

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 19.08.2015 • Zaakceptowano / Accepted: 03.09.2015

© Akademia Medycyny

Ostra methemoglobinemia – przyczyny, objawy i leczenie

Acute methemoglobinemia – causes, possible manifestations and treatment

Tomasz Janus¹, Jacek Piechocki², Anna Janus³

¹ Specjalistyczny Zespół Ratownictwa Medycznego, Sochaczew

² Mazowieckie Centrum Terapii Hiperbarycznej, Warszawa

⁴ Klinika Anestezjologii i Intensywnej terapii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa



Streszczenie

Methemoglobinemia jest rzadkim, wręcz kazuistycznym powodem interwencji Zespołów Ratownictwa Medycznego i przyjęć do Szpitalnych Oddziałów Ratunkowych. Może być także rzadkim powikłaniem procesu diagnostyczno-leczniczego w warunkach wewnątrzszpitalnych. Niemniej jednak istotna methemoglobinemia jest sytuacją potencjalnie zagrażająca zdrowiu i życiu i warto, aby personel medyczny posiadał wiedzę pozwalającą na szybka diagnozę i właściwe leczenie pacjentów w omawianym stanie. Dokonany przez autorów przegląd przypadków z kazuistyki światowej pozwolił na wyróżnienie jej przyczyn, możliwych objawów, a także leczenia, w tym terapii w sytuacji, gdy dożylna podaż błękitu metylenowego nie przyniosła oczekiwanych rezultatów. W artykule poruszono także temat CO-oksymetrii, która już w warunkach przedszpitalnych może natychmiastowo potwierdzić lub wykluczyć diagnozę methemoglobinemii, co w istotny sposób może przyspieszać wdrożenie właściwego leczenia, a także monitorowanie jego postępów. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 327-333.*

Słowa kluczowe: methemoglobinemia, błękit metylenowy, tlenoterapia hiperbaryczna, sinica, CO-oksymetria

Abstract

Methemoglobinemia is a rare, almost casuistic reason for the intervention of the Emergency Ambulance Service as well as admissions to the Emergency Department. It can also be a rare complication of diagnostic and therapeutic procedures during hospitalization. However a significant methemoglobinemia is potentially life-threatening and it is crucial that a medical personnel has a knowledge that allows rapid diagnosis and appropriate treatment of discussed condition. Review of the case reports from the world's literature has allowed to define the causes, possible manifestations and therapy of methemoglobinemia, including possible therapeutic options when methylene blue given intravenously failed to stabilize the patient's condition. The use of CO-oximetry, which can immediately confirm or discard the diagnosis of methemoglobinemia, significantly accelerates implementation of proper treatment as well as allows to evaluates its effectiveness, is discussed. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 327-333.*

Keywords: methemoglobinaemia, methylene blue, hyperbaric oxygen therapy, cyanosis, CO-oximetry

Wstęp

Methemoglobina (MetHb) jest utlenioną formą hemoglobiny, której hem zawiera żelazo na trzecim stopniu utlenienia (Fe^{3+}). W warunkach fizjologicznych tworzenie methemoglobiny ma miejsce cały czas, jednakże system enzymatyczny redukujący methemoglobinę utrzymuje jej wartość poniżej 1% hemoglobiny całkowitej [1].

Methemoglobinemia, czyli stan, w którym poziom MetHb przekracza 1-2% może być spowodowana poprzez wrodzone zaburzenia (których opisanie wykracza poza ramy tego artykułu), a także przez działanie licznych egzogennych czynników utleniających, w sytuacji, gdy działanie tych czynników przewyższa możliwości redukujące wspomnianego wcześniej układu enzymatycznego (methemoglobinemia nabyta) [2-5].

Dzieci, a w szczególności niemowlęta są bardziej narażone niż osoby dorosłe na wystąpienie methemoglobinemii ze względu na fakt, że hemoglobina płodowa łatwiej ulega utlenieniu do Fe^{3+} , a także z powodu nie w pełni wykształconych procesów metabolicznych związanych z redukcją MetHb [4,6,7].

Methemoglobina nie posiada zdolności przenoszenia tlenu, co przy jej znacznych poziomach doprowadza do hipoksji tkankowej i zależnych od stężenia MetHb objawów towarzyszących [8,9].

Częstość występowania methemoglobinemii jest trudna do oszacowania. Wydaje się jednak, że methemoglobinemia, jakkolwiek rzadka, jest niedostatecznie często rozpoznawana lub jest rozpoznawana zbyt późno.

Przyczyny methemoglobinemii

Związki powodujące methemoglobinemię mogą zostać wprowadzone do organizmu intencjonalnie, w celach samobójczych lub rekreacyjnych, a także nieintencjonalnie (przypadkowe zatrucia w pracy, w rolnictwie czy w domu) [10-16].

W jednym przypadku opisanym przez Wadhwa i in. środek methemoglobinoformujący został użyty z intencją morderstwa [3].

Przegląd przypadków z kazuistyki światowej, a także z opracowań dotyczących zagadnienia pozwolił na wyróżnienie następujących związków, które są odpowiedzialne za powstanie methemoglobinemii:

a) Leki

- **Leki znieczulenia miejscowego (lidokaina, benzokaina) używane podczas podczas bronchofiberoskopii, laryngoskopii itd.** [17,18]; Sachdeva i in. opisali przypadki methemoglobinemii rzędu 37% i 41.8% indukowanej benzokainą w trakcie przezprzełykowej echokardiografii [9],
- **Leki znieczulenia miejscowego (benzokaina, krem EMLA - lidokaina i prylokaina) w postaci maści OTC, używane przez rodziców u swoich dzieci na przykład z powodu ukąszeń owadów lub ząbkowania (w Polsce maści zawierające leki znieczulenia miejscowego są dostępne na receptę; bez recepty są dostępne plastry EMLA)** [2,19-22]. Bouziri i in. opisali methemoglobinemię wywołaną wyżej wspomnianymi maściami rzędu 50%, Balicer i Kitai - 64%, a Chung i in. - 69.9% [19,20,22].
- **Kokaina i mefedron z dodatkiem substancji, które mają na celu zwiększenie zysków ze sprzedaży (dilerzy dodają do kokainy benzokainę, która poprzez znieczulające działanie na śluzówki pozoruje wysokiej jakości narkotyki)** [14,23,24],
- **Nitrogliceryna** [8],
- **Nitroprustydek sodu** [2],
- **Riluzol** [25],
- **Sulfonamidy** [2,26],
- **Metoklopramid** [2],
- **Fenacetyna (wycofana w Polsce)** [28],
- **Fenazopirydyna** [20,29],
- **Leki przeciwmalaryczne (prymachina, dapson, chlorochina)** [17,26,27,31,32],
- **Opatrunki na oparzenia zawierające azotan srebra** [18,33],
- **Wysokie dawki błękitu metylenowego** [2].

b) Substancje chemiczne, inne niż leki

- **Nitrobenzen** [11,12,34,35],
- **Anilina** [36,37],
- **Sole azotowe** używane jako konserwanty lub jako środek wybielający. Centers for Disease Control and Prevention (Nowy York, USA) opisało przypadek zbiorowego zatrucia (5 osób, MetHb 21.1%-87.0%), a Finan i in. zatrucie trójki dzieci spowodowanego odpowiednio posiłkiem z nadmierną ilością soli azotowych i przypadkowym spożyciem spowodowanym źle zabezpieczonym azotanem sodu służącym do peklowania mięsa [5,35,36,38-41],
- **Środki biobójcze** (niektóre herbicydy – środki zwalczające chwasty, insektycydy, rodentycydy

- środki zwalczające gryzonie, algicydy – środki glonobójcze i fungicydy – środki grzybobójcze) [1,16,42-46],
- **Woda pitna zanieczyszczona dużą ilością związków azotowych** (na przykład nawozami) [27,47],
- **2,4,6-trinitrotoluen (Trotyl, TNT)** [48],
- **Siarczan hydroksyloaminy** (używany jako roztwór do czyszczenia butów) [49],
- **Związki azotowe (azotyny alkilu) używane w celach rekreacyjnych** (używany także w Polsce 'Poppers', który można bez większych trudności kupić w internecie) [6,50-52].

W niektórych przypadkach autorom artykułów nie udało się zidentyfikować substancji, która bezpośrednio była odpowiedzialna za rozwój methemoglobinemii. Jako prawdopodobną przyczynę podają ekspozycję na nieokreślony rozpuszczalnik lub zmywacz do paznokci [15,53-55].

Objawy methemoglobinemii

Objawy methemoglobinemii są niespecyficzne i zależne od stężenia procentowego MetHb w stosunku do całkowitej ilości hemoglobiny mogącej transportować tlen. Pomimo faktu, iż ciężkość stanu klinicznego wydaje się korelować z procentową zawartością methemoglobiny we krwi, warto pamiętać, iż nie jest to zależność idealnie liniowa - opisywane są w literaturze przypadki zaskakująco dobrego stanu pacjenta przy relatywnie wysokich wartościach MetHb. Z drugiej strony, u pacjentów z anemią, chorobami sercowo-naczyniowymi, chorobami płuc (POChP, zapalenie płuc) czy sepsą poważne objawy mogą występować przy stosunkowo niskich wartościach MetHb [2, 4, 43].

Pomijając sinicę (która pojawia się przy MetHb 10-15%), u zdrowych, nieobciążonych pacjentów methemoglobinemia < 20-30% jest asymptomatyczna [13,54]. Powyżej tych wartości mogą wystąpić:

- ból i zawroty głowy,
- nudności i wymioty,
- pobudzenie psychoruchowe, lęk i uczucie oszołomienia,
- osłabienie, zmęczenie i nietolerancja wysiłku,
- duszność,
- ból w klatce piersiowej,
- tachykardia i tachypnoe,
- hipotensja,
- senność,
- omdlenie,

- drgawki i stan padaczkowy,
- zaburzenia rytmu serca (stabilne i niestabilne hemodynamicznie tachy- i bardyartymie),
- niedokrwienie mięśnia sercowego,
- zaburzenia świadomości,
- zaburzenia oddychania,
- kwasica i niewydolność wielonarządowa [2-4,6,13, 15,16,19,34,40,41,44,54,56].

Śmiertelna zawartość methemoglobiny we krwi w literaturze jest zwykle określana jako > 70% [4,54]. Niemniej jednak, najwyższe procentowe zawartość MetHb opisane w piśmiennictwie dotyczącym zagadnienia wyniosły 91% i 94% (co więcej, pacjenci przeżyli bez deficytów neurologicznych!) [44,51].

Objawy sugerujące methemoglobinemię:

- Sinica centralna/obwodowa niereagująca na wysokoprzepływową tlenoterapię lub wentylację mechaniczną [37, 38],
- Izolowana sinica bez innych objawów towarzyszących, np. bez duszności (w przypadku MetHb < 20%) [9,13,15,28,54],
- Sinica przy prawidłowej gazometrii [52],
- Ciemna (czekoladowa/ciemnobrażowa) krew, która (w przeciwieństwie do krwi z dużą zawartością deoksyhemoglobiny) nie jaśnieje po kontakcie z powietrzem [6,44],
- Typowo: SpO₂ w okolicach 85% (niemniej jednak opisywano w literaturze przypadki zarówno wyższych jak i znacząco niższych odczytów SpO₂) [56],
- Rozbieżność między SpO₂ i wynikami gazometrii krwi tętniczej: normoksemia (lub hiperoksemia w przypadku tlenoterapii) i normokapnia przy obniżonym SpO₂ [44,57],
- Normoksemia i kwasica metaboliczna proporcjonalna do ciężkości i długości trwania hipoksji tkankowej [15].

CO-oksymetria

Standardowy pulsoksymetr nie jest w stanie odróżnić prawidłowej hemoglobiny od methemoglobiny czy hemoglobiny tlenkowej (karboksyhemoglobiny, COHb). Przy pomiarze światła o dwóch długościach fali (660 nm i 940 nm) methemoglobina powoduje jego absorpcję w sposób mniej więcej jednakowy (współczynnik absorpcji jest bliski 1 co powoduje odczyt

SpO₂ w granicach 85%). Karboksyhemoglobina jest natomiast odczytywana jako oksyhemoglobina, co powoduje fałszywie wysoki odczyt SpO₂ [22,58].

CO-oksymetria, która działa na tej samej zasadzie co pulsoksymetria (spektrofotometria absorpcyjna) poprzez wykorzystanie dwóch dodatkowych długości fal pozwala na wyliczenie proporcji MetHb i COHb w stosunku do całkowitej hemoglobiny [59,60].

CO-oksymetry w formie czujników na palec już w warunkach przedszpitalnych są w stanie błyskawicznie potwierdzić lub odrzucić u pacjenta methemoglobinemię. Mogą także zapobiec podaniu „na ślepo” heparyny w przypadku podejrzenia zatorowości płuc [18,61]. CO-oksymetria zapewnia także możliwość ciągłego monitorowania postępów terapeutycznych bez konieczności powtarzanej pobierania krwi.

Postępowanie w przypadku methemoglobinemii:

1. Przerwanie ekspozycji i dekontaminacja

Zapobieganie dalszej absorpcji związku (w zależności od sytuacji):

- usunięcie substancji ze skóry, rozcięcie skażonego ubrania i umieszczenie go w plastikowym worku,
- płukanie żołądka,
- przerwanie ekspozycji na lek, który może być odpowiedzialny za powstanie methemoglobinemii [42].

Dekontaminacja powinna się odbywać z zachowaniem szczególnej ostrożności (istnieje ryzyko wtórnego skażenia personelu medycznego - niektóre związki, na przykład nitrobenzen i anilina są absorbowane przezskórną i wziewnie) [42].

2. Wywiad:

- Próba zidentyfikowania substancji powodującej zatrucie (i gdy jest to możliwe zabezpieczenie opakowania, które zawiera substancję/lek prawdopodobnie przyjęty przez poszkodowanego) [23],
- Dziecko: użycie przez rodziców maści z środkami znieczulającymi miejscowo, związki, z którymi dziecko mogło mieć do czynienia, przyjęte lub prawdopodobnie przyjęte leki OTC i na receptę,
- Dorosły: wykonywana praca (użycie, produkcja, transport, składowanie i usuwanie związków powodujących powstanie methemoglobiny, narkotyki, przypadkowo/celowo przyjęte substancje chemiczne, przyjęte lub prawdopodobnie przyjęte

leki OTC i na receptę [42,43].

Pomijając fakt, iż nie wszystkie substancje powodujące rozwój methemoglobinemii zostały zidentyfikowane, mnogość zidentyfikowanych już związków methemoglobinotwórczych uniemożliwia ich zapamiętanie i efektywnie wykorzystywać tej wiedzy w praktyce. Z tego powodu w **przypadku nietypowych zatruc warto kontaktować się z Centrami Informacji Toksykologicznej**.

3. Leczenie:

- Wysokoprzepływową tlenoterapię przez maskę z rezerwuarem [14],
- Leczenie objawowe – w razie potrzeby zabezpieczenie drożności dróg oddechowych i wentylacja mechaniczna, podaż leków wazoaktywnych itd. [6, 15],
- Diagnostyka różnicowa stanów, które mogą powodować powodują sinicę/hipoksję [3],
- Potwierdzenie methemoglobinemii (co-oksymetria, rutynowe badania z krwi + poziom MetHb + toksykologia),
- W przypadku nieznacznej methemoglobinemii: obserwacja [56],
- W przypadku gdy MetHb przekracza 25-30% lub gdy przy relatywnie niewysokim poziomie methemoglobiny pacjent prezentuje objawy związane z hipoksją (np. niektórzy pacjenci z anemią, chorobami płuc, chorobami układu sercowo-naczyniowego, a także przy współzatruciu tlenkiem węgla czy cyjankami) - błękit metylenowy i.v. [6,13,56,62];

Dawka początkowa:

Dorośli - 1 mg/kg m.c. roztworu 1% i.v. przez 5 minut (efekt po 30 min-1 h); do powtórzenia w ciężkich zatruciach/przy braku poprawy/w sytuacji ciągłego narażenia na działanie związku methemoglobinotwórczego; dawka maksymalna 7 mg/kg m.c./24 h [13,15,51,57].

Dzieci – 1.5 mg/kg m.c.

Niemowlęta - 2 mg/kg m.c. [15]

Przeciwwskazaniem do stosowania błękitu metylenowego jest ciężka niewydolność nerek [5,57].

Działania niepożądane błękitu metylenowego obejmują:

- paradoksalny wzrost poziomu methemoglobiny przy powtarzanych, wysokich dawkach błękitu metylenowego,
- zafałszowanie odczytu SpO₂,

- niebieskie zabarwienie skóry, które może utrudniać ocenę sinicy,
- hemolizę,
- powikłania żołądkowo-jelitowe, niebieskie zabarwienie moczu, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, wzmożoną potliwość [11,13,18,32,34,43,57].
Błękit metylenowy powinien być podawany tylko i wyłącznie przez pewne wkłucie dożylnie (wynaczenie leku może powodować martwice okolicznych tkanek) [63].
- W przypadku nieskuteczności standardowego leczenia lub gdy leczenie samym błękitem metylenowym może okazać się niewystarczające:
 - a) transfuzja wymienna,
 - b) tlenoterapia hiperbaryczna (także u pacjenta wentylowanego mechanicznie), gdy MetHb > 50%,
 - c) transfuzja wymienna w trakcie leczenia tlenem hiperbarycznym [15,31,42,50,51,54,56,65,66].
 Dodatkową korzyścią ze stosowania tlenoterapii hiperbarycznej jest zapobieganie powikłaniom neu-

rologicznym związanym z niedotlenieniem mózgowia [50].

Użycie kwasu askorbinowego, który jest stosowany w leczeniu wrodzonej methemoglobinemii nie znajduje zastosowania w przypadku ostrej, nabytej methemoglobinemii ze względu na fakt, że jego działanie jest zbyt wolne.

Warto dodać, iż nie zawsze udaje się ustalić jaki związek był odpowiedzialny za powstanie methemoglobinemii, jednakże w każdym przypadku, w którym udało się go zidentyfikować należy przeprowadzić rozmowę z pacjentem w celu zapobieżenia ponownemu zatruciu [1,56].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

✉ Tomasz Janus

Zespół Ratownictwa Medycznego S, Sochaczew

☎ (+48 22) 627 39 86

📧 tomasz.janus.ratmed@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Armstrong JG, McKendry JB, Slemmon KW. Methemoglobinemia in infancy; two case reports, one of the congenital and one of the acquired variety of methemoglobinemia. *Can Med Assoc J*. 1958 Sep 1;79(5):392-5.
2. Paczek A, Wawrzyńska L, Mendek-Czajkowska E, Kober J, Torbicki A. [Acquired methemoglobinemia--case report]. *Pneumonol Alergol Pol* 2010;78(2):153-8.
3. Wadhwa J, Kumar RS, Ramasubramanian NS, Hamide A. Methemoglobinemia following ingestion of a weedicide. *J Postgrad Med* 2013 Oct-Dec;59(4):345-6.
4. Kumar U, Aggarwal P, Handa R, Saxena R, Wali JP. Central cyanosis in a young man. *Postgrad Med J* 1999 Nov;75(889):693-6.
5. Finan A, Keenan P, Donovan FO, Mayne P, Murphy J. Methaemoglobinaemia associated with sodium nitrite in three siblings. *BMJ* 1998 Oct 24;317(7166):1138-9.
6. Malhotra R, Hughes G. Methaemoglobinaemia presenting with status epilepticus. *J Accid Emerg Med* Nov 1996; 13(6): 427-430.
7. Farmakologia. Smith T, Pinnock C, Lin T. Podstawy anestezjologii. red. wyd. pol. Andrzej Kański DB Publishing Warszawa 2012, wyd.3, s.628.
8. Leki krążeniowe. Marino PL. Intensywna terapia. tłum. Andrzej Kubler Elsevier Urban & Partner Wrocław 2001, wyd.2, s.295.
9. Sachdeva R, Pugged JG, Casale LR, Meizlish JL, Zarich SW. Benzocaine-induced methemoglobinemia: a potentially fatal complication of transesophageal echocardiography. *Tex Heart Inst J* 2003;30(4):308-10.
10. Camp NE. Methemoglobinemia. *J Emerg Nurs* 2007;33(2):172-174.
11. Chongtham DS, Phurailatpam J, Singh MM, Singh TR. Methaemoglobinemia in nitrobenzene poisoning. *J Postgrad Med* 1997 Jul-Sep;43(3):73-4.
12. Gupta A, Jain N, Agrawal A, Khanna A, Gutch M. A fatal case of severe methaemoglobinemia due to nitrobenzene poisoning. *Emerg Med J* 2012 Jan;29(1):70-1.
13. Weichert I. Acute management of cocaine-associated methaemoglobinaemia. *Case Rep Med*. 2011;2011:136396.
14. Ahmed N, Hoy BP, McInerney J. Methaemoglobinaemia due to mephedrone ('snow'). *BMJ Case Rep* 2010 Oct 22;2010.
15. Singh R, Vinayagam S, Vajifdar H. Methemoglobinemia as a result of accidental lacquer thinner poisoning. *Indian J Crit Care Med* 2012 Jan;16(1):44-7.
16. Braun C, Birck R, Singer MV, Schnuelle P, van der Woude FJ, Löhr M. Life-threatening intoxication with methylene bis(thiocyanate): clinical picture and pitfalls. A case report. *BMC Emerg Med* 2006 Apr 11;6:5.

17. Al-Lawati A, Murch N. Acquired methemoglobinaemia. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2012 May;12(2):237-41.
18. Wolak E, Byerly FL, Mason T, Cairns BA. Methemoglobinemia in Critically Ill Burned Patients. *Am J Crit Care* 2005 Mar;14(2):104-8.
19. Bouziri A, Khaldi A, Menif K, Ben Jaballah N. Unusual cause of severe toxic methemoglobinemia in an infant: a case report. *Int J Emerg Med* 2010 Feb 27;3(1):57-9.
20. Chung NY, Batra R, Itzkevitch M, Boruchov D, Baldauf M. Severe methemoglobinemia linked to gel-type topical benzocaine use: a case report. *J Emerg Med* 2010 Jun;38(5):601-6.
21. McGuigan MA. Benzocaine-induced methemoglobinemia. *Can Med Assoc J* 1981 Oct 15;125(8):816.
22. Balicer RD, Kitai E. Methemoglobinemia caused by topical teething preparation: a case report. *ScientificWorldJournal* 2004 Jul 15;4:517-20.
23. McKinney CD, Postiglione KF, Herold DA. Benzocaine-adulterated street cocaine in association with methemoglobinemia. *Clin Chem* 1992;38(4):596-7.
24. Hunter L, Gordge L, Dargan PI, Wood DM. Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review. *Br J Clin Pharmacol* 2011 Jul;72(1):18-26.
25. Viallon A, Page Y, Bertrand JC. Methemoglobinemia due to riluzole. *N Engl J Med* 2000 Aug 31;343(9):665-6.
26. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-methemoglobinemia> [dostęp: 08.11.14].
27. Glauser J. Cardiac arrhythmias, respiratory failure, and profound hypokalemia in a trauma patient. *Cleve Clin J Med* 2001 May;68(5):401,405-10,413.
28. Easley JL, Condon BF. Phenacetin-induced methemoglobinemia and renal failure. *Anesthesiology* 1974;41(1):99-100.
29. Randazzo GP, Ford EA, Glauser FL. Methemoglobinemia caused by acute overdosage of phenazopyridine. *West J Med* 1975; 122(5):427-9.
30. Gold NA, Bithoney WG. Methemoglobinemia due to ingestion of at most three pills of pyridium in a 2-year-old: case report and review. *J Emerg Med* 2003 Aug;25(2):143-8.
31. Awasthy N, Khan N, Radhakrishnan S. Methemoglobinemia: arterial blood gas as a diagnostic tool. *Indian Heart J* 2014 May-Jun;66(3):394-5.
32. Rizvi I, Zaman S, Zaidi N, Asif MS, Abdali N. Acute life-threatening methaemoglobinaemia following ingestion of chloroquine. *BMJ Case Rep* 2012 Mar 20;2012.
33. Geffner ME, Powars DR. Acquired Methemoglobinemia. *West J Med* 1981 Jan;134(1):7-10.
34. Perera M, Shihana F, Kularathne K, Dissanayake D, Dawson A. Acute methaemoglobinaemia after massive nitrobenzene ingestion. *BMJ Case Rep* 2009;
35. Su YF, Lu LH, Hsu TH, Chang SL, Lin RT. Successful treatment of methemoglobinemia in an elderly couple with severe cyanosis: two case reports. *J Med Case Rep* 2012 Sep 11;6:290.
36. Walley T, Flanagan M. Nitrite-induced methaemoglobinaemia. *Postgrad Med J* 1987 Aug;63(742):643-4.
37. Whelan, JF. Methemoglobin as a cause of cyanosis. *Can Med Assoc J* May 15, 1984; 130(10): 1260.
38. Gosnold JK, Johnson GS. Methaemoglobinaemia as a result of sodium nitrate poisoning. *Arch Emerg Med* 1993 Sep;10(3):260-1.
39. Kobayashi T, Kawabata M, Tanaka S, Maehara M, Mishima A, Murase T. Methemoglobinemia induced by combined use of sodium nitrate and acetoaminophen. *Intern Med* 2000 Oct;39(10):860.
40. Jain MD, Nikonova A. Methemoglobinemia from curing salt. *CMAJ* 2013 Nov 5;185(16):E771.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Methemoglobinemia following unintentional ingestion of sodium nitrite. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002 Jul 26;51(29):639-42.
42. Malkarnekar SB, Anjanappa R, Naveen L, Kiran BG. Acute methemoglobinemia with hemolytic anemia following bio-organic plant nutrient compound exposure: Two case reports. *Indian J Crit Care Med* 2014 Feb;18(2):115-7.
43. Soltaninejad K, Nelson LS, Khodakarim N, Dadvar Z, Shadnia S. Unusual complication of aluminum phosphide poisoning: Development of hemolysis and methemoglobinemia and its successful treatment. *Indian J Crit Care Med* 2011 Apr;15(2):117-9.
44. George T, Shaikh AI, Thomas L, Kundavaram AP. Severe methemoglobinemia due to insecticide poisoning. *Indian J Crit Care Med* 2014 Feb;18(2):113-4.
45. Ng LL, NaiK RB, Polak A. Paraquat ingestion with methaemoglobinaemia treated with methylene blue. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 May 15;284(6327):1445-6.
46. Sanaei-Zadeh H. Aluminum phosphide poisoning and development of hemolysis and methemoglobinemia. *Indian J Crit Care Med* 2012 Oct;16(4):248-9.
47. Lee SW, Lee JY, Lee KJ, Kim M, Kim MJ. A case of methemoglobinemia after ingestion of an aphrodisiac, later proven as dapsone. *Yonsei Med J* 1999 Aug;40(4):388-91.
48. Yazbeck-Karam VG, Aouad MT, Kaddoum RN, Baraka AS. Methemoglobinemia after a blast injury. *Anesthesiology* 2004 Feb;100(2):448-9.
49. Gharahbaghian L, Massoudian B, Dimassa G. Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia in two pediatric patients after ingestion of hydroxylamine sulfate. *West J Emerg Med* 2009 Aug;10(3):197-201.
50. Lindenmann J, Matzi V, Kaufmann P, Krisper P, Maier A, Porubsky C, Smolle-Juettner FM. Hyperbaric oxygenation in the treatment of life-threatening isobutyl nitrite-induced methemoglobinemia--a case report. *Inhal Toxicol* 2006 Dec;18(13):1047-9.

51. Edwards RJ, Ujma J. Extreme methaemoglobinaemia secondary to recreational use of amyl nitrite. *J Accid Emerg Med* 1995 Jun;12(2):138-42.
52. Forsyth RJ, Moulden A. Methaemoglobinaemia after ingestion of amyl nitrite. *Arch Dis Child* 1991 Jan;66(1):152.
53. Patra S, Sikka G, Khaowas AK, Kumar V. Successful intervention in a child with toxic methemoglobinemia due to nail polish remover poisoning. *Indian J Occup Environ Med* 2011 Sep;15(3):137-8.
54. Saxena H, Prakash Saxena A. Acute methaemoglobinaemia due to ingestion of nitrobenzene (paint solvent). *Indian J Anaesth* 2010 Mar;54(2):160-2.
55. Senthilkumaran S, Balamurgan N, Menezes RG, Thirumalai-Kolundusubramanian P. Nail polish remover poisoning: What caused methemoglobinemia? *Indian J Occup Environ Med* 2012 May;16(2):91.
56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001588/> [dostęp: 15.10.14].
57. Bradberry S, Aw T, Williams N, Vale J. Occupational methemoglobinemia. *Occup Environ Med* Sep 2001; 58(9): 611–616.
58. Pulsoksymetria. Duke J. *Sekrety anestezjologii*. wyd. I polskie, red. J. Andres, B. Kamiński 2008 Elsevier Urban & Partner Wrocław, s. 178.
59. *Metody Pomiarów Klinicznych*. Aitkenhead AR, Smith G, Rowbotham DJ. *Anestezjologia*. red. wyd. pol. Andrzej Kubler Elsevier Urban & Partner Wydawnictwo Wrocław 2008, wyd.2, s. 232.
60. Janus T, Stachurski J, Samocki P, Piechocki J. Monitorowanie w medycynie ratunkowej. *Na Ratunek* 2014; 4, 43-54.
61. Falkenhahn M, Kannan S, O’Kane M. Unexplained acute severe methaemoglobinaemia in a young adult. *Br J Anaesth* 2001 Feb;86(2):278-80.
62. Lee CH, Kim SH, Kwon do H, Jang KH, Chung YH, Moon JD. Two cases of methemoglobinemia induced by the exposure to nitrobenzene and aniline. *Ann Occup Environ Med* 2013 Nov 1;25(1):31.
63. Blass N, Fung D. Dyed but not dead--methylene blue overdose. *Anesthesiology* 1976 Oct;45(4):458-9.
64. Jansen T, Barnung S, Mortensen CR, Jansen EC. Isobutyl-nitrite-induced methemoglobinemia; treatment with an exchange blood transfusion during hyperbaric oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 Nov;47(10):1300-1.
65. Ranasinghe P, Dilrukshi SA, Atukorala I, Katulanda P, Gnanathanan A. Exchange transfusion can be life-saving in severe propanil poisoning: a case report. *BMC Res Notes* 2014 Oct 8;7:700.
66. Piechocki J, Janus T, Nielepiec-Jałosńska A, Sokołowski J. Wprowadzenie do tlenoterapii hiperbarycznej. *Na Ratunek* 2013; 3, 26-9.