



Olgu Sunumu

Ankara Med J, 2021;(1):184-189 // doi 10.5505/amj.2021.33340

DAPSONA BAĞLI GELİŞEN METHOMOglobİNEMİDE METİLEN MAVİSİ VE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

METHYLENE BLUE AND HYPERBARIC OXYGEN TREATMENT IN DAPSON-INDUCED METHOMOglobINEMIA

 Gülhan Kurtoğlu Çelik¹,  Selda Kıdak Özkaya²,  Nazlı Görmeli Kurt¹

¹Ankara Şehir Hastanesi

²Şırnak Devlet Hastanesi

Yazışma Adresi / Correspondence:

Doç. Dr. Gülhan Kurtoğlu Çelik (e-posta: kurtoglugulhan@yahoo.com)

Geliş Tarihi: 27.12.2020 // Kabul Tarihi: 25.01.2021



Öz

Methemoglobinemi, kanda aşırı methemoglobin bulunması durumudur. Methemoglobinemi, siyanozun ayırıcı tanıları arasında düşünülmesi gereken, nadir görülen fakat klinik olarak önemli bir durumdur, teşhisi hızlı ve nispeten kolay bir prosedürdür. Acil hastaların tedavisinde; yüksek akım O₂ (HF₂) mevcut hemoglobinin doygunluğunu sağlamak için önemlidir. Metilen mavisi, ilaçların indüklediği semptomatik methemoglobinemi (göğüs ağrısı, nefes darlığı veya konfüzyon gibi hipoksi bulguları) veya MetHb düzeyleri >%20 olan asemptomatik hastalarda ilk seçenek tedavidir. 19 yaş kadın hasta acil servisimize suisid amaçlı 2,5 gram dapson alımı sonrası başvurduğu başka bir merkezden kan gazında ölçülen methemoglobinemi seviyesi %34 ölçülmesi üzerine getirildi. Yüksek akım oksijen tedavisine yanıt vermeyen hastaya hiperbarik oksijen tedavisi 90 dakika süreyle yapıldı. Bu vaka sunumunda, standart metilen mavisi tedavisine yanıt vermeyen hipoksik ve siyanozlu methemoglobinemi hastası anlatmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Methemoglobinemi, metilen mavisi, siyanoz.

Abstract

Methemoglobinemia is the presence of excessive methemoglobin in the blood. Methemoglobinemia is a rare but clinically important condition that should be considered among the differential diagnoses of cyanosis. It is a fast and relatively easy-to-diagnose procedure. In the treatment of emergency patients; high current O₂ (HF₂) is important to ensure saturation of available hemoglobin. Methylene blue is the first-line treatment in asymptomatic patients with symptomatic methemoglobinemia (signs of hypoxia such as chest pain, shortness of breath, or confusion) or with MetHb levels > 20%. A 19-year-old female patient was brought to our emergency department after taking 2.5 grams of dapsone for suicide purposes from another center when the level of methemoglobinemia measured in blood gas was measured as 34%. Hyperbaric oxygen therapy was applied for 90 minutes to the patient who did not respond to high flow oxygen therapy. In this case report, we wanted to describe a patient with hypoxic and cyanotic methemoglobinemia who did not respond to standard methylene blue therapy.

Keywords: Methemoglobinemia, methylene blue, cyanosis.

Giriş

Suicidal amaçlı fazla doz ilaç alımı ile başvurular acil serviste sık karşılaştığımız durumlardandır. Bu vakalarda hastalar genellikle kolay ulaşabildikleri, evde bulunan, kendilerinin ya da evde diğer yaşayan kişilerin ilaçlarını kullanırlar.

Dapson antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkili çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılan bir ilaçtır. Dapsonun mortal seyreden yan etkilerinden biri methemoglobinemidir. Methemoglobinemi, ferröz (Fe⁺⁺) hem iyonlarının ferrik (Fe⁺⁺⁺) duruma oksitlendiği ve hemoglobinin O₂ bağlayamamasına yol açan bir durumdur. Normal methemoglobin (MetHb) düzeyi <%1,5'dur. Methemoglobinin konjenital nedenleri; Sitokrom b5 redüktaz eksikliği ve Hemoglobin M hastalığıdır. Edinilmiş nedenleri ise Anilin boyaları, Benzen deriveleri, Klorokin, Dapson, Prilokain, Metoklopramid, Nitritler (nitrogliserin, NO, sodyum nitroprussid), sulfonamidlerdir.¹

Metilen mavisi, ilaçların indüklediği semptomatik methemoglobinemi (göğüs ağrısı, nefes darlığı veya konfüzyon gibi hipoksi bulguları) veya MetHb düzeyleri>%20 olan asemptomatik hastalarda ilk seçenek tedavidir. Klinik özelliklere bakıldığında hastalar; siyanoz, azalmış oksijen dağıtımı semptom ve bulguları. (Ör. göğüs ağrısı, nefes darlığı, bilinç değişikliği, end-organ hasarı.) ile başvurmaktadır. Tetkik olarak arter kan gazı alınır, kan gazı ile konfirmasyon önemlidir, maruziyet öyküsü ve yüksek MetHb düzeyi tanı koydurur.²

Acil hastanın tedavisinde; Yüksek akım O₂ (HF0₂) mevcut hemoglobinin doyunluğunu sağlamak için önemlidir, resusitasyonda ilk basamaktır. Metilen mavisi tedavide önemli bir parçadır ki, (1-2 mg/kg 5 dakika içerisinde) MetHb'in NADPH bağımlı yolak ile indirgenmesini kolaylaştırmak için yapay elektron alıcısı oluşturur. Semptomatik hastalarda mutlaka metilen mavisi verilmelidir, Asemptomatik hastalarda MetHb >%20, veya anemi veya iskemik kalp hastalığı gibi risk faktörleri varlığında MetHb >%10 ise yine metilen mavisi tedavisi verilir. Yeterli yanıt alınmadıysa 30-60 dakikada metilen mavisi tekrarlanır. Metilen mavisine alternatif tedaviler; Askorbik asit (metilen mavisi kontrendikeyse, ör. G6PD eksikliği), Exchange transfüzyon, Hiperbarik oksijen olabilir.¹ Methemoglobinemide metilen mavisi kullanımı; 1-2 mg/kg IV 5 dakika içerisinde; MetHb düzeyleri düşmüyorsa 30-60 dakikada bir tekrarlanır. MetHb yüksekliği günlerce sürüyorsa (ör. dapson toksisitesi) her 6-8 saatte bir doz tekrarlanır. Acil servisimizde tedavi ettiğimiz yüksek doz dapson alımına bağlı olarak gelişen methemoglobinemi hastasını ve tedavisini sunmak istedik.

Olgu

19 yaş kadın hasta acil servisimize suicid amaçlı 2,5 gram dapson alımı sonrası başvurduğu başka bir merkezden kan gazında ölçülen methemoglobinemi seviyesi %34 ölçülmesi üzerine gastrik lavajı yapıldıktan

ve aktif kömür verildikten sonra 112 aracılığıyla getirildi. Hasta resusitasyon odasında değerlendirildi. Bilinen kronik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan hastanın fizik muayenesinde bilinci açık koopere, oryante, solunum sesleri doğal, batin muayenesi doğaldı ve cildinde, parmak uçlarında, dudaklarında, ağız mukozasında siyanozu mevcuttu. Ayrıca parmaklarının ve tırnaklarının her tarafında siyanoz vardı (Şekil 1). Başka patolojik bulgu yoktu. Hastanın hastanemize getirildiğinde kan basıncı: 124/82, nabız: 122 (Ekg: sinüs taşikardisi), oksijen saturasyonu 75, vücut ısısı 36,7 idi. Tam kan sayımı ve kan biyokimyası tetkikleri normal olan hastanın hastanemizde yapılan ilk kan gazı değerlendirmesi pH: 7,41, PO₂: 43,1 mmHg, PCO₂: 41,3 mmHg, COHb: 1,2 mmHg, laktat: 1,3 mmol / L, MetHb: 48 mmHg. Hastaya destek oksijen tedavisi ile beraber 1 mg/kg (80 mg) metilen mavisi iv 5 dakikada verildi. Hemodiyaliz ve aferez tedavisi amaçlı dahiliye konsültasyonu yapıldı fakat hemodiyaliz veya aferez planlanmadı. Metilen mavisi sonrası saturasyon düşüklüğü ve siyanozu düzelmeyen hasta için hiperbarik oksijen tedavisi planlandı. Hiperbarik tedavi sonrası klinik iyileşme sağlanan hastanın siyanozunun ve saturasyon düşüklüğünün tekrarlama üzerine 1 doz daha iv metilen mavisi (1mg/kg) verildi. Bu tedavi sonrası hastada klinik iyileşme sağlandı. Hasta tüm semptomları ortadan kalkana kadar 24 saat oksijen altında izlendi. Siyanoz geriledi, kan gazları ve yaşamsal bulguları normale dönen hasta takibinin ardından psikiyatri önerileri ile taburcu edildi.



Şekil 1. Parmak ve tırnak etrafında siyanoz

Tartışma

Dapson antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkili, başta lepra olmak üzere özellikle nötrofil ve eozinofil birikimi ile seyreden çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılan bir ilaçtır. Dapsonun nadir görülen ama mortal seyreden yan etkilerinden biri methemoglobinemidir. Dapson hemoglobin oksidasyonunu indükleyerek eritrositlerde sitokrom b5 redüktaz enzim aktivitesini azaltır ve böylece ferrik (Fe+3) demirin ferröz (Fe+2) demire dönüşümü azalır. Methemoglobin ferrik formda demir içeren hemoglobin molekülüdür ve ferrik formdaki demir molekülü oksijeni bağlayamadığı, dokulara oksijen iletemediği için hastalarda doku hipoksisi görülür. Hücresel düzeyde hipoksi ve hipoperfüzyon mevcuttur.^{3,4} Methemoglobin düzeyine uygun olarak doku hipoksisi, siyanoz, kardiyak iskemi, inme, nöbet, laktik asidoz ve ölümlle sonuçlanabilen koma gelişebilir. Methemoglobinemi hastaları genellikle solunum sisteminin baskılanmasına bağlı siyanoz, nefes darlığı gibi semptomlar gösterir. Ayrıca taşikardi, baş ağrısı, baş dönmesi ve senkop görülebilir. MetHb %10 - 20 arasında olduğunda siyanoz, %20'nin üzerinde nefes darlığı, taşikardi ve merkezi sinir sistemi bulguları mevcuttur. %50'nin üzerinde olduğu durumlarda ise şiddetli laktik asidoz, %70'in üzerinde olduğunda ise ölüm görülür.

Methemoglobinemi tedavisinin temeli yüksek akışlı oksijendir. Metilen mavisi, 1-2 mg / kg dozunda kullanılan bir oksitleyici ajandır. Tedavi sonrasında hastanın semptomları azalmazsa; HBO tedavisi gibi alternatif tedavi yöntemlerini düşünülmelidir. HBO tedavisi bizim vakamızda alternatif tedavi olarak kullanıldı. 1970'lerden beri methemoglobineminin tedavisi için HBO tedavisi çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda HBO ek tedavi olarak kullanmış olup etkili bir tedavi olduğu bulunmuştur. HBO tedavisi hemoglobinin nitrit tarafından oksidasyonunu inhibe eder ve MetHb seviyelerini saatte %8 oranında azaltır.⁵ Bizim vakamızda da ciddi oranda MetHb düzeyinde azalma saptanmıştır. 2013 yılında Ghatak T. ve ark 20 yaşında bir kadında dermatidis herpetiformis tedavisi için günde iki kez 100 mg dapson kullanımına bağlı ortaya çıkan bir methemoglobinemi tablosu bildirmişleridir Bu vakada methemoglobinemi teropotik dozlarda dapson kullanımı nedeni ile oluşmuştur. Glatak T ve ark. bu vakada methemoglobinemi gelişimini hastada mevcut olan Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliğinin tetiklediğini düşünmektedirler.⁶ Burke P ve ark. 2013 yılında pyoderma gangrenosum tedavisi için günde 200 mg dapson kullanan 46 yaşında bir kadında ilaç kullanımının dördüncü gününde tespit edilen methemoglobinemi tablosu rapor etmişlerdir. Burke P ve ark. bildirdiği vaka da teropotik dozlarda gelişmiş bir methemoglobinemi tablosudur.⁷ Bizim vakamızda ilaç hastaya ait olmayıp intihar amaçlı kullanılmıştır. Kasıtlı olarak 4 gr Dapson alımına bağlı oluşan bir methemoglobinemi vakasının takip ve tedavisinde methemoglobin seviyeleri gerilemiş ve klinik düzelme sağlanan hasta dördüncü gün sonunda şifa ile taburcu edilmiştir.⁸ Bizim vakamızda da yaklaşık 2,5 gr dapson alan hasta hiperbarik oksijen tedavisinin de etkinliğiyle daha erken taburcu edilebilmiştir.

Konjenital glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinde metilen mavisinin kontrendike olduğu unutulmamalıdır çünkü bu hastalar NADPH üretemez. NADPH'nin yokluğu, Hb'nin metilen mavisi ile MetHb'ye dönüşmesi nedeniyle semptomları kötüleştirebilir.^{4,9} Literatürde, plazmaferez ve hemodiyaliz gibi ekstrakorporeal yöntemler de dirençli methemoglobinemi hastaları için kullanılmıştır. Bu iki yöntem, ajanın eliminasyonunda etkilidir. Ancak bizim olgumuzda diyaliz ve plazmaferez kararı dahiliye kliniğinden çıkmamış olup, hasta tarafımızca HBO ünitesi ayarlanarak HBO merkezine gönderilmiştir.

Acil hekimi siyanoz ile başvuran hastalarda methemoglobinemi olasılığını her daim akılda tutmalıdır. Hastalar kandaki methemoglobin seviyelerine göre baş ağrısından, senkop, koma, konvülsiyonlar ve ölüme kadar gidebilen bir semptom yelpazesinde karşımıza çıkabilirler. Erişkinlerde methemoglobineminin yüksek olasılıkla ilaca bağlı olduğu bilindiğinden ilaç kullanım öyküsünün sorgulanması önemlidir. Bir defa methemoglobiden şüphelenildiğinde basit bir kan gazı analizi ile tanı kolayca konulup tedavi başlanabilir. Hastalar standart metilen mavisi tedavisine yanıt vermediğinde alternatif tedavi rejimleri düşünülüp başlatılmalıdır. Hiperbarik oksijen tedavisi metilen mavisine yanıt vermeyen hipoksik methemoglobinemi hastalarında uygulanabilecek alternatif tedavidir.

Kaynaklar

1. Nickson C. Methylene Blue CCC. LITFL. Published April 2, 2019. Accessed July 31, 2020. litfl.com
2. Altıntop İ, Sanrı E, Tatlı M, Akçin ME, Denizbaşı A. Methemoglobinemia treated with hyperbaric oxygen therapy: A case report. Turkish Journal of Emergency Medicine 2018; 18 (4):176-8 (doi:<https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.03.005>).
3. R.O. Wright, W.J. Lewander, A.D. Woolf Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management Ann Emerg Med, 1999;34(5):pp. 646-56.
4. A. Skold, D.L. Cosco, R. Klein. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. South Med J 2011;104(11):757-61.
5. Lindenmann, N. Fink-Neuboeck, G. Schilcher, F.M. Smolle-Juettner. Severe methaemoglobinaemia treated with adjunctive hyperbaric oxygenation Diving Hyperb Med, 2015;45(2):132-4.
6. Ghatak T, Poddar B, Baronia AK. Dapsone induced methemoglobinemia and hemolysis in a G6PD deficient girl, possibly aggravated by aggressive methylene blue therapy. Indian J Dermatol. 2013;58:410.
7. Burke P, Jahangir K, Kolber MR. Dapsone-induced methemoglobinemia: Case of the blue lady. Can Fam Physician. 2013;59:958-61.
8. Katırcı Y, Başpınar Y, Karamercan MA, Coşkun F. Yüksek doz dapson alımına bağlı methemoglobinemi olgusu. Düzce Medical Journal. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2014;16(3):40-1.
9. R. Ash-Bernal, R. Wise, S.M. Wright. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals Medicine (Baltim) 2004;83(5):265-73.