# اهمیت شناخت پورفیری درهوشبری و نقش باربیتوراتها

مجله نظام پزشکی
سال هفتم ، شماره ۴ ، صفحه ۲۵۹ ، ۱۳۵۹

دکتر محمود کنگری *

پورفیری نوعی اختلال ارثی در متابولیسم پورفیرین است که با دفع پورفیرین از ادرار وعلائم پوستی ، عصبی و گوارشی مشخص میگردد(۳). بدن انسان پورفیرین را از گلیسین و سوکسینیل‌کوآنزیم A میسازد اشکال مختلف این بیماری واکنش‌وخیمی با باربیتوراتها نشان میدهد. تجویز این داروها در بیماران مستعد گاهی عواقب وخیمی ببارمیآورد(۸). لذا لازم است که به تفصیل درباره آن بحث شود .

مطالعات گلدبرگ ( در سال ۱۹۵۹ ) نشان میدهد که فقط باربیتوراتهائی که ریشهٔ آلیل دارند ، پورفیرین ادرار را بالا میبرند . خطر باربیتوراتهای وریدی در آنست که گاهی سبب تسریع ظهور حمله حاد پورفیری میگردند واگر درهنگام حمله مصرف شوند سبب وخیم‌تر شدن‌آن شده ، فلج کامل بوجود می‌آورند(۱۰).

**اشکال بالینی پورفیری**

**۱- پورفیری مادرزادی :** نام دیگر آن‌پورفیری‌اریتروپوئیتیك است . نقص اصلی این نوع بسیار نادر در همان مراحل اولیه تکامل جنین پیدا میشود .

این بیماری بیشتر درمردان شایع بوده وجه تمایزش درآنستکه پورفیرین نسوج و استخوانها بیش‌ازحد عادی میباشد . درنتیجه بدن نسبت به نورخورشید حساسیت شدیدی یافته واسکار وانواع فلجها بروز میکند . دراین نوع نشانه‌های شکمی یا اختلالات عصبی وجود ندارد . پورفوبیلینوژن در ادرار یافت نمیشود و باربیتوراتها برسیرآن اثری ندارند.

**۲- پورفیری جلدی تأخیری** ( P. Cutanea Tarda ) : ارثی‌نیست وبعدها ظاهرمیشود . از مشخصات‌آن حساسیت بنور، ترشح پورفیرین در ادرار و تمایل به سفت شدن پوست (اسکلرودرمی ) است ، تفاوتش بانوع مادرزادی درآن است که فاقد فلجهای عمده میباشد . گاهی حملات قولنجی دوره‌ای بروز میکند. دراین‌موردتفاوتش‌بانوع‌حادمتناوب‌درنداشتن‌اختلال‌های شدید عصبی است .

دراینجاهم باربیتوراتها فاقد اثرسوء میباشند . وقتی حمله‌پوستی درکار باشد پورفوبیلینوژن در ادرار دیده نمیشود .

**۳ - پورفیری واریگاتا** ( P. Variegata ) : یا پورفیری ارثی‌آفریقای جنوبی که شکل‌مختلط بیماری است . بیماری‌ارثی است وضایعات پوستی ونشانه‌های شکمی‌وعصبی‌توأماً وجوددارد. این نوع درآفریقای جنوبی وایالت بالتیك فراوان دیده‌میشود. درآمریکا ۵٪ کل موارد پورفیری را تشکیل میدهد .

پورفوبیلینوژن فقط درمرحله حاد بیماری در ادرار دیده‌میشود . مصرف باربیتوراتها زمینهٔ پیدایش نشانه‌های عصبی آنرا فراهم می‌سازد(۶).

**۴ - پورفیری حاد متناوب :** بیماری متناوباً ظاهرمیشود ودر بیماران مبتلا، سنتزرنگ دانه پورفیرین‌بطور دائم‌مختل‌میگردد. معمولا پورفوبیلینوژن با ادرار دفع میشود . تفاوت این بیماری با انواع دیگرآن ، عدم حساسیت نسبت به‌نور خورشید و وجود پورفوبیلینوژن در ادرار است .

این بیماری برخلاف نظرات پیشین نادر نیست، منتهی درمناطق

* مرکز پزشکی رازی ـ دانشگاه تهران .

جغرافیائی ویژه‌ای (کشورهای اسکاندیناوی وآفریقای جنوبی) شایع‌تراست (۱۱ و۱۰). گلدبرگ و همکارانش ثابت کردند که ضایعات اصلی بیماری شامل از بین رفتن میلین بطور پراکنده در اعصاب خود کار است که باعث دردهای شکم و دل بهم خوردگی میشود. گرفتار شدن اعصاب محرکه وحسی‌محیطی سبب بی‌حسی وفلج میشود . ابتلاء اعصاب محرکه نخاعی و مغز میانی بفراوانی دیده میشود . درمخچه‌کانون ازبین رفتن میلین مادهٔ سفید باانذکی پلاسیدگی سلولهای پورکنژ مشاهده میشود. مناطق انهدام میلین در مخ که بویژه در اطراف عروق خونی متمرکز است بیشتر در لوب‌آهیانه‌ای وگاهی لوب‌گیجگاهی و پشت سری دیده میشوند .

بخاطر وجود همین ضایعات است که در ۶۰٪ موارد علائم روانی نیز خودنمائی میکند .

معمولا پورفوبیلینوژن یا پورفیرین در اطراف مناطق دژنره افزایش می‌یابد.

نتیجه‌آنکه احتمالا خراب شدن میلین اعصاب ارتباط مستقیمی با این مواد ندارد.

ریس وهمکارانش معتقدندکه علائم فوق دراثر بلوکاژ روی و مس ویا دیگرکاتیونهای چندین سیستم فلزی ـ آنزیمی پدید میآید . این بلوکاژ قسمتهای خاصی ازدفاع طبیعی بدن را فرسوده کرده و درنتیجه پورفیرین‌هارا که برای این دفاع لازم هستند، تخلیه مینماید . با تخلیه پورفیرین‌ها متابولیسم پورفیرین سست شده ونگهداری میلین وسیستم سیتوکروم که رابطهٔ متقابل باذخیره پورفیرین‌دارد، مختل میگردد (شایدکبد محل‌ترکیب پورفیرین های تجزیه شده باشد) . درطی‌مراحل حاد بیماری، کبد مبتلا به نکروز مرکز لوبولی میشود. باوجود این نارسائی کبدی شایع نیست.

پورفیری حاد متناوب باشکال گوناگون دیده میشود :

الف ـ شکل مخفی: بی علامت است .

ب ـ شکل‌شکمی: فقط علامت شکمی‌دارد. (دستگاه عصبی گرفتار نشده است).

پ ـ شکل عصبی: فقط نشانه‌های عصبی دیده میشود.

ت ـ شکل مختلط : علائم شکمی و عصبی توأماً دیده میشود.

ث ـ شکل اغمائی.

معمولا پورفیری حاد متناوب با یك شکم درد خفیف یا شدید تظاهرمیکند . گاهی علائم دیگری مثل یبوست ، درد انتهاها ، تغییرات روانی و ادرار تیره‌رنگ دیده میشود.

تغییرات عصبی بصورگوناگون ظاهرمیشوند. ممکن است اعصاب محیطی، سیستم عصبی نباتی وتنهٔ مغز را گرفتار کند ، درنتیجه دردهای عصبی، مناطق حساس بدرد ، اختلال حسی، فلج شل پاها ویا دستها وپاها توأماً دیده شوند .

درحال حاضرپایهٔ تشخیص‌مبتنی بر بالابودن سطح پورفوبیلینوژن در ادرار است که به‌روش کروماتوگرافی اندازه‌گیری میشود . هرچند که تعیین پورفوبیلینوژن بوسیلهٔ واتسون ـ شوارتز بروش تغییر دادن واکنش (رآکسیون) ارلیش آلدئید فقط مخصوص پورفیری‌حاد متناوب است. ولی‌موارد واکنش‌های‌کاذب زیادی‌نیز گزارش‌شده‌است.انداه گیری مستقیم‌پورفوبیلینوژن درادراربوسیلهٔ روش کروماتوگرافی راه صحیح تشخیص میباشد ( اسیددلتاآمینو لوولینیك در ادرار زیاد دیده میشود). کم شدن سدیم خون‌همراه باکم شدن حجم خون ، معمولی ترین اختلال الکترولیتی این بیماری است که علت آنرا ترشح نامناسب A. D. H. میدانند . نقصان پتاسیم و منیزیم خون نیز در این بیماری دیده میشود . افزایش ید وابسته به پروتئین ، آهن ، کلسترول و لیپوپروتئین خون نیز گزارش شده است.

عوامل عمده‌ای که بعنوان عوامل مستعدکننده درپورفیری حاد متناوب شناخته شده عبارتند از: بعضی عفونتها و داروها مانند: استروئیدها ، باربیتوراتها ، سولفونامیدها ، گریزوفولوین ، میپروبامات ، ایزوپروپیل میپروبامات ، دی فنیل هیدانتوئین ، گلوتیمید، متی‌پریلون، ایمی‌پرامین، ترکیبات ارگو، پرازولون، سوکسی‌نیمید ، سدورمید ، دی فنازول ، تولبوتامید ، متیل‌دوپا ، آنتی پیرین ، کلروپروپامید ، استروژن ، پنتازوسین واحتمالا کلرودیازپوکسید وقرص ضد حاملگی‌زمینه را مستعد برای‌حمله بیماری مینمایند.

گلدبرگ گزارش داده است که در سه ماهه اول حاملگی نیز تمایل‌بحمله حاد پورفیری افزایش‌می‌یابد. ترکیبات باربیتوراتها بیشتر ازدیگرداروها باعث شروع‌حمله میشود. اغلب این داروها یك وجه مشترك دارند و آن اینستکه در حیوانات تجربی باعث تحریك ساختن اسید دلتالوولینیك کبدی (A.L.A) میشوند . این آنزیم‌ساختن‌هم (Haem) وپورفیرین را محدود میسازد ودر تمام‌انواع‌پورفیری‌های کبدی‌افزایش‌می‌یابد. بنابراین‌این‌داروها سبب نقص متابولیکی‌میگردندکه این‌خود یکی‌ازعلل مهم‌بیماری است.

**حملهٔ حاد**: این‌نوع بیماری در اثرتجویز باربیتوراتها ظاهر میگردد . سیرعمومی‌آن با ازبین رفتن میلین عصبی‌مشخص‌میشود . نمونهٔ کلاسیك‌آن با درد شکم ، تظاهرات عصبی ، (ضعف عضلانی وفلج)، تظاهرات روانی وادرار قرمزرنگ ظاهرمیگردد.شروع حملهٔ حاد غالباً تدریجی‌است مگرآنکه باربیتوراتها سیرحمله را تسریع کنند. نشانه‌های فوق‌کمك چندانی به‌تشخیص اولیه بیماری

نمیکند . بیمارجز احساس افسردگی و تغییرات مبهم روانی ناراحتی دیگری ندارد . گاهی علائم قابل رؤیتی در بیمار وجود ندارد . بیخوابی علامت شایعی است واغلب همین عارضه سبب تجویز بار- بیتوراتها میشود .

دردهای شکم غالباً قولنجی است ولی دوره‌های درد دائم چند ساعته یا چند روزه هم دیده میشود . درد شکم جای ثابتی ندارد ولی غالباً در حفرهٔ خاصره‌ای راست یا بالای شکم ( اپیگاستر ) ظاهر میگردد . دردگاهی عمیق بوده وایجاد ناراحتی میکند .شکم بیماران درمعاینه دردناك وحساس است ولی حساسیت نسبت بشدت درد کمتر است . جدارشکم سفت نیست. گاهی قبل ویا بعد ازشروع درد استفراغ پیدا میشود . یبوست شدید وجود دارد . مدفوع فشرده وسخت میباشد. بسیاری از بیماران بطور نابجا مورد عمل جراحی تجسسی شکم (لاپاراتومی) قرارمیگیرند. توأم شدن عمل جراحی وتجویزداروی تیوپنتون یادیگر باربیتوراتها سبب تشدید این مرحلهٔ حاد میگردند (۹).

در پورفیری حاد اوروپورفیرین‌ها در ادرار دیده میشوند . این مواد دردیگر حالات نیز بمقادیر زیاد درادرار ظاهر میگردند و ممکن‌است درحین‌حمله بیماری درادرار یافت نشوند. اما پورفو- بیلینوژن درمواقع تشدید علائم حاد همیشه درادرار پیدامیشود . گاهی طی دوره‌های نهفته بیماری. ترشح آن متناوب است . لازم است ادرار چندین بار آزمایش شود تا نتیجه مثبت بدست آید . ادراری که پورفوبیلینوژن دارد مواقع ادرار کردن فاقد رنگ است ولی اگرچند ساعت مقابل نور خورشید بماند تیره میشود. وقتی تسهیلات آزمایشگاهی در دسترس نیست ، این آزمایش ساده قابل استفاده است. روش دیگر آنستکه کمی ادرار را بمدت ۱۰ دقیقه درظرف محتوی آبگرم ریخته سپس با نمونه گرم نشده مقایسه گردد . این آزمون ساده وجود مشتقات پورفوبیلینوژن را نشان میدهد ولی خود پورفوبیلینوژن دیده نمیشود . گاهی بعد از ترانسفوزیون این آزمون بطورکاذب مثبت میگردد.

درآزمایشگاه‌ازآزمونی که بوسیلهٔ شوارتز وواتسون ارائه شده، استفاده میشود.

۲ سانتیمترمکعب از رآژین آلدئید ارلیش‌را با ۲ سانتیمترمکعب ادرار مخلوط کرده، ۲دقیقه بعدآنرا بامخلوط ۲سانتیمترمکعب ادرار و۲سانتیمترمکعب اسید کلرئیدریك ۶٪ مقایسه میکنند(این مقایسه برای اطمینان ازدخالت مواد ویژه غذائی جذب شده‌ای است که ممکن‌است درنتیجه‌آزمایش‌ایجاد اختلال کند). درصورت وجود پورفوبیلینوژن یا اوروبیلینوژن در ادرار در مدت ۲تا۳ دقیقه رنگ قرمزظاهرمیگردد. اگر ۴ سانتیمترمکعب آمیل الکل اضافه شود ، اوروبیلینوژن درالکل‌حل میشود ولی‌پورفوبیلینوژن درمحلول آبی‌اولیه باقی‌میماند. بدین‌ترتیب این‌دوماده‌ازیکدیگر تشخیص داده میشوند و این آزمون برای تشخیص پورفیریهای واریگاتای نهفته قابل استفاده نیست(۹).

Eales (درسال ۱۹۶۸) دونوع پورفیری نادرتر، یکی پورفیری علامتی و دیگری کوپروپورفیری ارثی را جزو پورفیریهائی قرارداده که تحت‌تأثیرداروها قرارمیگیرند(۹). پورفیری علامتی بیشتر درجنوب‌آفریقا بویژه در میان جمعیت غیرسفید شایع است ومعمولا در موارد مصرف زیاد الکل وآلودگیهای قارچی ظاهر میشود . علائم بالینی کوپروپورفیری تاحدی مشابه پورفیری حاد متناوب است. این بیماران نیز به باربیتوراتها حساس بوده ولی در ادرارشان پورفوبیلینوژن دیده نمیشود. معهذا در ادرارشان کوپروفیرین III بمقادیر غیرعادی پیدا میشود.

**خلاصه و نتیجه :**

باتوجه به‌مطالب‌فوق، بیهوشی‌دهنده‌درهرمرحله‌از بیماری پورفیری میتواند درگیر باشد. باتوجه بسابقهٔ فلج درعده کمی از بیهوشیها تشخیص تاحدودی مشخص میگردد. ضایعات پوستی روی دست‌ها جای زخم ناشی ازطاول‌های پوستی ممکن‌است نشانه‌ای‌از بیماری باشد .

توجه بسابقهٔ بیمارخیلی مهم است. ممکن‌است افرادی ازخانواده در تعقیب بیهوشی فلج شده و فوت شده باشند . گواینکه امکان دارد بعلت پورفیری نباشد ولی حداقل میتواند راهنمای خوبی باشد . سابقهٔ دفع ادرار قرمز رنگ نکتهٔ مثبتی‌برای تشخیص خواهد بود . شناخت پورفیری به عنوان ایجاد کننده سندرمهای حاد شکم محتاج به عمل‌جراحی، گاهی مشکل است وممکن‌است سابقهٔ پورفیری وجود داشته‌باشد. ولی‌برای‌تشخیص‌ناراحتی، عمل جراحی‌شکم (لاپاراتومی) بعمل‌آید . در اعمال انتخابی احتمالا تیوپنتون ایجاد حمله حاد پورفیری و فلج میکند (۶و۸و۹) . در اعمال جراحی فوری اگرحمله حاد بیماری شروع شده باشدچه تیوپنتون مصرف شود یا نشود احتمال ایجاد فلج خیلی زیاد است. ناراحتیهای حاد شکم محتاج به‌عمل‌جراحی که تشخیص آن معلوم نشده است امکان دارد بعلت حمله حاد پورفیری باشد .

درحال حاضر روش درمانی موفقیت‌آمیزی برای خاتمه دادن به این حمله‌ها وجود ندارد . باوجود این پیشگیری خیلی‌مهم‌است. شروع بیهوشی بطریق استنشاقی سالم‌ترین روش دراین بیماران است (بنظرمیرسد هوشبرهای استنشاقی و بیحس‌کننده‌ها اثرزیان- آوری روی این بیماری نداشته باشند(۱۱).

Dean پیشنهادکردکه‌اگر بخواهنددراین بیماران شروع بیهوشی ازراه‌وریدی‌انجام گیرد میتوان‌پروپانیدیدرا بی‌خطرتسریع حمله

حاد پورفیری بکاربرد . در مورد گازهای خون شریانی ، تعادل مایعات والکترولیتها بایدکاملا دقت کرد تابتوان نارسائی تنفسی ویا دیگر عوارض را برطرف نمود . بنابراین بیهوشی در ایـن بیماران مخاطره‌انگیز میباشد . عواقب خطرناك مصرف‌تیوپنتون دراعمال جراحی انتخابی در بیمارانی‌که پورفیریای‌آنها شناخته شده باید مورد توجه جراح وبیهوشی دهنده قرار گیرد وبه‌بیمار خاطرنشان ساخت کـه در موارد احتیاج به بیهوشی این نکتـه را به متخصص‌بیهوشی یادآوری نماید ، یا وجود بیماری پورفیری را درکارتی که به بیمارارائه میدهندبنویسند ووجود چنین‌بیماری را به‌تمام‌افرادخانواده تذکردهند که درصورت‌احتیاج به‌بیهوشی و عمل‌جراحی به‌متخصص بیهوشی یادآوری نمایند. بدین‌ترتیب به‌میزان زیادی از عواقب وخیم بیماری جلوگیری بعمل میآید . نقش بیهوشی‌دهنده فقط شناخت پورفیری وعدم‌تزریق باربیتورات نیست بلکه باید در درمان نارسائی‌تنفسی درحملات حادنیز تبحر کامل داشته باشد .

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 inheritence 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: Druges and porphyria: Acute porphyria, South. Afr. Med. J. 41: 566, 1967.
9- Eales, L.: Clinical aspects of importence 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.