

## بیهوشی و آلرژی

دکتر زین العابدین جواد زاده

### خلاصه

شیوع واکنش های آلرژیک هنگام برقراری بیهوشی رو به افزایش است و این افزایش ناشی از مصرف مقدار زیادی از داروها به هنگام بیهوشی می باشد که ممکن است باعث حوادث غیر منتظره و گاه کشنده ای شود. هرچند هیچ بیماری مصون از واکنش آلرژیک نمی باشد ولی بیمارانی که سابقه آتوپی مزمن دارند بیش از بیماران غیر آلرژیک نسبت به داروهای که ضمن بیهوشی از راه وریدی مصرف میشوند متحمل واکنش های آلرژیک میگرددند. پیشگیری با آنتاگونیست های H<sub>1</sub> و H<sub>2</sub> در بیمارانی که در معرض خطر میباشند ممکن است احتمال ایجاد واکنش های مهم آلرژیک را در این بیماران کاهش دهد. در صورت بروز واکنش آلرژیک درمان سریع و حمله ای برای کم کردن صدمات و مرگ و میر لازم است. مشخص نمودن داروی ایجاد کننده واکنش آلرژیک بدین منظور که بیمار از خواص مفید داروهای غیر آلرژن در بیهوشی های بعدی محروم نشود کمال اهمیت را دارد.

### بیهوشی و آلرژی

مصرف یک دارو که در اکثر بیماران بی ضرر است ممکن است در عده کمی از افراد باعث واکنش بسیار شدید و حتی کشنده شود و یا اثرات آن بمانند اثر معمولی دارو شبیه

نیاشد (۱ و ۵۴). جواب های غیر معمولی دارو در انسان شبیه واکنش آلرژیک به بعضی پروتئین ها است که از دیاد حساسیت نسبت به آنها اکتسابی است و بنظر میرسد شیوع واکنش های آلرژیک هنگام بیهوشی رو به افزایش است و این افزایش ناشی از مصرف مقدار زیاد از داروها به هنگام بیهوشی و نیز اثر متقابل داروها بر روی هم است (۵). احتمال بروز واکنش آلرژیک در بیمارستان یک تا چهار درصد و مرگ و میر ناشی از آن ۰/۰۰۵ درصد تخمین زده شده است.

### بیماران در معرض خطر:

ایجاد واکنش آلرژیک متعاقب تجویز یک دارو (آنتی ژن یا آلرژن) قابل پیش بینی نیست و ممکن است در هر بیماری پیش آید. علیرغم غیر قابل پیش بینی بودن واکنش آلرژیک، همگان معتقدند که بیماران با سابقه آتوپی مزمن (آسم برنشی، تب یونجه، آلرژی دارویی، حساسیت های غذایی) بیش از بیماران غیر آلرژیک نسبت به داروهای که هنگام بیهوشی بطور وریدی مصرف میشوند متحمل واکنش های آلرژیک میگرددند (۵) که ناشی از زمینه آلرژیکی افراد برای تشکیل مقادیر زیاد از آنتی کورهای از نوع ایمونوگلوبولین E (IgE) می باشد (۸). غیر از وجود یک سابقه آلرژی، تعدد و فواصل

انتهایی را متسع ساخته و باعث افزایش نفوذپذیری مویرگها و نفوذ مایع داخل عروقی به قسمتهای خارج عروق میشود ، بعلاوه SRS-A اثر منقبض کننده قوی بر روی عضلات صاف برنشها دارد .

#### عامل شیموتاکنیک اتوزینوفیل در آنافیلاکسی

(ECF-A) باعث کشیده شدن اتوزینوفیل ها به مواضع پاره شدن سلولهای ماست میشود اتوزینوفیل ها حاوی آنزیمهایی هستند که واسطه های شیمیایی آزاد شده در مرحله دگرانولاسیون را غیر فعال میسازند و بدین طریق اتوزینوفیلها باعث کاهش واکنش ایجاد شده توسط این مواد میشوند .

هیستامین ؛ مهمترین واسطه شیمیایی آزاد شده در مرحله دگرانولاسیون و تنها ماده ای که ثابت شده برای ایجاد آنافیلاکسی ضروری میباشد (۵) . هیستامین است که تقریباً "در تمام بافت های پستانداران یافت میگردد . بخصوص در سلولهای ماست سل و درواکنش های آلرژیک و آنافیلاکسی کتیک از بافت ها آزاد میگردد (۶و۳) . فاکتورهای دیگری بمانند استرس ، تروما و شوک نیز ممکن است موجب آزاد شدن هیستامین شوند (۶) . هیستامین آرتریولهای انتهایی را متسع ساخته و باعث افزایش نفوذ پذیری مویرگها و نفوذ مایع داخل عروقی به قسمت های خارج عروقی میشود ، به علاوه موجب انقباض عضلات صاف برنشها و تحریک سلولهای معده میشود . این اعمال هیستامین با تاثیر بر روی دو نوع گیرنده بنام های  $H_1$  و  $H_2$  صورت میگردد (۳و۶و۷) که در اکثر اعضا مانند قلب ، دستگاه تنفس ، مغز و جریان خون محیطی وجود دارد .

#### آنافیلاکتوئید ؛

واکنش آنافیلاکتوئید ناشی از یک اثر مستقیم دارو بر روی سلولهای ماست و بازفیلها است که باعث تحریک آزادسازی هیستامین میشود . تصور بر این است که یک داروی اصلی مانند د - توبوکورارین یک ملکول اصلی دیگر مانند هیستامین را از این سلولها جابجا میکند (۳و۴و۶) آزاد شدن هیستامین به هنگام یک واکنش آنافیلاکتوئید بستگی به مقدار دارو و سرعت تزریق وریدی آن دارد .

تظاهرات واکنش آلرژیک غیر قابل تشخیص از آنافیلاکسی یا فعال شدن سیستم کمپلمان است ولی آزاد شدن هیستامین ارتباطی با تماس قبلی دارد و یا وجود آنتی کورهای

زمانی تماس با دارو نیز در شیوع واکنش های آلرژیک موثر است و تماس مجدد با فاصله زمانی دو هفته بهترین حالت برای ظهور آلرژی دارویی می باشد (۵) و بالاخره سابقه مصرف بدون حادثه دارو دلیل بر عدم بروز واکنش آلرژیک شدید در تجویز بعدی دارو نخواهد بود .

#### آنافیلاکسی ؛

برای ایجاد آنافیلاکسی لازم است که قبلاً " با دارو تماس حاصل شده و آنتی کورتولید شده باشد . تماس اولیه با دارو ، لنفوسیت های شخص بیمار را وادار به ساختن آنتی کور IGE مختص دارو می نماید . این آنتی کورها به محل گیرنده موجود در روی غشاء Mast cells و بازوفیلها می چسبند با تماس مجدد ، دارو خود را بین دو ملکول آنتی کور که در سطح سلول چسبیده اند قرار میدهد و بدین ترتیب دو ملکول آنتی کور بهم مرتبط میشوند ، این ارتباط منجر به آزاد شده دانه های از سلولهای فوق (Degranulation) میشود (۳) . واسطه های شیمیایی آزاد شده در مرحله دگرانولاسیون باعث ایجاد اثرات فارماکولوژیکی میشوند (۴و۵) و مسئول بروز تظاهرات آنافیلاکسی میباشند .

میزان دگرانولاسیون رابطه عکس با غلظت داخلی سلولی آدنوزین منوفسفات سیکلیک (CAMP) و رابطه مستقیم با غلظت گوانوزین منوفسفات (CGMP) دارد (۳و۶و۱۰) اصولاً " رسپتور که ناحیه ای در ممبران ، سینتوپلاسم یا سطح ارگانهای داخل سلولی است باعث پدید آمدن جواب سلول نسبت به اثر داروها میشود (۱۰) . اپی نفرین باعث تحریک رسپتورهای ویژه بتا آدرنرژیک میشود که باعث افزایش CAMP میشود و در نتیجه موجب مهار شدن مرحله دگرانولاسیون و کاهش آزاد شدن واسطه های شیمیایی شده و اثر نجات دهنده خود را ظاهر میسازد (۲و۳و۶) . حال آنکه استیل کولین با تحریک رسپتورهای کولی نرژیک موجب افزایش CGMP و تحریک دگرانولاسیون میشود .

واسطه های شیمیایی که در مرحله دگرانولاسیون آزاد میشوند عبارتند از هیستامین ، فاکتور شیموتاکنیک اتوزینوفیل در آنافیلاکسی (ECF-A) مواد کنداثر در آنافیلاکسی (SRS-A) فاکتور شیموتاکنیک نترروفیل (NCF-A) ، فاکتور محرک پلاکت (PAF) و پروستاگلاندین (۶) .

مواد کنداثر در آنافیلاکسی SRS-A ، آرتریولهای

اختصاصی ندارد .

### داروهای ایجاد کننده واکنش های آلرژیک ضمنی

بیهوشی؛ داروهای زیادی وجود دارند که در انسان قادر به آزاد کردن هیستامین میباشند که از بین آنها بیشتر از همه داروهای هستند که برای شروع بیهوشی از راه وریدی مصرف میشود (۸ و ۷ و ۳) مثل: پروپانیدید، آلتزین، تیوپنتتال متوهگزیتون و از شل کننده های عضلات: سوکسامتونیوم، توبوکورارین آلکوروبنیوم و همچنین داروهای بیحسی موضعی میی و اکائین و آرام بخش هایی مثل فلونیترازپام ولورازپام و ضد دردها که نمونه باز آن مرفین است. در بعضی موارد این امکان وجود دارد که ماده حل کننده دارو مسئول واکنش های زیان آور باشد نه خود دار و (۷ و ۶) که یک نمونه خوب آن Cremophor El همراه با دیازپام میباشد نه دیازپام همراه با Propylene glycol بعلاوه ممکن است واکنش های آلرژیک ناشی از مصرف پروتامین آنتی بیوتیکها، تزریق خون و جایگزین شونده های پلاسما که مدتی ذخیره شده باشند نیز بوجود آید. بطور کلی راکسیون های آلرژیک یاپسودو آلرژیک یکی از عوارض شایع بیهوشی است و در ۵/۰ درصد بیمارانی که تحت بیهوشی قرار میگیرند مشاهده می شود.

### شل کننده های عضلات؛

متعاقب مصرف وریدی ساکسی نیل کولین بخصوص در بیماران با آتوپیی مزمن ایجاد واکنش های آنافیلاکتیک و آنافیلاکتوئید گزارش شده است (۱ و ۵) با احتمال زیاد واکنش های آلرژیک ناشی از د-توبوکورازین از نوع آنافیلاکتوئید میباشد (۳) پس استعمال این دارو در بیماری های ناشی از آلرژی صلاح نیست و هرگز نباید در آسم پرنشیک مورد استفاده واقع شود (۱۰). بین شل کننده های عضلانی واکنش متقابل ایجاد نمی شود به عنوان مثال بیمارانی که به د-توبوکورازین حساسند بعدها پانکوروبنیوم و گلامین برایشان مصرف شده بدون اینکه حادثه ای روی دهد.

### بیهوش کننده های داخل وریدی؛

همه داروهای اخل وریدی با مکانیسم های مختلف قادر به آزاد کردن هیستامین می باشند (۹). تیوپنتتال - شیوع واکنش های آنافیلاکتیک احتمالی در بیهوشی با پنتوتال بسیار نادر است (۶) (یک درسی هزار)

### علائم یک واکنش آلرژیک؛

تظاهرات کلینیکی واکنش آلرژیکی تماما " ناشی از اثرات واسطه های شیمیایی خصوصا " هیستامین است این ماده بوسیله دگرانولاسیون سلولهای ماست و بازوفیلها آزاد میشود (۶ و ۵). چون تظاهرات واکنش آلرژیک ناشی از آزاد شدن واسطه های شیمیایی می باشد، صرف نظر از مکانیسم مسئول شروع شدن دگرانولاسیون، علائم مشاهده شده مشابه میباشند و شیوع آنها عبارتند از، کلا "پس عروقی ۶۸ درصد برافروختگی وسیع ۵۵ درصد (Widespread flush) ادم ۲۶ درصد برنکو اسپاسم ۲۳ درصد، ایست قلبی ۱۱ درصد. ارتیم و کهیر ناشی از آزاد شدن موضعی واسطه های شیمیایی از سلولهای ماست بوده و ادم در قسمت فوقانی راه هوایی بخصوص حنجره نادر ولی بسیار جدی و خطرناک است. هیپوتانسیون نشانگر کاهش در حجم مایع داخل عروقی است که بعلت افزایش نفوذ پذیری مویرگها میباشد.

پیشگیری قبل از عمل جراحی: داروهای بلوکه کننده های گیرنده های H1 و H2 پره مدیکاسیون مفیدی بر علیه امکان بروز اثرات زیان آور ناشی از آزاد شدن هیستامین ضمن بیهوشی و جراحی میباشد (۸ و ۷ و ۶ و ۳). تزریق عضلانی یا خوراکی دیفن هیدرامین بمقدار ۵/۰ تا یک میلی گرم برای کیلوگرم وزن بدن باضافه (Cimetidine) بمقدار ۴ تا ۶ میلی گرم بزاء کیلوگرم وزن بدن برای بیمارانی که مشکوک به بروز دادن واکنش آلرژیکی میباشند توصیه شده است (۷ و ۶) سایمتدین PH شیره معده را بالا میبرد و بعنوان آنتاگونیست H2 جهت پیشگیری از پنومونی در اثر آسپیراسیون اسید معده مصرف میشود (۸). این درمان شامل حال بیمارانی که سابقه آتوپیی مزمن و آنهایی که واکنش آنافیلاکتوئیدی بخصوص نسبت به رنگهای رادیوگرافی داشته اند و بیمارانی که برای شیمی درمانی انتخاب شده اند نیز میباشد. برای بیمارانی که سابقه حساسیت به Radiographic contrast media داشته اند و نیاز به رادیوگرافی تشخیصی دارند پردنیزولون را نیز به داروهای فوق الذکر اضافه میکنند. در بعضی بیمارستانها آنتاگونیست H<sub>2</sub> مخصوصا "پرومتازین را بمقدار ۵/۰ میلی گرم برای کیلوگرم وزن بدن بطور روتین در پره مدیکاسیون استفاده می کنند (۸).

موضعی بکار رفته چون شبیه پاراآمینوبنزوئیک میباشند میتوانند باعث ایجاد واکنش آلرژیک شوند .

پروتامین - واکنش‌های آنافیلاکتیک متعاقب تجویز پروتامین در بیمارانی که قبلاً " پروتامین انسولین زنگ ( هر ۲۵ واحد محتوی ۰/۷ میلیگرم پروتامین است ) دریافت کرده‌اند و یا بیمارانی که هنگام جراحی هائیکه نیاز به خنثی کردن اثر ضد انعقادی هیپارین است مشاهده شده است ( ۶ ) .  
آنتی بیوتیکها - شوک آنافیلاکتیک با بیشتر آنتی بیوتیکها گزارش شده است و پنی سلین شایعترین علت آنافیلاکسی است . ممکن است بین پنی سلین و پنی سلینی‌های نیمه سنتیک و نیز بین آنتی بیوتیکهای آمینوگلیکوزید و مشتقات پاراآمینو بنزوئیک اسید حساسیت متقابل وجود داشته باشد .

خون : تقریباً " در ۳ درصد بیمارانیکه خون تعیین گروه شده و کراسماچ شده دریافت می‌کنند واکنش‌های آلرژیک ایجاد میشود . گمان میرود که پروتئین‌های ناسازگار پلاسما مسئول آزاد سازی واسطه‌های شیمیایی از ماست سل‌ها و بازوفیلها باشند تظاهرات واکنش آلرژیک ناشی از خون عبارتند از کهیر و بالا رفتن حرارت بدن ، برنکواسپاسم و یا تغییر فشار خون نادر میباشد درمان واکنش آلرژیک ناشی از خون عبارتست از دیفن هیدرامین وریدی و در صورتیکه علائم پا برجا شدید باشند لازم است که تزریق خون قطع گردد .

#### جایگزین شونده های پلاسما :

جایگزین شونده های پلاسما ( دگستران ) و مشتقات پروتئینی انسانی مانند آلبومین ممکن است باعث تحریک واکنش‌های آلرژیک شوند و علائم بیشتر بصورت کهیر است تا تغییرات زیان آور سیستم قلبی عروقی .

تشخیص : برای تأیید نمودن اینکه آیا یک واکنش آلرژیک ایجاد شده ، لازم است مکرراً " غلظت پلاسمائی آنتی بادی IGE و اجزاء C3, C4 کمپلمان در طی ۷۲ ساعت پس از یک واکنش مشکوک اندازه گیری شود ( ۶ ) . آنافیلاکسی مشخص میشود . با کاهش شدیدی در غلظت پلاسمائی آنتی بادی IGE در نخستین ساعات پس از واکنش آلرژیک بدون اینکه تغییری در غلظت پروتئین‌های C3, C4 کمپلمان باشد واکنش آنافیلاکتوئید مشخص میشود با واکنش زیان‌آوری که در نخستین ساعت پس از تماس با دارو ایجاد میشود بدون اینکه تغییری

اما مرگ و میر آن بالا است و ۶ مورد مرگ در ۴۵ مورد گزارش شده یعنی ۱۳/۳۴ درصد مشخصه واکنش آلرژیک ناشی از مصرف تیوپنتال اینست که قبلاً " این دارو برای بیماری که آتوپی مزمن داشته مصرف شده بدون اینکه حادثه ای روی داده باشد در یک گزارش بیماری در دومین تزریق پنتوتال بحال شوک می‌افتد و میمیرد ( ۱۵ ) . پنتوتال بعلت اثر محرک واگ خود باعث تشدید تظاهرات ناشی از آلرژی میشود بنابراین در شروع بیهوشی در بیماران مبتلا به آلرژی نباید مورد استفاده قرار گیرد مگر با احتیاطات مخصوص و مقدار کم پروپاییدید ، آلتزین ، متوهگرتیون نیز از جمله داروهای آزاد کننده هیستامین می‌باشند .

مرغین - از راه آزاد کردن هیستامین در بدن باعث تظاهرات آلرژیک میشود بنابراین غالب علائم و آثار بیماری را تشدید می‌کند لذا مصرف آن در بیماران مبتلا به حساسیت های گوناگون صلاح نیست تنها واکنش آنافیلاکتوئید گزارش شده نسبت به نارکوتیکها در یک دختر ۲/۵ ساله بوده که ۲۵ میلیگرم مه‌ریدین بصورت وریدی گرفته بود شش هفته بعد در پلاسمای این بیمار آنتی کور IGE اختصاصی مه‌ریدین نشان داده شد ( ۶ ) . بااستثنای این مورد گزارش شده از ۱۹۶۶ تاکنون مطالعات پزشکی هیچ مورد آنافیلاکسی را متعاقب مصرف نارکوتیکها نشان نداده است .

#### بی حس کننده های موضعی :

علیرغم مصرف بسیار زیاد این داروها شیوع واکنش‌های آلرژیک بسیار نادر است گمان میشود که کمتر از یک درصد واکنش‌های مضرکه با مصرف بی حس کننده های موضعی ایجاد میشود مکانیسمی آلرژیک دارند . بی حس کننده های موضعی استری با داشتن قدرت ایجاد متابولیت های وابسته به اسید پاراآمینو بنزوئیک بیش از بی حس کننده های آمیدی در ایجاد واکنش آلرژیک نقش دارند در واقع فقط یک مورد مستند از آلرژی ناشی از بی حس کننده های آمیدی گزارش شده است چنانچه بیمار سابقه حساسیت به بی حس کننده های موضعی را ذکر کند میتوان از آزمایش‌های داخل جلدی استفاده نمود ( ۴ ) . این آزمایش در ۹۲ درصد بیمارانیکه اظهار داشته‌اند به بی حس کننده های موضعی حساسند کاملاً " منفی بوده است . وقتی آزمایش داخل جلدی انجام میشود باید بخاطر داشت مواد محافظتی چون متیل پارابن که در بی حس کننده‌های

دارواست (۲۰۳ و ۲۰۴) بعلاوه اپی نفرین با تحریک‌گیرنده های بتا آدرنرژیک باعث شل شدن عضلات صاف برنشها شده و تجویز همزمان اکسیژن و اپی نفرین اثر قاطعی در جایگزینی سریع حجم مایع داخل عروقی دارد. برای کاهش احتمالی چسبیدن هیستامین موجود در گردش خون به گیرنده هائی که هنوز آزاد هستند دیفن هیدرامین را باید وریدی تجویز نمود و برای درمان برنکو اسپاسم مقاوم انفوزیون وریدی آمینوفیلین توصیه شده است (۶ و ۷) و بالاخره از کورتیکو-ستروئید نیز جهت درمان واکنشهای آلرژیک استفاده میشود. نتیجه: واکنش های آلرژیک ناشی از تجویز دارو به هنگام بیهوشی باعث حوادث غیر منتظره و گاه کشنده ای میشود. هرچند بنظر میرسد که با وجود سابقه آتوپی مزمن احتمال خطر بیشتر است ولی بطور کلی هیچ بیماری مصون از واکنش آلرژیک نمی باشد. پیشگیری با آنتاگونیست های H<sub>1</sub> و H<sub>2</sub> در بیماران در معرض خطر ممکن است احتمال ایجاد واکنش های مهم آلرژیک در این بیماران را کاهش دهد. وقتی یک واکنش آلرژیک شدید ظاهر شد درمان سریع و فوری با تزریق وریدی اپی نفرین جهت کاهش صدمات و مرگ و میر لازم است. مشخص نمودن داروی ایجاد کننده واکنش آلرژیک از این نظر که بیمار در آینده ممکن است نیاز به بیهوشی مجدد داشته باشد کمال اهمیت را دارد.

در غلظت پلاسمائی آنتی بادی و پروتئینی های C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> کملمان ایجاد شود. علاوه بر اینکه باید وقوع واکنش آلرژیک تائید گردد مهم است که داروی ایجاد کنند الرژی نیز مشخص شود. اگر چند دارو مصرف شده از تجویز بعدی تمام داروهای مصرف شده خودداری نمود و صرفاً "باین دلیل که نمیتوان داروی آلرژن را پیدا کرد نباید بیمار را از خواص مفید داروهای غیر آلرژن در بیهوشی های بعدی محروم ساخت. تشخیص داروی آلرژن بوسیله انجام آزمایشاتی در محیط های داخل بدن و یا خارج از بدن امکان پذیر است این آزمایشات شامل آزمایش داخل پوستی، آزمایش باز دارنده IgE و آزمایش آزاد سازی هیستامین توسط لکوسیت ها و آزمایش Radioallergosorbent test می باشد که البته انجام و تفسیر این آزمایشات از وظائف متخصص بیهوشی نمی باشد.

#### درمان واکنش آلرژیک:

اهداف درمان عبارتند از: اصلاح هیپوکسمی شریانی، جلوگیری از آزاد شدن بیشتر واسطه های شیمیائی و اصلاح حجم مایع داخل عروقی. تزریق وریدی اپی نفرین موجب افزایش میزان داخل سلولی CAMP و در نتیجه کاهش آزاد شدن واسطه های شیمیائی از ماست سل ها و بازوفیلها شده و احتمالاً "این خود بهترین توضیح برای چگونگی اثر سریع و نجات دهنده این

#### References:

- 1- Beamish D, Brown DT. Adverse responses to IV. anesthetics. Br. J, Anesth 53, 55-7 (1981).
- 2- Beaven MA. Anaphylactoid reaction to anesthetic drugs. Anesthesiology 55. 3-5, 1981.
- 3- Bertram G. Katzung, Basic Clinical pharmacology. Third E. copy right, by appleton & Lange p. 183-188, 1987.
- 4- Farmer Bc, Sivarajan M. An anaphylactoid response to a small dose of d-tubocurarine. Anesthesiology 51. 385-9, 1976.
- 5- Goodman Gilman A, Goodman, L. The pharmacological Basis of therapeutics P.607-615, New York MacMillan Co. 1985.

- 6- Stoelting RK. Allergic reaction during anesthesia, *Anesth analg* 62. 341-56, 1983.
- 7- Thornton J.A. The problem of histamine in anesthesia. *Br. J, Anesth*, 54. 1-2, 1982.
- 8- Tryba, F. Zevounou and M. Zenz, prevention of histamine induced cardiovascular reactions during the induction of anesthesia following premedication with  $H_1+H_2$  antagonists. *Br. J of Anesth*, Vol. 58, No.5, 1986.
- 9- Watkins J. Histamine release and atracurium. *Br. J. Anesth*; 58, 19S-22S, 1986.