

فارماکوژنتیک و آنستزی

گاهی يك نقص ارثی سبب میشود که بیمار با بکار بردن داروهای معمولی آنستزی دچار خطرات مهمی شود و موضوع از نظر طب قانونی اهمیت پیدا میکند حتی اغلب این نقص ارثی تا قبل از بکار بردن داروی بیهوشی و عکس العمل غیرعادی بیمار نسبت بآن شناخته نشده است. در این مقاله بیماریهای ارثی و فامیلی و اهمیت آنستزی را در هر کدام از آنها بررسی میکنیم.

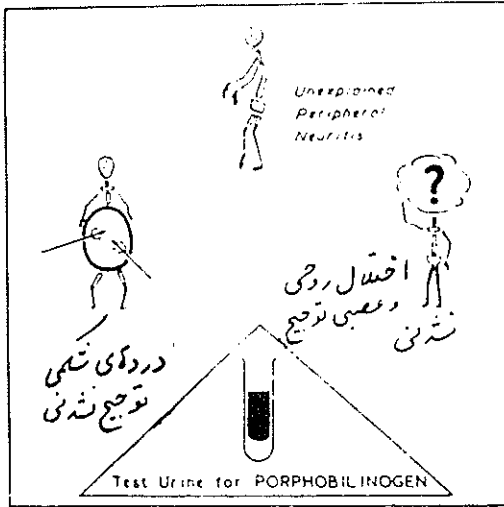
۱- پورفیریای حاد متناوب Acute Intermittant Porphyria

پورفیریا بدسته‌ای از بیماریها اطلاق میشود که هر کدام علائم مشخصه بالینی خود را داشته ولی در همه آنها اختلال متابولیسیم پورفیرین وجود دارد و بیمار ترکیبات پورفیرینی بمقدار زیاد از ادرار دفع میکند.

پورفیریا بدو دسته: پورفیریا P.Erythropietica و پورفیریا کبدی P.Hepatica تقسیم میشود که در اولی اختلال در مغز استخوان و در دومی اختلال در کبد است.

نوعی از پورفیریا که در آنستزی اهمیت دارد پورفیریا حاد متناوب است که از انواع پورفیریا کبدی است در کبد شخص طبیعی اسید آمینو لولولیک Amino loevulic acid تبدیل به پورفوبیلینوژن و سپس ماده ناشناخته‌ای Substance X میشود که این ماده آخری جهت تهیه میلین رای اعصاب مرکزی و محیطی لازمست. در مبتلایان به پورفیریا حاد متناوب پورفوبیلینوژن Porphobilinogen در کبد نمیتواند تبدیل بماده X شود و در نتیجه بمقدار زیاد از ادرار دفع میشود. از نظر آسیب شناسی ضایعات بیماری عبارتست از: از بین رفتن میلین بطور قطعه‌ای و پراکنده در اعصاب مرکزی و محیطی (حسی، حرکتی و اتونوم).

علائم بالینی عبارتند از: حمله دردهای شدید شکمی، علائم روحی و حتی جنون، اختلالات عصبی حسی و حرکتی بصورت دردهای عصبی، کم حسی یا بی حسی و پاراپلژی کامل (flaccid) که در تعقیب آن ممکنست فلج بصل النخاع و مرگ پیش آید. سیر بیماری بصورت حمله‌هایی که در فواصل آن دوران آرامش وجود دارد میباشد ممکنست بیماری بدون علائم بالینی باشد ولی علامت مشخص بیماری وجود پورفوبیلینوژن در ادرار است که مقدار زیاد آن بوسیله قرمز شدن ادرار در مجاورت نور آفتاب با محیط اسیدی و مقدار کم آن با آزمایش Watson-Schuartz شناخته میشود (شمای يك)



شمای يك - وسیله تشخیص پورفیریای حاد متناوب

زیان بکاربردن تیوپنتال Thiopental در این بیماران کاملاً شناخته شده است و با تزریق این دارو حمله بیماری شروع میشود و این حمله اغلب بصورت فلج است که ممکنست هفته‌ها یا ماهها طول بکشد تا بهبود یابد و یا منجر بنارسائی تنفس و مرگ شود.

Dean دوازده بیمار در بازده خانواده ذکر میکند که دچار این بیماری بوده‌اند و بهیچوجه قبل از تزریق باربیتوریک بیماری آنها شناخته نشده و بیماران مورد ظن نبوده‌اند ولی پس از اینکه بیماران تحت بیهوشی با باربیتوریک قرار گرفته‌اند فلج پیدا شده و بیماری شناخته شده است از این عده سه بیمار فوت کرده‌اند.

این بیماری ارثی بوده و انتقال آن بوسیله ژن غالب صورت میگیرد یعنی پدر یا مادر شخص بیمار حتماً مبتلا میباشد حتی اگر علائم بالینی دیده نشود. امتحان ادرار این عوشوع را ثابت میکنند Dean در دوازده بیمار فوق‌الذکر مطالعات فامیلی کرده و ۲۱۶ نفر از اقوام آنان مبتلی بوده‌اند و عده‌ای از آنها پس از استعمال باربیتوریک‌ها دچار عوارض شده‌اند. گاهی پس از بکاربردن باربیتوریک در شخص مبتلی به پورفیریای حاد متناوب فشارخون شدیداً سقوط میکند. علت اینکه چرا باربیتوریک سبب شروع حمله پورفیریای حاد متناوب میشود معلوم نیست ولی این اصل مسلم روی تجارب بیشمار بناشده است.

۴-۳ دیستروفی میوتونیک (Myotonia dystrophia)

بیماریست فامیلی و بوسیله ادامه انقباض بعد از انجام يك حرکت ارادی در عضلات مشخص است و گاهی برای اولین بار بوسیله متخصص بیهوشی تشخیص داده میشود. بدین ترتیب که بیمار موقعی که جهت تزریق داخل وریدی در شروع بیهوشی مشت خود را

بازوبسته میکند دچار اشکال میشود .

Kaufman آنستزی این بیماران را بررسی کرده و عقیده دارد که در انواع پیشرفته مرض ناکفایتی کار عضلانی بحدی است که تنفس ناکافی بوده بیمار احتباس گاز کربنیک پیدا میکند و از اینجا خطر داروهای تضعف تنفسی مثل مرفین در این بیماران که در سرحد ناکفایتی تنفس قرار دارند آشکار میشود . مصرف داروهای شل کننده عضلانی برای این بیماران خطرناکست مثلا در بیک بیمار دکامتونیوم Decamethonium سبب شروع يك حمله عمومی میوتونی شده که منجر به مرگ بیمار گردیده است و در بیمار دیگری مقدار معمولی ساکسی نیل کلین Succinylecholine منجر میوتونی عمومی عضلات شده که مدت ۲-۳ دقیقه طول کشیده و پس از آن نیز به پیچوجہ فلج عضلانی که معمولا در اثر این دارو حاصل میشود دیده نشده است انقباض عضلانی آنقدر شدید بوده که مانع لوله گذاری و یا تنفس مصنوعی بیمار شده است . خوشبختانه این بیمار بدون ضایعهای بهبود یافته است .

۳- دیس اتونومی فامیلی (Familial dysautonomia)

این بیماری در سال ۱۹۴۹ شناخته شده است . بیماری فامیلی است که بوسیله ژن مغلوب منتقل میشود و بیشتر در نژاد یهود است . بیماری عبارت از اختلال در سیستم اتونوم است . معمولا موقعی شناخته میشود که بچه در موقع گریه اشک ترشح نمیکند . علائم دیگر این بیماری یائین افتادن فشار ماکریم و بخصوص ینیمیا در وضع ایستاده است . عکس العمل بتحرک حسی شدید و با بعکس حذف شده است و معمولا این عکس العمل همراه با بالا رفتن فشارخون است حساسیت بدرد کم شده ، حمله های تب شدید با مختصر عفونت و حتی بدون عفونت پیش میاید . رفلکس بلع مختل و استفراغ و برنکوپنومنی اغلب در این بیماران دیده میشود .

Kritchman اشکالات بیهوشی را در این بیماران مطالعه کرده و عقیده دارد مرگ و میر بیهوشی در این بیماران زیاد است . خطر مهم سقوط فشارخون بخصوص با تغییر وضع بیمار زیر بیهوشی است . در ۲۷ مورد آنستزی که توسط نامبرده مطالعه شده است شش بار فشار خون بطور شدید در این بیماران سقوط کرده است که دوبار منجر بتوقف قلب شده است .

عوارض بعد از عمل یرنکوپنومنی و آتلتکتازی و پیدایش حمله های شدید استفراغ و تب است . رادیوگرافی ریه ها قبل از عمل از لحاظ وجود یرنکوپنومنی لازمست و هر گاه حمله استفراغ قبل از عمل موجود بوده است الکترولیت های بیمار باید تصحیح شوند .

بعنوان داروی قبل از بیهوشی کلر پرومازین همراه با ترکیبات بالادنه بسیار مناسب است بخصوص داروی اولی تاحدی از استفراغ های بعد از عمل جلوگیری میکند و چون حساسیت این بیماران بدرد کم است برای اعمال کوچک آنستزی موضعی کافیت اگر بیهوشی لازم شد باید از بکار بردن تیوپنتال Thiopental خودداری کرد و داروی بیهوشی استنشاقی بکار برد . فشار خون

را مرتب کنترل کرد و در صورت لزوم افدرین بکار برد. باید از تغییر وضع (Position) بیمار ضمن بیهوشی خودداری کرد و در صورت اجبار این کار کاملاً با آهستگی صورت گیرد.

۴ - کم خونی با سلول داسی شکل (Sickle cell anemia)

این بیماری بعلمت وجود هموگلوبین غیر طبیعی S بجای همگلوبین طبیعی A میباشد که این دو نوع هموگلوبین از نظر یک اسید آمینه در فرمول با هم تفاوت دارند و در نتیجه قابلیت حلالیت همگلوبین S احیاء شده کم میباشد و در موارد فقدان اکسیژن (anoxia) این همگلوبین در داخل کلبول فرمز رسوب کرده سبب داسی شکل شدن کلبول و گاهی ترکیدن آن میشود و بهمین علت نرومبوز یا انفارکتوس حتی در مراکز حیاتی پیش می آید. گاهی همولیز شدید سبب از کار افتادن کایه ها میشود. بیماری بصورت ژن مغلوب منتقل میشود و حاملین ژن معمولاً بیمار نیستند با وجود این گاهی عیناً حمله های بیماری در آنها دیده میشود.

وجود این بیماری خطر آنستزی را خیلی زیاد میکند زیرا در هر آنستزی یا بعد از آن اغلب کمبود اکسیژن Hypoxia پیش می آید که ممکنست سبب پیدایش حمله بیماری و فوت بیمار شود.

۵ - تغییرات کلین استراز (cholinesterase)

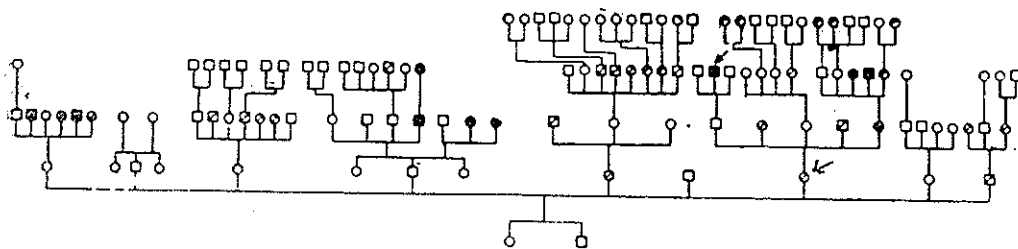
دو دارو که در آنستزی مصرف میشوند و بوسیله پسودوکلین استراز Pseudocholinesterase در بدن خراب میشوند عبارتند از پروکائین Procaine جهت آنستزی موضعی و ساکسی نیل کلین جهت شل کردن عضلات در آنستزی عمومی. تغییرات پسودوکلین استراز از نظر بالینی در مورد پروکائین بعلمت اینکه این دارو معمولاً داخل نسج تزریق میشود و خیلی بکندی وارد خون میشود قابل اهمیت نیست ولی در مورد ساکسی نیل کلین این موضوع کاملاً مهم است.

وجود انواع غیر طبیعی کلین استراز که در بعضی فامیلها دیده میشود سبب وقفه تنفسی طولانی پس از مصرف ساکسی نیل کلین گشته و اگر مقدار دارو کم باشد بسا چند ساعت تنفس مصنوعی بیمار بهبود می یابد ولی اگر مقدار زیادتر از یک گرم باشد معمولاً پس از ساعتها تنفس مصنوعی توقف قلب پیش می آید.

۶ - مرگت در اثر آنستزی در یک فامیل

در سال ۱۹۶۰ Denborough و Lovell بیماری را با شکستگی باز مشاهده کردند که از آنستزی وحشت زیاد داشت و ادعا میکرد که بیشتر اقوام او با بیهوشی اثر مردانند. خوشبختانه موضوع جدی تلقی شد و بیمار با دقت زیاد با تیوپنتال و پرونواکسید ازت و هالوتان Halothan بیهوشی داده شد. ده دقیقه پس از شروع بیهوشی مجبور بقطع آن بعلمت سقوط فشار خون بیمار شدند. بیمار بیهوش با پوست خیلی گرم و عرق زیاد باقی ماند. با تزریق خون و گذاشتن کیسه یخ اطراف او بیمار پس از یکساعت و نیم تسدریجاً بیدار شد و بحالت قبل از بیهوشی بر گشت. دو سال بعد همین بیمار احتیاج بعمل جراحی پیدا کرد که عمل با بیحسی نخاعی با موفقیت انجام شد.

در سابقهٔ فامیلی بیمار ۳۸ نفر بیهوشی عمومی داشته‌اند که ده نفر از آنها (سه نفر پس یا دخترخاله و دائمی و هفت نفر خاله یا دائمی بوده‌اند) فوت کرده‌اند در صورتیکه عمل جراحی آنها ساده و بدون عارضه بوده است. شرح حال کسانی که فوت شده‌اند تا آنجا که بدست آمده مشابه و بصورت هیپرترمی و تشنج بعد از عمل بوده است و داروی بیهوشی در همه کلرور دئیل و اتر بوده است. با مطالعه فامیلی بنظر می‌رسد که بیماری بصورت ژن غالب منتقل شده ولی نفوذ این ژن ناقص است. برای يك استثناء مادر بزرگ بیمار بوده که بعلت اکلامپسی تحت آنستزی کلروفورم قرار گرفته و عارضه‌ای نداده است و گرنه بغير از بیمار مورد بحث سایر مبتلایان در این خانواده پس از آنستزی فوت کرده‌اند (شماي ۲) شاید این بیماران می‌توانند آنستزی سبك را تحمل کنند. اتوپسی بیماران فوت شده و آزمایشات روی بیمار زنده مانده هیچگونه ضایعه‌ای را نشان نداده است و فقط حساسیت بیمار به آنستزی عمومی بوده است. آنستزی نخاعی و موضعی در این بیماران توصیه می‌شود.



■ - بیمار مورد بحث در مقاله

● - کسانی که بعد از بیهوشی عمومی فوت شده‌اند

⊙ - کسانی که عکس‌العملی نسبت به بیهوشی عمومی نشان نداده‌اند.

□ - کسانی که بیهوشی عمومی نداشته‌اند

⊙ - مادر بزرگ بیمار مورد بحث که آنستزی سبك کلروفورم را تحمل کرده است

شماي ۲:

شجره فامیلی بیمار مورد بحث در مقاله (مارك باتابلوی بالا و متن حرارت بدن پس از

بیهوشی عمومی).

منابع

- 1 - Denborough M. A. and Lovell.
Anaesthetic deaths in a family .
Brit. J. Anaesth. 34 , 1962 .
- 2 -Haugen F.P. The failure to regain consciousness after general anaesthesia. Anaesthesiology 22, 1961 .
- 3 - Foldes F. F. The relation between Plasma cholinesterase and prolonged apnea caused by succinylcholine. Anaesthesiology 24, 1963.
- 4 - Kritchman M.M. Schuwartz H. and Papper E.M. Experiences with general anaesthesia in patients with familial dysautonomia J.A.M.A. 170 , 1959 .
- 5 - Editorial Note J.A.M.A. 170 , 1959.
- 6 - Shapiro M.D. and Poe M.F. Sickel cell disease, an anaesthesiological problem, Anaesthesiology 16, 1955.
- 7 - Werner Karlow M.D. Pharmacogenetics and Anesthesia.
Anesthesiology 25, 1964.
- 8 -Cartwright Disorders of Porphyrin Metabolism, principles of Internal Medicine (Harrison).
- 9 - Wylie and Churchill Davidson, A Practice of Anaesthesia.