



بروز حرکات غیر طبیعی و عوامل مرتبط با آن بهنگام القاء بی‌هوشی با پروپوفول

محسن صابر مقدم^۱، علی اصغر نیکدلان^۲، سید محمد علوی نیا^{۳*}

چکیده

زمینه و هدف: پروپوفول پرکاربردترین داروی القاء وریدی است که برای بی‌هوشی بکار میرود و از مشخصات آن طول اثر کوتاه و عوارض جانبی کم است. یکی از عوارض مصرف این دارو ایجاد حرکات خودبخودی یا میوکلونوس می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی بروز میوکلونوس و عوامل مرتبط با آن به دنبال تجویز پروپوفول بود. به علاوه زمان شروع، سرعت ایجاد علائم پس از تزریق و کمیت این حرکات مورد بررسی قرار گرفتند.

مواد و روش کار: در این مطالعه تعداد ۲۰۴ بیمار تحت القاء بی‌هوشی با پروپوفول، توسط دو پزشک متخصص بی‌هوشی مورد مشاهده قرار گرفتند و بوجود آمدن حرکات غیر طبیعی، بر اساس درجه تکانش (movement score) به عنوان میوکلونوس ثبت گردید. تمام بیماران تحت مانیتورینگ عمق بی‌هوشی با روش شاخص دو طیفی (BIS) قرار داشتند. برای بررسی ارتباط میوکلونوس با سایر متغیرها از رگرسیون لجستیک استفاده شد. کلیه تجزیه و تحلیل‌ها در نرم افزار SPSS 16 انجام شد.

یافته‌ها: ۶۰ بیمار از ۲۰۴ بیمار دچار میوکلونوس شدند که بروز میوکلونوس ۲۹٪ برآورد شد. افرادی که دچار میوکلونوس شدند به طور معنی داری وزن کمتری داشتند و دوز بیشتری از پروپوفول به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. در مدل رگرسیون لجستیک رابطه سن و دوز دارو با میوکلونوس مشاهده شد.

نتیجه گیری: یافته‌های مطالعه نشان‌دهنده بروز بالای میوکلونوس در این بیماران نسبت به آمارهای ذکر شده در سایر منابع است. با توجه به این یافته‌ها و مقایسه آن با سایر مطالعات، فرضیه تاثیر نژاد بر میزان دوز مورد نیاز برای رسیدن به سطح مطلوب بی‌هوشی و وقوع میوکلونوس شکل گرفت، در نتیجه لازم است دوز مورد نیاز و لزوم کاربرد داروهای جلوگیری کننده از میوکلونوس طی مطالعاتی چند مرکزی در هر نژاد تعیین گردد.

واژه های کلیدی: پروپوفول، میوکلونوس، بی‌هوشی، نژاد، سن

۱- استادیار بیهوشی، مرکز تحقیقات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

۲- متخصص بیهوشی، بیمارستان امام (ع) بجنورد

۳- استادیار اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات زئونوز، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

* نویسنده مسئول: بجنورد، مرکز تحقیقات زئونوز دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

تلفن: ۰۵۸۴-۲۲۴۶۱۴۴ پست الکترونیک: malavinia2000@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱۰/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱/۱۷

مقدمه

پروپوفول پرکاربردترین داروی القاء وریدی و از خانواده آلکیل فنل ها است که بصورت امولسیون چربی ساخته می‌شود. این دارو برای القاء بی‌هوشی بکار می‌رود و از مشخصات آن دوره بهبودی (recovery) کوتاه و عوارض جانبی کم است [۱]. دوز کار برد آن ۱-۲ mg/kg بوده که در بچه ها اغلب دوز بالاتری لازم است، بطوریکه بالاترین دوز در سنین کمتر از ۲ سال ذکر شده است (mg/kg) [۲/۸]

حرکات تحریکی (Excitatory) به دنبال بی‌هوشی با داروهای اتومیدات، تیوپنتال، متوهگزیتال و پروپوفول در چند مطالعه گزارش شده است [۳،۴]. در این مطالعات حرکات تحریکی شامل میوکلونوس و ترمور در ۸۶/۶٪ بیمارانی که اتومیدات دریافت کرده بودند، دیده شد. هر چند شیوع عارضه میوکلونوس درمورد پروپوفول ۵/۵٪ گزارش شده است، ولی با توجه به آنکه امروزه این دارو پر کاربرد ترین داروی وریدی برای القاء بی‌هوشی است، این موضوع اهمیت ویژه ای پیدا می‌کند. به علاوه این دارو که خود به عنوان یک داروی ضد تشنج شناخته می‌شود، در شرایط خاصی می‌تواند منجر به تشنج و عدم هوشیاری گردد [۵]. حرکات مشابه تشنج هم در طی بی‌هوشی و هم در دوره‌ی بهبودی گزارش شده‌اند [۶]. این علائم می‌توانند در مواردی پایدار باشند و منجر به از کار افتادگی دائم بیمار گردند [۷]. مکانیسم پاتوفیزیولوژیک نورو توکسیته ایجاد شده پس از مصرف پروپوفول هنوز بطور کامل شناخته نشده است، اما به نظر می‌رسد که زمان تغییر سطح هوشیاری از حالت بیداری به بی‌هوشی یا بر عکس یک دوره زمانی حساس در ارتباط با این موضوع باشد [۸]. از بین کلیه بیمارانی که برای اعمال جراحی و یا پروسه‌های تشخیصی تحت آرام بخشی عمیق (deep sedation) یا بی‌هوشی عمومی با پروپوفول قرار می‌گیرند، بچه ها در ریسک بالاتری برای بروز عوارض هستند و تحمل کمتری نسبت به بزرگسالان دارند و به همین دلیل در تجویز دارو باید مورد توجه خاص قرار گیرند [۹]. علاوه بر این برای انجام پروسه‌های تشخیصی و درمانی گاهی بچه‌ها به آرامبخشی عمیق‌تری نسبت به بزرگسالان نیاز دارند. مطالعاتی که اثرات جانبی پروپوفول روی بچه‌ها را بررسی کرده‌اند بسیار محدودند. در مطالعات انجام شده هر چند

که بروز عوارض جانبی به دنبال مصرف پروپوفول در بچه‌ها بطور کلی کم است ولی گزارشاتی از عوارض جانبی جدی که نیاز به مداخله برای نجات جان بیمار را دارد یک مورد در هر ۹۸ تجویز پروپوفول بوده است [۱۰]. این مسئله لزوم مطالعات بیشتر در این خصوص برای شناسایی افراد در معرض خطر را می‌طلبد.

با توجه به آنکه تجربیات بزهشگران حاکی از آن بود که در بیماران ما، بخصوص کودکان بدنال القاء بی‌هوشی با پروپوفول میزان بروز حرکات غیر ارادی به مراتب بیش از آمارهای ارائه شده می‌باشد، برآن شدیم تا بروز میوکلونوس و عوامل مرتبط با آن به دنبال تجویز پروپوفول برای القاء بی‌هوشی را مورد مطالعه قرار دهیم. همچنین در این مطالعه زمان شروع علائم پس از مصرف دارو، سرعت شروع علائم و کمیت حرکات مورد بررسی قرار گرفتند.

روش کار

در این مطالعه جامعه آماری بیمارانی بودند که در بیمارستان امام علی(ع) تحت بی‌هوشی عمومی با القاء پروپوفول قرار گرفتند. با توجه به حجم نمونه محاسبه شده جامعه مورد مطالعه از بین بیمارانی که کاندید بی‌هوشی با این روش بودند به طور پی‌درپی (consecutive) تا رسیدن به تعداد مورد نظر انتخاب شدند. تعداد ۲۰۴ بیمار که از تاریخ اردیبهشت تا آذر ماه سال ۸۹ در بیمارستان امام علی(ع) شهرستان بجنورد تحت القاء بی‌هوشی با پروپوفول قرار گرفته بودند، بعد از تزریق، توسط دو پزشک متخصص بی‌هوشی مورد مشاهده قرار گرفتند و بوجود آمدن حرکات غیر طبیعی در اندام‌ها و یا سر و گردن که توسط هر دو نفر ثبت گردید به عنوان میوکلونوس در نظر گرفته شد. شرایط ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود :

طبقه بندی ASA-PS 1,2 (American society of anesthesiologists classification physical status)، تمام انواع جراحی‌ها به شرط بدون عارضه بودن بی‌هوشی و عدم استفاده از پری مدیکاسیون قبل از عمل. مواردی که پس از القاء دچار افزایش یا کاهش فشار خون بیش از ۳۰٪ نسبت به قبل از تزریق شدند، آریتمی قلبی که نیاز به درمان با دارو داشت، اسپاسم لارنکس یا فک که در تهیه بیمار اختلال ایجاد کرد، مواردی که در حین

شدند به طور معنی داری وزن کمتری نسبت به بقیه داشتند. میانه وزن در افراد تحت مطالعه ۵۵ کیلو گرم بود. ۷۶.۶٪ افراد با وزن زیر میانه دچار میوکلونوس شدند، در حالی که میزان بروز در افراد با وزن بالای میانه ۲۳/۴٪ بود. میانگین دوز کلی داروی بکار رفته در همه بیماران $53/3 \pm 151/2$ میلی گرم و در بیماران دچار میوکلونوس $120/5 \pm 56/1$ میلی گرم بود که بطور معنی داری کمتر از بیماران دیگر برآورد شد ($p\text{-Value} < 0.01$) حداقل دوز بکار رفته در این افراد ۳۰ و حداکثر آن ۲۲۰ میلی گرم بود. بیماران دچار میوکلونوس به طور معنی داری دوز بیشتری از پروپوفول به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند (۴/۰۴ در مقابل ۳/۳۳). در گروه سنی ۰-۸ سال ۵۳ نفر و در گروه سنی بیشتر از ۸ سال تا ۱۶ سال ۳۶ نفر و در گروه سنی بیشتر از ۱۶ سال ۱۱۵ نفر قرار داشتند. در زیر گروههای سنی، متوسط دوز بکار رفته برای دستیابی به BIS=45-50 در گروه زیر ۹ سال ۴.۶ و در گروه ۹ تا ۱۶ سال ۳.۲۵ و در گروه بزرگسالان ۲.۹۳ میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن بود. در گروه اول ۵۸.۵٪ و در گروه دوم ۳۸.۹٪ و در گروه سوم ۱۳.۰٪ بیماران دچار میوکلونوس شدند.

جدول شماره ۲ زمان شروع میوکلونوس پس از تزریق دارو و نیز طول مدت میوکلونوس را نشان می دهد. بیشترین موارد میوکلونوس ۱۰ ثانیه بعد از تزریق شروع شدند. ۳۶.۲٪ از بیماران درجه تکانش یک و ۶۳.۸٪ آنها درجه تکانش دو داشتند. در آنالیز رگرسیون لجستیک تک عاملی و چندگانه اثر عوامل مختلف در بروز میوکلونوس بررسی شد. در مدل چند عاملی احتمال میوکلونوس در مردان بالاتر بود ($1/05-6/03$ ، $1/095$ ، $Odds = 2/52$ Ratio) برای اطمینان از اینکه این رابطه معنی دار به طور مجزا بین زنان و مردان وجود دارد و به تعداد بستگی ندارد، آنالیز به طور مجزا بین زنان و مردان انجام شد و در هر دو آنالیز رابطه سن و دوز با میوکلونوس مشاهده شد. این رابطه در مردان معنی دار بود ولی در زنان رابطه معنی داری مشاهده نشد.

جدول ۳ نسبت شانس ابتلا به میوکلونوس برای عوامل مختلف در مدل یک عاملی و چندگانه در مردان را نشان می دهد. در مدل یک عاملی احتمال بروز میوکلونوس با بالا رفتن دوز کمی کمتر شد و در اوزان پایین تر بروز

بی هوشی نیاز به ترانسفوزیون خون پیدا کردند، بیماران معتاد به مواد مخدر و الکل، افراد چاق، مبتلایان به هیپو و هیپرتیروئیدی، و بیمارانی که هیپوترمی قبل و بعد از القاء داشتند از مطالعه خارج شدند. با توجه به آنکه از قبل از القاء کلیه بیماران تحت مانیتورینگ عمق بی هوشی (Danmeter DK 5000-Odense C- Denmark) قرار گرفتند، دوز لازم پروپوفول به صورت تزریق آهسته و تا حد ایجاد شاخص دو طیفی BIS=(Bispectral index) 45-50 مشخص گردید. کلیه بیماران در طول مدت بی هوشی و بهبودی تحت مانیتورینگ دائم الکترو-کاردیوگرافی و پالس اکسیمتری و دی اکسیدکربن انتهای بازدمی قرار داشتند و هر ۳ دقیقه فشار خون آنها اندازه گیری شد و در صورتیکه حرکات غیر طبیعی اتفاق می افتاد بر اساس درجه تکانش (movement score) ثبت می گردید. درجه تکانش یک مقیاس سه تایی است که در آن صفر نشان دهنده عدم ایجاد هر گونه حرکت غیر طبیعی، یک معادل حرکت غیر طبیعی در یک یا دو اندام و دو به معنی حرکت غیر طبیعی در بیش از دو اندام یا اندام و تنه است.

بروز میوکلونوس بر اساس درصد افراد مبتلا به میوکلونوس نسبت به کل افرادی که تزریق برای آنها انجام شد، بیان گردید. جهت متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. مقایسه متغیرهای کمی در گروه افرادی که میوکلونوس داشتند با سایرین با استفاده از تست تی مستقل انجام شد. برای بررسی ارتباط میوکلونوس با سایر متغیرها از رگرسیون لجستیک استفاده شد. متغیر وابسته در این آنالیز بروز میوکلونوس در نظر گرفته شد. به علاوه داده ها در گروههای سنی مختلف (کودکی صفر تا ۸ و بلوغ < ۸ تا ۱۶ و بزرگسالی < ۱۶) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. کلیه تجزیه و تحلیل ها در نرم افزار SPSS 16 انجام شد.

یافته ها

۶۰ بیمار از ۲۰۴ بیمار مورد مطالعه دچار میوکلونوس شدند که میزان بروز میوکلونوس در القاء بی هوشی ۲۹٪ برآورد شد. جدول شماره ۱ مشخصات بیماران تحت القاء با پروپوفول و بیماران دچار میوکلونوس را نشان می دهد. میانگین وزن درکل بیماران 47.9 ± 22 با حداقل ۱۰ و حداکثر ۹۰ کیلوگرم بود. افرادی که دچار میوکلونوس

کمی بیشتر بود. با توجه به همبستگی بالا بین وزن و دوز قرار داده شد. در این حالت بروز میوکلونوس در وزن های پایین کمی بیشتر بود. (Pearson Correlation=۰/۹۲) در مدل نهایی فقط وزن

جدول ۱: مشخصات بیماران تحت عمل جراحی و افراد مبتلا به میو کلونوس در جمعیت مورد مطالعه

P-value*	افراد تحت مطالعه		
	افراد مبتلا به میو کلونوس (میانگین \pm انحراف معیار).	افراد غیر مبتلا به میو کلونوس (میانگین \pm انحراف معیار).	افراد تحت مطالعه (میانگین \pm انحراف معیار)
<۰/۰۰۱	۱۷/۹ \pm ۱۶/۲	۱۸/۳ \pm ۲۶/۹	۱/۸ \pm ۲۳/۷
<۰/۰۰۱	۵۶/۶ \pm ۱۲۰/۵	۷۹/۰ \pm ۱۶۳/۰	۵۳/۳ \pm ۱۵۱/۲
<۰/۰۰۱	۲۲/۲ \pm ۳۴/۷	۱۹/۵ \pm ۵۳/۳	۲۲/۰ \pm ۴۷/۹

* مقایسه بین افرادی که میوکلونوس داشته اند و کسانی که نداشته اند.

جدول ۲: زمان شروع میوکلونوس از زمان تزریق و طول مدت آن

میانگین \pm انحراف معیار			حداکثر	حداقل
زمان شروع میوکلونوس (ثانیه)	۲۸/۶ \pm ۷/۹	۱۰	۵۰	
طول مدت میوکلونوس	۱۱/۰ \pm ۴/۵	۵	۳۰	

جدول ۳: نسبت شانس و برای بروز میوکلونوس در مورد فاکتور های سن، وزن و دوز دارو

در مدل لجستیک یک عاملی و چند عاملی

نسبت شانس* در مدل یک عاملی		نسبت شانس در مدل چند عاملی	
سن	۰/۹۸ (۰/۹۶-۱/۱۱)	۱/۰۳ (۱/۰۰-۱/۰۵)	
وزن	۰/۹۷ (۰/۹۵-۰/۹۸)	-	
دوز دارو	۰/۹۹ (۰/۹۸-۰/۹۹)	۰/۹۵ (۰/۹۳-۰/۹۷)	

* فاصله اطمینان ۹۵٪ برای نسبت شانس

بحث

از نقاط قوت این مطالعه می توان به تعداد زیاد بیماران مورد مطالعه و همچنین تعیین مقدار دوز مورد نیاز برای رسیدن به سطح مطلوب بی هوشی بر اساس شاخص دو طیفی اشاره کرد که این امر احتمال خطا در تعیین دوز مورد نیاز را به حداقل می رساند. بروز ۲۹ درصدی حرکات غیر طبیعی بدنبال مصرف پروپوفول در مقایسه با ۵٪ که

این مطالعه نشان داد که اولاً بروز میو کلونوس بدنبال القاء بی هوشی با پروپوفول در بیماران مورد مطالعه ما بیشتر از آمارهای ذکر شده است و ثانیاً دوز پروپوفول لازم برای رسیدن به سطح مطلوب بی هوشی (۵۰-۴۵ = BIS) نیز در این بیماران به مراتب بالاتر از مقادیر ذکر شده در سایر منابع است.

سن بعنوان دو عامل در بروز میوکلونوس مطرح می‌باشند هر چند که رابطه قوی در این ارتباط یافت نشد. بر اساس بررسی‌های ما تاکنون مطالعه‌ای جز مطالعه چان و همکاران در مورد ارتباط نژاد با ایجاد حرکات میوکلونیک انجام نشده است. با توجه به این یافته‌ها به نظر می‌رسد آنچه می‌تواند پاسخگوی تفاوت بیماران در مقدار نیاز به دارو و نیز میزان بالای بروز میوکلونوس در مطالعات مختلف باشد، نژاد است.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه فرضیه ای مبنی بر تأثیر نژاد بر میزان دوز مورد نیاز پروپوفل برای رسیدن به سطح مطلوب بی‌هوشی و وقوع میوکلونوس شکل گرفت. بر این اساس لازم است دوز مورد نیاز برای رسیدن به سطح مطلوب بی‌هوشی و لزوم کاربرد داروهای جلوگیری کننده از میوکلونوس طی مطالعاتی چند مرکزی در هر نژاد تعیین گردد.

توسط ردی^۱ و همکاران گزارش شد بسیار بیشتر است [۳]. استارک^۲ و همکاران در مطالعه ای دیگر بروز این حرکات در بیماران خود را ۱۴٪ گزارش کردند [۱۱]. در مطالعه چان^۳ و همکاران که بر روی ۳۰۳ بیمار از نژاد آسیایی هند و اروپایی Caucasian در سال ۱۹۹۶ در کشور انگلستان انجام شد، میزان بروز میوکلونوس در کل بیماران ۲۲ درصد، در نژاد هند و اروپایی ۱۹٪ و در نژاد آسیایی ۲۹٪ بود [۱۲] که مورد اخیر دقیقاً با نتایج این مطالعه که صرفاً بر روی بیماران آسیایی انجام شد، همخوانی دارد.

در این مطالعه بیشترین وقوع حرکات غیر طبیعی در سنین زیر ۹ سال رخ داد که این زیر گروه سنی برای رسیدن به سطح مطلوب بی‌هوشی بیشترین میزان پروپوفل به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن را نیاز داشتند. بعلاوه این یافته‌ها نشان داد که با افزایش دوز، بروز میوکلونوس افزایش یافت و این در حالی بود که با توجه به پایش عمق بی‌هوشی در این بیماران تزریق این مقدار دارو اجتناب ناپذیر بود. هر چند بر اساس دانش پژوهشگر تاکنون مطالعه ای در این زمینه صورت نگرفته، یافته‌ها بر لزوم استفاده از روش‌های پیشگیری از ایجاد میوکلونوس بدنال تزریق پروپوفل به خصوص در بچه‌ها تاکید دارد.

اغلب بیماران دوزی بیشتر از آنچه برای رسیدن به سطح مطلوب بی‌هوشی در منابع و توسط شرکت‌های سازنده دارو و کتب مرجع توصیه می‌شود [۲] دریافت داشتند. با توجه به پایش عمق بی‌هوشی برای تعیین دوز دارو و احتمال کم وقوع اشتباه در محاسبه دوز، امکان دارد که تفاوت میزان بروز در بیماران این مطالعه و آنچه در سایر منابع آمده است به دلیل تفاوت‌های ژنتیکی بیماران رخ داده باشد. فرضیه تفاوت نژادی علاوه بر توجیه نیاز به مقدار بیشتر دارو و در نتیجه احتمال بیشتر بروز میوکلونوس همچنین می‌تواند بعنوان یک فرضیه در علت وقوع بالای میوکلونوس در این بیماران مطرح باشد.

عدم وجود رابطه معنی‌دار بین سن و وزن با میوکلونوس در زنان نشان دهنده عدم وجود توان کافی مطالعه برای یافتن این رابطه می‌باشد. یافته‌ها نشان می‌دهد که دوز و

1 - Reddy

2 - Stark

3 - Chan

References

1. Ghabash M , M Matta, and J Kehhaleh, Depression of excitatory effects of propofol induction by fentanyl, Middle East J Anesthesiol, 1996; 13(4): 419-25.
2. Miller's textbook of anesthesia 2010; Churchill livingstone.
3. Reddy R.V , "et al" , Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol, Anesth Analg, 1993;77(5): 1008-11.
4. Ries C.R., P.J. Scoates and E. Puil, Opisthotonos following propofol: a nonepileptic perspective and treatment strategy, Can J Anaesth, 1994; 41(5 Pt 1): 414-9.
5. Sutherland M.J and P Burt, Propofol and seizures, Anaesth Intensive Care, 1994; 22(6): 733-7.
6. Kerz T and J.P. Jantzen, [A myoclonic seizure during propofol- alfentanil anesthesia] ? Anaesthesist, 1992;41(7):426-30.
7. Islander G and E. Vinge, Severe neuroexcitatory symptoms after anaesthesia--with focus on propofol anaesthesia, Acta Anaesthesiol Scand, 2000; 44(2):144-9.
8. Garg R and M Dehran, Convulsions with propofol: a rare adverse event, J Postgrad Med, 2009; 55(1): 69-71.
9. Cote C.J., "et al", Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation, Pediatrics, 2000; 106(4): 633-44.
10. Cravero J.P , "et al", The incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia with propofol for procedures outside the operating room: a report from the Pediatric Sedation Research Consortium, Anesth Analg, 2009; 108(3): 795-804.
11. Stark R , " et al", A review of the safety and tolerance of propofol, Postgraduate Medical Journal, 1985; 61(suppl.3): 152-6.
12. Chan A , " et al", Spontaneous movement after injection of propofol. Anaesthesia, 1996; 51(7): 663-6.