

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

دکتر قدرت اخوان اکبری<sup>۱</sup>

E-mail: g.akhavanakbari@arums.ac.ir <sup>۱</sup>استادیار گروه بیهوشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

### چکیده

سوکسینیل کولین یک شل کننده عضلانی دپلاریزان می باشد که برای لوله گذاری سریع تراشه در بیهوش عمومی به کار می رود. طول اثر این دارو به دلیل هیدرولیز توسط پسودوکولین استراز پلاسمای 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 (۴-۸ ساعت) و پس از ادامه تهویه مکانیکی بیهوشی کامل پیدا گردند.

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

دربافت: ۸۴/۱۱/۸۵ اصلاح نهایی: ۸۴/۱۲/۲۳ پذیرش: ۸۴/۴/۱۱

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 دبال 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، هیپوونتیاسیون و اسیدوز تنفسی ایجاد کند و بیمار و متخصص بیهوشی وقت زیادی در اتفاق 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

### مقدمه

سوکسینیل کولین یک شل کننده عضلانی دپلاریزان می باشد که به مدت پنج دهه در بیهوش بالینی به کار رفته است و برای لوله گذاری سریع تراشه در بیهوشی عمومی کاربرد دارد. این دارو از دو مولکول استریل کولین تشکیل شده است که سریعاً توسط کولین استراز پلاسمای هیدرولیز شده و فقط بخش کوچکی از دوز اولیه (۰.۵٪) 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 موقعی که سطح پسودوکولین استراز 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].

میکروگرم و لیدوکائین یک میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به عنوان پره م迪کاپیون تجویز شد. القای بیهوشی با تیوپنتال سدیم چهار میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و سوکسینیل کولین  $1/5$  میلی گرم به ازای هر کیلوگرم داده شد و پس از لوله گذاری تراشه، ادامه بیهوشی با هالوتان  $8/0.0\%$  و اکسیژن  $.50\% N_2O^+$  و آتراکوریوم  $15$  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 تهییه مکانیکی ادامه یافت و پس از  $15$  دقیقه، با عدم برگشت تنفس خودبخودی بیمار، علل ریکاوری طولانی مدت مورد بررسی قرار گرفت. در بیماران هیپوترمی وجود نداشت (دمای بدن حدود  $37/2$  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. برخون ده ادراری بیماران در حد قابل قبول بود. مردمک ها در حد میانه بوده و  $SO_2$  به طور مداوم بالای  $95\%$  قرار داشت. پایش قلبی به صورت مداوم طبیعی و بدون آریتمی و تغییرات دیگر بود. کنترل الکتروولیت 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 تهییه مکانیکی و هالوتان  $5/0.0\%$  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 مدد  $FIO_2=0.50$ <sup>۳</sup>,  $f=12$ ,  $TV=700cc$ , <sup>۲</sup>SIMV و تحت پایش

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

### شرح حال بیماران

مورد اول مردی  $55$  ساله و کاندیدای جراحی کاتاراکت بود. بیمار سابقه جراحی و بیهوشی عمومی در سابقه قبلی ذکر نمی کرد. سابقه ناراحتی قلبی-عروقی نداشت. سابقه مصرف سیگار به مدت  $30$  سال روزانه یک پاکت را ذکر می کرد. بیمار به علت COPD<sup>۱</sup> از تنگی نفس کوششی شاکی بود، ولی داروی خاص 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 ملامپاتی کلاس II و دندان مصنوعی داشت. معاینه قلب طبیعی و در سمع ریه ها خشونت مختصر صدای ریوی به گوش می رسید. بیمار علایمی 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 ملائم تا متوسط گزارش شده بود.

مورد دوم خانمی  $57$  ساله و کاندیدای جراحی کاتاراکت بود. سابقه جراحی و بیهوشی عمومی را در سابقه ذکر نمی کرد. سابقه بیماری قلبی و ربوی نداشت. در سابقه فامیلی، اعضای درجه یک خانواده بیمار تاریخچه ای از بیهوشی عمومی نداشتند. در معاینه راه هوایی ملامپاتی کلاس II داشت. معاینه قلب و ریه ها طبیعی بود. بیمار علایمی 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  $10$  میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم تزریق شد. پس از سه دقیقه پره اکسیژناسیون با اکسیژن  $100\%: میدازولام یک میلی گرم، فنتانیل  $100$$

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

<sup>3</sup> Tidal Volume

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

پاسخ نوع غیر طبیعی به دیبوکائین (یک بی حس کننده موضعی) از پسودوکولین استراز طبیعی متفاوت می باشد. دیبوکائین، پسودوکولین استراز طبیعی را خیلی بیشتر از آنزیم غیر طبیعی مهار می کند. در شرایط استاندارد، دیبوکائین آنزیم طبیعی را حدود ۰.۸٪ و آنزیم غیر طبیعی را حدود ۰.۲٪ مهار می کند. درصد مهار واکنش به نام عدد دیبوکائین نامیده می شود که برای یک شخص ثابت بوده و به غلظت آنزیم بستگی ندارد [۱].

نسبت بین عدد دیبوکائین و مدت بلوك 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 ۱۰-۱۵ 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 استراز 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 اکسیژناییون با اکسیژن ۱۰۰٪، تزریق خون یا FFP و با استفاده از استیل کولین استراز انسانی می باشد [۳].

اگر در ارزیابی بیمار محرك عصبی نوع بلوك غیر دپلاریزان باشد، در صورت عدم تجویز نئوستیگمن به مقدار بیشتر از ۰.۳٪ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در ۹۰-۱۲۰ دقیقه پس از سوکسینیل کولین، شناس 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].

NIBP و ECG 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 محرك 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>2</sub>>۹۵٪ با مشاهده و ارزیابی بالینی و حصول کفایت تهویه و اکسیژناییون، 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>2</sub>=۹۸٪ به بخش منتقل شدند.

## بحث

آپنه طولانی مدت پس از تجویز سوکسینیل کولین یا میواکوریوم در بیمارانی که کاهش شدید فعالیت پسودوکولین استراز 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 استراز طبیعی رخ دهد، از نظر بالینی باعث طولانی شدن اثر سوکسینیل کولین می شود [۲] (جدول ۱).

<sup>2</sup> Stable Human Serum

<sup>۱</sup> Non-invasive Blood Pressure (mmHg)

در یک گزارش دیگر که ریسنمن<sup>۲</sup> ارایه کرده است، یک زن ۷۰ ساله دچار آپنه طولانی مدت در حین تجویز اولیه سوکسینیل کولین در جن 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.<sup>[۸]</sup>

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 دیبوکائین مساوی یا بیشتر از ۷۵٪ وجود داشته است. این مورد نشانه فعالیت غیر طبیعی کولین استراز تحت عنوان «Silent Variant» می باشد.<sup>[۹]</sup>

در یک بررسی بر روی ۱۰۰۰ نفر از ایرانی ها مشخص گردید که ۷۰-۸۰ درصد ایرانی ها حامل چشم 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.<sup>[۱۰]</sup>

در مطالعه حسینی بر روی ۴۰۰ نفر (۲۰۰ نفر ایرانی و ۲۰۰ نفر ایرلندي) مشخص گردید ایرانی ها دارای فعالیت کولین استراز کمتری بوده و درصد مهار آنزیم با دیبوکائین و فلوراپید 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 ایرلندي ها بیشتر بود.<sup>[۱۱]</sup>

در گزارش پوجیک<sup>۱</sup> و همکاران بیمار یک خانم ۳۱ ساله بود که جیت بیوپسی تشخیصی اندومرت در حین درمان نازاین اولیه مراجعه کرده بود. پس از دریافت ۵ 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 پلاسمما وجود داشت.<sup>[۱۲]</sup>

#### 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>)

#### فیزیولوژیک

- کاهش در سه ماهه آخر حاملگی

- کاهش فعالیت در نوزاد

#### کاهش اکتسابی

- بیماری های کبد، کارسینوما، بیماری های debilitating کلارن، اورمی، سوء تغذیه، میکرزم افزایش اکتسابی

- چاقی، الکلیسم، تیروتوکسیکوز، نفرroz، پسوریازیس، الکتروشوك درمانی

بیماری های وابسته به دارو (کاهش فعالیت آنزیم)

- اکوتیوفات یدید، نئوستیگمین، پیرید و ستیگمین، کلرپرومازین، سیکلوفسقامید. مهار کننده های MAO

- پانکروونیوم، قرص ضد حاملگی، ارگانو فسفره، هگزا فلورونیوم

علل دیگر کاهش فعالیت آنزیم

- پلاسمافورز

- گردش خون خارج پیکری

- کزاز

- پرتو درمانی

- سوختگی ها

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

نوع پسودو کولین استراز	شیوع	عدد دیبوکائین	پاسخ به سوکسینیل کولین یا میواکوریوم
هموزیگوت غیر معمول	طبیعی	۷۰-۸۰	طبیعی
هتروزیگوت غیر معمول	۱ ۴۸۰	۵۰-۱۰۰ درصد طولانی می شود	۵۰-۶۰
هموزیگوت غیر معمول	۱ ۳۲۰۰	حدود ۴-۸ ساعت طول می کشد	۲۰-۳۰

<sup>2</sup> Reisnman

<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 لارنکوسپاسیم مورد استفاده قرار گیرد. ضمناً لازم است داروهای جدید شل کننده سریع الاثر مثل راپاکرونیوم و روکرونبیوم در دسترس قرار گیرد.

در دو موردی که در مقاله حاضر ارایه 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 باشد 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 پلاسمای باعث آپنه طولانی مدت می گردد. شیوع این عارضه با توجه به مطالعات موجود در جمعیت ایرانی نسبت به جوامع

## References

- Miller RD. Textbook of anesthesia, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingston, 2005: 486-9.
- Barash PG, Cullent BF, Stoelting RK. Clinical anesthesiology, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 538.
- Pujic B, Bekvalac M, Kolak R, Ziramov J. Prolonged apnea after administration of succinylcholine. *Med Preg*. 1998 Mar – April; 5(3-4): 178-81.
- Lang C, Lukasewitz 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.
- 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.
- Lovely MJ, Patterson SK, Beuerlein FJ, Chesney JT. Perioperative blood transfusion may conceal atypical pseudocholinesterase. *Anesth Analg*. 1990 Mar; 70(3): 326-7.
- 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.
- Reisenman JP, Mathew RT. Heterozygous atypical cholinesterase: management during ECT. *Convuls Ther*. 1992; 8(4): 280-4.
- 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.
- 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.
- 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.