

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۲، شماره ۶، زمستان ۱۳۹۰

## گزارش موردی: مت‌هموگلوبینمی وراثتی - بررسی مروری تشخیصی، درمانی حین بیهوشی

عباس صدیقی نژاد<sup>۱</sup>، محمد حقیقی<sup>۲\*</sup>، حسین اتحاد<sup>۳</sup>، بهرام نادری نبی<sup>۴</sup>

۱- استادیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی گیلان - فلوشیپ بیهوشی قلب

۲- استادیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۳- استادیار گروه اورتوپدی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۴- استادیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی گیلان - فلوشیپ درد

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۹/۱۹

تاریخ بازبینی: ۱۳۹۰/۹/۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۸/۱۷

### چکیده

موردی را که به معرفی آن می‌پردازیم شکل وراثتی از مت‌هموگلوبینمی است که در حین بیهوشی یک بیمار ۳۶ ساله با وجود کاهش بارز در اشباع اکسیژن خون شریانی در پالس اکسی متری و یک نمونه طبیعی از گاز خون شریانی به آن مشکوک شده و سایر اقدامات تشخیصی درمانی جهت تشخیص قطعی و درمان این بیماری صورت پذیرفت.

### مقدمه

می‌کرد که یک بار تحت بی حسی نخاعی و دو بار با بیهوشی عمومی بوده که هیچ گونه مدرکی در مورد بیهوشی‌های قبلی در پرونده بیمارستانی وی وجود نداشت. آزمایشات بیمار در حد قابل قبول بود و برای بیمار روش بیهوشی عمومی انتخاب شد. در مونیتورینگ به عمل آمده فشار خون بیمار BP = 130/75 mmHg ،  
HR = 92/bpm ، SaO<sub>2</sub> = 91-92 %.

جهت القاء بیهوشی بیمار پس از دریافت ۵۰۰ میلی لیتر نرمال سالین آماده سازی دارویی بیمار توسط ۱۵۰ میکروگرم فنتانیل، ۳۵۰ میلی گرم تیوپنتال سدیم و ۱۴۰ میلی گرم شل کننده عضلانی سیس اتراکوریوم جهت لوله گذاری انجام شد. نگهداری بیهوشی با استفاده از روش TIVA و پروپوفول ۷۵ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه و رمی فنتانیل ۱۵ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه و اکسیژن ۱۰۰٪ انجام شد. همودینامیک بیمار در طول عمل جراحی

مت‌هموگلوبینمی بیماری است که می‌تواند بصورت وراثتی یا مادرزادی (congenital) رخ دهد. فرم مادرزادی به دو شکل مجزا تظاهر پیدا می‌کند، نوع I که یک شکل از اریتروسیت‌ها با کمبود ژن سیتوکروم NADH ، b<sub>5</sub> رداکتاز (b<sub>5</sub>R) همراه می‌باشد و بصورت طبیعی تنها در اریتروسیت‌های یک بیمار با سیانوز خفیف دیده می‌شود؛ و نوع II که در واقع نوع ژنرالیزه است و کمبود ژن b<sub>5</sub>R در تمام بافتها دیده می‌شود. سیانوز و اختلال نورولوژیک در این شکل بارز هستند.

### معرفی بیمار

بیمار آقای ۳۶ ساله‌ای بود که به علت تصادف دچار شکستگی استخوان ران شده و کاندید جراحی اینترلاک استخوان فمور شد. بیمار سابقه بیماری خاصی را ذکر نمی‌کرد، سیگاری بوده، سابقه سه بار جراحی را ذکر

نویسنده مسئول: دکتر محمد حقیقی، رشت بیمارستان پورسینا - واحد آموزش

ایمیل: mo\_haghighi@yahoo.com

در مردم یاکوتسوک (Yacutsk) سبیری رخ می‌دهد.<sup>(۱)</sup> در وضعیت نرمال بیشتر آهن هموگلوبین دو ظرفیتی است و جزء کوچکی از آن در RBC تحت اکسیداسیون قرار می‌گیرد بنابراین مقداری از آهن هموگلوبین به فرم  $Fe^{3+}$  تبدیل می‌شود که متهموگلوبین را تشکیل می‌دهد.<sup>(۲)</sup> در واقع Hb اکسید شده توانایی باند شدن و یا حمل اکسیژن را ندارد، سطح فیزیولوژیک آن مساوی و یا کمتر از ۱٪ است (از مجموع کل غلظت Hb) و هرگاه بیشتر از ۱٪ Hb به متهموگلوبین اکسید بشود، کمبود هموگلوبین رخ می‌دهد. متهموگلوبینمی می‌تواند بصورت مادرزادی (congenital) و یا اکتسابی رخ دهد. فرم مادرزادی در هنگام تولد رخ می‌دهد و به دو فرم مجزا تظاهر می‌کند، نوع I که یک فرم از اریتروسیت‌ها با کمبود ژن سیتوکروم NADH،  $b_5$  رداکتاز (b5R) می‌باشد که بصورت طبیعی تنها در اریتروسیت‌هایی از یک بیمار با سیانوز خفیف دیده می‌شود.<sup>(۳)</sup> نوع II آن در واقع نوع جنرالیزه است که کمبود ژن b5R در تمام بافتها دیده می‌شود. سیانوز و اختلال علائم نورولوژیک شدید شاه علامت تشخیصی آن هستند<sup>(۵،۴)</sup> فرم اکتسابی آن غالباً در نتیجه تغییرات فارماکولوژیکی است که منجر به اکسیداسیون Hb به متهموگلوبین می‌گردد. عواملی مثل آمیل نیتريت، بنزوکائین، بیسموت، داپسون، نیتروگلیسیرین، لیدوکائین، پارا آمینوسالسیلیک اسید، فنی توئین، سولفانامیدها و پریماکین از دسته داروهای رایج برای بوجود آمدن وضعیت فوق می‌باشند. ترکیباتی مانند لیدوکائین، پریلوکائین و نیترات‌ها شایع‌ترین عوامل متهموگلوبینمیک هستند<sup>(۶،۵)</sup>. حتی با ۶۰ میلی‌گرم لیدوکائین چنین اتفاقی رخ می‌دهد. شدت علائم بالینی به سطح متهموگلوبین خون وابسته است<sup>(۷)</sup> بیشتر موارد متهموگلوبینمی‌های مادرزادی بصورت موارد اکتسابی ظاهر می‌شوند و همانطور که ذکر شد می‌توانند متعاقب تجویز داروی بنزوکائین ایجاد گردند<sup>(۸)</sup>.

پایدار بود و اشباع اکسیژن کماکان در محدوده ۹۱-۹۰٪ قرار داشت. سمع ریه‌ها پاک بود. بدلیل بالا نرفتن اشباع اکسیژن برای بیمار ۱۰۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون تجویز شد و بعد از چند دقیقه از PEEP به میزان ۵cmH<sub>2</sub>O و سپس به میزان PEEP=10cmH<sub>2</sub>O برقرار گردید که تأثیری در بهبود SPO<sub>2</sub> نداشت. در ABG به عمل آمده برای بیمار اطلاعات زیر حاصل گردید. (جدول شماره ۱)

جدول ۱. آنالیز گازهای خونی بیمار

پارامتر ABG	معیار
PH	۷.۴۱
Paco <sub>2</sub>	۳۹/۴mmhg
Hco <sub>3</sub>	۲۴meq
Pao <sub>2</sub>	۳۳۴mmhg
Spo <sub>2</sub>	٪۹۹/۹

عمل جراحی بیمار انجام شده و بیمار بدون مشکل خاصی بیدار شد در ریکاوری بیمار شرایط پایداری داشته و SPO<sub>2</sub>=۹۰٪ بوده با همان شرایط به بخش منتقل گردید. با شک به متهموگلوبینمی برای بیمار آزمایشات هماتولوژی و الکتروفورز انجام شد و در بررسی میزان متهموگلوبین ۲۴٪ گزارش گردید. که نسبت به میزان نرمال آن که کمتر از ۱/۵٪ می‌باشد بالاتر بود. لذا بیمار به عنوان یک مورد از متهموگلوبینمی مطرح می‌شود.

جدول ۲. درصد انواع هموگلوبین بیمار

پارامترهای خونی	مقدار
HbA	٪۹۷/۷
Hb. A <sub>2</sub>	٪۲/۳
HbF	<٪۰/۵
Methemoglobine	٪۲۴

#### بحث

متهموگلوبینمی گهگاه در دنیا رخ می‌دهد کمبود سیتوکروم b5 رداکتاز (type Ib5R) غالباً بصورت آندمیک

اسپکتروفوتومتر بوده و لذا متهموگلوبین را از کربوکسی هموگلوبین، اکسی هموگلوبین و دزوکسی هموگلوبین افتراق می‌دهد. البته این وسیله حین درمان با متیلن بلو کمی دچار خطا می‌شود.<sup>(۸)</sup>

۴- پتاسیم سیانید تست = این تست متهموگلوبین را از سولفهموگلوبین افتراق می‌دهد.

تست‌هایی برای رد کردن عوامل همولیز = CBC، Retic- count، کومبس غیر مستقیم، LDH، الکترولیت BUN، Cr و دیدن RBCهای با اشکال غیر عادی بدلیل برداشتن هموگلوبین اکسیداز شده در طحال می‌باشد.

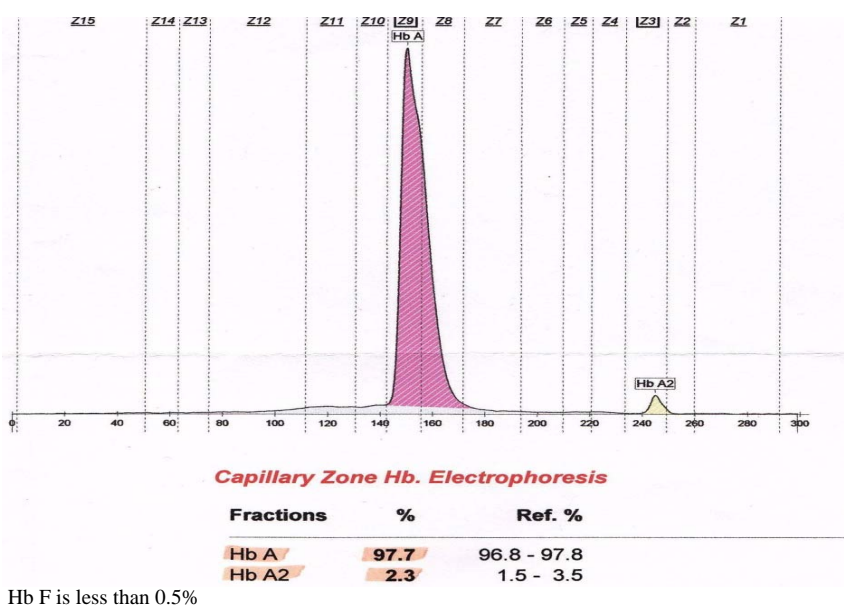
هموگلوبین M را می‌توان توسط الکتروفورز هموگلوبین سنجید و سنجیدن آنزیم سیتوکروم b5 ردکتاز در نوع I آن در RBCها را مورد ارزیابی قرار داد. (شکل ۱). جهت درمان چنین بیمارانی نکاتی را باید در نظر داشت و آن اینکه بیمارانی با متهموگلوبینمی بالای ۲۰٪ نیازمند درمان بوده، خصوصاً بیمارانی که در معرض عوامل اکسیداتیو قرار گرفته باشند. البته بیمارانی که بصورت مزمن افزایش خفیفی را در سطح متهموگلوبین خون خود دارند ممکن است بدون علامت بوده و نیازمند درمان نیز نباشند. متهموگلوبینمی ناشی از Toxin نیز باید درمان گردد.

علایم بیماری غالباً به سطح متهموگلوبین وابسته است، کمتر از ۱۰٪ فاقد علامت، بین ۲۰-۱۰٪ تغییر رنگ پوست تنها علامت است که غالباً در مخاطها نمایان است، در سطوح ۳۰-۲۰٪ بیمار مضطرب بوده، سر درد داشته و دیسپنه حین فعالیت دارد، بین ۳۰-۵۰٪ متهموگلوبین بیمار خسته بوده، علایمی از تاکی‌پنه، طپش قلب، گیجی مشاهده می‌شود، بین ۵۰-۷۰٪ کوما، تشنج، آریتمی و اسیدوز وجود دارد و در بیش از ۷۰٪ با مرگ همراه است. برای ارزیابی این بیماران از آزمایش‌های زیر استفاده می‌شود.

۱- Bedside test = که ۱-۲ قطره از خون بیمار را گرفته این خون در هوای اتمسفر دزوکسی هموگلوبین ایجاد می‌کند که روشنتر می‌شود اما متهموگلوبین دچار چنین تغییری نمی‌شود.

۲- تغییرات ABG = متهموگلوبین بصورت کاذب اشباع اکسیژن را بالا نشان می‌دهد و معمولاً تفاوت بارزی بین اشباع اکسیژن خون ABG و پالس اکسی متر است.

۳- Co-oximetry = این دستگاه وسیله‌ای بسیار دقیق در سنجش متهموگلوبین است. این وسیله ۴ طول موج مختلف نور را می‌سنجد و در عین حال یک



شکل ۱. الکتروفورز هموگلوبین

ریبوفلاوین (B<sub>2</sub>) ۲۰ میلی گرم روزانه است. بیمارانی که متهموگلوبینمی با سیانوز بدون علامت دارند و علت آن هم خوردن موادی است که چنین علائمی را ایجاد کرده‌اند را باید تحت ملاحظات خاصی از بیمارستان ترخیص نمود. چنین بیمارانی را پس از ۶ ساعت تحت نظر نگاه داشتن می‌توان مرخص نمود تا خطر برگشت متهموگلوبینمی کاهش یابد. لذا با چنین شواهدی بیمار فوق بدون علامت بوده و بخوبی شرایط بهبودی را در خصوص یک سیانوز خفیف تحمل نموده است. در مجموع باید گفت که در هر بیماری که سیانوز و عدم پاسخ به اکسیژن درمانی وجود دارد باید متهموگلوبینمی را در نظر داشت. همولیز از عوارض متهموگلوبینمی بالاست و حین درمان با متیلن‌بلو از شرایط نقص آنزیمی G6PD نیز باید آگاه بود. مراقبت‌های ویژه در صورت نیاز باید در دسترس باشد.<sup>(۹،۴)</sup>

متیلن‌بلو درمان اولیه و اورژانس جهت موارد علامت‌دار این بیماری است دز آن ۱-۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم از راه وریدی از محلول ۱٪ آن طی ۳-۵ دقیقه می‌باشد. این مقدار را می‌توان هر ۳۰ دقیقه به میزان ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تکرار نمود که در بیماران با کمبود G6PD باید با دقت مصرف گردد، چرا که در صورت عدم رعایت این نکته می‌تواند با همولیز همراه گردد. Exchange Transfusion را در بیمارانی که کمبود G6PD دارند، باید در نظر داشت. بیمارانی که بصورت مزمن بدلیل کمبود آنزیمی دچار متهموگلوبینمی مزمن خفیف هستند می‌توانند با درمان‌های خوراکی جهت بهبود وضع سیانوز درمان کرد. این درمان‌ها شامل متیلن‌بلو، آسکوربیک اسید و ریبوفلاوین است. مقدار متیلن‌بلو در چنین مواردی ۱۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم در روز است که ادرار را در چنین مواردی آبی می‌کند. مقدار آسکوربیک اسید ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه است و مقدار

## References

1. Leroux A, Junien C, Kaplan J, Bamberger J. Generalised deficiency of cytochrome b5 reductase in congenital methaemoglobinemia with mental retardation. *Nature*. 1975 Dec 18;258(5536):619-20.
2. Basra SK, Vives MJ, Reilly MC, Reiter MF, Kushins LG. Methemoglobinemia after fiberoptic intubation in a patient with an unstable cervical fracture: a case report. *J Spinal Disord Tech*. 2006 Jun;19(4):302-4.
3. Beutler E, Baluda MC. Methemoglobin Reduction. *Studies of the Interaction between Cell Populations and of the Role of Methylene Blue. Blood*. 1963 Sep;22:323-33.
4. Jiminez MA, Polena S, Coplan NL, Patel K, Gintautas J. Methemoglobinemia and transesophageal echo. *Proc West Pharmacol Soc*. 2007;50:134-5.
5. Klos CP, Hays GL. Prilocaine-induced methemoglobinemia in a child with Shwachman syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*. 1985 Aug;43(8):621-3.
6. Shadnia S, Rahimi M, Moeinsadat M, Vesal G, Donyavi M, Abdollahi M. Acute methemoglobinemia following attempted suicide by Dapson. *Arch Med Res*. 2006 Apr;37(3):410-4.
7. Rinehart RS, Norman D. Suspected methemoglobinemia following awake intubation: one possible effect of benzocaine topical anesthesia--a case report. *Aana J*. 2003 Apr;71(2):117-8.
8. Mathews PJ, Jr. Co-oximetry. *Respir Care Clin N Am*. 1995 Sep;1(1):47-68.
9. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med*. 1999 Nov;34(5):646-56.

## Case report: Hereditary methemoglobinemia during general anesthesia, a diagnostic and therapeutic review

Abbas Sedighinejad<sup>1</sup>, Mohammad Haghighi\*<sup>2</sup>, Hossein Ettehad<sup>3</sup>, Bahram Naderi-nabi<sup>4</sup>

1- Assistant professor of anesthesiology, cardiovascular anesthesia fellowship, Guilan university of medical sciences

2- Assistant professor of anesthesiology, Guilan university of medical sciences

3- Assistant professor of orthopedy, Guilan university of medical sciences

4- Assistant professor of anesthesiology, Pain fellowship, Guilan university of medical sciences

### Abstract

The case report that will be presented is an inherited methemoglobinemia, during general anesthesia of 36year old patient and was suspected by some clinical examination such as decreased oxygen saturation in pulse oximetry and a normal finding in ABG sample that has been prepared at the preparation of patient for anesthesia. We are going to write about this problem in preoperative period and how to manage it.

---

**Corresponding Author:** Mohammad Haghighi, Poursina hospital, Rasht, Iran.

Email: mo\_haghighi@yahoo.com