	$\frac{1}{3200}$	۲۰-۳۰	حدود ۴-۸ ساعت طول می کشد

<sup>2</sup> Reisman

<sup>3</sup> Electro Convulsive Therapy

<sup>1</sup> Pujic

غربی بالاتر می باشد [۱۱] و به طور تجربی در مردم منطقه نیز بیشتر مشاهده می گردد. در ضمن آپنه و ریکاوری طولانی مدت می تواند منجر به عوارضی مثل هیپوکسی، هیپرکاپنی، آسپیراسیون و اختلالات همودینامیک و قلبی-ریوی گردد که لزوم پیشگیری و درمان صحیح آن اهمیت پیدا می کند. بنابراین پیشنهاد می گردد این دارو فقط در صورت وجود اندیکاسیون مصرف مثل شکم پر بودن بیمار یا وقوع لارنگواسپاسم مورد استفاده قرار گیرد. ضمناً لازم است داروهای جدید مثل راپاکرونیوم و راکرونیوم در دسترس قرار گیرد.

در دو موردی که در مقاله حاضر ارائه گردیده با توجه به مدت زمان آپنه طول کشیده که در یک مورد چهار ساعت و در مورد دیگر هشت ساعت بوده است، مشکوک به نوع هموزیگوت غیر معمول می باشند که به علت در دسترس نبودن امکانات آزمایشگاهی و هزینه زیاد، انجام آن برای بیماران مقدور نگردید. سوکسینیل کولین یک شل کننده عضلانی دپلاریزان می باشد که می تواند با عوارضی مثل هیپرترمی بدخیم و هیپرکالمی به ویژه در میوپاتی های ناشناخته همراه می باشد، همچنین این دارو در صورت اختلال کمی یا کیفی در آنزیم کولین استراز پلاسما باعث آپنه طولانی مدت می گردد. شیوع این عارضه با توجه به مطالعات موجود در جمعیت ایرانی نسبت به جوامع

## References

- 1- Miller RD. Textbook of anesthesia, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 486-9.
- 2- Barash PG, Cullent BF, Stoelting RK. Clinical anesthesiology, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 538.
- 3- Pujic B, Bekvalac M, Kolak R, Ziramov J. Prolonged apnea after administration of succinylcholine. Med Preg. 1998 Mar – April; 5(3-4): 178-81.
- 4- Lang C, Lukaszewicz P, Wulf H, Geldner G. Plasma cholinesterase variations as a result of prolonged neuromuscular blockade. Review and problems encountered in two cases of prolonged neuromuscular blockade after muscle relaxation with succinylcholine as compared to mivacurium. Anaesthetist. 2002 Feb; 51(2): 134-41.
- 5- Ceppa F, Kenane N, Chellak S, Bigaillon C, Burnat P. Prolonged succinylcholine – induced apnea associated with cholinesterase silent plasma variant. Ann Fr Anesth Reanim. 2005 Apr; 24(4): 425-7.
- 6- Lovely MJ, Patterson SK, Beuerlein FJ, Chesney JT. Perioperative blood transfusion may conceal atypical pseudo-cholinesterase. Anesth Analg. 1990 Mar; 70(3): 326-7.
- 7- Mets B, Woolf BH. Is there a use for stabilised human serum in the treatment of scoline apnea? A case report. S Afr Med J. 1990 Mar 17; 77(6): 311-2.
- 8- Reisenman JP, Mathew RT. Heterozygous atypical cholinesterase: management during ECT. Convuls Ther. 1992; 8(4): 280-4.
- 9- Tritapepe L, Giardini M. Prolonged neuromuscular block caused by succinylcholine in a patient with normal cholinesterase activity. Minerva Anesthesiol. 1995 Jan – Feb; 61(1-2): 47-9.
- 10- Vadati – Mashhadian N, Hassanzadeh MK, Hosseini J, Saffareshargh AA. Ethnic differences in the frequency of distribution of serum cholinesterase activity in the Iranian population. Can J Physiol Pharmacol. 2004 May; 82(5): 326-30.
- 11- Hosseini J, Firuzian F, Feely J. Ethnic differences in the frequency distribution of serum cholinesterase activity. Ir J Med Sci. 1997 Jan-Mar; 166(1): 10-2.