

هایپرترمی بدخیم

میترا قریب

شهریار دیار کجوری

اعضای هیئت علمی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

هایپرترمی بدخیم یک نمونه از اختلال فارماکوژنتیک است که در اثر مصرف برخی داروهای بیهوشی مانند هالوتان و سوکسینیل کولین بروز می کند. میزان وقوع آن در کودکان بیشتر می باشد و به همین دلیل هایپرترمی بدخیم اهمیت ویژه ای در بیهوشی کودکان دارد. عدم درمان سریع اختلال می تواند نتایج وخیم و مرگباری بدنبال داشته باشد این مقاله به بحث درباره هایپرترمی بدخیم و نحوه برخورد با آن می پردازد.

کلید واژه ها: هایپرترمی بدخیم، بیهوشی استنشاقی، سوکسینیل کولین

مقدمه

اغلب بیمارانی که مستعد ابتلا به هایپرترمی بدخیم هستند از نظر سایر جهات کاملاً سالم بوده و ظاهراً مبتلا به هیچ نوع بیماری نمی باشند. در نتیجه تاریخچه آنها هیچ نکته ای دال بر احتمال بروز اختلال ندارد. در سایر بیماران برخی اختلالات خاص مشاهده می شود که احتمال بروز هایپرترمی بدخیم را افزایش می دهند. معروفترین این اختلالات سندرم کینگ دنبارو^۲ و دیستروفی عضلانی دوشن^۳ می باشد.

هایپرترمی بدخیم یا هایپرپیرکسی بدخیم^۱ اختلال نادر و کشنده ای است که در اثر تجویز برخی از داروهای بیهوشی بوجود می آید. این اختلال بصورت افزایش شدید متابولیسم عضلات اسکلتی بروز می کند. وقتی بحران آغاز شد خودبخود و به شکل زنجیره ای پیوسته و آبشاری از علایم پشت سر هم ادامه می یابد (۱).

اپیدمیولوژی

میزان وقوع هایپرترمی بدخیم ۱ مورد در ۱۵ هزار مورد بیهوشی (۰/۰۰۷٪) در اطفال و ۱ مورد در ۵۰ هزار مورد بیهوشی (۰/۰۰۲٪) در بزرگسالان گزارش شده است (۳ و ۲). افزایش میزان وقوع آن در کودکان احتمالاً ناشی از انعکاس سنی است که فرد برای اولین بار تحت عمل جراحی قرار گرفته است (۴).

اتیولوژی

وقوع هایپرترمی بدخیم طی فرآیند بیهوشی عمدتاً به علت استفاده از داروهای استنشاقی هالوژنه و سوکسینیل کولین می باشد (جدول ۲). این اختلال احتمالاً ناشی از شرایط فارماکوژنتیک و متابولیسم غیرطبیعی دارو در بدن بیمار است. هایپرترمی بدخیم یک بیماری ارثی است که به صورت اتوزوم

۲-King-Denborough Syndrome

۳-Duchennes muscular Syndrom

۱-Malignant Hyperthermia

DISORDER ASSOCIATED WITH MH

- King – Denborough Syndrome
- Muscular dystrophy (MD)
- Duchenne s MD
- Myotonia congenita
- Central core disease
- Schwartz – Jampel syndrome
- Sudden infant death syndrom (SIDS)
- Neurolopt malignant syndrome
- Heat stroke
- Caffeine sensitivity (in adults)
- Ptosis
- Kyphosis
- Scoliosis
- Pes excavatum
- Club foot
- Recuttent hip dislocation
- Osteogenesis imperfecta
- Arthrogryposis
- Strabismus
- Congenital hernias (inguinal, umbilical, diaphragmatic)

جدول شماره ۱ - اختلالات همراه با هایپرترمی بدخیم

کانالهای کلسیمی سارکولما و توبول T (موسوم به گیرنده های دی هیدروپیریدینی^۲ باشد (۵).

غالب منتقل می شود (شکل ۱). پژوهشها دو تا سه ژن را مسئول انتقال بیماری دانسته اند که بروز و نفوذ متغیر دارند. (Variable penetrance & Expression) در یک پژوهش ژن مسئول در ۵۰٪ موارد مطالعه شده بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۹ قرار گرفته بود (۲و۵). متاسفانه ناهنجاری همیشه بر روی کروموزوم ۱۹ استقرار نیافته و اختلال در کروموزمهای ۳ و ۷ و در برخی موارد کروموزوم ۱ باعث بررسی بسیار دشوار آن شده است (۵).

پاتوفیزیولوژی

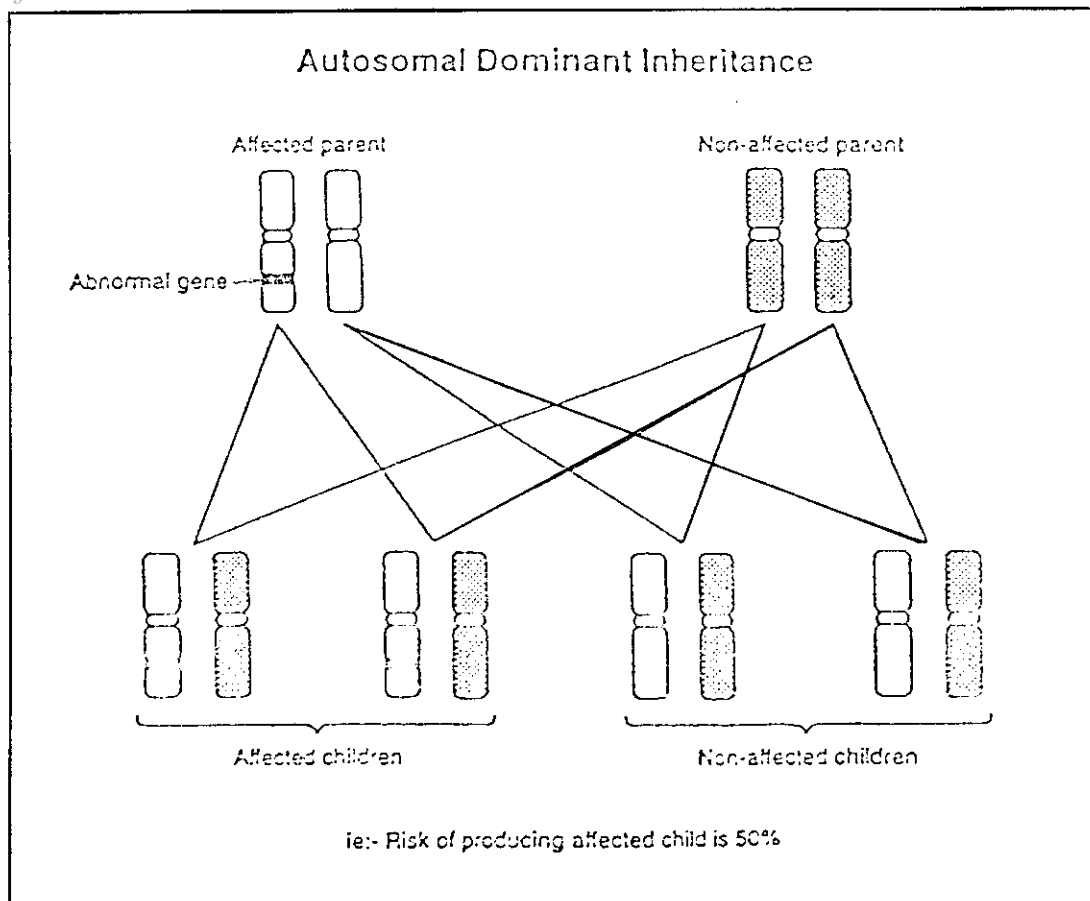
هرچند اختلال قطعی در هایپرترمی بدخیم ناشناخته است، وجود اختلال در مکانیسم آزاد سازی کلسیم و یا بلوک شدن برداشت مجدد آن در عضلات اسکلتی محرز است (۶). افزایش کلسیم یونیزه داخل سلولی ممکن است ناشی از اختلال عملکرد کانالهای کلسیمی رتیکولوم سارکوپلاسمیک (موسوم به گیرنده های ریانودین^۱) و یا اختلال عملکرد

داروهای محرک	داروهای غیرمحرک (امن)
هالوتان	آنتی کولین استرازاها
انفلوران	باربیتوراتها
ایزوفلوران	مخدرها
سوکسینیل کولین	اکسید نیترو
دکامتونیوم	بنزودیازپین ها
	پانکورو نیوم
	وگورونیوم
	آتراکوریوم
	آلتزین
	اتومیدیت
	بیحس کننده های موضعی استری

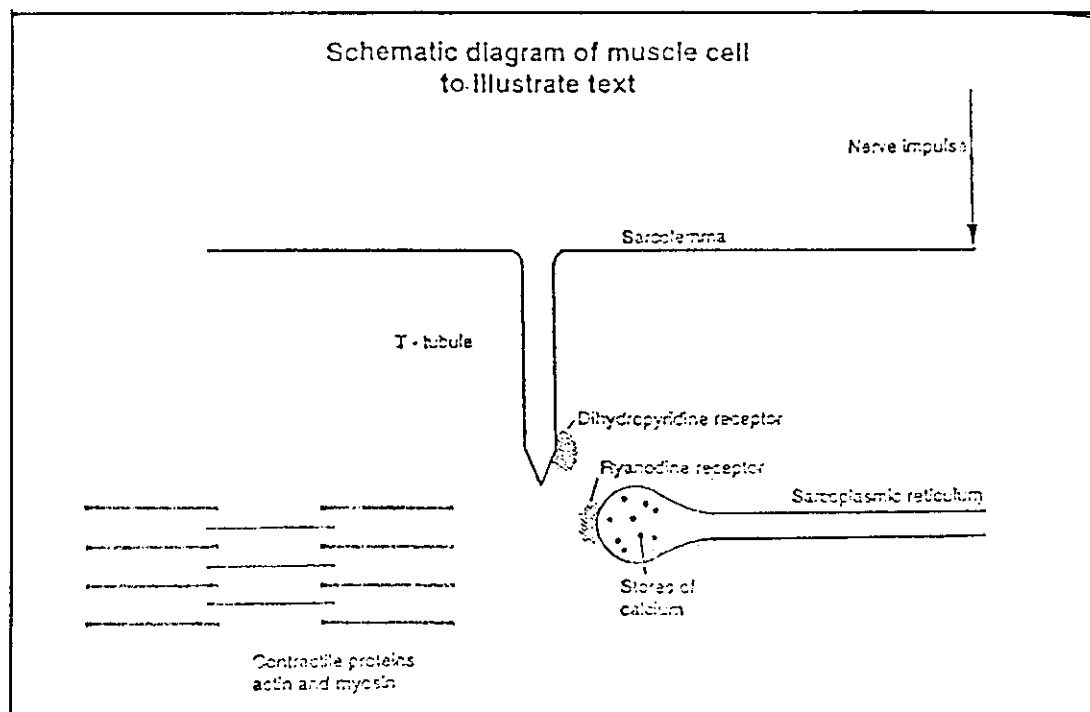
جدول ۲- اثر داروهای بیهوشی بر بروز هایپرترمی بدخیم

۲-Dihydropyridin

۱-Ryanodine



تصویر ۱ - وراثت اتوزوم غالب



تصویر ۲ - دیاگرام سلولی عضلات اسکلتی

درمان

تشخیص سریع و درمان قاطع، دو عامل بسیار مهمی هستند که در پیش آگهی موفقیت آمیز هایپرترمی بدخیم نقش دارند. بعد از مسجل شدن تشخیص، همکاری جهت انجام عملیات احیاء، رگ گیری، باز کردن راه هوایی، ثبت گزارش و پیگیری آزمایشات مورد نیاز می باشند. با توجه به این موارد در صورت نیاز باید همکاری جهت کمک فراخوانده شده و اقدامات زیر صورت گیرد:

مرحله حاد

- بلافاصله تجویز کلیه داروهای بیهوشی استنشاقی و سوکسینیل کولین قطع گردد.

- اکسیژن ۱۰٪ به میزان حداقل ۱۰ لیتر در دقیقه تجویز گردد.

- دانترولن سدیم^۱ به میزان ۲ تا ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت تزریق وریدی سریع تجویز گردد، در صورت عدم پاسخ می توان دوز اولیه را به ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن افزایش داد. (هر ویال دانترولن حاوی ۲۰ میلی گرم دانترولن و ۳ گرم مانیتول است. هر ویال باید با ۶۰ میلی لیتر آب مقطر استریل رقیق شده و تزریق گردد.)

- جهت تصحیح اسیدوز متابولیک، تجویز بی کربنات به میزان ۱ تا ۲ اکی والان به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و یا براساس نتایج آزمایش گازهای خون شریانی توصیه می شود.

- همزمان با موارد فوق درجه حرارت بدن بیمار را باید کنترل نمود و پایین آورد. تجویز وریدی سرم نمکی خنک^۲ به میزان ۱۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۱۵ دقیقه تا ۳ بار توصیه می شود. همچنین لاواژ معده، مثانه، رکتوم با سرم نمکی خنک می تواند به پایین آوردن درجه حرارت کمک کند. پاشویه با آب سرد و استفاده پتوهای خنک کننده نیز توصیه می شود. درجه حرارت بدن باید دقیقاً کنترل شده تا از کاهش بیش از حد حرارت و هیپوترمی جلوگیری شود.

- اختلالات ریتم قلب به دنبال تجویز دانترولن و درمان اسیدوز و هیپرکالمی بهبود می یابند. در صورت ابقاء و یا بروز آریتمی های خطرناک از داروهای ضد آریتمی استفاده

کلسیم یونیزه شده داخل سلولی به نحو قابل توجهی افزایش یافته و به بیش از ۸ برابر حد طبیعی زمان استراحت سلول می رسد. اتصال کلسیم به تروپونین منجر به تشکیل پل عرضی اکتین - میوزین شده که به نوبه خود انقباضات عضلانی طولانی هایپرترمی بدخیم را شروع می کند. انقباضات عضلانی مداوم نیاز به تامین انرژی توسط *ATP* دارد. عضله وارد وضعیت هایپرمتابولیک می شود که باعث تحلیل بردن متابولیسم هوازی و شروع متابولیسم غیرهوازی می شود. افزایش متابولیسم منجر به افزایش مصرف اکسیژن، تولید *CO2* و گرما می شود. ادم وسیع عضلانی منجر به تجزیه رشته های عضلانی و اختلال در نفوذپذیری غشاء عضلانی می گردد و بدنبال آن اختلالات الکترولیتی از جمله هایپرکالمی بوقوع می پیوندد (۲).

علائم و نشانه ها

در اغلب موارد هایپرترمی بدخیم به شکلی حاد بلافاصله بعد از القاء بیهوشی عمومی تظاهر می کند. در موارد نادر تظاهرات هایپرترمی بدخیم ممکن است در دوره بعد از بیهوشی و ریکاوری دیده شود (۱).

این علائم شامل موارد زیر است:

- افزایش ناگهانی و غیرقابل توجیه میزان دی اکسید کربن انتهایی بازدم *End tidal CO2*

- سفتی عضلانی همومی و یا سفتی عضلات *Masseter* جونده

- تاکی کاردی، تاکی پنه، عدم ثبات فشار خون

- هایپرکالمی و آریتمی قلبی

- اسیدوز تنفسی یا متابولیک

- هیپوکسی، پوست سیانوزه و لکه لکه

- بالارفتن درجه حرارت (اغلب علام دیررسی است)

- میوگلوبین اوری و تیره رنگ شدن ادرار

ممکن است تمامی علائم و نشانه های فوق در هر حمله ای وجود نداشته باشد. باید توجه داشت که افزایش درجه حرارت علامتی دیررس بوده و تشخیص سریع هایپرترمی بدخیم با در نظر داشتن سایر علائم امری حیاتی است (۱و۵).

۱- *Dantrolene Sodium*

۲- *Iced Saline*

تکنیک بیهوشی در بیماران مستعد به هایپرترمی بدنیم

- برنامه ای دقیق جهت مراقبت طرح شده و تمامی کارکنان اتاق عمل مطلع گردند.

- در صورت امکان از بیحسی منطقه ای یا موضعی همراه با داروهای آرام بخش استفاده شود.

- جهت بیهوشی، تکنیک بیهوشی کامل وریدی^۱ توصیه می شود.

- سوکسینل کولین و کلیه گازهای بیهوشی استنشاقی حذف گردند.

- از ماشین هوشبری تمیز که در معرض داروهای هوشبری استنشاقی قرار نگرفته است استفاده شود. در صورتی که از ماشین هوشبری قبلاً استفاده شده باشد، شستشوی مرتب با اکسیژن به میزان ۱۰ میلی لیتر در دقیقه (به مدت ۴ تا ۱۸ ساعت و یا برحسب دستورالعمل سازنده) توصیه می شود. همچنین کلیه رابطها، لوله های پلاستیکی، ماسک، جاذب CO₂.....

(CO₂ absorber) باید تعویض گردند.

- آزمایشات کامل خون و کراتین کیناز قبل از عمل انجام شود.

- بیمار حین عمل تحت مانیتورینگ دقیق از جمله کنترل درجه حرارت عمقی بدن قرار گیرد.

- در صورت موجود بودن از پتوهای سردکننده بر روی تحت عمل استفاده شود.

- دانتروئن تهیه و در دسترس قرار گیرد (۳۶ ویال)

- درجه حرارت و الکتروکاردیوگرام بیمار تا ۲ ساعت بعد از عمل تحت نظر قرار گیرد (۵و۲).

داروهای مطمئنی که جهت بیهوشی در بیماران مستعد میتواند مورد استفاده قرار گیرد شامل پروپوفول و تیوپنتون، کلیه داروهای ضد درد، شل کننده های عضلانی غیردپولاریزان مانند وکوروبنوم و آتراکوریم و داروهای برگشت دهنده عمل عضلانی از جمله نتوستیگمین همراه با گلیکوپیرولات یا آتروپین می باشد (۵). درمان پروفیلاکسی با دانتروئن مورد بحث بوده و توصیه نمی شود (۲).

می شود. استفاده از داروهای مسدودکننده کانال کلسیم ممنوعیت دارد چون می تواند باعث هایپرکالمی و کلاسی قلبی عروقی گردد. معمولاً استفاده از پروکائین امید توصیه می شود که بصورت ۱/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن طی یک دقیقه وریدی تجویز شده و هر ۵ دقیقه تکرار می شود تا آریتمی کنترل گردد و یا دوز حداکثر ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حاصل شود.

- میزان CO₂ انتهای بازدم (end tidal CO₂), گازهای خون شریانی و وریدی، سطح پتاسیم و کلسیم سرم، تستهای انعقادی و کراتین کیناز دقیقاً اندازه گیری شده و تحت کنترل مرتب قرار گیرد. (کراتین کیناز یک آنزیم عضلانی است که طی فاز حاد به علت آسیب عضلانی آزاد می شود).

- هایپرکالمی متداول است و در صورت بروز باید توسط افزایش تهویه، بی کربنات و تجویز انسولین و گلوکز وریدی درمان گردد. (۱۰ واحد انسولین رگولار در ۵۰ میلی لیتر سرم دکستروز ۵٪). در صورت وخامت حال بیمار می توان کلسیم نیز تجویز نمود (۲ الی ۵ کیلوگرم کلرید کلسیم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن).

- برون ده ادراری بیمار دقیقاً اندازه گیری شده و ادرار بیمار به میزان حداقل ۲ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر ساعت حفظ گردد. ادرار از نظر وجود میوگلوبین چک گردد. به علت عدم ثبات همودینامیک، مابنتورینگ فشار ورید مرکزی و یا فشار شریان ریوی توصیه می شود.

ادامه درمان بعد از مرحله حاد

- بیمار باید حداقل ۲۴ ساعت در بخش مراقبتهای ویژه بستری شده و تحت مراقبت دقیق قرار گیرد زیرا امکان عود مجدد اختلال به خصوص در موارد حاد مقاوم به درمان وجود دارد.

- تجویز دانتروئن ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از عمل به میزان ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ ساعت وریدی ادامه یابد. در صورت نیاز می توان به مدت ۲۴ ساعت درمان را با دانتروئن خوراکی به میزان ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ ساعت ادامه داد.

- پیگیری و انجام آزمایشات از جمله گازهای خون شریانی، کراتین کیناز، پتاسیم، کلسیم. تستهای انعقادی، میوگلوبین سرم و ادرار تا بازگشت به سطوح طبیعی. همچنین درجه حرارت عمقی بدن (رکتال، مری) باید تا زمان تثبیت شدن بطور مرتب کنترل گردد (۷و۵و۲).

باعث تحریک بروز هایپرترمی بدخیم نمی شوند ولی در تنظیم درجه حرارت و تونوسیتة سمپاتیک تداخل کرده و ممکن است موجب اشتباه در تشخیص بالینی گردند.	کتامین، فنوتیازین ها
ممکن است باعث تسریع بروز سندرم نورولپت بدخیم گردد که از نظر بالینی شبیه هایپرترمی بدخیم است، همچنین ممکن است باعث بروز جواب مثبت بیوپسی عضله گردد.	دروپریدول
باعث افزایش درجه حرارت (به علت جلوگیری از تعریق) و تاکی کاردی می شوند که می تواند موجب اشتباه در تشخیص بالینی گردد.	آنتی کلینرژیکها
تصور می گردد موجب افزایش کلسیم داخل سلولی می شود، در حال حاضر خیلی از متخصصین استفاده از آن را مجاز می دانند.	لیدوکائین

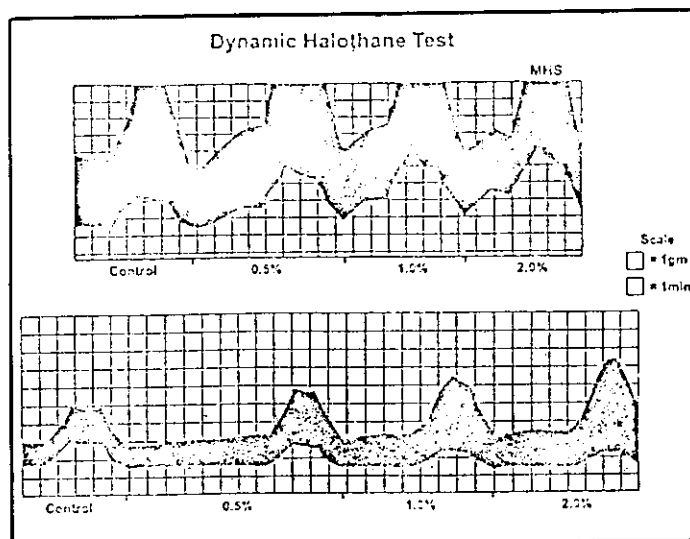
جدول ۳ - داروهایی که استفاده از آنها در بیماران مستعد به هایپرترمی بدخیم مورد بحث می باشند.

مشاوره و پیگیری

هایپرترمی بدخیم مدنظر قرار گیرد (۵). چنانچه نتایج آزمایشات مثبت شود، اقوام درجه اول از جمله والدین، خواهرها و برادرها و فرزندان نیز باید مورد آزمایش و بیماریابی قرار گیرند (۵). بیمار و خانواده اش باید در طول درمان قبل از ترخیص از بیمارستان در مورد بیهوشی های بعدی مورد مشاوره قرار گیرند. نامه رسمی مشتمل بر واقعه، نتایج آزمایشگاه، درمان و دستورالعمل آینده به خانواده ارائه شده و همچنین برای پزشک معالج اولیه خانوادگی ارسال شود. همچنین استفاده از دستبند طبی هشدار دهنده جهت بیمار و افراد مستعد خانواده توصیه می شود (۲).

تشخیص وجود هایپرترمی بدخیم در بیماران مشکوک در حال حاضر براساس مطالعات آزمایشگاهی در مورد انقباض عضلانی میباشد. آزمایش در حضور غلظتهای بالای کافئین و هالوتان، زوج تحریک - انقباض را در بافتهای عضلانی مورد تحقیق قرار می دهد (شکل شماره ۳). بافت عضلانی مورد مطالعه معمولاً از عضله و استوس مدیالیس^۱ انتخاب می شود (۵). بدلیل لزوم تازه بودن بافت عضلانی، ارجاع نمونه بافت صحیح نبوده و لازم است بیمار شخصاً به مرکزی که آزمایش را انجام می دهد مراجعه کند (۲). جدا کردن بافت عضلانی از طریق بیحسی موضعی و بلوک کردن عصب فمورال صورت می گیرد و حین عمل باید موازین بیهوشی ایمن از نظر

^۱-Vastus Medialis



شکل ۳ - آزمایش بافت عضلانی

منابع

- 1 _ Nagelhout, John & Zaglaniczng, Karen, *Nures Anesthesia*, Philabelphia, W.B Saunders company, 1997, pp. 958-962.
- 2 _ Bell, Charlotte. Hughes, Cindy & oh, Tae Hee. *The Pediatric Anesthesia Hand book*, ST Loois, Mosby year book, 1991, pp. 529-541.
- 3 _ Drain, cecil, *The Post Anesthesid Care unit*, 3rd ed., Philadelphia, W.B. Saunders company, 1994, pp.564-569.
- 4 _ Yentis, Steven. Hirsch, Nicholas & Smitf, Gary, *Anaestjesoa A to Z*, Oxford, Butterworth – Heinemann, 1995, PP. 284-286.
- 5 _ Dyke, Maureen. *Malignent Hyperthermia*, *British Journal Of Theatre Nursing*, 1997, 9 (7): 19-22.
- 6 _ Brown, Morris & Brown, Eli, *comprehensive Postanesthesia Care*, Baltimore, Wiliams & Wilkins, 1997, pp. 295-299.
- 7 _ Waugaman, Wynne. Foster, Scot & Rigor, Benjamin, *Principles and Practice of Nurse Anesthesia*, 3rd ed., Stamford, Appleton & Lange, 1999, pp. 796-797.