

ORAL METİLEN MAVİSİ İLE TEDAVİ EDİLEN, PRİLOKAİNE BAĞLI BİR METHEMOGLOBİNEMİ OLGUSU

METHEMOGLOBINEMIA DUE TO PRILOCAINE WHICH TREATED WITH ORAL METHYLENE BLUE

İbrahim CANER¹, Özlem ZİRAATÇI², AYHAN TAŞTEKİN³

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

² Siirt Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi,

³ Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ÖZET

Prilokain, krem veya enjektabl form şeklinde çocuklarda ve erişkinlerde yaygın olarak kullanılan güçlü bir lokal anesteziyektir. Literatürde normal dozda prilokainin uygulaması sonrası yan etki olarak oluşan methemoglobinemi ile ilgili çok sayıda vaka sunulmuştur. Tedavide metilen mavisi başarıyla kullanılmaktadır. Bu yazıda lokal anestezi amacıyla prilokain kullanımına bağlı methemoglobinemi gelişen ve oral metilen mavisi ile tedavi edilen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Prilokain, methemoglobinemi, metilen mavisi.

Yazışma Adresi:

Dr. İbrahim CANER

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
25200-ERZURUM

e-posta: ibrahimcaner@hotmail.com

ABSTRACT

Prilocaine is a strong local anesthetic, widely used in children and adults in cream or injectable form. In the literature, there have been many case reports presenting patients developing acquired methemoglobinemia during its usage in therapeutic doses. In this paper, we report an infant who developed methemoglobinemia after prilocaine injection for local anesthesia and treated successfully with oral methylene blue.

Key Words: Prilocaine, Methemoglobinemia, Methylene blue.

GİRİŞ

Eritrositlerde bulunan hemoglobin dokulara oksijen taşımada görevli bir moleküldür. Ferröz (Fe+2) hemoglobin demirinin, oksidasyon ile ferrik (Fe+3) hale geçmesi sonucu oluşan methemoglobin (MetHb) fonksiyonel olmayan hemoglobin şeklidir. Eritrositlerde bulunan ve MetHb indirgeyici sistem olarak görev yapan sitokrom b5 redüktaz (NADH methemoglobin redüktaz) enzim sistemi sağlıklı kişilerde oksidan maddelerin (ilaç, besin, kimyasal madde) sebep olduğu MetHb düzeyini %2'nin altında tutar. Oksidasyon ve redüksiyon arasındaki dengenin bozulması methemoglobinemi gelişimine sebep olur. Hafif olgularda belirti görülmezken ciddi olgularda siyanoz, takipne, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon ve hatta ölüm görülebilir (1).

Kandaki MetHb düzeyi normal koşullarda %1'in altındadır ancak bu düzey %10'u geçerse siyanoz belirgin hale gelir. Olgularda değişen derecede siyanoz vardır ve bilinç değişikliği eşlik edebilir. MetHb düzeyi %35'in üzerine çıktığında doku hipoksisi başlar ve yaygın siyanoz gözlenir. Halsizlik, taşikardi, solunum sıkıntısı, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlar baş gösterir. Artan düzeylerde letarji ve koma görülür. MetHb düzeyinin %70'in üzerine çıkması fatal seyirlidir (2, 3, 4, 5).

Methemoglobinemi tanısı kan MetHb düzeyinin ölçülmesi ile konulur. Tedavide öncelikle metilen mavisi kullanılmaktadır. Ayrıca hiperbarik oksijen, askorbik asit veya riboflavin de tedavide kullanılabilir (6).

Prilokain krem veya enjektabl form şeklinde çocuklarda ve erişkinlerde yaygın olarak kullanılan güçlü bir

lokal anesteziiktir. Bu yazıda lokal anestezi amacıyla prilokain kullanımına bağlı methemoglobinemi gelişen ve metilen mavisi ile tedavi edilen bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yüzde ve dudaklarında morarma, huzursuzluk şikayeti ile 41 günlük erkek bebek, acil polikliniğimize getirildi. Anamnezde sünned edildiği, sünned sırasında herhangi bir sorununun olmadığı öğrenildi. Operasyon öncesi lokal anestezi olarak 2 mg/kg prilokain (Citanest® %5) kullanıldığı öğrenildi. Acil polikliniğinde yapılan fizik muayenede hastamız huzursuzdu, cilt ve mukozalar siyanotik görünümde, solunum normal, her iki akciğer solunuma eşit katılıyordu, akciğer dinleme bulgusu doğaldı. Kardiyak muayene normaldi. Yenidoğan refleksleri normaldi. Kan basıncı 80/40 mmHg, solunum 40/dk, kalp hızı 160 atım/dk, puls oksimetre ile oksijen saturasyonu %80-84 civarında saptandı. Diğer sistem muayenelerinde özellik olmayan hastaya maske ile oksijen verildi. Hastanın acil serviste alınan kan örneği çikolata görünümdeydi. Aynı kandan laboratuvar incelemesinde beyaz küre 12700/mm³, hemoglobin 12 g/dl, trombosit 538000/mm³, periferik kan yayması normaldi. Kan biyokimyası normaldi. Arteryal kan gazında pH 7,40, pCO₂ 34 mmHg, pO₂ 102 mmHg, HCO₃ 22 mEq/L, MetHb düzeyi %62 olarak saptandı. Hasta methemoglobinemi tanısı ile yoğun bakım ünitesine alındı. Oral yoldan hastaya 1 mg/kg dozunda metilen mavisi iki saat ara ile 3 defa verildi. Üçüncü saatin sonunda siyanozu açılmaya başlayan hastanın sekizinci saat sonunda MetHb düzeyi %6,2'ye geriledi. Oksijen saturasyonu %95'e yükseldi. 24 saat sonunda MetHb düzeyi %1'in altına indi. Hastanın glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi normaldi ve aile taramasında methemoglobinemi yoktu.

TARTIŞMA

Dokulara oksijen taşınmasından sorumlu ve hayatın devamı için önemli bir bileşim olan hemoglobin molekülünün fonksiyonlarının devamı bileşiminde bulunan demirin ferröz (Fe+2) halde bulunması ile gerçekleşir. Eritrositlerde bulunan ve MetHb indirgeyici sistem olarak

görev yapan sitokrom b5 redüktaz enzim sistemi sağlıklı kişilerde oksidan maddelerin sebep olduğu MetHb düzeyinin %2'nin altında tutulmasını sağlar. Oksidasyon ve redüksiyon arasındaki dengenin bozulması methemoglobinemi gelişimine sebep olur (1).

Semptom ve bulgular methemoglobin konsantrasyonu, anemi, kalp ve akciğer hastalıklarının birlikteliği ile korelasyon gösterir. Hafif olgularda belirti görülmezken ciddi olgularda siyanoz, takipne, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon ve hatta ölüm görülebilir (1). Kandaki MetHb düzeyi normal koşullarda %1'in altındadır. Ancak siyanoz, 2 g/dl'nin üzerine çıkan MetHb seviyesinde görülmeye başlar veya toplam hemoglobinin %10'u durumunda belirgin hale gelir. Siyanozda oksijen desteğine rağmen düzelme görülmez. %30-50 arasında yorgunluk, konfüzyon, takipne ve taşikardi, %50'nin üzerinde koma, konvülsyon, aritmi ve asidoz olur, %70 ve üzerindeki konsantrasyonlar ise ölümlü sonuçlanır (3-5). Bizim olgumuzun MetHb düzeyi %62 gibi fatal düzeylere yakındı. Ancak hastamızda huzursuzluk, siyanoz ve saturasyon düşüklüğü dışında bir semptom yoktu.

Methemoglobinemi doğuştan veya kazanılmış olabilir. Eritrosit içi sitokrom b5 redüktaz enzim düzeyindeki değişikliklerle oluşan ve hepsi otozomal resesif geçiş gösteren dört tip doğuştan methemoglobinemi mevcuttur. En sık tip 1 görülür ve eritrositlerdeki sitokrom b5 redüktaz enzim düzeyi düşüktür. Tip 2 ciddi ve ilerleyicidir ve ensefalopati tablosu gelişebilir. Tip 3 eritrosit, lenfosit, granülosit ve trombositlerde enzim eksikliği ile seyredir. Tip 4'de ise kronik siyanoz mevcuttur (1). Hastamızın aile taramasında methemoglobinemili birey yoktu.

Akkiz methemoglobinemi sağlıklı bireylerde hemoglobin oksidasyonuna neden olan bir madde ile karşılaşma sonucu gelişir. Sitokrom b5 ve sitokrom b5 redüktaz enzim düzeylerinin erişkinden daha düşük olması nedeniyle yenidoğanlar erişkinlere göre methemoglobinemi gelişimine daha fazla yatkındır. Methemoglobinemi gelişimine sebep olan maddeler nitrit, nitrat, anilin ve benzen bileşikleri ile sulfonamidler, dapson, fenasetin, primakin, benzokain ve prilokain gibi ilaçlardır (7, 8).

Prilokain lokal anesteziye sık kullanılan bir anestezi ajanıdır ve methemoglobinemiye sebep olduğu bilinmek-

tedir. O-toluidin prilokainin metabolitidir ve terapötik dozlarda bile o-toluidine metabolitine bağlı methemoglobinemi oluşabilmektedir (2). Lokal anestezi amacıyla prilokainin enjektabl formu Citanest® %5 ve prilokain-lidokain karışımı olan krem (EMLA® %5) sünet, enjeksiyon, intratekal girişim öncesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Prilokain 1-2 mg/kg kullanıldığı tedavi dozlarında hafif düzeyde methemoglobin oluşumuna neden olur. Doz arttıkça methemoglobinemi riski de artar. Prilokain uygulamasından 20-60 dakika sonra methemoglobin oluşmaya başlar ve ilerleyen saatlerde belirgin hale gelebilir (9). Literatürdeki bu bilgiye rağmen tedavi dozlarında dahi methemoglobinemi oluştuğunu bildiren yayınlar vardır (10, 11). Olguların çoğu yenidoğan ve süt çocuklarıdır. Hayatın ilk üç ayında sitokrom b5 redüktaz aktivitesi düşük olduğu için risk daha fazladır. Bu nedenle ilk üç ayda daha güvenilir bir lokal anestetik olan bupivakain kullanılması önerilebilir (12-15). Gourrier ve ark.'larının yaptıkları çalışmada EMLA prematür ve matür bebeklerde güvenli bulunmuştur (16). Bu çalışmada bebeklerde EMLA kullanımı sonrasında aynı gün içindeki methemoglobinemi düzeyleri %10'u aşmamış. EMLA kullanımını güvenli bulan bir başka çalışma da Brisman ve ark.'larının yaptığı çalışmadır (17). EMLA kreminin 1 gram dozunda ve bir saati aşmayan yüzeysel uygulamalarında 3 ayın altındaki bebeklerde güvenli olduğu tespit edilmiştir. Puthoff ve ark.'larının lokal anestetik kremlere bağlı oluşan methemoglobinemi olgularının değerlendirildiği bir çalışmada, kullanılan kremin dozu, uygulanış süresi, uygulanan bölgenin özelliği gibi değişken sebeplere bağlı olarak, vakalarda alınan sonuçlarda değişkenlik olduğu ifade edilmiştir (11, 14, 17, 18,19).

Methemoglobinemi sırasında kan çikolata rengindedir. Tanı kanda methemoglobin absorpsiyonunu ölçen kooksimetri yöntemi kullanılarak konulabilir (6). Periferik yaymada oksidatif strese bağlı oluşan hemolizle uyumlu olarak fragmente eritrositler, sferositoz, ve özel boyama ile Heinz cisimciği saptanabilir (20). Olgumuzda periferik yaymada belirgin hemoliz bulguları saptanmadı.

Methemoglobinemi, hayatı tehdit eden bir durum olduğundan, tanı ve tedavi yönünden acil durumdur. Doku oksijenizasyonu bozulur ve hipoksi gelişir. Akkiz methemoglobinemide öncelikli olarak etken ajan madde uygu-

lamasına son verilir, mümkünse madde vücuttan uzaklaştırılır. Methemoglobin düzeyi %20'nin altında ise neden olan ajanın uygulamasının durdurulması tedavi için yeterli olabilir ancak yenidoğan ve süt çocuklarında bu yeterli olmayabilir (21). Daha yüksek konsantrasyonlarda methemoglobinemide ilk olarak tercih edilecek olan ilaç intravenöz metilen mavisidir. 1-2 mg/kg dozunda, en az beş dakika süreyle intravenöz olarak kullanılabilir ve gerekirse 1 saat sonra doz tekrarlanabilir. Maksimum kümülatif doz 7 mg/kg sınırını geçmemelidir (22). Oral kullanımının da etkili olduğu bilinmektedir (1). Biz hastamızda metilen mavisini her seferinde 1mg/kg olacak şekilde iki saatlik aralarla toplam 3 mg/kg oral olarak kullandık. Metilen mavisini kofaktör olarak NADPH kullanılır ve sitokrom b5 redüktaz enziminden ayrı bir başka redüktaz sistemini kullanarak methemoglobin düzeyini düşürür. NADPH için normal heksoz monofosfat şantı gerekir. Bu sebepten glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde metilen mavisini methemoglobinemiye arttırır ve intravasküler hemolize sebep olarak dispne, göğüs ağrısı, tremor gibi semptomlara sebep olabileceğinde kullanılmamalıdır (23). Bu durumda metilen mavisini yerine askorbik asit intravenöz olarak 100-300 mg/kg dozunda kullanılabilir, ancak bu konudaki deneyimler sınırlıdır (14). Askorbik asit methemoglobini in vitro olarak enzimatik olmayan yolla indirger. Askorbik asit kullanımına bağlı olarak prematüre bebeklerde hemoliz vakaları bildirilmiştir (9,14,19). Methemoglobin düzeyi %70'in üzerinde olduğunda kan değişimi veya hiperbarik oksijen tedavisi düşünülmelidir (14). Olgumuzda, methemoglobin %62 gibi yüksek konsantrasyondaydı ancak metilen mavisini dışında bir tedaviye gereksinim duyulmadı.

Sonuç olarak, prilokain lokal anestetik olarak oldukça yaygın kullanılan bir ajandır. Prilokainin gerek enjeksiyon gerekse krem şeklinde kullanımı sonrası siyanoz geliştiğinde methemoglobinemi mutlaka düşünülmelidir. Kandaki methemoglobinemi seviyesine göre ve glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olup olmamasına göre en uygun tedavi uygulanmalıdır. Tedavide metilen mavisini ilk tercihtir ve bizim olgumuzda da görüldüğü gibi, oral yoldan verildiğinde de etkin bir ajandır.

KAYNAKLAR

1. Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobin Disorder. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jensen HB (eds), Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders 2004;1623-1634.
2. Kreutz RW, Kinni ME. Life-threatening toxic methemoglobinemia induced by prilocaine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983;56(5):480-2.
3. Bristol I, Brown J, Slomovitz BM, Shannon VR, Eifel PJ. Methemoglobinemia induced by topical vaginal sulfanilamide cream in a patient with cervical cancer: a case report. Gynecol Oncol 2005;97(3):953-6.
4. Armstrong C, Burak KW, Beck PL. Benzocaine-induced methemoglobinemia: a condition of which all endoscopists should be aware. Can J Gastroenterol 2004;18(10):625-9.
5. Bayard M, Farrow J, Tudiver F. Acute methemoglobinemia after endoscopy. J Am Board Fam Pract 2004;17(3):227-9.
6. Benini D, Vivo L, Fanos V. Acquired methemoglobinemia: a case report. Pediatr Med Chir. 1998;20(6):411-3.
7. Kara A, Yigit S, Aygün C, Oran O. Toxic methemoglobinemia after injection of prilocaine in a newborn. Turk J Pediatr 1998;40(4):589-92.
8. Kayaalp O. Lokal Anestezikler: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji: Hacettepe-Taş 8. Basım, 1998:797-810.
9. Lunenfeld E, Kane GC. Methemoglobinemia: sudden dyspnea and oxyhemoglobin desaturation after esophago-duodenoscopy. Respir Care 2004;49(8):940-2.
10. Taddio A, Stevens B, Craig K, Rastogi P, Ben-David S, Shennan A, et al. Efficacy and safety of lidokaine-prilokaine cream for pain during circumcision. N Engl J Med 1997;336(18):1197-201.
11. Kumar AR, Dunn N, Naqvi M. Methemoglobinemia associated with a prilocaine-lidokaine cream. Clin Pediatr 1997;36(4):239-40.
12. Sinisterra S, Miravet E, Alfonso I, Soliz A, Papazian O. Methemoglobinemia in an infant receiving nitric oxide after the use of eutectic mixture of local anesthetic. J Pediatr 2002;141(2):285-6.
13. Hahn IH, Hoffman RS, Nelson LS. EMLA-induced methemoglobinemia and systemic topical anesthetic toxicity. J Emerg Med 2004;26(1):85-8.
14. Aydoğan M, Gedikbaşı Toprak D, Türker G, Zengin E, Arısoy ES, Gökalp AS. Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemide intravenöz askorbik kullanımı: İki vaka takdimi. Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005;48(1):65-8.
15. Gunter JB. Benefit and risks of local anesthetics in infants and children. Pediatr Drugs 2002;4(10):649-72.
16. Gourrier E, Karoubi P, el Hanache A, Merbouche S, Mouchino G, Dhabhi S, et al. Use of EMLA cream in premature and full-term newborn infants. Arch Pediatr 1995;2(11):1041-6.
17. Brisman M, Ljung BM, Otterbom I, Larsson LE, Adreasson SE. Methemoglobin formation after the use of EMLA cream in term neonates. Acta Pediatr 1998;87(11):1191-4.
18. Puthoff TD, Visconti JA, Tschampel MM. Use of Emla prior to circumcision. Ann Pharmacother 1996;30(11):1327-30.
19. Duncan PG, Kobrinsky N. Prilocaine-induced methemoglobinemia in a newborn infant. Anesthesiology 1983;59(1):75-6.
20. Katz KD, Ruha AM, Curry SC. Aniline and methanol toxicity after shoe dye ingestion. J Emerg Med 2004;27(4):367-9.
21. Gülgün M, Kul M, Sarıcı SÜ, Alpay F. Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi İki Olgu Sunumu ve Literatüre Bakış. Erciyes Tıp Dergisi 2007;29(4):322-5.
22. Tutak E, Yapıcıoğlu H, Narlı N, Satar M. Prilokaine Enjeksiyonu Sonrası Akkiz Methemoglobinemi Gelişen Bir Yenidoğan Olgusu. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002;27(2):145-8.
23. Mansouri A. Methemoglobinemia. Am J Med Sci 1985;289(5):200-9.