

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده علوم پزشکی- گروه پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای حرفه‌ای (M.D)

عنوان:

مقایسه انسیدانس درد عضلانی اسکلتی در بیماران دریافت کننده سوکسینیل کولین ، و سوکسینیل کولین به همراه دوز دفاسیکولاتور آتراکوریوم و ارتباط آن با هیپرکالمی مرتبط با سوکسینیل کولین در ۱۰۰ بیمار دریافت کننده بیهوشی عمومی

استاد راهنما:

دکتر یوسف کلوخی

نگارش:

شیرین نیکزاد

تابستان ۱۳۹۰



ISLAMIC AZAD UNIVERSITY

SHAHROUD BRANCH

Faculty of medical sciences – Department of medicine

M.D THESIS

SUBJECT:

Comparison of incidence of musculo-skeletal pains in patients receiving succinylcholine and succinylcholine with defasciculator dose of atracurium, and its relation with succinylcholine related hyperkalemia in 100 patients undergoing G.A

Thesis Advisor:

Yousef Koloukhi M.D

By:

Shirin nikzad

2011 Summer

تقدیم به:

پدر و مادر عزیز، ارزشمند و بزرگواری که زحمات طاقت فرسای آنان را هرگز فراموش نمی نمایم.

عزیزانی که در مراحل مختلف زندگی و در فرایند تحصیل به لحاظ جنبه های معنوی، روحی و مادی همواره پشتیبان و یار و یاورم بودند.

آنچه به دستان پر مهتران می سپارم تحفه ای ناچیز برای سپاس سالهای صبوریتان

همچنین تقدیم به تمامی رهپویان و جویندگان حرفه ی خطیر پزشکی.

سپاسگزاری

اکنون که با الطاف الهی و حسن همکاری جمعی از اساتید، مدیران، دوستان عزیز، صاحبان علم و عمل به ویژه جناب آقای دکتر هراتی پور رئیس محترم دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، مسئولین محترم آموزش پزشکی و کارکنان محترم دانشکده، اساتید، مسئولین، مدیران و کارکنان بخش های مختلف بیمارستان خاتم الانبیاء (ص) و بیمارستان امام حسین (ع) که در روند تدوین پایان نامه تعامل لازم را با اینجانب مبذول داشته اند، قدردانی نموده؛

و از جناب آقای دکتر یوسف کلوخی استاد راهنمای خویش که پیرامون تدوین پایان نامه موصوف با اهتمام ویژه و ارائه نقطه نظرات علمی و مطالب ارزنده و اثرگذار اینجانب را راهنمایی نمودند کمال تشکر و امتنان را دارم.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	فصل اول – کلیات
۳	۱-۱ بیان مساله
۵	۲-۱ اهداف
	فصل دوم – مروری بر متون و مقالات
۷	۱-۲ مروری بر متون
۷	۱-۱-۲ تاریخچه و کاربرد بالینی شل کننده های عضلانی
۸	۲-۱-۲ فارماکولوژی سوکسینیل کولین
۹	۳-۱-۲ عوارض جانبی سوکسینیل کولین
۱۲	۴-۱-۲ کاربرد های بالینی سوکسینیل کولین
۱۳	۵-۱-۲ بلوک کننده های عصبی عضلانی غیر دپولاریزان
۱۵	۶-۱-۲ عوارض جانبی آتراکوریوم
۱۷	۲-۲ مروری بر مقالات
	فصل سوم : روش ها و لوازم تحقیق
	فصل چهارم : یافته ها
	فصل پنجم : نتیجه گیری و پیشنهادات
۲۷	۱-۵ نتیجه گیری
۳۰	۲-۵ پیشنهادات

۳۱ پیوست
۴۸ منابع و مأخذ
۵۰ چکیده انگلیسی

فهرست جدول ها

۳۲	پ ۱ - جدول شماره ۱
۳۲	پ ۲ - جدول شماره ۲
۳۳	پ ۳ - جدول شماره ۳
۳۳	پ ۴ - جدول شماره ۴
۳۴	پ ۵ - جدول شماره ۵
۳۴	پ ۶ - جدول شماره ۶
۳۵	پ ۷ - جدول شماره ۷
۳۵	پ ۸ - جدول شماره ۸
۳۶	پ ۹ - جدول شماره ۹
۳۶	پ ۱۰ - جدول شماره ۱۰
۳۷	پ ۱۱ - جدول شماره ۱۱
۳۷	پ ۱۲ - جدول شماره ۱۲
۳۸	پ ۱۳ - جدول شماره ۱۳
۳۸	پ ۱۴ - جدول شماره ۱۴
۳۸	پ ۱۵ - جدول شماره ۱۵

فهرست نمودار ها

۳۹	پ ۱- نمودار شماره ۱
۴۰	پ ۲- نمودار شماره ۲
۴۱	پ ۳- نمودار شماره ۳
۴۲	پ ۴- نمودار شماره ۴
۴۳	پ ۵- نمودار شماره ۵
۴۴	پ ۶- نمودار شماره ۶
۴۵	پ ۷- نمودار شماره ۷
۴۶	پ ۸- نمودار شماره ۸
۴۷	پ ۹- نمودار شماره ۹

چکیده

میالژی مرتبط با سوکسینیل کولین عارضه ای خفیف ولی شایع است که انسیدانس و شدت آن بسته به جمعیت مورد مطالعه متغیر می باشد. هدف این مطالعه مقایسه‌ی درد عضلانی در بیماران دریافت کننده‌ی سوکسینیل کولین به تنهایی و دریافت کننده‌ی سوکسینیل کولین به همراه دوز دفاسیکولاتور آتراکوریوم و بررسی ارتباط آن با هیپرکالمی است.

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی موردی- شاهدی دوسوکور بر ۱۰۰ بیمار نیازمند بیهوشی عمومی انجام می‌شود.

براساس مطالعه‌ی حاضر، انسیدانس و شدت میالژی بعد از عمل در اثر دوز دفاسیکولاتور آتراکوریوم واضحاً کاهش می‌یابد ولی شیوع POM ارتباط معنی داری با سطح پتاسیم سرم و هیپرکالمی ندارد.

فصل اول
کلیات

۱-۱ بیان مساله :

ارائه و کاربرد شل کننده های عضلانی (بلوک کننده های عصبی - عضلانی) نه تنها در عرصه ی بیهوشی سبب ایجاد انقلابی عظیم شده اند ، بلکه عرصه ای جدید در جراحی نیز ایجاد کرده اند . امروزه کاربرد بلوک کننده های عصبی - عضلانی در اتاق عمل شایع است و این عوامل در ایجاد و حفظ بیهوشی و خود فرآیند جراحی نقشی مهم دارند . (۱)

سوکسینیل کولین succinylcholine که توسط Foldes , thesleff و همکارانشان در سال ۱۹۵۲ ارائه شد ، سبب انقلاب عظیم در حیطه ی آنستزیولوژی گردید . ایجاد بلوک کننده های عصبی - عضلانی متوسط الاثر ، منجر به ارائه ی آتراکوریوم atracurium در دهه ی ۱۹۸۰ گردید. (۲ و ۱) از طرفی دیگر ، فقدان درک فارماکولوژیک بلوک کننده های عصبی - عضلانی و آنتاگونیسم آنان و باقی ماندن آثار residual آنان بعد از جراحی و فقدان دستورالعمل های مونیتورینگ و عوارض جانبی آنان می تواند سبب افزایش موربیدیت و مورتالیتته ی بعد از جراحی گردد . (۱)

سوکسینیل کولین یک مهار کننده ی عصبی عضلانی کوتاه اثر است که دارای شروع اثر سریع و طول مدت عملکرد بسیار کوتاه می باشد که امکان انتوباسیون سریع تراشه را فراهم می سازد و داروی انتخابی در انتوباسیون تراشه است (۲ و ۱)؛

این دارو عوارض جانبی زیادی دارد که شامل عوارض قلبی عروقی ، هیپرکالمی ، میالژی ، افزایش فشار داخل چشمی ، افزایش فشار داخل معده ، افزایش فشار داخل جمجمه و اسپاسم عضلات ماستر می باشد . (۲ و ۱)

یکی از بارزترین عوارض سوکسینیل کولین که سبب موربیدیتته ی متغیری در بیماران دریافت کننده ی این دارو می شود ، میالژی می باشد . (۱)

همان طور که اشاره شد انسیدانس درد عضلانی بعد از تجویز سوکسینیل کولین بسیار متغیر و از ۰.۲% الی ۸۹% متفاوت است ؛ این حالت خصوصا بعد از جراحی های مینور ، در خانم ها و در عضلات کمر بند شانه ای و گردن و ندرتاً تنه و شکم ، دیده می شود . (۱).

در خصوص اتیولوژی این دردها ، تئوری های متعددی مطرح شده اند ؛ اما احتمالا مهم ترین اتیولوژی ایجاد این دردها انقباضات غیرهمزمان عضلات مجاور درست قبل از ایجاد پارالیز توسط دارو می باشد که با دپولاریزاسیون منتشر همراه است . (فاسیکولاسیون) (۳ و ۱)

هیپیرکالمی که خود یکی دیگر از عوارض شایع سوکسینیل کولین می باشد نیز می تواند سبب ضعف یا دردهای عضلانی و پارالیز شود. (۴ و ۲ و ۱)

تاثیر مثبت مهار کننده های پروستاگلاندین قبل از درمان با سوکسینیل کولین نیز ، مطرح کننده ی نقش احتمالی پروستاگلاندین ها در دردهای عضلانی ناشی از سوکسینیل کولین می باشد. (۱)

تجویز دوز اندکی از یک شل کننده ی عضلانی غیر دپلاریزان واضحا از فاسیکولاسیون مرتبط با سوکسینیل کولین پیش گیری می کند. (۳ و ۲ و ۱)

معمولا دوز اندکی از یک شل کننده ی عضلانی غیر دپلاریزان مانند آتراکوریوم ، ۲ دقیقه قبل از سوکسینیل کولین داده می شود این دوز دفاسیکولاتور هر گونه افزایش IGP , ICP را از بین برده ، انسیدانس میالژی را به حداقل می رساند. (۱)

البته هنوز هم کارایی این رویکرد در پیش گیری از میالژی جای سوال دارد ، چرا که حتی در غیاب تجویز سوکسینیل کولین ، درد عضلانی بعد از جراحی ایجاد می شود؛ (۱)

لذا با توجه به اهمیت و کاربردهای سوکسینیل کولین در عرصه ی بیهوشی و با در نظر گرفتن عارضه ی شایع آن ، میالژی ، که سبب موربیدیت و آزار بیماران بعد از جراحی می شود، و با نظر به فقدان اطلاعات کشوری و بومی در خصوص شیوع میالژی پس از تجویز سوکسینیل کولین به تنهایی و به همراه دوز دفاسیکولاتور آتراکوریوم و مقایسه ی میزان تغییرات پتاسیم سرم در بیماران دریافت کننده ی سوکسینیل کولین به تنهایی و به همراه آتراکوریوم و مقایسه ی پتاسیم سرم با میزان شیوع میالژی ، قصد داریم تا با انجام یک کارآزمایی بالینی دو سوکور کنترل شده بر ۱۰۰ بیمار تحت بیهوشی عمومی دریافت کننده ی سوکسینیل کولین ، شیوع میالژی به همراه سوکسینیل کولین و به همراه دوز دفاسیکولاتور آتراکوریوم و تغییرات پتاسیم سرم و ارتباط آن با شیوع دردهای عضلانی بعد از عمل را دریابیم و با کسب اطلاعات بومی ، راهکارهای منطقه ای متناسب با ویژگی های افراد منطقه را ارائه دهیم .

۱-۲ اهداف

اهداف علمی :

اهداف علمی و متغیرهای مطالعه شامل موارد زیر می باشد:

- تعیین شیوع میالژی بعد از عمل جراحی به دنبال تجویز سوکسینیل کولین به تنهایی در ریکاوری و بخش

- تعیین شیوع میالژی بعد از عمل جراحی به دنبال تجویز سوکسینیل کولین و دوز دفاسیکولاتور آتراکوریوم ، در ریکاوری و بخش

- مقایسه ی ارتباط شیوع میالژی و سطح پتاسیم سرم در ۲ گروه مورد مطالعه و ارائه دستور العمل های لازم با توجه به نتایج تحقیق

اهداف کاربردی :

درک بهتر شیوع عوارض جانبی و علل احتمالی آن و ارائه ی دستورالعمل های پیشگیری و کاهش موربیدیت و مورتالیتته ی بعد از عمل جراحی به دنبال مصرف شل کننده های عضلانی و شناسایی گروههای در معرض خطر هیپرکالمی و میالژی به دنبال تجویز سوکسینیل کولین از جمله افراد دچار تروما ، افراد دارای عفونت های مختلف بالاخص عفونت های داخل شکمی ، افراد دچار هیپوولمی ، سوختگی ، قطع نخاع و

فصل دوم :
مروری بر متون و مقالات

۱-۲ مروری بر متون

۱-۱-۲ تاریخچه ی کاربرد بالینی و کاربرد بالینی شل کننده های عضلانی :

در سال 1942 ، Johnson ، Griffith ، مطرح کردند که d- tubocurarine (dTc) داروی ایمنی جهت کاربرد در طی جراحی به منظور ایجاد شلی عضلات اسکلتی می باشد . یک سال بعد cullen کاربرد dtc را در ۱۳۱ بیمار دریافت کننده ی بیهوشی عمومی توضیح داد . در سال ۱۹۵۴ ، Told و Beecher افزایش ۶ برابری را در مورتالیتته ی بیماران دریافت کننده ی dtc در مقایسه با بیمارانی که شل کننده ی عضلانی دریافت کرده بودند ، گزارش کرد . این افزایش مورتالیتته به دلیل فقدان کلی درک فارماکولوژی بلوک کننده های عصبی - عضلانی و آنتاگونیسم آنان بود . اثر بلوک عضلانی اسکلتی باقی مانده (residual) بعد از عمل در نظر گرفته نشده بود و دستورالعمل های مونیتورینگ قدرت عضلانی و اهمیت آنتاگونیسم فارماکولوژیک درک نشده بود . (۱)

سوکسینیل کولین succinylcholine توسط thesleff , foldes و همکارانشان در سال ۱۹۵۲ ارائه شد و سبب انقلابی در حیطه ی آنستزیولوژی شد . سوکسینیل کولین دارای شروع اثر سریع و طول مدت عملکرد بسیار کوتاه می باشد که امکان انتوباسیون اندو تراکنال را فراهم می سازد. (۱)

در سال ۱۹۶۷ ، Baird , Reid ، اولین بار کاربرد بالینی پانکرونیوم pancuronium که یک آمینوستروئید سنتتیک می باشد را گزارش کردند . پانکرونیوم یک شل کننده ی عضلانی غیر دیپلاریزان طولانی اثر می باشد . (۱)

ایجاد بلوک کننده های عضلانی عصبی متوسط الاثر ، منجر به ارائه ی وکورونیوم (vecuronium) که یک aminosteroid می باشد و آتراکوریوم (atracurium) که یک بنزید ایزوکیپولینیوم می باشد در دهه ی ۱۹۸۰ شد. (۱)

میواکوریوم (Mivacurium) اولین مهار کننده ی عصبی - عضلانی کوتاه اثر می باشد که در دهه ی ۱۹۹۰ ارائه شد . (۱)

مهار کننده های عصبی - عضلانی دیگری از قبیل gantacurium هنوز تحت مطالعه و بررسی هستند . (۱)

بلوک کننده های عصبی - عضلانی فقط باید به افراد تحت بیهوشی جهت ایجاد شلی عضلانی تجویز شوند . این عوامل نباید جهت متوقف ساختن حرکات بیمار تجویز شوند ، چرا که آثار ضد درد (analgesic) و فراموشی طی بیهوشی (amnesic) ندارند . شل کننده های عضلانی در ترکیب با عوامل بیهوشی عمومی به کار می روند و نباید به عنوان عوامل بیهوشی مصرف شوند . جهت تجویز شل کننده های عضلانی در طی جراحی باید عمق بلوک عصبی - عضلانی و عمق بیهوشی به طور مداوم ارزیابی شود .

کاربرد بلوک کننده های عصبی - عضلانی در اتاق عمل شایع است و در ایجاد و حفظ بیهوشی و جراحی نقش مهمی دارد . (۲و۱)

Foldes و همکاران بیان کردند کاربرد شل کننده های عضلانی نه تنها در عرصه ی بیهوشی انقلاب کرده اند بلکه عرصه ی جدیدی در جراحی نیز ایجاد کرده اند . امروزه شل کننده های عضلانی به طور شایع جهت تسهیل انتوباسیون اندوتراکئال و ونتیلاسیون مکانیکی و حفظ بلوک عصبی - عضلانی در طی پروسه های جراحی به کار می روند . (۱)

۲-۱-۲ فارماکولوژی سوکسینیل کولین :

تمام بلوک کننده های عصبی - عضلانی ترکیبات آمونیومی هستند که از نظر ساختمانی مرتبط با استیل کولین هستند . بار مثبت این بلوک کننده ها از اتم نیتروژن نوروترانسمیتر استیل کولین تقلید می کند و علت اصلی جذب این داروها به nACHRs در تقاطع عصبی - عضلانی می باشد .

این گیرنده ها همچنین در سایر جاهای فیزیولوژیک استیل کولین در بدن ، مثل گیرنده های نیکوتینیک نوروئی گانگلیون های اتونوم و ۵ نوع رسپتور موسکارینی اجزای سمپاتیک و پاراسمپاتیک سیستم اتونوم ، نیز وجود دارند .

سوکسینیل کولین از ۲ مولکول استیل کولین که از طریق گروه های متیل استات به هم متصل شده اند ، تشکیل شده است .

سوکسینیل کولین یک مولکول دراز ، باریک و انعطاف پذیر می باشد که مشابه استیل کولین سبب تحریک رسپتور های کولینرژیک در پیوستگاه عصبی - عضلانی و نواحی نیکوتینیک و موسکارینیک و باز شدن کانال های یونی رسپتور استیل کولین می شود . (۲و۱)

سوکسینیل کولین تنها مهار کننده ی عصبی - عضلانی دارای شروع اثر سریع و طول مدت عملکرد بسیار کوتاه می باشد .

دوز موثر (ED₉₅ , effective dose 95) سوکسینیل کولین (یعنی دوزی که به طور متوسط سبب ۹۵٪ سرکوب پاسخ عصبی- عضلانی می شود)، ۰/۵۱ الی ۰/۶۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن است. (۰/۶۳-۰/۵۱ mg/kg).

تجویز ۱ mg/kg از سوکسینیل کولین منجر به مهار کامل پاسخ به تحریک عصبی - عضلانی در حدود ۶۰ ثانیه می شود . در بیماران دارای فعالیت طبیعی بوتیریل کولین استراز (کولین استراز پلاسمایی و کولین استراز کاذب) بازگشت به ۹۰٪ قدرت عضلانی بعد از تجویز مقدار مذکور سوکسینیل کولین نیازمند ۱۳-۹ دقیقه خواهد بود .

عملکرد کوتاه سوکسینیل کولین به علت هیدرولیز سریع آن توسط بوتیریل کولین استراز به سوکسینیل مونوکولین و کولین می باشد . فقط ۱۰٪ داروی تجویز شده به پیوستگاه عضلانی عصبی می رسد . نیمه عمر پاکسازی سوکسینیل کولین در حدود ۴۷ ثانیه می باشد . (۱ و ۲)

۲-۱-۳ عوارض جانبی سوکسینیل کولین :

عوارض جانبی سوکسینیل کولین شامل عوارض قلبی عروقی ، هیپرکالمی ، افزایش فشار داخل چشمی ، افزایش فشار داخل معده ، افزایش فشار داخل جمجمه ، میالژی و اسپاسم عضلات ماستر می باشد .

- عوارض قلبی عروقی :

دیس ریتمی های قلبی ایجاد شده توسط سوکسینیل کولین انواع مختلفی دارند . این دارو سبب تحریک تمام رسپتورهای اتونوم کولینرژیک می شود . در دوزهای پایین دارو هم پاسخ اینوتروپیک منفی و هم پاسخ کروئوتروپیک منفی ممکن است ایجاد شود .

در دوزهای بالای سوکسینیل کولین این آثار مثبت می شوند و منجر به تاکی کاردی می شوند . یک تظاهر بالینی برجسته ی تحریک اتونوم عمومی ایجاد دیس ریتمی قلبی به صورت برادی کاردی سینوسی ، ریتم های جانکشنال و دیس ریتمی های بطنی می باشد .

اثر بالقوه ی داروهای مثل دیژیتال ها ، ضد افسردگی های سه حلقه ای ، مهار کننده های مونوآمین اکسیداز ، کاتکول آمین های اگزوژن و داروهای بیهوشی مثل هالوتان و سیکلوپروپان که همگی می توانند آستانه ی بطنی عملکرد اکتوپیک را کاهش دهند یا آثار آریتموژنیک کاتکول آمین را افزایش دهند ، باید مد نظر باشد . ایجاد دیس ریتمی های بطنی توسط آزاد شدن پتاسیم از عضله ی اسکلتی در نتیجه ی دیپلاریزاسیون ایجاد شده توسط دارو تشدید می شود. (۱)

- هیپرکالمی

تجویز سوکسینیل کولین به یک فرد سالم از سایر جهات طی یک پروسه ی جراحی الکتیو سطح پتاسیم پلاسما را حدود ۰/۵ میلی اکی والان در دسی لیتر افزایش می دهد . این افزایش پتاسیم به دلیل عملکرد دیپلاریزان شل کننده ی عضلانی است . با فعال شدن کانال های استیل کولین ، حرکت سدیم به سلول با خارج شدن پتاسیم از سلول همراه می شود . این افزایش خفیف در پتاسیم به خوبی توسط اغلب افراد تحمل می شود و عموماً دیس ریتمی ایجاد نمی کند. (۱)

مطالعات متعدد پیشنهاد کرده اند که بیماران دچار نارسایی کلیه ممکن است به پاسخ هیپرکالمیک سوکسینیل کولین حساس باشند . البته مطالعات جدیدتر نشان داده اند که بیماران دچار نارسایی کلیه در مقایسه با افراد سالم در معرض ریسک بیشتر هیپرکالمی قرار ندارند. (۱)

هیپرکالمی شدید به دنبال تجویز سوکسینیل کولین در بیماران دچار اسیدوز متابولیک شدید و هیپوولمی ایجاد می شود ؛ در این حالت منشا پتاسیم سیستم گوارشی خواهد بود . (۱)

در صورتی که هیپرکالمی شدید ایجاد شود می توان آن را با هیپرونتیلیسیون ، ۲-۱ میلی گرم کلرید کلسیم وریدی ، ۱ میلی اکی والان به ازای هر کیلوگرم بی کربنات سدیم و ۱۰ واحد انسولین رگولار در ۵۰ میلی گرم گلوکز ۵٪ ، درمان کرد . (۱)

دیده شده است که در بیماران دارای عفونت های داخل شکمی که بیش از یک هفته به طول می انجامد احتمال پاسخ هیپرکالمیک به سوکسینیل کولین بیش تر است. (۱). بیماران ترومایی نیز در معرض هیپرکالمی ناشی از سوکسینیل کولین قرار دارند . (۱)

دیده شده است که تجویز ۶ میلی گرم dTc سبب پیش گیری از پاسخ هیپرکالمیک ناشی از سوکسینیل کولین می شود.

هیپرکالمی ناشی از سوکسینیل کولین می تواند به اندازه ای باشد که ایست قلبی ایجاد شود . بیماران دچار بیماری های عصبی - عضلانی از قبیل CVA و همی پلژی و پاراپلژی ناشی از آن ، دیس تروفی های عضلانی و سندرم گیلن باره نیز در معرض ریسک بیشتر ایجاد هیپرکالمی به دنبال تجویز سوکسینیل کولین هستند.

هیپرکالمی حاد تحت شرایط گوناگون ممکن است ایجاد شود (۱) و معمولاً کمتر از هیپرکالمی مزمن تحمل می شود. اگر بیماری تحت بیهوشی دچار افزایش متوسط پتاسیم شود (غلظت سرمی پتاسیم بیش از ۵/۵ میلی اکی والان در لیتر) باید مونیتورینگ الکتروکاردیوگرافیک جهت تعیین شدت هیپرکالمی انجام شود . (۱)