

Sünnet sırasında prilokain kullanımına bağlı methemoglobinemi: Bir olgu sunumu

Methemoglobinemia due to prilocaine use during circumcision: A case report

Özkan İLHAN, Esra ARUN ÖZER, Senem ALKAN, Sinem AKBAY, Berat KANAR, Şeyma MEMUR, Mustafa Mansur TATLI

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Methemoglobinemi yenidoğan döneminde siyanoza neden olabilen, ender bir hematolojik hastalıktır. Konjenital ya da edinsel olmak üzere iki tipi bulunan methemoglobinemi yenidoğan döneminde en sık ilaç reaksiyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Lokal anestezi olarak yaygın biçimde kullanılan prilokainin, yenidoğan bebeklerde edinsel methemoglobinemiye yol açabildiği bildirilmektedir. Sünnet öncesi lokal anestezi olarak prilokain uygulanan ve siyanoz gelişen 10 saatlik bir yenidoğan bebek, methemoglobinemi tamsı konularak intravenöz askorbik asit tedavisi ile başarıyla tedavi edilmiştir. Ender görülen bir klinik durum olan methemoglobinemi ve tedavisi literatür eşliğinde tartışılarak sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Askorbik asit, methemoglobinemi, prilokain, sünnet, yenidoğan

ABSTRACT

Methemoglobinemia, which may cause cyanosis in the neonatal period, is a rare hematological disorder. Methemoglobinemia may occur in congenital and acquired conditions. Drugs are the most frequent reason of methemoglobinemia in newborns. It is reported that as a widely used local anesthetic, prilocaine may cause acquired methemoglobinemia in the neonatal period. In a 10-hour-old newborn, who became cyanotic after applying prilocaine as a local anesthetic before the circumcision, methemoglobinemia was diagnosed, and successfully treated with intravenous ascorbic acid therapy. In this study, treatment of methemoglobinemia, which is a rare clinical condition, is discussed and presented in the light of literature findings.

Key words: Ascorbic acid, methemoglobinemia, prilocaine, circumcision, newborn

Alındığı tarih: 16.06.2014

Kabul tarihi: 11.08.2014

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özkan İlhan, 273/6 Sok. Şelale 3 Apartmanı, No:4, Kat:7, D:23 Mansuroğlu Mah. Bayraklı-35000-İzmir
e-mail: ozkanilhan-83@hotmail.com

GİRİŞ

Hemoglobinde bulunan ve oksijen taşınması için gerekli olan iki değerli demirin (Fe^{+2}) okside olup, üç değerli demir (Fe^{+3}) durumuna geçmesiyle methemoglobin oluşur. Normal koşullarda eritrositlerdeki sitokrom b5 redüktaz enzimi ile methemoglobin indirgenerek vücuttaki düzeyi %1'in altında tutulur. Sitokrom b5 redüktaz enzim eksikliği ya da bazı toksik maddelere (lokal anestezipler, sülfonamidler,

dapson, fenasetin gibi) maruziyet sonucu methemoglobin düzeyi artarak methemoglobinemi ortaya çıkar. Toksik methemoglobinemi sıklığı, herediter methemoglobinemiden daha fazladır ⁽¹⁾. Hafif methemoglobinemi asemptomatik olabilirken, şiddetli olgularda takipne, taşikardi, letarji, stupor, koma, nöbet, kardiyak disritmi, kalp yetmezliği ve ölüm gibi bulgular görülebilmektedir ⁽²⁾.

Doğum sonrası 10. saatte, sünnet öncesi lokal uygulanan prilokaine bağlı gelişen methemoglobine-

mili bir yenidoğan hasta sunulurken literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU

Aralarında akrabalık bulunmayan 32 yaşındaki sağlıklı anne ile 40 yaşındaki sağlıklı babanın 1. gebeliğinden 39. gebelik haftasında normal spontan vajinal yol ile 3900 g doğan erkek olgu, doğum sonrası sünnet işlemi için 8. saatte dorsal penil blokaj ve 1,5 mg/kg/doz prilokain (Citanest® %0.5) uygulanması sonrasında siyanoz gelişmesi üzerine kliniğimizi sevk edildi.

Fizik bakıda siyanotik ve huzursuz görünümde olan bebeğin, vücut ağırlığı 3940 g (50-90 p), boyu 51 cm (50 p), baş çevresi 35,5 cm (50-90 p) olarak ölçüldü. Kan basıncı 72/41 (51) mmHg, kalp tepesi 156/dk., solunum sayısı 44/dk., ateşi 36.4°C, akciğer ve kardiyak oskültasyonu olağan olarak değerlendirildi. Oksijen saturasyonu %90 olan olguya nazal kanülle %95 (5 lt/dk.) oksijen verilmesine rağmen, siyanozunda gerileme gözlenmedi. Akciğer grafisi ve elektrokardiyografide özellik saptanmadı. Tam kan sayımında hemoglobin 16.0 g/dL, hematokrit %46.4, beyaz küre 10.600/mm³, trombosit 231.000/mm³ olarak bulundu. Arteriyel kan gazında pH: 7.44, pCO₂: 22 mmHg, pO₂: 124 mmHg, HCO₃: 19 mEq/l, BE: -4 mEq/l, laktat: 3,5 mmol/L saptandı. Hastanın siyanozu olmasına rağmen, kan gazı ve oksijen saturasyonunun normal olması, altta kardiyak ve solunumsal patoloji saptanmaması, lokal anestezi kullanımı sonrası klinik bulguların ortaya çıkması nedeniyle methemoglobinemi düşünülerek methemoglobin düzeyi istendi. Siemens RAPIDLab® 1200 kan gazı analizörü ile bakılan kan methemoglobin düzeyi %33.3 olarak bulundu. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi 18.9 U/g Hb (6.10-22.50 U/g Hb) olarak normal saptandı. Olguya methemoglobinemi tanısıyla intravenöz metilen mavisi uygulanması planlandı, ancak bulunamadığı için 300 mg/kg askorbik asit intravenöz olarak 1 saat süreyle uygulandı, tedavi başlangıcından 2 saat sonra hastanın siyanozunun tamamen kaybolduğu görüldü, kontrol methemoglobin

değeri %3.8 olarak bulundu. İzlemede bakılan methemoglobin düzeyleri %1'in altında seyretti.

TARTIŞMA

Konjenital ya da edinsel nedenlere bağlı olarak gelişebilen methemoglobinemide klinik tablo akut ya da kronik olabilir⁽³⁾. Edinsel methemoglobinemiler, sıklıkla ilaçlar, yüksek nitrat içeren sıvılar ya da infeksiyonlar nedeni ile olur⁽⁴⁾. Prilokain, metaboliti olan orto-toluidin ile methemoglobinemiye yol açan bir anestezi ilaçtır⁽⁵⁾. Methemoglobinemi gelişiminde hastanın yaşı ve ilacın dozu önemlidir. Yenidoğanlarda ve 6 ay altı sütçocuklarında methemoglobinemi gelişimine yatkınlık vardır. Bu yaş grubu hastalarda, methemoglobini hemoglobine çeviren sitokrom b5 redüktaz aktivitesinin az olması, gastrik pH'nin yüksek olması nedeniyle bağırsakta nitratı nitrite çeviren bakteri çoğalmasının fazla olması, hemoglobin F'nin hemoglobin A'ya göre oksidasyona daha duyarlı olması gibi faktörler methemoglobinemi gelişimini kolaylaştırır⁽³⁾. Prilokain genellikle terapötik dozlarda siyanozu yol açmamasıyla birlikte, doz arttıkça methemoglobinemi riski artar⁽⁶⁾. Methemoglobinin yarı ömrü yaklaşık 55 dk. olup, ilaç uygulanmasından 20-60 dk. sonra methemoglobinemi oluşmaktadır⁽⁷⁾. Olgumuzda da klinik bulgular ilaç uygulamasından 1 saat sonra ortaya çıkmıştır.

Konjenital methemoglobinemi otozomal resesif olarak kalıtılır ve Alaska, Kızılderili, Hint popülasyonunda yaygın olarak görülür. Doğum sonrası saatler veya günler içinde çok az semptom ile kendini gösterebilmektedir. Normal koşullarda kanda az miktarda oluşan methemoglobin, eritrositlerde NADH methemoglobin redüktaz (sitokrom b5 redüktaz) ile hızlı yıkılır. Konjenital methemoglobineminin ilk tipinde methemoglobin redüktaz enzimindeki eksikliğe bağlı olarak methemoglobin yıkılmaz ve birikir. İkinci tip olan hemoglobin M (HbM) ise hemoglobinin anormal formudur ve yaşamla bağdaşmaz, metilen mavisi ve askorbik asit tedavilerine yanıt alınmaz. Akkiz tipinde birçok kimyasal madde, ilaç ve toksin hemoglobinin oksidasyonunu 100-1000 kat hızlandırarak

methemoglobinemiye neden olmaktadır ⁽²⁾.

Methemoglobinin oksijene afinitesi normal hemoglobinden daha fazla olup, kandaki düzeyi arttıkça semptomların şiddetinde artma olur. Kandaki methemoglobilin düzeyi %10'un altında iken asemptomatiktir, %10'u geçtiğinde en sık karşılaşılan bulgu olan periferik siyanoz, %20'de kanın çikolata rengine dönmesi, %30'u geçtiğinde yorgunluk, taşikardi, takipne, bulantı ve kusma gibi sistemik bulgular, %55'i geçtiğinde aritmi, kalp yetmezliği, konvülsiyon, asidoz, letarji, stupor ve senkop görülürken, %70'in üzeri ise fatal seyirlidir ⁽²⁾. Olgumuzda methemoglobin düzeyi %33.3 olarak bulundu, klinik bulgu olarak huzursuzluk ve siyanoz mevcuttu.

Methemoglobinemi tedavisinde metilen mavisi, askorbik asit, kan değişimi veya hiperbarik oksijen tedavisi uygulanabilir. Methemoglobin düzeyinin %20'den az olduğu durumlarda methemoglobinemiye neden olan ajanı uzaklaştırmak yeterli olmaktadır. Daha yüksek kan düzeylerinde ise metilen mavisi intravenöz olarak uygulanabilir. Metilen mavisi kofaktör olarak NADPH kullanan ve sitokrom b5 redüktaz enziminden ayrı olan bir başka redüktaz sistemini kullanarak methemoglobin düzeyini düşürür. Metilen mavisine olumlu yanıt hem tanı koydurucu hem de terapötiktir. Methemoglobinemi toksik bir ajana maruziyet veya NADH-methemoglobin redüktaz enzim eksikliği sonucu gelişmişse tedavi sonrası 1-2 saat içerisinde methemoglobin düzeyleri normale döner ^(2,8,9).

Tedavide kullanılan bir başka ilaç olan askorbik asit, 300 mg/kg intravenöz olarak uygulandığında güçlü bir antioksidan ve indirgeyici ajandır. Methemoglobini in vitro olarak enzimatik olmayan yoldan direkt olarak indirger, ancak reaksiyon hızı çok yavaştır. Askorbik asidin methemoglobinemi tedavisindeki yeri, daha çok kalıtsal methemoglobinemide uzun süreli ve oral kullanımla ilgilidir ^(6,10). Uzun dönem kullanımında sodyum oksalat taşlarının oluşumuna neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır ⁽²⁾. Hastamızda intravenöz askorbik asit tedavisinden 2 saat sonra siyanoz tamamen kaybolmuş ve eritrositlerde hemoliz görülmemiştir, klinik yanıt da

literatürdeki intravenöz metilen mavisi tedavisine klinik yanıtla uygunluk göstermiştir.

G6PD (glukoz 6 fosfat dehidrogenaz) eksikliğinde metilen mavisi etkili olamamakta methemoglobin düzeylerini arttırıp hemolitik anemi gelişmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle G6PD eksikliğinde metilen mavisi yerine askorbik asit tercih edilmelidir. Hastamızda glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi normal olarak bulunmuş, tedavi için metilen mavisi verilmesi planlanmış, ancak bulunamadığı için askorbik asit uygulanmıştır. Şiddetli, yaşamı tehdit edici metilen mavisi ve askorbik asit tedavisine yanıtız methemoglobinemi varlığında hiperbarik oksijen tedavisi ve kan değişimi uygulanabilir ⁽²⁾.

Sonuç olarak, çocukluk döneminde klinik olarak siyanozu olan veya oksijen satürasyonu ile kan gazındaki oksijen basıncı değerleri arasında uyumsuzluk hastalarda methemoglobinemi düşünülmelidir. Lokal anesteziyelere bağlı gelişen methemoglobinemi ender olarak ölümcül olabilir. Lokal anestezi uygulama- dan önce ailelere işlemin methemoglobinemi riskini arttırdığı bildirilmelidir. Prilokain 3 aydan küçük bebeklerde methemoglobinemi riski nedeniyle uygulanmamalıdır. Methemoglobinemide, intravenöz askorbik asit tedavisinin, intravenöz metilen mavisi uygulanmadığında veya G6PD eksikliği söz konusu ise tedavi seçeneği olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Honig GR. Hemoglobin disorders. In Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edition. Philadelphia, Saunders; 2000, 1478-1488.
2. Obinna N. Methemoglobinemia: Pathology, endogenous reductions and clinical management. *International Journal of Bioscience and Biotechnological Research* 2014;1(1):1-14.
3. Ergül Y, Nişli K, Kalkandelen S, Dindar A. Acute cyanosis after transcatheter balloon valvuloplasty: toxic methemoglobinemia due to local prilocaine use. *Türk Kardiol Dern Ars* 2011;39(1):64-67.
4. Mutlu M, Erduran E, Aslan Y. Acquired methemoglobinemia in infants. *Türk J Hematol* 2011;28:131-134. <http://dx.doi.org/10.5152/tjh.2011.29>
5. Özgencil GE, Hasdoğan M, Can ÖS, Sezer G, Erdoğan P, Ökten F. Lokal anesteziyelere bağlı gelişen methemoglobine- minin dört olguda tartışılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2006;34(5):327-332.
6. Tabel Y, Sandıkkaya A, Güngör S, Özgen Ü. Sünnet öncesi uygulanan lokal prilokaine bağlı methemoglobinemi olgusu.

- Dicle Tıp Dergisi* 2009;36(1):53-55.
7. Karavelioğlu A, Şen TA. Lokal prilokaine bağlı methemoglobinemi: olgu sunumu. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012;1(4):304-308.
 8. Mentzer CW, Glader BE. Methemoglobinemia. In Taesch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th edition. Elsevier: Saunders, 2005; 1208-1209.
 9. Gülğün M, Kul M, Sarıcı SÜ, Alpay F. Prilokaine bağlı methemoglobinemi iki olgu sunumu ve literatüre bakış. *Erciyes Tıp Dergisi* 2007;29(4):322-325.
 10. Ozdoğan H, Osma S, Aydın GB, Dinc A, Ozgun G. Methemoglobinemia presenting in a circumcised baby following application of prilocaine: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2010;4:49. <http://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-4-49>