

## اهمیت شناخت پورفیری درهوشبری و نقش باریتوراتها

مجله نظام پزشکی

سال هفتم، شماره ۴، صفحه ۲۵۹، ۱۳۵۹

\* دکتر محمود کنگری

۳- پورفیری جلدی تأخیری ( P. Cutanea Tarda ) : ارثی نیست و بعدها ظاهر میشود. از مشخصات آن حساسیت به پور، ترشح پورفیرین در ادرار و تمایل به سفت شدن پوست (اسکلرودرمی) است، تفاوت با نوع مادرزادی در آن است که فاقد فلجهای عمدۀ میباشد. گاهی حملات قولنجی دوره‌ای بروز میکند. در این مورد تفاوت با نوع حاد متناوب در نداشتن اختلال‌های شدید عصبی است.

در اینجاهم باریتوراتها فاقد اثر سوه میباشند. وقتی حمله پوستی در کار باشد پورفویلینوژن در ادرار دیده نمیشود.

۳- پورفیری واریگاتا ( P. Variegata ) : یا پورفیری ارثی آفریقای جنوی که شکل مختلط بیماری است. بیماری ارثی است و ضایعات پوستی و نشانه‌های شکمی و عصبی توأم وجود دارد. این نوع در آفریقای جنوی وایالت بالتیک فراوان دیده میشود. در آمریکا ۵٪ کل موارد پورفیری را تشکیل میدهد.

پورفویلینوژن فقط در مرحله حاد بیماری در ادرار دیده میشود. مصرف باریتوراتها زمینه پیدایش نشانه‌های عصبی آنرا فراهم می‌سازد (۶).

۴- پورفیری حاد متناوب : بیماری متناوباً ظاهر میشود و در بیماران مبتلا، سنتزرنگ دانه پورفیرین بطور دائم مختل میگردد. عموماً پورفویلینوژن با ادرار دفع میشود. تفاوت این بیماری با انواع دیگر آن، عدم حساسیت نسبت به نور خورشید و وجود پورفویلینوژن در ادرار است.

این بیماری برخلاف نظرات پیشین نادر نیست، منتهی در مناطق

پورفیری نوعی اختلال ارثی در متابولیسم پورفیرین است که با دفع پورفیرین از ادرار و عالم پوستی، عصبی و گوارشی مشخص میگردد (۳). بدن انسان پورفیرین را از گلیسین و سوکسینیل- کوآنزیم A میسازد اشکال مختلف این بیماری واکنش‌و خیمی با باریتوراتها نشان میدهد. تجویز این داروها در بیماران مستعد گاهی عاقب و خیمی بیمارمی‌آورد (۸). لذا لازم است که به تفصیل درباره آن بحث شود.

مطالعات گلدبرگ ( در سال ۱۹۵۹ ) نشان میدهد که فقط باریتوراتها که ریشه آلیل دارند، پورفیرین ادرار را بالا میبرند. خطر باریتوراتها وریدی در آنست که گاهی سبب تسریع ظهور حمله حاد پورفیری میگردد و اگر در هنگام حمله مصرف شوند سبب وخیم تر شدن آن شده، فلچ کامل بوجود می‌آورند (۱۰).

اشکال بالینی پورفیری

۱- پورفیری مادرزادی : نام دیگر آن پورفیری اریتروپوئیتیک است. نقص اصلی این نوع بسیار نادر در همان مرحله اوایل تکامل جنین پیدا میشود.

این بیماری پیشتر در مردان شایع بوده وجه تمايزش در آنست که پورفیرین نسوج و استخوانها بیش از حد عادی میباشد. در نتیجه بدن نسبت به نورخورشید حساسیت شدیدی یافته و اسکار و انواع فلجهای بروز میکند. در این نوع نشانه‌های شکمی با اختلالات عصبی وجود ندارد. پورفویلینوژن در ادرار رسافت نمیشود و باریتوراتها بر سر آن اثری ندارند.

\* مرکز پزشکی رازی - دانشگاه تهران.

دردهای عصبی، مناطق حساس بدرد، اختلال حسی، فلچ شل پاها و یا دستها و پاها توأمًا دیده شود.

در حال حاضر پایه تشخیص مبتنی بر بالابودن سطح پورفیلینوژن در ادرار است که به روش کروماتوگرافی اندازه‌گیری می‌شود. هر چند که تعیین پورفیلینوژن بوسیله اواتسون - شوارتز بر روش تغییر دادن واکنش (R-A کسیون) ارلیش آلدید فقط مخصوص پورفیری حاد متناوب است. ولی موارد واکنش‌های کاذب زیادی نیز گزارش شده است. انداه‌گیری مستقیم پورفیلینوژن در ادرار بوسیله روش کروماتوگرافی راه صحیح تشخیص می‌باشد (اسیدلتا آمینو لوولینیک در ادرار زیاد دیده می‌شود). کم شدن سدیم خون همراه با کم شدن حجم خون، معمولی ترین اختلال الکتروولیتی این بیماری است که علت آنرا ترشح فامناسب A. D. H. میدانند. نقصان پتاسیم و منزیم خون نیز در این بیماری دیده می‌شود. افزایش ید و ابسته به پروتئین، آهن، کلسیترول و لیپوپروتئین خون نیز گزارش شده است.

عوامل عمده‌ای که بعنوان عوامل مستعد کننده در پورفیری حاد متناوب شناخته شده عبارتند از: بعضی عفونتها و داروها مانند: استرتوئیدها، باریتوراتها، سولفونامیدها، گریزوفولوین، مپروپامات، ایزوپروپیل مپروپامات، دیفنیل هیدراز-وئین، گلوتیمید، متیبریلون، ایمیپرازین، ترکیبات ارگو، پرازولون، سوکسی نیمید، سدورمید، دی فنازول، تولبوتامید، متیل دوبا، آنتی پیرین، کلروپروپامید، استروژن، پنتاژوسین و احتمالاً کلرودیازپوکمید و قرص ضد حاملگی زینه را مستعد برای حمله بیماری مینمایند.

گلدبرگ گزارش داده است که در سه ماهه اول حاملگی نیز تمايل بحمله حاد پورفیری افزایش می‌یابد. ترکیبات باریتوراتها بیشتر از دیگر داروها باعث شروع حمله می‌شود. اغلب این داروها یک وجه مشترک دارند و آن اینستکه در حیوانات تجزیه بین باعث تحریک ساختن اسید دلتا لوولینیک کبدی (A.L.A) می‌شوند. این آنزیم ساختن هم (Haem) و پورفیرین را محدود می‌سازد و در تمام انواع پورفیری‌های کبدی افزایش می‌یابد. بنا بر این این داروها سبب نقص متابولیکی می‌گردند که این خود یکی از علل مهم بیماری است.

حمله حاد: این نوع بیماری در اثر تجویز باریتورانها ظاهر می‌گردد. سریع‌ترین آن با ازیز و بقفن می‌لین عصبی مشخص می‌شود. نمونه کلاسیک آن با درد شکم، تظاهرات عصبی، (ضعف عضلانی و فلچ)، تظاهرات روانی و ادرار قرمزرنگ ظاهر می‌گردد. شروع حمله حاد غالباً تدریجی است مگر آنکه باریتوراتها سیر حمله را تسریع کنند. نشانه‌های فوق کمک چندانی به تشخیص اولیه بیماری

جهنم‌افایی ویژه‌ای (کشورهای اسکاندیناوی و آفریقای جنوبی) شایع تر است (۱۱ و ۱۰۰). گلدبرگ و همکارانش ثابت کردند که ضایعات اصلی بیماری شامل از بین رفقن می‌لین بطرور پر اکنده در اعصاب خود کار است که باعث دردهای شکم و دل بهم خوردگی می‌شود. گرفتار شدن اعصاب مجر که وحشی محیطی سبب بی‌حسی و فلچ می‌شود. ابتلاء اعصاب مجر که نخاعی و مغز می‌انجامد می‌شود. در مخچه کانون از بین رفقن می‌لین ماده سفید با اندکی پلاسیدگی سلولهای پورکنتر مشاهده می‌شود. مناطق انهدام می‌لین در مخ که بویژه در اطراف عروق خونی مقمر کر است بیشتر در لوب آهیانه‌ای و گاهی لوب گیجگاهی و پشت سری دیده می‌شوند.

بخاطر وجود همین ضایعات است که در ۰-۶% موارد علائم روانی نیز خودنمایی می‌کند. معمولاً پورفیلینوژن یا پورفیرین در اطراف مناطق دژنره افزایش می‌یابد.

نتیجه آنکه احتمالاً خراب شدن می‌لین اعصاب ارتباط مستقیمی با این مواد ندارد.

ریس و همکارانش معتقدند که علائم فوق در اثر بلوکاژ روحی و من و یا دیگر کاتیونهای چندین سیستم فلزی - آنزیمی پدید می‌آید. این بلوکاژ قسمتهای خاصی از دفاع طبیعی بدن را فرسوده کرده و در نتیجه پورفیرین‌هارا که برای این دفاع لازم هستند، تخلیه مینماید. با تخلیه پورفیرین‌ها متابولیسم پورفیرین سست شده و نگهداری می‌لین و سیستم سیتوکروم که رابطه مقابله با ذخیره پورفیرین دارد، مختل می‌گردد (شاید کبد محل قرکیب پورفیرین های تجزیه شده باشد). در طی مراحل حاد بیماری، کبد مبتلا به نکروز من کر لوبولی می‌شود. با وجود این نارسائی کبدی شایع نیست.

پورفیری حاد متناوب باشکال گوناگون دیده می‌شود:

- الف - شکل مخفی: بی علامت است.

**ب - شکل شکمی:** فقط علامت شکمی دارد. (دستگاه عصبی گرفتار نشده است).

**پ - شکل عصبی:** فقط نشانه‌های عصبی دیده می‌شود.

**ت - شکل مختلط:** علائم شکمی و عصبی توأمًا دیده می‌شود.

**ث - شکل اغمائی:**

معمولاً پورفیری حاد متناوب با یک شکم درد خفیف یا شدید تظاهر می‌کند. گاهی علائم دیگری مثل بیوست، درد انتهایا، تغییرات روانی و ادرار تیره رنگ دیده می‌شود.

تغییرات عصبی بصور گوناگون ظاهر می‌شوند. ممکن است اعصاب محیطی، سیستم عصبی نباتی و تنفس مغز را گرفتار کند، در نتیجه

در محلول آبی اولیه باقی میماند. بدین ترتیب این دوماً دهاری میگذرد. تشخیص داده میشوند و این آزمون برای تشخیص پورفیریهای واریگاتای نهفته قابل استفاده نیست(۹).

Eales (در سال ۱۹۶۸) دونوع پورفیری نادرتر، یکی پورفیری عالمی و دیگری کوپرپورفیری ارثی را جزو پورفیریهای عالمی قرارداده که تحت تأثیر داروها قرار میگیرند(۹). پورفیری عالمی پیشتر در جنوب آفریقا بویژه در میان جمعیت غیر سفید شایع است و عمولاً در مواد مصرف زیاد الکل و آلوود گهای قارچی ظاهر میشود. عالمی بالینی کوپرپورفیری تا حدی مشابه پورفیری حاد متناوب است. این بیماران نیز به باریتوراتها حساس بوده ولی در ادارشان پورفویلینوژن دیده نمیشود. معهدها در ادارشان کوپروفیرین III بمقادیر غیرعادی پیدا میشود.

#### خلاصه و نتیجه :

با توجه به طالب فوق، یهوشی دهنده در هر مرحله از بیماری پورفیری میتواند در گیر باشد. با توجه بسابقه فلنج در عده کمی از یهوشیها تشخیص تاحدودی مشخص میگردد. ضایعات پوستی روی دستها جای زخم ناشی از طاولهای پوستی ممکن است نشانه ای از بیماری باشد.

توجه بسابقه بیمار خیلی مهم است. ممکن است افرادی از خانواده در تعقیب یهوشی فلنج شده و فوت شده باشند. گواینکه امکان دارد بعلت پورفیری نباشد ولی حداقل میتواند راهنمای خوبی باشد. سابقه دفع ادرار قرمز رنگ نکته مثبتی برای تشخیص خواهد بود. شناخت پورفیری به عنوان ایجاد کننده سندرهای حاد شکم محتاج به عمل جراحی، گاهی مشکل است و ممکن است سابقه پورفیری وجود داشته باشد. ولی برای تشخیص ناراحتی، عمل جراحی شکم (لاپاراتومی) بعمل آید. در اعمال انتخابی احتمالاً تیوپنتون ایجاد حمله حاد پورفیری و فلنج میگردد(۹/۸۶). در اعمال جراحی فوری اگر حمله حاد بیماری شروع شده باشد چه تیوپنتون مصرف شود یا نشود احتمال ایجاد فلنج خیلی زیاد است. ناراحتیهای حاد شکم محتاج به عمل جراحی که تشخیص آن معلوم نشده است امکان دارد بعلت حمله حاد پورفیری باشد.

در حال حاضر روش درمانی موافق آمیزی برای خاتمه دادن به این حملهها وجود ندارد. باوجود این پیشگیری خیلی مهم است. شروع یهوشی بطريق استنشاقی سالم ترین روش در این بیماران است (بنظر میرسد هوش برهاي استنشاقی و یهش کنندهها اثر زیان آوری روی این بیماری نداشته باشند)(۱۱).

Dean پیشنهاد کرده که اگر بخواهند در این بیماران شروع یهوشی از راهور یدی انجام گیرد میتوان پر پانیدیدرا بی خطر تسریع حمله

نمیگردد. بیمار جزا حساس افسردگی و تغییرات مبهم روانی ناراحتی دیگری ندارد. گاهی علائم قابل روئیتی در بیمار وجود ندارد. بیخوابی علامت شایعی است و اغلب همین عارضه سبب تجویز باریتوراتها میشود.

دردهای شکم غالباً قولنجی است ولی دوره های درد دائم چند ساعته یا چند روزه هم دیده میشود. درد شکم جای ثابتی ندارد ولی غالباً در حفره خاصره ای راست یا بالای شکم (اپیگاستر) ظاهر میگردد. درد گاهی عمیق بوده وایجاد ناراحتی میگردد. شکم بیماران در معاینه در دندها و حساس است ولی حساسیت نسبت بشدت درد کمتر است. جدار شکم سفت نیست. گاهی قبل و یا بعد از شروع درد استقراغ پیدا میشود. بیوست شدید وجود دارد. مدفعه فشرده و سخت میباشد. بسیاری از بیماران بطور ناجا مورد عمل جراحی تجسسی شکم (لاپاراتومی) قرار میگیرند. توأم شدن عمل جراحی و تجویز داروی تیوپنتون یادیگر باریتوراتها سبب تشدید این مرحله حاد میگردد(۹).

در پورفیری حاد اور پورفیرین ها در ادرار دیده میشوند. این مواد در دیدگر حالات نیز بمقادیر زیاد در ادارار ظاهر میگردد و ممکن است در حین حمله بیماری در ادارار یافت نشود. اما پورفویلینوژن در موقع تشدید علائم حاد همیشه در ادارار پیدامیشود. گاهی طی دوره های نهفته بیماری ترشح آن متناوب است. لازم است ادرار چندین بار آزمایش شود تا نتیجه مثبت بدست آید. ادراری که پورفویلینوژن دارد موقع ادرار کردن فاقد رنگ است ولی اگر چند ساعت مقابل نور خورشید بماند تیره میشود. وقتی تسمیلات آزمایش گاهی در دسترس نیست، این آزمایش ساده قابل استفاده است. روش دیگر آنستکه کمی ادرار را بمدت ۱۰ دقیقه در ظرف محتوی آب گرم ریخته سپس با نمونه گرم نشده مقایسه گردد. این آزمون ساده وجود مشتقات پورفویلینوژن را نشان میدهد ولی خود پورفویلینوژن دیده نمیشود. گاهی بعد از ترانسفوزیون این آزمون بطرور کاذب مثبت میگردد. در آزمایش گاه از آزمون که بوسیله شوارتز و واتسون ارائه شده استفاده میشود.

۲ سانتیمتر مکعب از رآثین آلدید ارلیش را با ۲ سانتیمتر مکعب ادرار مخلوط کرده، ۲ دقیقه بعد آنرا با مخلوط ۲ سانتیمتر مکعب ادرار و ۲ سانتیمتر مکعب اسید کلریدریک ۶٪ مقایسه میگردد (این مقایسه برای اطمینان از دخالت مواد ویژه غذائی جذب شده ای است که ممکن است در نتیجه آزمایش ایجاد اختلال کند). در صورت وجود پورفویلینوژن یا اوروپولینوژن در ادرار در مدت ۲ تا ۳ دقیقه رنگ قرمز ظاهر میگردد. اگر ۴ سانتیمتر مکعب امیل الک اضافه شود، اوروپولینوژن در الک حل میشود ولی پورفویلینوژن

را در کارتی که به بیمار ارائه میدهند بنویسند و وجود چنین بیماری را به تمام افراد خانواده تذکر دهند که در صورت احتیاج به بیهوشی و عمل جراحی به متخصص بیهوشی یادآوری نمایند. بدین ترتیب به میزان زیادی از عواقب وخیم بیماری جلوگیری بعمل می‌آید. نقش بیهوشی دهنده فقط شناخت پورفیری و عدم تزریق بار بیتورات نیست بلکه باید در درمان نارسائی تنفسی در حملات حاد نیز تبعصر کامل داشته باشد.

حاد پورفیری بکار برد. در مورد گازهای خون شریانی، تعادل مایعات والکترولیتها باید کاملاً دقت کرد تا بتوان نارسائی تنفسی و یا دیگر عوارض را بر طرف نمود. بنابراین بیهوشی در این بیماران مخاطره‌انگیز می‌باشد. عواقب خطرباك مصرف تیوپنتون در اعمال جراحی انتخابی در بیمارانی که پورفیریای آنها شناخته شده باید مورد توجه جراح و بیهوشی دهنده قرار گیرد و به بیمار خاطر نشان ساخت که در موارد احتیاج به بیهوشی این نکته را به متخصص بیهوشی یادآوری نماید، یا وجود بیماری پورفیری

## REFERENCES :

- 1- Dean, G.: Routine testing for porphyria Variegata. South. Afr. Med. J. 34: 745, 1960.
- 2- Dean, G.: A report on Propanidid, an intravenous anaesthetic, in Porphyria Variegata. South. Afr. Med. J. 43: 227, 1969.
- 3- Dean, G.: The inheritance of porphyria, Br. Med. J. 2: 89 - 94, 1955.
- 4- Dean, G.: Porphyria, Br. Med. J. 2: 1291, 1953.
- 5- Dundee, J. W.: Survey of cases reported. Br. Med. J. 2: 112, 1955.
- 6- Dundee, J. W.: Barbiturates narcosis in porphyria Variegata. Anaesthesia, 10: 55, 1955.
- 7- Eales, L: Porphyria and thiopentone, Anaesthesiology, 27: 703, 1967.
- 8- Eales, L: Drugs and porphyria: Acute porphyria, South. Afr. Med. J. 41: 566, 1967.
- 9- Eales, L.: Clinical aspects of importance in the porphyrias. Br. J. Clin. Prac. 22: 505, 1968.
- 10- Goldberg, A.: Acute intermitent porphyria. J. Med. 28: 183, 1959.
- 11- Dundee, J.W.: Gordon, M.: Intravenous anaesthesia, pp. 109-137, (Churchill Livingstone London). 1974.
- 12- Leading, A.: The pill and porphyria, Br. Med. J. 3: 603, 1972.
- 13- Ward, R. J: Porphyria and its relation to anesthesia, Anaesthesiology, 26: 212, 1965.