

## گزارش یک مورد سندرم کولینرژیک غیرمعمول بدنبال تجویز نئوستگمین

دکتر زاهد حسین خان<sup>۱\*</sup>، دکتر حسین ماجدی<sup>۲</sup>

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 آنتی کولین استراز، چون نئوستگمین است. برای بررسی بیداری حین بیهوشی که خود مسئله‌ای قابل تأمل در بیهوشی مخدري (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<sub>۶</sub> و C<sub>۷</sub> 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 پیشگویی‌کنندگی 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 استراز، آگونیست‌های کولینرژیک، اختلالات ناشی از مصرف دارو، نئوستگمین.

## مقدمه

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 مهره‌های گردنی C1-C2، همراه با جابجایی، کاندید عمل جراحی بر روی ستون مهره‌های گردنی جهت جاناندازی و تثبیت مهره‌ها 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  $37^{\circ}\text{C}$ ، ضربان قلب ۸۰ ضربان در دقیقه، تعداد تنفس = ۱۸، فشار خون  $90/139$  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 =  $213$  میلی گرم در دسی لیتر، اوره =  $37$  میلی گرم در دسی لیتر، کراتینین  $1$  میلی گرم در دسی لیتر، سدیم =  $137$  و پتاسیم =  $4/4$  میلی اکلی 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، اندازه‌گیری فشار خون، ضربان قلب و برون‌ده ادراری انجام شد. برای بررسی بیداری از روش I.F.T استفاده شد.  $0/5$  میلی گرم از نئوستگمین با  $40$  میلی لیتر نرمال سالین رقیق شد. کاف فشارسنج بر بازوی چپ بسته و تا  $180$  میلی متر جیوه پر شد. سپس نئوستگمین در ورید پشت دست چپ تزریق شد. پس از  $4$  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  $10$  میلی گرم، سوفتانیل  $5$  میکروگرم، لیدوکائین  $100$  میلی گرم. سپس با  $25$  میکروگرم سوفتانیل به آهستگی و به روش تیتره در چند مرحله بیهوشی

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 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 بدنال شکستگی و جراحی مهره‌های گردنی به کار رود. در سالهای اخیر از این تکنیک جهت ارزیابی 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 استیل‌کولین ایجاد می‌شود. دوز بالای داروهای آنتی‌کولین استراز (نئوستگمین) می‌تواند با واسطه تجمع استیل‌کولین، سندرم کولینرژیک را ایجاد نماید که علائم آن به سه دسته موسکارینی، نیکوتینی و مرکزی تقسیم می‌شود. اثرات موسکارینی آن (فعالیت بیش از حد پاراسمپاتیک) برادی کاردی، میوزیس، تعریق، تاری دید، اشک‌ریزش، برونکوره، برونکواسپاسم، ویزینگ، سرفه، استفراغ، کرامپ شکمی، اسهال و بی‌اختیاری مدفوع و ادرار می‌باشد (۵ و ۶).

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 =  $160/90$  میلی متر جیوه با لوله تراشه کاف دار 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 =  $103$  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 را 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 =  $210/120$  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 که ترشحات بسیار زیاد بود. لوله بیمار خارج شد و با تهویه با ماسک، درصد اشباع اکسیژن شریانی افزایش یافت و مجدداً فشار خون =  $190/113$  میلی متر جیوه، ضربان قلب = ۱۴۰ ضربان در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی = ۹۸ درصد شد.

سیالوره بسیار بسیار شدید بود و مرتباً ساکشن می شد. اشک ریزش و تعریق، فراوان بود و بیمار میوزیس داشت. مجدداً لوله گذاری 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 می کرد. مجدداً درصد اشباع اکسیژن شریانی افت کرد.

فشار خون =  $213/148$  میلی متر جیوه، ضربان قلب = ۱۵۰ ضربان در دقیقه و پالس اکسیژن شریانی به ۸۷ درصد رسید. لوله تراشه مجدداً پس از ۳ دقیقه تهویه با لوله شماره ۸ تعویض شد و هنوز فشار راه های هوایی بالا و ترشحات فراوان بود. درصد اشباع اکسیژن شریانی همچنان کاهش داشت. لذا عمل جراحی به تعویق افتاد. بیمار در لوله گذاری های مجدد Bucking نداشت. در سمع ریه ها coarse crepitations و ویزینگ شنیده می شد. اقدامات زیر جهت درمان بیمار صورت گرفت.

آمینوفیلین ۲۵۰ میلی گرم در عرض ۳۰ دقیقه، وریدی پرفوزیون شد. آتروپین ۱ میلی گرم وریدی تجویز شد و سپس به فاصله هر چند دقیقه برحسب کنترل علائم، ۴ بار و هر بار ۰/۵mg، آتروپین وریدی تکرار شد (جمعاً ۳ میلی گرم آتروپین). اسپری سالبوتامول ۲ پاف از طریق لوله تراشه، فوروزماید ۲۰ میلی گرم وریدی، پرومتازین ۲۵ میلی گرم، هیدروکورتیزون ۱۰۰ میلی گرم وریدی و دکزامتازون ۸ میلی گرم وریدی تجویز شد کم کم وضع بیمار بهتر شد. فشار خون =  $182/116$  میلی متر جیوه، ضربان قلب = ۱۱۴ ضربان در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی = ۹۷ درصد شد. سپس گازومتری انجام شد،  $PH=7/18$ ، فشار اکسیژن شریانی = ۱۳۰ و فشار دی اکسید کربن شریانی = ۶۵ میلی متر جیوه. اشباع اکسیژن شریانی  $97/7$  درصد، بیکربنات =  $23/4$  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 ریکاوری، بیمار کاملاً هوشیار بود و علائم آن به شدت کاهش یافته بود. حجم ادرار طبیعی و کل بیهوشی یک ساعت طول کشیده بود. فشار خون =  $120/70$

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 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 (تاکی‌کاردی 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) Syndrom 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). اگرچه در سندرم کولینرژیک انتظار بیشتر آن است که هیپوتانسیون و برادری‌کاردی رخ دهد، اما تحریک گیرنده‌های نیکوتینی می‌تواند به طور معکوس

میلی‌متر جیوه، ضربان قلب = ۱۲۰ ضربان در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی ۹۷ درصد، گازومتری دوم نیز در ریکاوری طبیعی و بیمار به بخش منتقل شد. تنها از گلودرد شاکی بود و گازومتری در بخش نیز طبیعی بود. چه در ریکاوری و چه در بخش، بیمار خاطره‌ای از بیهوشی را به یاد نداشت.

## بحث

تابلوی غالب، علائم برونکواسپاسم، 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 مسؤل 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) (۲ و ۱) 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 و ۱۰). حساسیت به پنی‌سیلین در تاریخچه بیمار، توجه ما را به تشخیص مهم دیگر واکنش‌های دارویی (آنافیلاکتیک یا

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 تاکی‌کاردی 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 ایدیوسنکرازی 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.

\*\*\*\*\*

## 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; 3(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.

---

\* آدرس نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، دفتر گروه بیهوشی، تلفن: ۰۲۱-۶۹۳۵۰۶۱.