

گزارش یک مورد سندرم کولینرژیک غیر معمول بدنبال تجویز نئوستگمین

دکتر زاهد حسین خان^{۱*}، دکتر حسین ماجدی^۲

۱- دانشیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران ۲- دستیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: سندرم (کریز) کولینرژیک عارضه بسیار خطرناک داروهای آنتی‌کولین استراژ، چون نئوستگمین است. برای بررسی بیداری حین بیهوشی که خود مسئله‌ای قابل تأمل در بیهوشی مخدری (Anesthesia Narcotic Based) است از روش جداسازی ساعد (I.F.T) با تزریق نئوستگمین استفاده می‌شود. روش مذکور همچنین در ارزیابی ایسکمی شریان نخاعی قدامی و در بررسی بروز ضعف عضلات حرکتی اندام فوقانی بدنبال جراحی ستون مهره‌های گردنی می‌تواند به کار رود.

گزارش مورد: بیمار خانمی ۴۳ ساله است که بدنبال شکستگی مهره‌های گردنی C_۶ و C_۷ همراه با جابجایی، کاندید جراحی بر روی مهره‌های گردنی شده بود. وی پس از اجرای روش I.F.T و القای بیهوشی و لوله‌گذاری تراشه دچار علائم کولینرژیک (موسکارینی و نیکوتینی) شد که روش I.F.T با تزریق نئوستگمین مسئول ایجاد این تابلوی بالینی بود.

نتیجه‌گیری: روش I.F.T در ارزیابی بیداری حین بیهوشی ارزش پیشگویی کمندی کمی دارد لذا استفاده از آن توصیه نمی‌شود و بهتر است برای ارزیابی بیداری حین بیهوشی از روشهای جدیدتر مانند Index Bispectral، محرکهای عصبی (Nerve stimulators) و پتانسیلهای برانگیخته (evoked potentials) استفاده شود. **واژه‌های کلیدی:** داروهای کولینرژیک، مهارکننده‌های کولین استراژ، آگونیست‌های کولینرژیک، اختلالات ناشی از مصرف دارو، نئوستگمین.

مقدمه

روش جداسازی ساعد (I.F.T: Isolated Forearm Technique) را برای بررسی wakefulness حین بیهوشی پیشنهاد کرد. وی با تورنیکه یک اندام را قبل از تزریق شل کننده عضلانی از گردش خون جدا نمود تا فلج نشود و از حرکت آن برای مانیتورینگ حرکت عضلانی استفاده کرد (۳ و ۴). می‌توان نئوستگمین را نیز در این تکنیک بکار برد. پاسخ حرکتی بیمار به دستورات در I.F.T می‌تواند در ارزیابی ایسکمی در شریان نخاعی قدامی، بررسی بروز ضعف عضلات حرکتی اندام فوقانی بدنبال شکستگی و جراحی مهره‌های گردنی به کار رود. در سالهای اخیر از این تکنیک جهت ارزیابی

بیداری در حین بیهوشی در صورت ناکافی بودن عمق آن اتفاق می‌افتد (شیوع ۱٪). عمق ناکافی بیهوشی دو درجه دارد. در مرحله اول Conscious or Explicit memory درگیر می‌شود و آن را Recall می‌نامند، و به خاطر آوردن خودبخودی وقایع حین بیهوشی است. در مرحله دوم Implicit memory گرفتار می‌شود که آن را wakefulness نامند و آن پاسخ به تحریکات شنوایی بدون بخاطر آوردن محرک است (۱ و ۲). حرکت عضلانی و پاسخهای اتونوم دو عامل پیشگویی کننده Recall در حین بیهوشی است. با تجویز شل کننده‌های عضلانی، عضلات فلج می‌شوند. Tunstall

شد. ۵/۰ میلی گرم از نئوستگمین با ۴۰ میلی لیتر نرمال سالین رقیق شد. کاف فشارسنج بر بازوی چپ بسته و تا ۱۸۰ میلی متر جیوه پر شد. سپس نئوستگمین در ورید پشت دست چپ تزریق شد. پس از ۴ دقیقه انتظار، کاف فشارسنج خالی شد. به بیمار آموزش داده شد که هرگاه صدای متخصص بیهوشی را شنید، دست خود را حرکت دهد. داروهای قبل از بیهوشی، دیازپام ۱۰ میلی گرم، سوفنتانیل ۵ میکروگرم، لیدوکائین ۱۰۰ میلی گرم. سپس با ۲۵ میکروگرم سوفنتانیل به آهستگی و به روش تیره در چند مرحله بیهوشی القاء شد و بعد پانکرونیوم ۸ میلی گرم تزریق شد. از هالوتان و N_2O استفاده نشد. پس از القاء بیمار با ماسک به خوبی ونتیله (تهویه) نمی شد. (ایروی) مناسب گذاشته شد و پس از سه دقیقه تهویه، بیمار با شرایط اشباع اکسیژن شریانی = ۹۵ درصد، ضربان قلب = ۹۹ ضربان در دقیقه، فشار خون = $160/95$ میلی متر جیوه با لوله تراشه کافدار شماره ۸ لوله گذاری شد. تهویه با لوله تراشه رضایت بخش نبود و ریه ها به سختی تهویه می شدند و فشار خون = $164/103$ میلی متر جیوه، ضربان قلب = ۱۰۳ ضربان در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی ۹۵ درصد بود. اما تهویه در هر دو ریه قرینه بود. بیمار به ونتیلاتور وصل شد. اما دستگاه مرتباً فشار بالا در راه هوایی را اعلام می کرد. در سمع ریه ها Coarse crepitations و ویزینگ با غلبه crepitations شنیده می شد. با ساکشن لوله تراشه، مقدار زیادی ترشحات ریوی خارج شد سپس معده بسیار متسع بیمار، توجه را جلب نمود. با تصور اینکه به دلیل اختلال تهویه با ماسک ممکن است معده از گاز پر شده باشد، لوله معده از طریق بینی گذاشته شد و برخلاف انتظار، به جای هوا و گاز، مقدار بسیار زیادی ترشحات معده خارج شد. در این موقع مانیتورینگ فشار خون = $211/126$ میلی متر جیوه، ضربان قلب ۱۴۵ ضربان در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی = ۹۵ درصد نشان داد و وضع تهویه ریه با تخلیه معده نیز بهتر نشد و همچنان ونتیلاتور فشار بالا در راه هوایی را اعلام می کرد. لذا تهویه به شکل دستی و با BAG در آمد، سفتی BAG و فشار زیاد در راه های هوایی محسوس بود. در این هنگام درصد اشباع اکسیژن شریانی شروع به کاهش کرد و فشار خون = $211/126$ میلی متر جیوه، ضربان قلب = ۱۴۵ ضربان در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی = ۹۰ درصد شد. کاف لوله تراشه خالی گشت و مجدداً بیمار ساکشن شد

ارزش روش BIS (Bispectral Index) در پیشگویی و مانیتورینگ تغییرات سطح هوشیاری در حین بیهوشی استفاده شده است (۴). سندرم کولینرژیک در اثر برانگیخته شدن شدید رسپتورهای استیل کولین ایجاد می شود. دوز بالای داروهای آنتی کولین استراز (نئوستگمین) می تواند با واسطه تجمع استیل کولین، سندرم کولینرژیک را ایجاد نماید که علائم آن به سه دسته موسکارینی، نیکوتینی و مرکزی تقسیم می شود. اثرات موسکارینی آن (فعالیت بیش از حد پاراسمپاتیک) برادی کاردی، میوزیس، تعریق، تاری دید، اشک ریزش، برونکوره، برونکواسپاسم، ویزینگ، سرفه، استفراغ، کرامپ شکمی، اسهال و بی اختیاری مدفوع و ادرار می باشد (۵و۶). اثرات نیکوتینی (فعالیت بیش از حد سیستم سمپاتیک و اختلال عملکرد محل عصب عضله) عبارتند از تاکی کاردی، افزایش فشار خون، میدریازیس، فاسیکولاسیون عضلانی و ضعف عضلانی و سفتی قفسه صدری (۷). مهمترین تشخیص افتراقی آن در زیر بیهوشی، آسم برونشی است.

گزارش مورد

خانمی ۴۳ ساله به دلیل شکستگی مهره های گردنی C1-C2، همراه با جابجایی، کاندید عمل جراحی بر روی ستون مهره های گردنی جهت جاناندازی و تثبیت مهره ها شده بود. در تاریخچه پزشکی سابقه ابتلا به دیابت قندی و هیپرلیپیدمی و حساسیت به پنی سیلین وجود داشت. در معاینه فیزیکی حال عمومی خوب، وزن ۸۲ کیلوگرم، حرارت $37^{\circ}C$ ، ضربان قلب ۸۰ ضربان در دقیقه، تعداد تنفس = ۱۸، فشار خون $139/90$ میلی متر جیوه، صداهای تنفسی و قلبی طبیعی بود (کلاس II). لارنگوسکپی و پروتز دندان داشت. در بررسی آزمایشگاهی که بیمار بیش از ۸ ساعت ناشتا بود، قند خون = ۲۱۳ میلی گرم در دسی لیتر، اوره = ۳۷ میلی گرم در دسی لیتر، کراتینین ۱ میلی گرم در دسی لیتر، سدیم = ۱۳۷ و پتاسیم = $4/4$ میلی اکسی والان در لیتر، نوار قلب و رادیوگرافی ساده قفسه صدری طبیعی بود. روش بیهوشی عمومی با Narcotic Based (Anesthesia (NBA) انتخاب شد. مانیتورینگ درصد اشباع اکسیژن شریانی، نوار قلب، اندازه گیری فشار خون، ضربان قلب و برون ده ادراری انجام شد. برای بررسی بیداری از روش I.F.T استفاده

ساعت طول کشیده بود. فشار خون = $120/75$ میلی‌متر جیوه، ضربان قلب = 120 ضربان در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی 97 درصد، گازومتری دوم نیز در ریکآوری طبیعی و بیمار به بخش منتقل شد. تنها از گلودرد شاکی بود و گازومتری در بخش نیز طبیعی بود. چه در ریکآوری و چه در بخش، بیمار خاطره‌ای از بیهوشی را به یاد نداشت.

بحث

تابلوی غالب، علائم برونکو اسپاسم، برونکوره، سیالوره شدید، ترشحات فراوان معده، تعریق شدید، میوزیس، هیپرتانسیون، تاکی‌کاردی و هیپوکسمی بود لذا تشخیص‌های افتراقی واکنش‌های دارویی (آنافیلاکتیک و آنافیلاکتوئید) و سندرم کولینرژیک، محتملترین علت برونکواسپاسم حین بیهوشی، انسداد مکانیکی سیستم تنفسی و یا راه هوایی است (۷) که با توجه به اقدامات لازم (۸) که برای بیمار انجام شد تشخیص‌هایی افتراقی گفته شده رد می‌شود. از آنجائی که بیمار دوز کافی مخدر کوتاه اثر (سوفتانیل) و لیدوکائین را گرفته بود، بنابراین پاسخ شدید بیمار به استرس لارنگوسکپی و لوله‌گذاری مسئول ایجاد برونکواسپاسم نبود (۱). بیداری حین بیهوشی دو سری علائم حرکتی و اتونوم دارد. علائم حرکتی غالباً قبل از بروز بیداری اتفاق می‌افتند، که این بیمار اندام جدا شده خود را در حین بیهوشی حرکت نداد. از طرفی بیشترین خاطرات حین بیهوشی مربوط به وقایع ناگواری است که در حین اداره بیهوشی رخ داده است که بعداً بیمار خاطره‌ای از این وقایع را ذکر نمی‌کرد. چون بیمار بنزودیازپین با دوز بالا گرفت و القای بیهوشی با مقدار کافی سوفتانیل (با کمترین احتمال بروز بیداری در بین مخدرها) (۱۰۲) بود، بیداری به عنوان عامل توجیه کننده علائم فوق مطرح نمی‌شود. عدم وجود سابقه‌ای از حملات آسم در تاریخچه بیمار، و تابلوی بالینی غالب ترشحات فراوان از چشم و دهان و معده و تعریق زیاد و میوزیس تشخیص آسم را رد می‌کند (۹، ۱۰). حساسیت به پنی‌سیلین در تاریخچه بیمار، توجه ما را به تشخیص مهم دیگر واکنش‌های دارویی (آنافیلاکتیک یا آنافیلاکتوئید) جلب می‌نماید (۱۰). گاهی هیپوتانسیون می‌تواند تنها علامت زیر بیهوشی آنها باشد و سایر علائم زیر بیهوشی پنهان بمانند (۱۰). اصولاً تابلوی همودینامیک مهم واکنش‌های آلرژیک، کاهش

که ترشحات بسیار زیاد بود. لوله بیمار خارج شد و با تهویه با ماسک، درصد اشباع اکسیژن شریانی افزایش یافت و مجدداً فشار خون = $113/90$ میلی‌متر جیوه، ضربان قلب = 140 ضربان در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی = 98 درصد شد.

سیالوره بسیار بسیار شدید بود و مرتباً ساکشن می‌شد. اشک ریزش و تعریق، فراوان بود و بیمار میوزیس داشت. مجدداً لوله‌گذاری با لوله تراشه شماره ۸ و پس از ۳ دقیقه تهویه انجام شد و پس از آن نیز دستگاه همچنان فشار بالای راه هوایی را اعلام می‌کرد. مجدداً درصد اشباع اکسیژن شریانی افت کرد.

فشار خون = $148/23$ میلی‌متر جیوه، ضربان قلب = 150 ضربان در دقیقه و پالس اکسیژن شریانی به 87 درصد رسید.

لوله تراشه مجدداً پس از ۳ دقیقه تهویه با لوله شماره ۸ تعویض شد و هنوز فشار راه‌های هوایی بالا و ترشحات فراوان بود. درصد اشباع اکسیژن شریانی همچنان کاهش داشت. لذا عمل جراحی به تعویق افتاد. بیمار در لوله‌گذاری‌های مجدد Bucking نداشت. در سمع ریه‌ها coarse crepitations و ویزینگ شنیده می‌شد. اقدامات زیر جهت درمان بیمار صورت گرفت.

آمینوفیلین 250 میلی‌گرم در عرض 30 دقیقه، وریدی پرفوزیون شد. آتروپین 1 میلی‌گرم وریدی تجویز شد و سپس به فاصله هر چند دقیقه برحسب کنترل علائم، 4 بار و هر بار 0.5 mg، آتروپین وریدی تکرار شد (جمعاً 3 میلی‌گرم آتروپین). اسپری سالبوتامول 2 پاف از طریق لوله تراشه، فوروزماید 20 میلی‌گرم وریدی، پرومتازین 25 میلی‌گرم، هیدروکورتیزون 100 میلی‌گرم وریدی و دکزامتازون 8 میلی‌گرم وریدی تجویز شد کم‌کم وضع بیمار بهتر شد. فشار خون = $116/82$ میلی‌متر جیوه، ضربان قلب = 114 ضربان در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی = 97 درصد شد. سپس گازومتری انجام شد، $PH=7.18$ ، فشار اکسیژن شریانی = 130 و فشار دی‌اکسیدکربن شریانی = 65 میلی‌متر جیوه. اشباع اکسیژن شریانی $97/7$ درصد، بیکربنات = $22/4$ و $BE = 6/5$ شد.

پس از بازگشت تنفس خودبخودی، شل کننده عضلانی، Reverse شد اما تعریق و اشک ریزش شدید ادامه داشت لوله تراشه خارج شد. در اتاق ریکآوری، بیمار کاملاً هوشیار بود و علائم آن به شدت کاهش یافته بود. حجم ادرار طبیعی و کل بیهوشی یک

اگرچه در سندرم کولینرژیک انتظار بیشتر آن است که هیپوتانسیون و برادی کاردی رخ دهد، اما تحریک گیرنده‌های نیکوتینی می‌تواند به طور معکوس تاکیکاردی و هیپرتانسیون بدهد (۲۰ و ۵) که البته غلظت سیناپسی استیل کولین در اینکه کدام یک از گیرنده‌های نیکوتینی یا موسکارینی تحریک شوند نقش ندارد (۲۱).

در اینجا باید ذکر نمود که با مرور رتروسپکتیو نتایج ثبت شده بر نوار Trend مانیتورینگ بیمار، دیده می‌شود که هیپرتانسیون و تاکی کاردی قبل از بروز اولین حمله هیپوکسمی تظاهر نموده است بنابراین نمی‌توان این پاسخ همودینامیک را ثانویه به هیپوکسمی دانست. اغلب مخدرها تون سمپاتیک را مهار و تون پاراسمپاتیک را تحریک می‌کنند (۱) و از آنجائی که بیمار ما مقدار قابل توجهی مخدر گرفته بود، شاید این اثر مخدرها، اثر نئوستگمین را در بروز علائم کولینرژیک تشدید نموده و باعث بروز سندرم مذکور حتی در دوزهای کمتر نئوستگمین شده است. در سالهای اخیر از روش IFT جهت ارزیابی ارزش BIS در پیشگویی مانیتورینگ تغییرات هوشیاری در حین بیهوشی استفاده شده است (۴). ولیکن عارضه سندرم کولینرژیک فوق‌العاده در حین بیهوشی خطرناک است و می‌تواند حتی با دوز کمتر نئوستگمین با مکانیسم ایدیوسینکرازی بروز نماید. سایر مطالعات نیز نشان داده‌اند که حرکات ارادی در حین بیهوشی در یک اندام جدا شده روش خوبی برای ارزیابی و پیشگویی intraoperative recall نیست (۲) و انتقادات زیادی نسبت به آن وارد شده است. بنابراین توصیه می‌شود که از روش IFT استفاده نشود و در عوض روشهای بی‌خطرتری چون BIS و evoked potentials و nerve stimulators بکار گرفته شوند.

فشارخون و کلاپس عروقی و برونکواسپاسم در آنها کمتر دیده می‌شود حال آنکه بیمار ما دچار هیپرتانسیون شد و تابلوی غالب آن برونکواسپاسم بود (۱۱).

گزارش مورد مشابهی از سندرم کولینرژیک در زیر بیهوشی در مقالات و مطبوعات بیهوشی یافت نشد. نئوستگمین از دسته داروهای آنتی کولین استراز با مهار فعالیت آنزیم استیل کولین استراز است که باعث تجمع استیل کولین در محل رسپتورهای نیکوتینی و موسکارینی می‌شود. علائم این بیمار عمدتاً در اثر تحریک رسپتورهای موسکارینی ایجاد شده بود و تنها علائم همودینامیک وی (تاکی کاردی و هیپرتانسیون) به دنبال تحریک گیرنده‌های نیکوتینی بود. نئوستگمین با تحریک گیرنده‌های موسکارینی M3 و تقویت اثر سروتونین در واکنشهای آلرژیک موجب انقباض برونش می‌شود (۱۵-۱۲). در عین حال حتی ممکن است به ندرت باعث انبساط آنها شود (۱۶). اختلال ریتم قلبی (فیبریلاسیون دهلیزی) در زمینه WPW (Wolff-parkinson-White Syndrome) را به آن نسبت داده‌اند (۱۷). اگرچه اصولاً انتظار می‌رود که سندرم کولینرژیک در اثر دوزهای بالای داروهای مسؤل آن از جمله نئوستگمین ایجاد شود (۶ و ۷) اما در این بیمار، علائم کولینرژیک با دوز ۰/۵ میلی‌گرم وریدی بروز نمود که مطرح کننده واکنش ایدیوسینکرازی است. ایدیوسینکرازی بروز اثرات غیرمعمول از یک دارو در یک فرد مستعد، صرفنظر از دوز دارو است که بیش از همه منعکس کننده ازدیاد حساسیت (آلرژی) یا تفاوت‌های ژنتیک فردی بین بیماران در سطح محل اثر داروها، گیرنده‌ها، می‌باشد (۱۸). البته سندرم کولینرژیک با دوز معمولی نئوستگمین در نارسایی کلیوی گزارش شده است (۱۹).

References

1. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous Opioid Anesthesia. In: Miller RD, ed. Anesthesia, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; pp: 284-298, 301-9, 331.
2. Stanski DR. Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD ed. Anesthesia, 5th ed. Philadelphia, Churchill livingstone 2000; pp: 1090-7.
3. Tunstall ME. The reduction of amnesic wakefulness during caesarean section. Anesthesia 1979; 34(4): 316-19.

4. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, et al. Recovery of consciousness after thiopental or propofol, Bispectral Index and the Isolated Forearm Technique. *Anesthesiology* 1997; 86: 613-19.
5. Li J, Brezenoff HE, Tkasc NC. Identification of pressor regions activated by central cholinergic stimulation in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1997; 337: 227-33.
6. Parfitt K. *Martindale the complete drug reference*, 32nd ed. London, Pharmaceutical Press 1999; p: 1394.
7. Feldman R, Szajewski J. Cholinergic syndrome. <http://www.intox.org/pagesource/treatment/English/cholinergic.htm> 1998.
8. Stone DJ, Gal TJ. Airway management. In: Miller RD ed. *Anesthesia*, 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; pp: 1445.
9. Kumeta Y, Hattori A, Mimura M, et al. A survey of perioperative bronchospasm in 105 patients with reactive airway disease. *Masui* 1995; 44: 396-401.
10. Stoelting RK, Dierdorf SF. *Anesthesia and co-existing disease*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone 1993: pp: 155-7, 503-8.
11. Roizen MF. Anesthetic implication of concurrent disease. In: Miller RD ed. *Anesthesia*, 5th ed. Philadelphia, Churchill livingstone 2000; pp: 967-8.
12. Shibata O, Kanairo M, Zhang S, et al. Anticholinesterase drugs stimulate phosphatidylinositol response in rat tracheal slices. *Anesth Analg* 1996; 82: 1211-14.
13. Shibata O, Tsuda A, Makita T, et al. Contractile and phosphatidylinositol responses of rat trachea to anticholinesterase drugs. *Can J Anaesth* 1998; 45: 1190-5.
14. Cowan FM, Shih TM, Lenz DE, et al. Hypothesis for synergistic toxicity of organophosphorous poisoning - induced cholinergic crisis and anaphylactoid reactions. *J Appl Toxicol* 1996; 16: 25-33.
15. Eum Sy, Norel X, Lefort J, et al. Anaphylactic bronchoconstriction in BP2 mice: interactions between serotonin and acetylcholine. *Br J pharmacol* 1999; 126: 312-16.
16. Tsuda A, Shibata O, Saito M, et al. A dose-response study of anticholinesterase drugs on contractile and phosphatidylinositol responses of rat trachea. *Anesth Analg* 2001; 92: 100-5.
17. Kadoya T, Seto A, Aoyama K, et al. Development of rapid atrial fibrillation with a wide QRS complex after neostigmine in a patient with intermittent wolf- parkinson- white syndrome. *Br J Anaesth* 1999; 83: 815-18.
18. Stoelting RK, Miller RD. *Basis of anesthesia*, 4th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; pp: 18-19.
19. Bosch EP, Subbiah B, Ross MA. Cholinergic crisis after conventional doses of anticholinesterase medications in chronic renal failure. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1036-7.
20. Arsura EL, Brunner NG, Namba T, et al. Adverse cardiovascular effects of anticholinesterase medications. *AM J Med Sci* 1987; 293: 18-23.

21. Marchi M, Raiteri M. Nicotinic autoreceptors mediating enhancement of acetylcholine release become operative in conditions of impaired cholinergic presynaptic function. J Neurochem 1996; 67: 1974-81.