

## يك مورد همولیز حاد دارویی بعلت تزریق زیاد پیرازولون

دکتر محمود لسانی\*

دارد ( و باین ترتیب هر روز ۱۲/۵ گرم پیرازولون تزریق میشود. درد و تزریق مسکن تا سه روز ادامه داشت است تا روز سوم بیمار دوچار احتباس ادرار میشود. برای بیمار سوند میزنند و ادرار قرمز رنگی خارج میشود. تشخیص هماتوری بعلت سنگ کلیه داده میشود و در تاریخ ۵۱/۸/۲۶ رادیوگرافی ساده از ناحیه کلیه میشود ولی سایه مشکوک به سنگ وجود نداشته است.

چون حالت شوک و کم خونی شدید میشود بیمار در تاریخ ۵۱/۸/۲۸ به تهران منتقل و در یکی از بیمارستانهای خصوصی تهران بستری میگردد و چون درد ادامه داشته تزریق مسکن هم ادامه داشته ولی پس از چند ساعت بعلت وخامت حال بیمار در همان تاریخ به بخش اورژانس بیمارستان سینا منتقل میگردد. در این حال شوک وجود داشته، نبض تند و فشار خون  $\frac{90}{50}$  گزارش شده است. بیمار تحت درمان شوک قرار میگیرد. روز بعد در تاریخ ۵۱/۸/۲۹ بوسیله طبیب درما نگاه داخلی معاینه میشود و آزمایشهای لازم فوری خواسته میشود.

آزمایش خون در تاریخ ۵۱/۸/۲۹ قبل از تزریق خون در آزمایشگاه سینا: هموگلوبین ۴/۸ گرم درصد - هماتوکریت ۰/۱۶، الکترولیت های خون، سدیم ۱۳۰ میلی اکی والان - پتاسیم ۳/۹ میلی اکی والان - ذخیره قلیائی ۱۸/۸ میلی - اکی والان.

چون بیمار زردی داشته هیپاتیت حاد مطرح میشود ولی آزمایشهای کبدی بقرار زیر بوده است.

بیلیروبین مستقیم ۱/۸ میلی گرم درصد - بیلیروبین غیر مستقیم ۰/۲ میلی گرم - توتال ۱/۴ میلی گرم درصد - فسفاتاز الکالین ۳/۶ واحد بودا نسکی SGOT ۱۶ واحد SGPT ۲۰ واحد.

مقدمه: در اغلب موارد همولیز حاد دارویی بعلت نقص و یا فقدان فعالیت آنزیمی است که در اشخاص بطور ارثی وجود دارد ولی این نقص آشکار نیست و استعمال دارو آنرا آشکار میسازد [۴ و ۶].

موارد دیگری نیز از همولیز دارویی وجود دارد که بعلت ایجاد غلظت زیاد از حد دارو در خون و مسمومیت ناشی از آن پیدا میشوند بنابراین اگر غلظت ماده شیمیائی در خون از حد معینی تجاوز کند ممکن است ایجاد همولیز حاد گلوبولی نماید [۵، ۱].

در میان مواد شیمیائی و داروئی استعمال داروهای مسکن میتوانند سبب اینگونه همولیزهای حاد گردد و از آنجائی که در موارد فوریت های جراحی و پزشکی بخصوص در مواردی که بیمار احساس درد شدید میکند داروهای مسکن بمقدار زیاد ممکن است مصرف گردند، در این مقاله با گزارش موردی دیگر سعی شده است پزشکان را متوجه خطرات این مسکنها بکنیم.

\* \* \*

آقای ع- د. ۱۹ ساله، مجرد، دانشجوی دانشگاه بعلت کم خونی شدید و حالت شوک از بخش اورژانس بیمارستان سینا در تاریخ ۵۱/۸/۳۰ به بخش داخلی منتقل میگردد.

شرح حال بیمار: يك هفته قبل در تاریخ ۵۱/۸/۲۵ بیمار با درد شدید پهلوئی راست به یکی از بیمارستان های شهرستان قم مراجعه میکند و بستری میشود - در آن بیمارستان با تشخیص کولیک نفرتیک با مسکن تحت درمان قرار میگیرد و در طول سه روزی که در بیمارستان بستری بوده هر روز ۴ الی ۵ آمپول پیرازولون گاه عضلانی و گاه وریدی با تزریق میشود (آمپولهای پیرازولون ۵ میلی لیتری است که هر کدام ۲ گرم و نیم پیرازولون

دستگاه عصبی: زوج‌های مغزی طبیعی است، رفلکس‌ها طبیعی است.

پوست: وضع و قوام پوست طبیعی است، خشکی پوست ندارد.

تشخیص بالینی: کم‌خونی همولی تیک حاد بعلت تزریق مکرر و زیاد پیرازولون لذا مسکن از داروهای بیمار حذف میشود و درمان با ترانسفوزیون خون و گلبول شسته هر روز دوشیشه خون به مقدار ۷۵۰ میلی‌لیتر و دوشیشه گلبول قرمز به مقدار ۴۰۰ میلی‌لیتر تزریق میشود.

آزمایش‌های بعد از تزریق خون در آزمایشگاه بیمارستان سینا در تاریخ ۵۱/۹/۱: هموگلوبین ۷ گرم درصد همتوکریت ۰/۲۹، رتیکولوسیت ۷ درصد. پونکسیون مغز استخوان: در رشته میلوئید، میلو بلاست و پروسیلوسیت‌ها افزایش نسبتاً بیش از حد طبیعی نشان میدهد، عناصر رشته اریترئوئید کمی بیشتر از طبیعی است. نسبت اریترئوئید به میلوئید  $\frac{۱}{۳}$  است: مگا-کاریوسیت‌ها فوق‌العاده کاهش یافته‌اند ولی کاریوسیت‌های موجود پلاکت‌ساز میباشند.

آزمایش ادرار: خون و چرک ندارد، هموگلوبین اوری دارد. آلبومین تراس.

کشت خون: بعد از ۴۸ ساعت در محیط کشت میکروبی دیده نشد.

در روز ۵۱/۹/۲ دو شیشه خون ۳۵۰ میلی‌لیتری تزریق میشود.

آزمایش خون در تاریخ ۵۱/۹/۶ در بخش بیمارستان پهلوی انجام شده: هموگلوبین ۱۲ گرم درصد، میکروهما-توکریت ۳۶ درصد، رتیکولوسیت ۱۵ درصد، گلبول سفید  $\frac{۲۶۰۰۰}{۱۰۰۰}$ ، نوتروفیل ۸۲٪، مئیلوسیت ۰/۴، لنفوسیت ۰/۵، منوسیت ۰/۹، پلاکت در سطح لام فراوان است.

در گلبول‌های قرمز ایزوسیتوز و دوگانگی سلولسی بعلت ترانسفوزین دیده میشود. مورفولوژی عناصر سفید طبیعی است. آزمایش گلبول‌های قرمز از نظر گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز طبیعی است.

آزمایش ادرار: آلبومین ندارد، قند ندارد، هموگلوبین ندارد.

سیر بیماری: ۵۱/۹/۴ حال عمومی بیمار خوبست. هموگلوبین اوری ندارد، اشتها به غذا خوبست.

۵۱/۹/۹ حال عمومی خیلی خوبست مختصری درد پهلوی دارد، رنگ ادرار طبیعی است.

بالاخره بیمار در روز ۵۱/۹/۱۴ با بهبودی کامل از بخش داخلی مرخص میشود و بطور سرپائی تحت مراقبت قرار میگیرد.

آزمایش ادرار: آلبومین تراس دارد - قند ندارد - گلبول قرمز ندارد - هموگلوبینوری دارد، برای بیمار دو شیشه خون ترانسفوزیون میشود و صبح روز بعد یعنی در ۵۱/۸/۳۰ از بخش داخلی برای معاینه دعوت میشود و بیمار در همان روز با تشخیص همولیز حاد دارویی به بخش داخلی منتقل میگردد.

بررسی دستگاهها: از سروگردن، چشم و گوش شکایتی ندارد، گلودرد ندارد، اندازه تیرئوئید طبیعی است.

قفسه صدری: نکته مهم غیر طبیعی ندارد. درد جلو قفسه صدری ندارد، سرفه نمی‌کند. در نوك قلب سوفل سیستولیک شنیده میشود. تاکیکاردی دارد. آریتمی ندارد.

دستگاه گوارش: سابقه درد شکم ندارد - درد ناحیه پهلوی راست از چند روز پیش شروع شده و فعلاً تسکین یافته است.

دستگاه ادراری تناسلی: رنگ ادرار قرمز است. سوزش مختصری در موقع ادرار کردن دارد.

دستگاه خونساز: سابقه یرقان، پورپورا و بیماریهای خونریزی دهنده ندارد، فقط در چند روز قبل در موقع شوک یرقان داشته است.

مفاصل و عضلات: ناراحتی حرکتی ندارد. در مفاصل ندارد. سابقه رماتیسم نداشته است.

دستگاه عصبی: سابقه غش و ناراحتی عصبی ندارد. معاینه فیزیکی: وضع عمومی بیمار - فعلاً از حالت شوک بیرون آمده و بخوبی بسؤالات جواب میدهد و بخوبی همکاری میکند.

تنفس ۱۱۰ در دقیقه، فشار خون  $\frac{۱۴۰}{۵۰}$  و درجه حرارت ۳۹/۵ امتحان چشم رنگ پریدگی حاکی از کم‌خونی بطور واضح در پلکها دیده میشود. ناراحتی دیگری در چشمها ندارد.

امتحان فیزیکی گوش طبیعی است، وضع دهان و دندانها طبیعی است. حرکت کردن طبیعی است. سفتی در گردن ندارد، تیرئوئید بزرگ نیست، تراشه در خط وسط قرار گرفته است، وریدهای گردنی برجسته نیستند.

قفسه صدری: حرکات قفسه صدری طبیعی است، لمس ودق قفسه صدری طبیعی است.

سمع قلب: فعلاً سمع قلب طبیعی است.

ریهها: حرکات ریهها در حدود طبیعی است، لمس ودق ریهها در حدود طبیعی است، در سمع صداهای ریهها طبیعی است.

رال ندارد، صداهای اضافی شنیده نمیشود.

معاینه شکم: لمس شکم طبیعی است کبد و طحال لمس نشد. دستگاه ادراری تناسلی: طبیعی است.

دستگاه عضلانی و مفاصل: نیروی عضلانی طبیعی است، آتروفی عضلانی ندارد.

دی نیترو بنزن وعده دیگر بدون نقص آنزیمی فقط بعلت غلظت زیاد آنها در خون ایجاد همولیز حاد میکنند [۶ و ۷].  
آندره و همکاران [۱] دومورد همولیز حاد با عصاره فنیل-سومی کاربازید انتشار داده اند بعضی از عوامل سمی و عفونتهای ویروسی با کتریال، اورمی اسیدوستوز دیابتی اثر سمی دارو را تشدید میکنند و برخی عوامل دیگر مثل کمبود ویتامین A و هپتو گلیسمی شخص را برای مسمومیت با دارو مستعدتر میسازد.  
در اغلب موارد نقص و یا فقدان آنزیم در کار است و همولیز با مقدار کم دارو ایجاد میشود. بعضی از داروها مانند اسیدسالی-سیلیک با غلظت زیاد در خون همولیز نمی دهد، اما وقتی نقص گلوکز شش - فسفات دهیدروژناز در کار باشد مقدار جزئی دارو باعث همولیز حاد میشود، سرشته این داروها سولفامیدها، پریماکین، کینین و کینیدین است.  
بو تر و همکاران [۲] مواردی منتشر کرده اند که نقص فعالیت گلو تاتیون احیاء کننده وجود داشته است.

نوع بسیار جالبی از این همولیزها بنام -هموگلوبینو- پاتی زوریخ -بوسیلر- ریدر و همکاران [۷] منتشر شده که در فرمول پتیدی گلوبول بجای هیستیدین آرژنین نشسته است. این نقص ارثی است و در این اشخاص مقدار بسیار عادی و درمانی دارو ایجاد همولیز کرده است.  
مواردی وجود دارد که یک بیماری اثر محافظتی داشته و از همولیز جلوگیری بعمل آورده است بدین شکل که اشخاصی که مبتلا به تالاسمی هستند و نقص فعالیت گلوکز شش فسفات دهیدروژناز دارند کمتر از اشخاص مشابه که تالاسمی ندارند به فلوایسم گرفتار میشوند [۱].

مکانیسم همولیز دارویی: پدیده کلی و مشترک در تمام همولیزهای دارویی عبارتست از پیدایش مشتق اکسیداتیو همو-گلوبین در گلبولهای قرمز - این مشتق غیر محلول است و در گلبول رسوب میکند (اجسام هنز) ممکن است بعلت سرعت همولیز و دفع سریع گلبولهای اجسام هنز در آزمایش خون شناسی دیده نشود. مثل همولیزهای حاد خطرناک و در این را کسیون پیوند دارو هموگلوبین باعث فعال شدن دارو میشود و بالاخره به پیدایش  $H_2O_2$  و پیوند هموگلوبین و  $H_2O_2$  منجر میگردد بدین طریق و بطور خلاصه قدرت احیاء کننده گلبول قرمز کم میشود و همولیز برقرار میگردد. گاه اختلال در مراحل دیگر متابولیسم هموگلوبین پیدا میشود بدین طریق که تعادل بین آهن فرو و فریک هموگلوبین بهم میخورد و ایجاد همولیز ناگهانی وحاد میکند. تحقیقات کارکاسی و همکاران [۴ و ۱] مکانیسم اغلب همولیزهای دارویی را روشن کرده است مانند پیوند مقدار زیاد دارو با پروتئین های خون و تشکیل مشتق اکسیداتیو هموگلوبین

آزمایش خون در ۲۱/۹/۵۱ هموگلوبین ۱۲ گرم درصد، هماتوکریت ۰/۳۸، گلبول سفید ۱۲۰۰ - سگمانته ۶۲ درصد - ائوزینوفیل ۴ درصد - منوسیت ۲ درصد - لنفوسیت ۲۲ درصد مختصری آنیزوسیتوز دارد.

تست کومیس مستقیم منفی است (۲۰/۹/۵۱ -)

بیمار برای کنترل آزمایش خون مجدداً در تاریخ ۲۹/۹/۵۱ مراجعه میکند. هموگلوبین خون ۱۲/۵ گرم درصد - هماتوکریت ۴۲ درصد، گلبولهای سفید ۸۲۰۰ عدد، سگمانته ۶۰ درصد، ائوزینوفیل ۸ درصد، منوسیت ۴ درصد، لنفوسیت ۲۸ درصد - در همین تاریخ کراتینین خون ۰/۹ میلی گرم درصد بوده است. بیمار برای درد پهلوی مراجعه میکرده و آزمایشهای تکمیلی برای تحقیق علت درد انجام شده است:

اوروگرافی: کلیه طبیعی است: سایه سنگ در کلیه ها و مجاری ادراری وجود ندارد ۵۱/۹/۸.  
رادیوگرافی کولوئها با ماده حاجب طبیعی است. در کولوئها علائم اسپاسم دیده میشود (۵۱/۹/۱۵)

رادیوگرافی مفصل کوکسوفمورال وستون فقرات کمری طبیعی است (۵۱/۹/۱۱) ترانزیت روده ها طبیعی است (۵۱/۱۰/۲).  
بالاخره بیمار مجدداً برای کنترل و بررسی وضع خون مراجعه میکند و در تاریخ ۳۰/۱۱/۵۱ آزمایش خون بشرح زیر انجام میشود.

هموگلوبین ۱۳ گرم درصد - هماتوکریت ۴۳ درصد  
فرمول و شمارش گلبولهای سفید در حدود طبیعی گزارش شده است.

#### بحث

کم خونی همولیزی حاد بعلت تخریب ناگهانی گلبولهای قرمز بوجود میآید. این کم خونیها را بدو دسته بزرگ میتوان تقسیم کرد:

۱- کم خونی های همولیزی معلول اختلال محتوی خود گلبول قرمز مثل انواع هموگلوبینوپاتی ها که اغلب ارثی هستند. [۶ و ۱]

۲- کم خونی همولیزی معلول اختلالات خارج از گلبولهای قرمز مثل همولیزهای دارویی و غیره. همولیز ممکن است بعلت غلظت زیاد دارو و خاصیت سمی آن ایجاد شود و ربطی با نقص و یا فقدان آنزیم نداشته باشد مثل شرح حال مورد بحث که با مقدار زیاد پیرازولون همولیز حاد ایجاد شده است.

(مقدار پیرازولونی که همولیز داده بود ۳۷/۵ گرم در طول سه روز بوده است).

اینگونه مواد شیمیائی که اغلب مسکن هستند مثل پیرازولون، فناسیتین استانیلید و داروهای دیگر مثل بنزن، نیترو بنزن،

درمان کم خونی باید با ترانسفوزین فوری و کافی خون و گلبول شسته ایزوگروپ انجام شود. هرچه زودتر باید از همپوولمی وشک بیماران جلوگیری بعمل آید و درمان صحیح و مقتضی انجام شود. برای مبارزه با اسیدوز این بیماران لازم است که از محلول بی کربنات سدیم استفاده شود.

اگر با دادن خون و رساندن آب کافی به بدن دیسوز برقرار نگردد و احتمال آنوری در کار باشد باید هرچه زودتر بیمار را بمرکز دیالیز رساند تا در صورت لزوم با دیالیز خونی و یا صفاقی اختلالات آب و الکترولیتها اصلاح گردد. این بیماران در مخاطره واکنش و عوارض ناشی از ترانسفوزیون خون هستند و لازم است یادآور شویم که این واکنشها در نزد بیماری که در حالت شک و نارسائی کلیه است تاچه حد میتواند خطرناک باشد، لذا ترانسفوزیون خون باید با دقت هرچه تمامتر از نظر سازگاری گروه خونی و آلودگی آن بعمل آید.

#### خلاصه

در این مقاله شرح حال جوانی ۱۹ ساله گزارش شده است که با تزریق روزانه ۱۲/۵ گرم مسکن از نوع پیرازولون برای آرام کردن درد پهلو دچار کم خونی همولی تیک حاد خطرناک همراه باشک شده بود و پس از تشخیص بیماری، پیرازولون از دستورات دارویی حذف و با ترانسفوزیون خون و گلبول شسته شده تحت درمان قرار گرفت و با بهبودی کامل از بیمارستان مرخص شد.

غیر محلول در مجاورت این پیوند. در این موارد گلبولهای قرمز عابرین بیگناهی هستند که بمرگ محکوم میشوند. یعنی عبور گلبولهای قرمز از مجاورت پیوند پروتئین و دارو به نابدی آنها منجر میگردد. [۱]

پیش آگهی: در این بیماران مدت طول شک و شدت همولیز و سن بیمار پیش آگهی را تعیین می کند. در سالمندان این گونه همولیزها خطرناک است و تنها کم خونی و شوک ممکن است باعث ضایعات میوکارد گردد. ولی در جوانان و کودکان این خطر کمتر است.

عامل دیگری که پیش آگهی را تعیین میکند نارسائی حاد کلیه است، زیرا هم شوک و هم رسوب هموگلوبین در لوله های ادراری ممکن است ایجاد آنوری و نارسائی حاد کلیه کند و بیمار را دچار مخاطره شدید جانی سازد.

نتیجه اینکه هرچه زودتر این بیماران بمرکز مجهز درمانی (بخصوص در موارد آنوری) منتقل شوند پیش آگهی بهتر خواهد بود.

درمان: توجه بعلت همولیز در این بیماران و پیدا کردن داروی همولیز دهنده و حذف آن از رژیم دارویی بیمار عامل اصلی برای نجات آنهاست.

#### References

- 1- Andre, R et Coll. New Rev Fr. Hemat. 5. 431. 1965.
- 2- Beuter. E., J. Lab. and Clin. Med. 49. 4. 1957.
- 3- Carson. P. E. Science 124. 284. 85. 1956.
- 4- Carcassi. U. European Symp Med. Enzimol. Milano 1960.
- 5- Dausset et Coll. Annual Riview of Med. V. 18, 55-67 1967.
- 6- Munrose. W. and P. Lawson. Arer. J. dis. Chil. 108. 425 1964.
- 7- Rieder. R. F. Amer. J. Med. 39. 4, 1965.