

Transkateter balon valvüloplasti sonrası gelişen akut siyanoz: Lokal prilokain kullanımına bağlı toksik methemoglobinemi

Acute cyanosis after transcatheter balloon valvuloplasty: toxic methemoglobinemia due to local prilocaine use

Dr. Yakup Ergül, Dr. Kemal Nişli, Dr. Selma Kalkandelen, Dr. Aygün Dindar

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Özet – Methemoglobinemi, okside demir içeren hemoglobin miktarındaki artışa bağlı olarak, değişen derecelerde siyanozla kendini gösteren bir tablodur. Prilokain klinikte sık kullanılan bir lokal anesteziktir ve süt çocuklarında tedavi dozunda bile edinsel methemoglobinemiye neden olabilmektedir. Bu yazıda, transkateter pulmoner balon valvüloplasti işlemi sonrasında ciddi siyanoz gelişen ve toksik methemoglobinemi tanısı konan iki kız bebek sunuldu. Yaşları 2 ayın altında olan hastalara, balon valvüloplasti işlemi öncesinde prilokain ile inguinal bölgeye lokal anestezi uygulanmıştı. Kan methemoglobin düzeyleri %49.6 ve %37.7 ölçülen hastalar intravenöz metilen mavisi ve askorbik asit ile başarılı bir şekilde tedavi edildi.

Summary – Methemoglobinemia is characterized by varying degrees of cyanosis due to increased hemoglobin concentrations containing oxidized iron. Prilocaine is a widely used local anesthetic and can cause methemoglobinemia in infants even in therapeutic doses. We present two female infants (younger than 2 months) who developed severe cyanosis after transcatheter pulmonary balloon valvuloplasty and were diagnosed with toxic methemoglobinemia. Both infants were anesthetized with local prilocaine application before balloon valvuloplasty. Methemoglobin levels of the patients were measured as 49.6% and 37.7%, respectively. Both were successfully treated with intravenous methylene blue and ascorbic acid.

Methemoglobinemi, eritrositlerde bulunan ve dokulara oksijen taşıyan hemoglobinin hem kısmında yer alan demirin ferro (Fe^{2+}) formundan çeşitli faktörlerle okside olarak ferrik forma (Fe^{3+}) dönüşmesi sonrasında oluşur. Oluşan hemoglobin oksijen taşımakta yetersiz kalır ve santral siyanozu yol açabilir.^[1] Özellikle küçük süt çocuklarında, okside demirin indirgenmesini sağlayan sitokrom b5 redüktaz aktivitesinin erişkine göre %50 daha düşük olması ve hemoglobin F'nin hemoglobin A'ya göre oksidasyona daha duyarlı olması gibi nedenlerle hemoglobinin oksidasyona eğilimi daha fazladır.^[2] Methemoglobinemi eritrosit metabolizmasındaki ve hemoglobin yapısındaki kalıtsal defektlere bağlı olarak veya farklı ilaç ve toksinler ile karşılaşma sonrası ortaya çıkabilir.^[1,2]

Prilokain, benzokain ve lidokain gibi lokal anestezik ajanlar, genellikle güvenli olmalarına ve pediatri

pratiğinde sıklıkla kullanılmalarına rağmen, bazen yaşamı tehdit eden toksik methemoglobinemiye yol açabilirler.^[2] Çocuk kardiyolojisinde, kalp kateterizasyonu sırasında arteriyel ve venöz yoldan kısa kılıf yerleştirilmesinde kullanılan lokal anestezik maddeler akut santral siyanoz oluşturabilmekte ve bu durum işleme bağlı komplikasyonlar ile karışabilmektedir.

Pulmoner kapak darlığında balon valvüloplasti işlemi ilk olarak 1982 yılında gerçekleştirilmiş ve günümüzde standart tedavi haline gelmiştir.^[3] Pulmoner balon valvüloplasti her yaşta güvenli ve başarılı bir şekilde uygulansa da, işleme bağlı bazı komplikasyonlar olabilmekte ve bir yaşından küçük olgularda bu olasılık artmaktadır. İşleme bağlı en ciddi ve ölümcül

Kısaltmalar:

G6PD Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
VSD Ventriküler septal defekt

Geliş tarihi: 05.01.2010 Kabul tarihi: 19.02.2010

Yazışma adresi: Dr. Yakup Ergül, Başakşehir Konutları, 5. Etap 1. Kısım, D 9 Blok, D: 15, 34480 Başakşehir, İstanbul.
Tel: 0212 - 414 20 00 / 32236 e-posta: yakupergul77@hotmail.com

olabilen komplikasyon pulmoner kapak ve halka yırtığıdır ve akut siyanoz ve dolaşımın çökmesi ile kendini gösterir. Bunun yanında, triküspit kapak hasarı, pulmoner arter yırtılması ve işlem sonu geçici pulmoner kapak tıkanıklığı da akut siyanozu yola açabilir. Bazen balon şişirilmesi sırasında ani kalp durması gelişebilir ve işlem sonunda da ritim bozuklukları görülebilir.^[3,4]

Bu yazıda, transkateter pulmoner balon valvüloplasti işlemi öncesi prilokain ile lokal anestezi uygulanan ve işlem sonrası ilk saatlerde akut siyanoz ve toksik methemoglobinemi gelişen iki olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Olgu 1– Otuz iki günlük kız bebek, doğum sonrasında kalpte üfürüm duyulması nedeniyle yapılan ekokardiyografide pulmoner kapak darlığı saptanması üzerine merkezimize yönlendirildi. Fizik muayenede genel durumu iyi, bilinci açık olan hastada ödem, sarılık ve siyanoz yoktu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde sol ikinci interkostal aralıkta 3/6 dereceli sistolik ejeksiyon üfürümü olan hastanın diğer sistem muayeneleri normaldi. Ekokardiyografide kapak düzeyinde ciddi pulmoner darlık saptandı. Hastaya kalp kateterizasyonu ile balon valvüloplasti yapıma kararı alındı. Aileden yazılı onam alınmasını takiben hastaya prilokain (2.5 mgr/kg) ile inguinal bölgeye lokal anestezi uygulandı. Femoral vene kısa kılıf yerleştirilerek 8 mm x 2 cm balon ile valvüloplasti uygulandı. İşlem öncesi 72 mmHg olan basınç farkı işlem sonrasında 10 mmHg'ye indi. İşlemin ardından servise alınan hastada işlemin üçüncü saatinden itibaren artan siyanoz, emmeme ve huzursuzluk gelişti. Nabız oksimetre ile oksijen saturasyonu %80 olan hastaya maske ile oksijen verildi, ancak oksijen saturasyonlarında yükselme olmadı. Arteriyel kan gazında pH 7.42, pCO₂ 30 mmHg, pO₂ 98 mmHg, HCO₃ 21.5 mEq/l idi. İşleme bağlı komplikasyon olabileceği düşünülerek yapılan acil ekokardiyografide pulmoner kapak düzeyinde 17 mmHg'lik basınç farkı dışında özellik yoktu. Hastanın kan methemoglobin düzeyi %49.6 bulundu. Arteriyel kan basıncı, kalp tepe atımı ve solunum sayıları normal olan hastanın tam kan sayımında beyaz küre sayısı 7 700 /mm³, hemoglobin 10.1 g/dl, hematokrit %29.6, trombosit 352 000 /mm³ idi. Serum elektrolit, böbrek ve karaciğer fonksiyonları normaldi. Maskeyle %100 oksijen verilmesine rağmen santral siyanozu açılmayan hastaya %5 dekstrozu infüzyonu yanında 2 mgr/kg dozunda intravenöz metilen mavisi (%1'lik solüsyon) ve 10 mgr/kg dozunda intravenöz askorbik asit tedavisi uygulandı. İzlemede siyanozu hızla azalan hastanın kan methemoglobin düzeyleri 4, 6, 12 ve 18. saatlerde sırasıyla %41, %12.5, %2.5 ve %1.02 idi. Tedavinin 24.

saatinde oda havasında nabız oksimetre ile oksijen saturasyonu ortalama %97 olarak ölçüldü.

Olgu 2– Kırk beş günlük kız bebek, doğum sonrasında kalpte üfürüm duyulması nedeniyle yapılan ekokardiyografide pulmoner kapak darlığı ve VSD saptanması üzerine merkezimize yönlendirildi. Fizik muayenede hastanın genel durumu iyi, bilinci açık idi; ödem ve siyanoz yoktu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde mezokardiyak odakta 2/6 dereceli pansistolik üfürüm ve sol ikinci interkostal aralıkta 3/6 dereceli sistolik ejeksiyon üfürümü olan hastanın diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Ekokardiyografide perimembranöz VSD ve kapak düzeyinde orta derecede pulmoner darlık saptandı. Hastaya anjiyografi yapılmasına karar verildi. Aileden yazılı onam alınmasını takiben hastaya prilokain (2.3 mgr/kg) ile sağ inguinal bölgeye lokal anestezi uygulandı. Femoral vene kısa kılıf yerleştirilerek, 8 mm x 2 cm balon ile valvüloplasti uygulandı. İşlem öncesi 67 mmHg olan basınç farkı işlem sonrasında 12 mmHg'ye indi. İşlem sonrası hematokrit değerlerinde düşme olmayan hastanın servis izlemlerinde siyanoz gelişti. Siyanoz dışında genel durumu bozulmayan hastanın maske ile oksijen verilmesine rağmen oksijen saturasyonu %84 idi. Arteriyel kan gazında pH 7.4, pCO₂ 34 mmHg, pO₂ 96 mmHg, HCO₃ 24.5 mEq/l idi. Hastanın kan methemoglobin düzeyi %37.7 bulundu. Göğüs röntgeni normal olan hastanın tam kan sayımında beyaz küre sayısı 7000 /mm³, hemoglobin 13 g/dl, hematokrit %39, trombosit 618 000 /mm³ idi. Diğer biyokimya değerleri normaldi. Hastaya %100 oksijen ve %5 dekstrozu infüzyonu yanında 1 mgr/kg dozunda intravenöz metilen mavisi (%1'lik solüsyon) ve 10 mgr/kg dozunda intravenöz askorbik asit tedavisi uygulandı. İzlemede siyanozu hızla azalan hastanın kan methemoglobin düzeyleri 4 ve 20. saatlerde sırasıyla %8 ve %1.6'ya geriledi. Tedavi sonrası oda havasında nabız oksimetre ile oksijen saturasyonları ortalama %96 idi.

TARTIŞMA

Methemoglobinemi tablosu akut veya kronik olarak gelişebilir. En sık neden okside edici maddelerin ciltten emilim yoluyla ya da müköz membranlara uygulanmasıyla alınmasıdır. Okside edici maddelerin bazıları doğrudan methemoglobin oluşumuna neden olurken, bazıları da ortamdaki serbest oksijen radikalleri üzerinden etki göstermektedir.^[2] Methemoglobinin kandaki fizyolojik miktarı %0-2 arasındadır. Ortalama değer %15'leri bulduğunda görünebilir siyanoz oluşur. Bu değer %30'u geçtiğinde bulantı, nefes darlığı ve taşikardi gelişirken, %55'in üzerindeki değerlerde letarji ve stupor görülür. Hastalarda santral

siyanoza rağmen arteryel kanda kısmi oksijen basıncının normal olması tanıda önemlidir. Daha yüksek değerlerde kardiyak disritmi, dolaşım yetersizliği, hemolitik anemi ve renal yetersizlik bildirilmiştir; %70'in üzerindeki değerler genellikle ölümcüldür.^[2,5,6] Olgularımızın ikisinde de kan methemoglobin düzeyi %30'un üzerindeydi; ancak, biri semptomatik iken, diğerinde siyanoz dışında belirti yoktu.

Prilokain, metaboliti olan orto-toluidin ile methemoglobinemiye yol açabilen, yaygın kullanılan bir lokal anesteziktir. Çocuklarda en çok prilokainin parenteral formu (Citanest®) ve prilokain-lidokain kremi (EMLA®) kullanılmaktadır. Tedavi edici dozlardaki (1-2 mgr/kg) prilokain, genelde siyanoza yol açmayacak kadar düşük düzeylerde methemoglobin oluşumuna neden olurken, doz arttıkça methemoglobinemi riski de (özellikle >2.5 mgr/kg) artmaktadır.^[6,7] Hastaların çoğu yenidoğan ve süt çocukluğu dönemindeki çocuklardır. Yaşamın ilk üç aylık döneminde methemoglobin redüktaz aktivitesi düşük olduğu ve fetal hemoglobin daha kolay oksitlendiği için toksik maddelere bağlı methemoglobinemi riski daha fazladır.^[1] Bu riskten dolayı bazı çalışmalarda altı ay altındaki çocuklarda prilokainin kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir.^[8] Kızılyıldız ve ark.^[6] prilokain ile lokal anestezi altında sünnet edilen ve işlem sonrası dördüncü saatte santral siyanoz gelişen iki aylık bir olgu bildirmişlerdir. Aydoğan ve ark.^[9] 25 günlük ve 8 aylık iki erkek hastada sırasıyla nefrostomi ameliyatı ve sünnet işlemi için prilokain lokal anestezisi sonrasında toksik methemoglobinemi bildirmişlerdir. Bu üç hastada olduğu gibi, olgularımızın yaşları da 12 ayın altında idi ve doğumsal methemoglobinemi düşündürecek belirgin yakınmaları yoktu.

Kliniğimizde 1986 yılından beri 250'nin üzerinde olguya pulmoner balon valvüloplasti, 5000 hastaya da kalp kateterizasyonu uygulanmıştır. Bu iki olgu dışında methemoglobinemi görmediğimizden, anjiyografi sonrası gelişen akut siyanozda, ilk aşamada işleme bağlı komplikasyon olasılığını düşündük. Pulmoner kapak darlığı olan hastalarda balon valvüloplasti sırasında halka ve kapak yırtığı, pulmoner arter yırtılması, balonun triküspit kapak kordasından geçmesine bağlı olarak triküspit kapak yırtığı, ağır triküspit yetersizliği ve atriyal karışım olanlarda ağır siyanoz oluşabilir. Bazen, ağır triküspit yetersizliği dolaşım bozukluğuna neden olarak siyanoza yol açabilir.^[3,4] Halka yırtığının en önemli nedeni uygunsuz balon çapı seçimidir. Hastalarda akut kan kaybı, plevral ve perikardiyal kan toplanmasına bağlı tamponat gelişebilir. Pulmoner arter yırtılmasında en önemli neden

kılavuz telin sert olması ve telin yerleştirilmesi sırasında sert ve ani manevralar uygulanmasıdır. Balonun şişirilmesi sırasında veya ventrikül içinde tel ve balonun yaptığı hasara bağlı olarak sonradan tam kalp bloku, bradikardi gibi ritim bozuklukları da gelişebilir. Ayrıca, işlem sonrasında nadiren geçici pulmoner kapak tıkanıklığı da olur. Bütün bu komplikasyonlar dakikalar veya saatler içinde dolaşım bozukluğu ve siyanoza yol açabilmektedir. Bu komplikasyonların tek ve gerçek tedavisi önlem almaktır.^[4]

İlacı bağlı methemoglobinemi düşünüldüğünde, ilk planda ilacın verilmesi durdurulmalı ve imkan varsa vücuttan uzaklaştırılmalıdır.^[5,6] Oksidan ajanı takip eden saatlerde kan methemoglobin düzeyi %20'den fazla ve hasta semptomatik ise veya asemptomatik bile olsa %30'dan fazla ise tedavi düşünülmelidir.^[2,6,10] İlacı bağlı gelişen toksik methemoglobinemi tedavisinde ilk seçenek metilen mavisi infüzyonudur. Metilen mavisinin etkin olabilmesi ve eritrositlerde nikotinamid adenin dinükleotidin asıl kaynağı olan glikoliz döngüsünün işlemesi için mutlaka dekstroz verilmelidir.^[2] Metilen mavisi oksidan bir ajan iken, metaboliti olan lökometilen indirgen bir maddedir. Bu yüzden, yüksek dozlarda oksidan etkiye bağlı olarak hemoliz yapabilir.^[2] Metilen mavisinin G6PD eksikliği olan hastalarda gelişen methemoglobinemide etkisiz olduğu, hatta ciddi oksidatif hemoliz yaptığı unutulmamalıdır.^[1,2] Metilen mavisinin bulunmadığı durumlarda, tedavide intravenöz askorbik asit kullanılabilir.^[6,9] İki olgumuza da, kan methemoglobin düzeyleri %30'dan fazla ve biri semptomatik olduğu için intravenöz metilen mavisi uyguladık. Hastalarda acil şartlarda G6PD eksikliği olup olmadığını araştıramadık. Ek olarak, intravenöz askorbik asit tedavisini de kullandık.

Sonuç olarak, prilokain tedavi dozlarında bile methemoglobinemiye yol açabilen bir lokal anesteziktir. İlacın küçük süt çocuklarında kullanımında dikkatli olunmalıdır. Altta yatan neden doğumsal kalp hastalığı olsa bile, prilokain uygulanması sonrası santral siyanoz gelişen olgularda işleme bağlı komplikasyonların yanında toksik methemoglobinemi de düşünülmelidir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. DeBaun MR, Vichinsky E. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 2032-3.

2. Rehman HU. Methemoglobinemia. West J Med 2001;175: 193-6.
3. Holzer RJ. Pulmonary valvuloplasty. In: Hijazi ZM, Feldman T, Cheatham JP, Sievert H, editors. Complications during percutaneous interventions for congenital and structural heart disease. Essex, UK: Informa Healthcare; 2009. p. 62-7.
4. Mullins CE. Pulmonary valve balloon dilation. In: Cardiac catheterization in congenital heart disease: pediatric and adult. Massachusetts: Blackwell Futura; 2006. p. 430-40.
5. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinemia. Treatment issues. Drug Saf 1996;14:394-405.
6. Kızılyıldız BS, Sönmez B, Karaman K, Çaksen H. Toxic methemoglobinemia due to prilocaine use. J Emerg Med 2010;38:663-4.
7. Taddio A, Stevens B, Craig K, Rastogi P, Ben-David S, Shennan A, et al. Efficacy and safety of lidocaine-prilocaine cream for pain during circumcision. N Engl J Med 1997;336:1197-201.
8. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. Anesth Analg 2009;108:837-45.
9. Aydoğan M, Toprak DG, Türker G, Zengin E, Arısoy ES, Gökalp AS. Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı: İki vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005;48:65-8.
10. Frayling IM, Addison GM, Chatterjee K, Meakin G. Methaemoglobinaemia in children treated with prilocaine-lignocaine cream. BMJ 1990;301:153-4.

Anahtar sözcükler: Anestetik, lokal/yan etki; balon genişletme; siyanoz/etioloji; bebek; methemoglobinemi/etioloji/tedavi; metilen mavisi/terapötik kullanım; prilokain/yan etki; pulmoner kapak darlığı/tedavi.

Key words: Anesthetics, local/adverse effects; balloon dilation; cyanosis/etiology; infant; methemoglobinemia/etiology/therapy; methylene blue/therapeutic use; prilocaine/adverse effects; pulmonary valve stenosis/therapy.