

بررسی تأثیر تزریق اپی نفرین در ایجاد نکروز عضو انتهایی در مدل شبیه سازی شده ۵۴ نمونه گوش خرگوش به روش تجربی در آزمایشگاه حیوانات بیمارستان ۱۵ خرداد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از تاریخ ۸۵/۰۵/۰۱ لغایت ۸۶/۰۷/۰۱

دکتر عبدالجلیل کلانتر هرمزی*، دکتر حمید زنده نام**، دکتر خلیل رستمی***،

دکتر مهدی راستی***، حسین همراز****

چکیده:

زمینه و هدف: از اصول ابتدائی که هر دانشجو پزشکی می آموزد این است که تزریق لیدوکائین اپی نفرین در اندام های انتهایی خطرناک است. هدف از این تحقیق، بررسی اثر اپی نفرین تزریقی در ایجاد نکروز اعضاء انتهایی در غلظت های مختلف می باشد.

مواد و روش ها: این تحقیق به شکل یک مطالعه تجربی روی ۵۴ نمونه گوش ۹ خرگوش انجام شد. به علت خونرسانی خوب گوش های خرگوش، گوش خرگوش جهت بر خورداری از فقط یک شریان انتهایی شبیه سازی شد. به نحوی که هر قسمت جدا شده از هر گوش فقط از یک شریان خونرسانی داشته باشد سپس لیدوکائین ۱٪ خالص و لیدوکائین ۱٪ با اپی نفرین در غلظت های مختلف (۱/۵۰۰۰۰ و ۱/۱۰۰۰۰ و ۱/۲۰۰۰۰) به قسمت های جدا شده گوش تزریق گردید و نکروز عضو انتهایی بررسی شد.

یافته ها: در گروه اول و دوم که غلظت اپی نفرین به ترتیب (۱/۲۰۰۰۰ و ۱/۱۰۰۰۰) بود و با لیدوکائین ۱٪ خالص مقایسه گردید، نکروز مشاهده نشد. در گروه سوم، اپی نفرین با غلظت ۱/۵۰۰۰۰ با لیدوکائین ۱٪ خالص مقایسه شد و از نه مورد در چهار مورد نکروز مشاهده گردید ($P = 0.08 - 36\%$).

نتیجه گیری: باتوجه به نتایج مطالعه و انجام آزمون دقیق فیشر، تزریق لیدوکائین اپی نفرین با غلظت ۱/۱۰۰۰۰ و ۱/۲۰۰۰۰ در اندام های انتهایی کاملاً بی خطر است. اگر چه در غلظت ۱/۵۰۰۰۰ نیز نسبت نکروز از نظر آماری در دو گروه اختلاف معنی داری نشان نداد، ولی از نظر بالینی این اختلاف معنی دار در نظر گرفته و توصیه می شود از اپی نفرین با غلظت بیشتر استفاده نشود.

توصیه می شود در آن دسته از اعمال جراحی روی اندام های انتهایی که احتیاج به محیط بدون خون دارند از لیدوکائین اپی نفرین با غلظت ۱/۲۰۰۰۰ یا ۱/۱۰۰۰۰ به عنوان تورنیکه شیمیایی استفاده گردد.

واژه های کلیدی: نکروز، اندام های انتهایی، اپی نفرین

نویسنده پاسخگو: دکتر عبدالجلیل کلانتر هرمزی

تلفن: ۸۸۹۰۹۱۹۳

Email: kalantarj@Yahoo.com

* استاد گروه جراحی پلاستیک، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان ۱۵ خرداد، بخش جراحی پلاستیک

** متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان ۱۵ خرداد

*** جراح پلاستیک، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان ۱۵ خرداد

**** کارشناس ارشد بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان ۱۵ خرداد

تاریخ وصول: ۱۳۸۶/۰۹/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۱۱/۰۱

زمینه و هدف

اندام‌های انتهایی می‌تواند باعث نکروز یا به خطر افتادن حیات عضو گردد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش تجربی (Pure Experimental) و تصادفی دو سوکور انجام شد. جمعیت مورد مطالعه را خرگوش‌های آزمایشگاهی از نژاد نیوزلندی سفید خریداری شده از انستیتو پاستور ایران به وزن 2 ± 0.5 کیلوگرم تشکیل دادند. خرگوش‌ها را دو هفته پس از خرید نگهداری کرده در صورتی که فوت نمی‌شدند طبق نتایج مطالعه Pilot تحت بیهوشی عمومی گوش‌های آنها را بریده و به سه قسمت تقسیم کرده به طوری که هر قسمت فقط از یک شریان انتهایی مشروب شود. یک هفته آنها را نگهداری کرده در صورتی که هیچ کدام از قسمت‌های جدا شده گوش نکروز نشود، خرگوش‌ها وارد مطالعه می‌شدند. این مطالعه روی نه خرگوش (۵۴ نمونه) در سه گروه سه تایی انجام شد. سه خرگوش گروه اول را شماره گذاری کرده و پس از بریدن گوش‌هایشان سه قسمت گوش راست را A, B, C نامیده و قسمت‌های قرینه گوش چپ C', B', A' نامیده شدند. پس از تهیه محلول لیدوکائین ۱٪ و لیدوکائین ۱٪ با اپی نفرین $1/200000$ به صورت دوتایی که هر گروه دو تایی سرنگ کد گذاری شده شامل یک سرنگ لیدوکائین ۱٪ خالص و یک سرنگ لیدوکائین ۱٪ با اپینفرین می‌شد توسط یک نفر (تهیه کننده محلول) همان روز تهیه و به نفر دیگر (تزریق کننده محلول) تحویل داده شد. در فرم ۱ مشخصات سرنگ‌ها و کدهای مربوطه ثبت گردید. محلول‌ها در سرنگ دو سی‌سی کشیده می‌شدند و با سرسوزن انسولین به صورت دایره‌وار اطراف شریان هر قسمت تزریق می‌شدند. مقدار تزریق 0.9 سی‌سی بود. تزریق کننده مشخصات خرگوش، گوش آن خرگوش و شماره سرنگ‌ها را که به کدام ناحیه تزریق کرده در فرم ۲ یادداشت می‌نمود. پس از ۴۸ ساعت خرگوش‌ها معاینه می‌شدند و در فرم ۲، نکروز یا عدم نکروز قسمت‌های گوش ثبت و رمزگشایی سرنگ‌ها انجام می‌شد.

این آزمایش در سه مرحله انجام شد.

مرحله اول: روی سه خرگوش (۱۸ نمونه) گروه اول از اپی نفرین $1/200000$ استفاده شد. پس از رمزگشایی و گزارش عدم نکروز با این غلظت، سه خرگوش دیگر خریداری شد و مرحله دوم آزمایش شروع شد.

از دیرباز جراحان تمایل داشتند که هنگام جراحی محیط عمل آنها عاری از خون باشد. به همین منظور هنگام تزریق بی‌حسی از اپی نفرین رقیق شده به عنوان Additive همراه با لیدوکائین استفاده می‌کردند. از طرفی کلیه کتب مرجع پزشکی اضافه کردن اپی نفرین با هر غلظت را به لیدوکائین به منظور بی‌حس کردن اندام‌های انتهایی (Penis، انگشت، نوک بینی، گوش خارجی) ممنوع کرده‌اند.^۱ علت ممنوعیت را چنین ذکر می‌کنند که اپی نفرین باعث اسپاسم عروق می‌شود و به دنبال آن خونرسانی اندام‌های انتهایی مختل و نکروز رخ می‌دهد. البته دلیل فوق فقط جنبه تئوری دارد و مطالعه مستندی در مورد آن انجام نشده است.^{۲-۵} جراحان برای حل مشکل خود (داشتن محیط عمل بدون خون)، از تورنیکه استفاده می‌کنند. قابل ذکر است در حالی که بعضی نقاط انتهایی بدن مثل گوش خارجی یا نوک بینی قابل تورنیکه بستن نیستند بستن تورنیکه در اندام تحتانی و فوقانی امکان‌پذیر است.

از طرفی تورنیکه معایبی دارد که شامل موارد زیر است: هیپراکالمی پائین‌تر از محل بستن تورنیکه،^{۲-۶} آسیب به اعضای که زیر تورنیکه قرار دارند مثل پوست، اعصاب و عروق،^{۲-۶} محدودیت زمانی در استفاده از تورنیکه،^۷ Sedation بیشتر در صورتی که بیمار احساس درد تورنیکه داشته باشد که خود ممکن است باعث قطع تنفس بیمار شود.

در اعمال جراحی زیبایی بینی مشاهده گردید که جراحان در بیمارانی بیهوش از اپی نفرین $1/200000$ جهت کاهش خونریزی در طول عمل استفاده می‌کنند. در مدت ۱۰ سال کاری نویسنده با جراحان پلاستیک هیچگونه نکروز مشاهده نگردید در حالیکه نوک بینی هم جزء یکی از اندام‌های انتهایی به شمار می‌رود.^۱ از طرفی پس از مرور متون و یافتن سه مقاله^{۲-۵} در این مورد که اپی نفرین باعث نکروز اندام‌های انتهایی (انگشت دست) نمی‌شود، این گروه را به تحقیق در مورد تأثیر تزریق اپی نفرین در ایجاد نکروز اندام انتهایی ترغیب نمود. جهت اثبات بی‌گناهی اپینفرین در نکروز اندام‌های انتهایی روی گوش خرگوش پس از یک شبیه‌سازی آزمایش انجام شد. نحوه این شبیه‌سازی در مطالعه Pilot توضیح داده شده است.

ما در این مطالعه به دنبال پاسخ به این سؤال هستیم که آیا تزریق لیدوکائین با اپینفرین با غلظت‌های مشخص در

دکتر عبدالجلیل کلانتر هرمزی - بررسی تأثیر تزریق اپی نفرین در ...



تصویر ۱- روش Transillumination برای مشخص و جدا کردن شرایین گوش خرگوش

مرحله دوم: در این مرحله، گروه دوم سه خرگوش (۱۸ نمونه)، با اپی نفرین ۱/۱۰۰۰۰۰ مورد آزمایش قرار گرفتند. در این مرحله هم پس از رمزگشایی و گزارش عدم نکروز با این غلظت، سه خرگوش دیگر خریداری شد و مرحله سوم آزمایش شروع شد.

مرحله سوم: سه خرگوش دیگر خریداری و از اپی نفرین ۱/۵۰۰۰۰ استفاده شد. به ۹ مورد (۱۸ نمونه) لیدوکائین ۱٪ خالص و به ۹ شاهد لیدوکائین ۱٪ با اپینفرین ۱/۵۰۰۰۰ تزریق شد.

لیدوکائین ۲٪ مورد استفاده تولید شده انستیتو پاستور ایران و اپینفرین مورد استفاده تولید شده شرکت داروپخش می باشد. نتایج به دست آمده در هر گروه بین گروهی که لیدوکائین اپی نفرینه دریافت کرده بودند با گروهی که لیدوکائین آنها فاقد اپی نفرین بود با کمک آزمون آماری کای اسکور مورد مقایسه قرار گرفتند. در تمامی موارد P کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

مطالعه Pilot

هدف از مطالعه Pilot در این تحقیق انتخاب روش مطمئن در تقسیم گوش خرگوش است که هر قسمت در هر گوش فقط با یک شریان مشروب شود، تمام عروق کوچک کولاترال بین قسمت های گوش ارتباطشان قطع شوند، پایه هر قسمت گوش به اندازه ای انتخاب شود که آن قسمت نکروز نشود و در نهایت به علت آنکه قوام غضروفی گوش خرگوش بهم می خورد گوش ها شکسته نشوند به این منظور ۳ روش پیشنهاد شد.

روش ۱- گوش های خرگوش به روش Transillumination مشاهده شد. هر گوش سه شریان اصلی انتهایی دارد با ماژیک گوش یک خرگوش را به ۳ قسمت تقسیم کرده (تصویر ۱) و سپس توسط سوچور آن قسمت ها جدا شدند. از عدم خون رسانی یک قسمت به قسمت مجاور مطمئن نشدیم لذا این روش رد شد.

روش ۲- به روش Transillumination گوش های خرگوش را با ماژیک به ۳ قسمت تقسیم کرده سپس تحت بیهوشی جنرال این قسمت ها توسط جراح قطع شدند (تصویر ۲). سپس با ابرسانگ آنها را آتل کردیم. در این روش پس از ۳ روز مشاهده شد که آتل ها از بین رفته و قسمت وسطی هر گوش شکسته شد.



تصویر ۲- تقسیم گوش خرگوش به سه قسمت به نحوی که هر قسمت فقط از یک شریان مشروب شود

روش ۳- روش ۲ را تغییر داده بجای ابرسانگ هر سه قسمت جدا شده یک گوش را با هم چسب زده و آتل کرده و از آنتی بیوتیک موضعی هم برای جلوگیری از عفونت استفاده شد. پس از یک هفته مشاهده شد که هیچ کدام از قسمت ها نشکستند و عفونتی هم نداشتند ضمناً از نداشتن عروق کولاترال بین قسمت ها هم مطمئن شدیم. پایه هر قسمت حدود ۱ سانتی متر بوده و هر قسمت فقط یک شریان انتهایی داشت. تمام قسمت ها سالم بودند و نکروزی در این قسمت ها مشاهده نشد. نتیجه ای که از مطالعه Pilot به دست آمد، جدا کردن گوش خرگوش به سه قسمت به روش سوم انجام شود.

یافته‌ها

شد و در نتیجه ایسکمی و گانگرن عضو رخ خواهد داد. در سه مطالعه انسانی دیده شده است که تزریق اپی‌نفرین $1/200000$ در انگشتان دست تروما دیده باعث نکروز نمی‌شود و از طرفی به عنوان یک تورنیکه شیمیایی هم عمل می‌کند و خونریزی را هنگام عمل جراحی کمتر می‌کند.^{۲-۵} نویسندگان این مقاله در ده سال تجربه کاری خود که با جراحان پلاستیک بوده همواره مشاهده نموده‌اند، هنگامی که اپی‌نفرین $1/200000$ در نوک بینی تزریق کرده‌اند، حتی یک مورد نکروز هم رخ نداده است.

این واقعیت و وجود سه مقاله در این مورد^{۲-۵} نویسندگان را به این نتیجه رساند که تزریق اپی‌نفرین در غلظت مطمئن در یک محل با رگ انتهایی که هیچ گونه کولاترالی ندارد نباید باعث نکروز عضو شود حتی اگر خونرسانی آن عضو با تنگ شدن عروق کم شود. لذا برای اثبات اینکه استفاده از اپی‌نفرین در اندام‌های انتهایی با غلظت مطمئن امکان‌پذیر است، خرگوش به عنوان حیوان آزمایشگاهی انتخاب شد. مناسبترین محل تزریق گوش خرگوش می‌باشد ولی به علت خون‌رسانی خوب آن توسط سه شریان، تحت مطالعه Pilot هر گوش خرگوش را به سه تکه تقسیم کرده به نحوی که فقط یک شریان به هر منطقه خونرسانی داشته باشد. سپس تزریق با اپی‌نفرین $1/200000$ و $1/100000$ و $1/50000$ انجام داده شد. اعضاء انتهایی انسان هر کدام چند شریان دارند در حالی که در مدل شبیه‌سازی شده این مقاله فقط یک شریان انتهایی هر عضو را خونرسانی می‌کند حتی با توجه این مسئله باز هیچ مورد نکروز در گوش خرگوش دیده نشد ولی در غلظت $1/50000$ ، 36% نکروز مشاهده شد. می‌توان نتیجه گرفت اضافه کردن اپی‌نفرین به مواد بی‌حس کننده در غلظت‌های $1/100000$ و $1/200000$ کاملاً مطمئن است و خط‌قمرمز استفاده از اپی‌نفرین در اعضاء انتهایی غلظت $1/50000$ می‌باشد. در این مطالعه برخلاف گفته‌های مراجع پزشکی که از تزریق اپی‌نفرین در اندام‌های انتهایی دوری می‌جستند ثابت شد که در غلظت $1/100000$ و $1/200000$ تزریق آن در اندام‌های انتهایی هیچ خطری ندارد. در سه مطالعه انسانی که روی انگشت انسان انجام شده بود و اپی‌نفرین $1/200000$ تزریق کرده بودند، نکروزی گزارش نشد.^{۲-۵} این مطالعه با آن سه مطالعه دو تفاوت اساسی دارد. اولاً عضو انتهایی شبیه‌سازی شده در این مطالعه فقط یک شریان انتهایی بدون کولاترال دارد ولی در مطالعه انسانی انگشتان انسان

در این مطالعه از ۹ خرگوش آزمایشگاهی از نژاد نیوزلندی سفید با وزن 2 ± 0.5 کیلوگرم استفاده شد. خرگوش‌ها را به سه گروه سه تایی تقسیم کرده تحت بیهوشی جنرال گوش خرگوش‌های هر گروه به سه قسمت بریده شد. به نحوی که هر قسمت گوش فقط از یک شریان انتهایی خون‌گیری داشته باشد. لذا در هر گروه ۱۸ [۳ (خرگوش) \times ۲ (گوش) \times ۳ (تکه هر گوش) = ۱۸] نمونه ایجاد شد. ۹ نمونه در گروه مورد و ۹ نمونه در گروه شاهد قرار گرفتند.

در گروه اول لیدوکائین ۱٪ به ۹ مورد تزریق شد و لیدوکائین ۱٪ با اپی‌نفرین $1/200000$ به ۹ شاهد (دو سوکور) تزریق شد، هیچ مورد نکروز مشاهده نشد.

در گروه دوم به ۹ مورد لیدوکائین ۱٪ و به ۹ شاهد لیدوکائین ۱٪ اپی‌نفرین $1/100000$ (دوسوکور) تزریق شد، در هیچ مورد نکروز مشاهده نشد.

در گروه سوم به ۹ مورد لیدوکائین ۱٪ و به ۹ شاهد لیدوکائین ۱٪ با اپی‌نفرین $1/50000$ (دوسوکور) تزریق شد. از ۹ نمونه‌ای که اپی‌نفرین $1/50000$ گرفته بودند، در ۴ مورد نکروز مشاهده گردید ($P=0.08$ و 36%).

اگر چه این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نیست، ولی می‌توان از نظر بالینی این اختلاف را معنی‌دار دانست.

بحث و نتیجه‌گیری

اپی‌نفرین دارویی است که در سال ۱۹۳۹ به صورت سنتتیک تهیه شد و به عنوان یک تنگ‌کننده عروق با مکانیسم تحریک کننده قوی گیرنده‌های α و β آدرنژیک شناخته شده است.^۸ بیشترین تأثیر تنگ‌کنندگی اپی‌نفرین روی عروق Precapillary است.^۸ پس از تزریق اپی‌نفرین عروق تنگ می‌شوند و در نتیجه فشار خون بالا می‌رود اما در صورتی که با دوز کم ($0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$) استفاده شود به علت تحریک بیشتر گیرنده β_2 نسبت به α باعث کاهش فشار خون می‌شود.^۸ از دیر باز کلیه کتب پزشکی تزریق اپی‌نفرین را به علت خاصیت تنگ‌کنندگی عروق در اندام‌های انتهایی (نوک بینی، گوش، انگشتان، Penis) ممنوع کرده‌اند.^۸ در صورتی که هیچ یک از کتب پزشکی مرجعی برای این ممنوعیت اعلام نکرده‌اند^{۲-۵} و فقط به این تئوری اکتفا کرده‌اند که به علت اینکه عروق اندام‌های انتهایی تنگ می‌شوند خونرسانی عضو مختل خواهد

دکتر عبدالجلیل کلانتر هرمزی - بررسی تأثیر تزریق اپی نفرین در ...

هر کدام دو شریان^۹ دارند. ثانیاً در این مطالعه از سه غلظت ۱/۲۰۰۰۰ و ۱/۱۰۰۰۰ و ۱/۵۰۰۰ استفاده شد و منع استفاده اپی نفرین در اندام‌های انتهائی با قطعیت، غلظت ۱/۵۰۰۰ گزارش شد.

براساس این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که غلظت ۱/۲۰۰۰۰ و ۱/۱۰۰۰۰ اپی نفرین جهت استفاده در اندام‌های انتهائی کاملاً مطمئن است در حالی که غلظت ۱/۵۰۰۰ و بیشتر هیچگاه در اندام‌های انتهائی نباید استفاده شود.

Abstract:

A Study of Epinephrine Effect on End Organ Necrosis in 54 Simulated Samples of Rabbits' Ears by Pure Experimental Method in the Animal Laboratory of 15 Khordad Hospital of Shahid Beheshti University from 2006 till 2007

Kalantar Hormozi A. j. MD^{}, Zendehtnam H. MD^{**}, Rostami KH. MD^{***},
Rasti M. MD^{****}, Hamraz H. ^{****}*

Introduction & Objective: One of the basic rules that all physician know is the danger of epinephrine injection in end organs. This article investigates the necroses of end organs following epinephrine injection in various concentrations.

Materials & Methods: This double blind pure experimental study has been done on 54 simulated samples of 9 rabbits' ears. Under general anesthesia, the surgeons divided rabbits' ears into 3 lobes, each lobe being nourished only by one end artery. Pure lidocaine of 1% and lidocaine of 1% concentrations with epinephrine in 3 concentrations (1:200000, 1:100000, 1:50000) was injected, and necrosis or viability of end organs was evaluated by physical examination after 48 hours.

Results: In the first and second group for which epinephrine concentration were 1:200000 and 1:100000, necrosis was not seen. In third group for which epinephrine concentration was 1:50000, 4 necrosis were seen among 9 cases (36%- $P=0.08$).

Conclusions: Epinephrine injection with 1:100000 and 1:200000 concentrations in end organs is absolutely safe, but with 1:50000 concentrations is clinically unsafe. Xylocain-epinephrine solution lower than 1:50000 can be used safely as a chemical tourniquet.

Key Words: Necrosis, End organs, Epinephrine

^{*} *Professor of Plastic Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, 15 Khordad Hospital, Tehran, Iran*

^{**} *Anesthetist, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, 15 Khordad Hospital, Tehran, Iran*

^{***} *Plastic Surgeon, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, 15 Khordad Hospital Tehran, Iran*

^{****} *Ms in Anesthesiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, 15 Khordad Hospital, Tehran, Iran*

References:

1. Brunicaud F.C., Schwartz, principles of surgery, 8th Ed., Newyork: The McGraw-Hill companies. 2005. Pp. 243, 1856, 1727.
2. Auletia, M.J., and Grekia, R.C. local anesthesia for dermatologic surgery. Newyork: Chuchill Livingstone, 1985, Pp. 186-187.
3. Miller JH, Mancoll JS, Dardano T, Tran A, Phillips LG, Wilhelmi BJ, Blackwell SJ: Do not use Epinephrine in digital Blocks: Myth or truth? Plastic Reconstr Surg. 2001; 107: 393.
4. Wilhelmi BJ, Blackwell SJ, Miller J, Mancoll JS, Phillips LG. Epinephrine in digital Blocks: revisited. Ann Plast Surg. 1998; 41: 410-414.
5. Kronic AL, Wang LC, Soltani K, Weitzul S, Taylor RS. Digital anesthesia with epinephrine: an old myth revisited J Am Acad Dermatol. 2004 Nov; 51(5): 755-9.
6. Brunicaud F.C., Schwartz, principles of surgery, 8th Ed., Newyork: The McGraw-Hill companies. 2005. P. 1728
7. Andrew Barnett, M.D., Robert M. Pearl M.D. Readily available, inexpensive finger tourniquet 1982, Apr; vol 71 No.1: 134, 135.
8. J. G. Hardman, L. E. Limbird, A. Goodman Gilman. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Mcgraw-hill co. 9th ed. 1995 Pp. 205-210, 336.
9. Heinz, Feneis. Pocket atlas of human anatomy, 2nd Ed. Germany: Thieme Inc. 1984, p.214.