

# Lokal Anestezik Uygulamasının Ender Bir Komplikasyonu: Methemoglobinemi

Selçuk UZUNER \*, Mehmet KÜÇÜKKOÇ \*, Emel TORUN \*, Murat KARDAŞ \*, Selim GÖKÇE \*\*

## Lokal Anestezik Uygulamasının Ender Bir Komplikasyonu: Methemoglobinemi

Hemoglobinin çeşitli oksidatif streslerle oksitlenmesi sonucu, içeriğindeki iki değerli demirin, üç değerli ferri haline dönüşmesine methemoglobinemi denir. Dokularda hipoksiye yol açan bu durum, konjenital ve edinsel nedenlere bağlı olarak oluşabilir. Bu makalede sünnet öncesi bupivakain uygulanan ve sonrasında akut methemoglobinemi gelişen bir yenidoğan ile, karaciğer biyopsisi sırasında prilokain uygulanan ve methemoglobinemiye bağlı siyanoz gelişen üç aylık kolestaz vakası sunularak hastalığın ayırıcı tanısı ve tedavi yöntemlerinin tartışılması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Methemoglobinemi, lokal anestezikler, siyanoz

Çocuk Dergisi 2013; 13(2):85-88

## A Rare Complication of Local Anesthetics: Methemoglobinemia

Methemoglobinemia is a clinical condition caused by the oxidation of the bivalent ferrous iron of the hemoglobin molecule to trivalent ferric iron by different oxidative stress states. Methemoglobinemia results in tissue hypoxia and may be related to congenital or acquired conditions. We aimed to discuss differential diagnosis, and treatment modalities of acute hemoglobinemia, with the consideration of an infant whose methemoglobinemia developed after administration of local bupivacaine prior to a circumcision and a 3-month-old patient presented with cyanosis after prilocaine administration during liver biopsy that was done for the diagnosis of cholestasis.

**Key words:** Methemoglobinemia, local anesthetics, cyanosis

J Child 2013; 13(2):85-88

## GİRİŞ

Hemoglobin (Hb), eritrositlerde bulunan, dokulara oksijen taşınmasını sağlayan ve ferro (Fe+2) formunda demir içeren bir moleküldür. Hemoglobinin çeşitli oksidatif streslerle oksitlenmesi sonucu, içeriğindeki demirin, üç değerli ferri (Fe+3) haline dönüşmesine methemoglobinemi denir. Dokularda hipoksiye yol açan bu durum, konjenital ve edinsel nedenlere bağlı olarak oluşabilir <sup>(1)</sup>. Fizyolojik şartlarda methemoglobin, toplam Hb'nin % 1'i kadardır. Methemoglobin değeri % 10'u geçtiğinde siyanoz, % 30 ve üzerinde

ise taşikardi, halsizlik, bulantı kusma, solunum sıkıntısı, % 55'in üzerinde letarji, stupor ve senkop görülürken, % 70'in üzerinde fatal seyirlidir <sup>(2)</sup>. Edinsel methemoglobinemi yaptığı belirlenen birçok kimyasal madde ve ilaç bildirilmiştir <sup>(3)</sup>. Bu makalede sünnet öncesi bupivakain uygulanan ve sonrasında akut methemoglobinemi gelişen bir yenidoğan ile, karaciğer biyopsisi sırasında prilokain uygulanan ve methemoglobinemiye bağlı siyanoz gelişen üç aylık kolestaz vakası sunularak hastalığın ayırıcı tanısı ve tedavi yöntemlerinin tartışılması amaçlanmıştır.

## VAKA SUNUMU

### VAKA 1

Zamanında, 3000 g ağırlığında normal doğum ile doğan, anne sütü ile beslenen, erkek hastanın perinatal ve postnatal öyküsünde ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. 1 aylıkken, özel bir klinikte ailenin

**Alındığı tarih:** 05.03.2013

**Kabul tarihi:** 25.09.2013

\* Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Emel Torun, Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) 34093 İstanbul

**e-posta:** dr.emeltorun@gmail.com

isteği ile yapılan sünnet sonrası morarma ve halsizleşme gelişmesi yakınması ile acil servisimize başvurdu. Geliş fizik muayenesinde ateş 37°C, tartı 4200 g (50-75 p), boy 53 cm (50 p), baş çevresi 37 cm (50 p), kan basıncı 65/42 mm Hg, kalp hızı 170/dk., ritmik, üfürüm yoktu. Taşipne (solunum hızı: 60/dk.) olmasına rağmen solunum sesleri normal olan hastaya %100 oksijen verilmesi ile siyanozunda azalma olmadı (Resim 1).

Kan sayımında beyaz kan hücresi 12.000/mm<sup>3</sup> (periferik yaymada % 60 lenfosit, % 40 nötrofil saptandı, hemoliz bulgusu yoktu), Hb 13.8 g/dL, hematokrit % 37.3, trombosit 241.000/mm<sup>3</sup> idi. Diğer biyokimyasal testleri normal olan hastanın kan gazında pH: 7.33, pCO<sub>2</sub>:44 mmHg, pO<sub>2</sub>: 110 mmHg, methemoglobin düzeyi % 30.9 saptandı. Hastaya lokal anestezi olarak bupivakain (Marcaine®) verildiğinin öğrenilmesi, altta yatan solunumsal ve kardiyak bir nedenin bulunamaması ve kan gazında methemoglobin değerinin yüksekliği nedeniyle, ilaca bağlı methemoglobinemi düşünülerek intravenöz metilen mavisi verilmesine karar verildi. Metilen mavisi 2 mg/kg dozunda 5 dk.'da yavaş olarak intravenöz olarak uygulandıktan 1 saat sonra siyanozu gerileyen hastanın kontrol kan gazında methemoglobin değeri % 2.3 olarak saptandı. Aile taramasında methemoglobinemi ve glukoz -6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği yoktu. Hastamızda da glukoz -6 fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi normal saptandı. Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alındı.



Resim 1.

## VAKA 2

Neonatal koleltaz tanısı ile servisimizde yatan 3 aylık erkek hastanın, özgeçmişinde ailenin 4. çocuğu olarak 3450 g, normal doğum ile doğduğu, anne sütü aldığı, 3 günden itibaren sarılığı ve akolik dışkılamasının başladığı belirtildi. Soy geçmişinde bir özellik yoktu. Akraba evliliği ve ailede benzer vaka belirtilmedi. Sarılığının uzaması ve koleltaz tespit edilmesi üzerine hastanın ileri tetkikleri planlandı. Kan sayımında beyaz kan hücresi 10,700/mm<sup>3</sup> (periferik yaymada % 60 lenfosit, % 37 nötrofil saptandı, % 2 monosit, % 1 eosinofil), Hb 7.2 g/dL, hematokrit % 22, trombosit 887,000/mm<sup>3</sup> idi. Biyokimyasında total bilirubin: 13 mg/dL, direkt bilirubin: 10.3 mg/dL, albumin: 2.1 g/dL, total protien: 4,3 g/dL, ALT: 140 U/L, AST: 542 U/L, γ GT: 131 mg/dL, üre: 6 mg/dL, kreatinin: 0.2 mg/dL saptandı. Tanısal amaçla yapılan karaciğer biyopsisi öncesinde lokal prilokain % 0,5 (Citanest®) uygulamasından bir saat sonra hastanın santral siyanozu ve saturasyon düşüklüğü fark edildi (Resim 2).

Kan gazında pH: 7.47, pCO<sub>2</sub>: 42.6 mmHg, pO<sub>2</sub>: 130 mmHg, methemoglobin düzeyi % 25.2 saptandı. Metilen mavisi 2 mg/kg dozunda 5 dk.'da yavaş olarak intravenöz uygulandı. Takipte siyanozu gerileyen hastanın kontrol kan gazında methemoglobin değeri % 2.1 olarak saptandı. Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alındı.



Resim 2.

## TARTIŞMA

Methemoglobinemi, hemoglobin molekülünün oksijen taşıma yeteneğinin azaldığı, anormal formlardan biridir ve açıklanamayan ve oksijen desteğine rağmen siyanozu düzelmeyen tüm hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ender görülen bir klinik durum olmasına rağmen, zamanında ve uygun tedavi edilmediği takdirde tehlikeli boyutlara ulaşabilir.

En sık görülen methemoglobinemi nedeni, okside edici kimyasallara maruz kalma, nitrit ve nitrat içeren yiyeceklerin tüketilmesi ve yüksek dozda kullanılan lokal anesteziklerdir <sup>(4-6)</sup>. Ayrıca 6 aydan küçük bebeklerde, diyare ve dehidratasyon sonucu gelişen ciddi metabolik asidoz ile ilişkili methemoglobinemi vakaları bildirilmiştir <sup>(7)</sup>. Kalıtsal methemoglobinemi otosomal resesif geçişli olup ender görülür <sup>(8)</sup>.

Lokal anestezikler içinde en sık kullanılan prilokain, hem terapötik dozda hem de yüksek dozda methemoglobinemiye neden olmaktadır. Bupivakain daha güvenilir bir lokal anestezik olarak kabul edilmekle birlikte, vakalarımızda her iki maddenin de methemoglobine miye yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum, yenidoğan ve sütçocukluğu döneminde methemoglobin redüktaz aktivitesinin düşük olması ve fetal hemoglobinin daha kolay oksitlenmesi ile açıklanabilir.

Semptomlar doku hipoksisine bağlı olarak gelişir. Oksijen desteğine rağmen düzelmeyen santral siyanoz başta olmak üzere klinik bulgular kandaki methemoglobin düzeyine, bireysel faktörlere ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak değişebilir <sup>(9)</sup>. Vakalarımız, ilaç uygulamasının ardından gelişen oksijene yanıtız santral siyanoz ile bulgu vermişlerdir.

Methemoglobinemi tanı ve tedavisinde ilk basamak methemoglobinemiden şüphelenmektir. Tedavide ilk olarak oksidan ajan uzaklaştırılmalı ve oksijen destek tedavisi verilmelidir. Daha sonraki amaç dokulara oksijen sunumunu artırmaktır. Metilen mavisi ilk basamak antidot tedavisidir. Hastaların çoğunda tek doz yeterli olur ve toksisitenin sıklıkla 20 dk. ile 1 saat arasında düzelmeye başladığı gözlenir. Hastada klinik düzelme yok veya methemoglobin düzeyi

% 60'ın üzerinde ise, aynı doz 1 saat sonra tekrarlanır. Hastalarımızın methemoglobin düzeyi % 40'ın altında olmasına rağmen yenidoğan ve erken sütçocukluğu döneminde olmaları ve sıvı ve oksijen desteği ile düzelme saptanmaması nedeniyle metilen mavisi uygulanmış ve hızlı düzelme saptanarak doz tekrarına gerek duyulmamıştır.

Metilen mavisi kullanımı sakıncalı olanlarda hiperbarik oksijen tedavisi, kan değişimi ve eritrosit transfüzyonu denenebilir <sup>(3)</sup>. Metilen mavisi, glukoz -6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde methemoglobine miye artırır ve dispne, göğüs ağrısı, tremor, siyanoz ve hemolitik anemiye neden olabilir. Bu durumda tedavide, methemoglobini enzimatik olmayan yolla indirgeyen askorbik asit kullanılabilir <sup>(10)</sup>.

Sonuç olarak, prilokain ve bupivakain, yenidoğan ve süt çocuklarında methemoglobinemiye neden olabilen ajanlardır. Santral siyanoz ile başvuran ve dolaşım ve solunum sistemi bulguları normal saptanan her hastada methemoglobinemi düşünülmeli ve mutlaka ilaç kullanımı veya oksidan maddeye maruziyet sorgulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Coleman MD, Coleman NA. Drug induced methemoglobinemia. *Drug Safety* 1996;14:394-405. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-199614060-00005>
2. Mansouri A. Methemoglobinemia. *Am J Med Sci* 1985;289: 200-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-198505000-00004> PMID:4003427
3. Tabel Y, Sandıkkaya A, Güngör S, Özgen Ü. Sünnet öncesi uygulanan lokal prilokaine bağlı methemoglobinemi vakası. *Dicle Tıp Dergisi* 2009;36(1):53-5.
4. Singh RK, Kambe JC, Andrews LK, Russell JC. Benzocaine-induced methemoglobinemia accompanying adult respiratory distress syndrome and sepsis syndrome: case report. *J Trauma* 2001;50:1153-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-200106000-00030> PMID:11426135
5. Kortgen A, Janneck U, Vetsch A, Bauer M. Methemoglobinemia due to prilocaine after plexus anesthesia. Reduction by prophylactic administration of ascorbic acid? *Anaesthetist* 2003;52(11):1020-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-003-0594-8> PMID:14992088
6. Brunato F, Garziera MG, Briguglio E. A severe methemoglobinemia induced by nitrates: a case report. *Eur J Emerg Med* 2003;10:326-30. <http://dx.doi.org/10.1097/00063110-200312000-00017>

PMid:14676514

7. **Hjelt K, Lund JT, Scherling B, et al.** Methemoglobinemia among neonates in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr* 1995;84:365-70.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13650.x>  
PMid:7795342
8. **Da-Silva SS, Sajan IS, Underwood JP.** Congenital methemoglobinemia: A rare cause of cyanosis in the newborn: A case report. *Pediatrics* 2003;112(2):158-61.

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.112.2.e158>

9. **Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD.** Methemoglobinemia: Etiology, Pharmacology, and Clinical Management. *Ann Emerg Med* 1999;34(5):646-656.1  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644\(99\)70167-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644(99)70167-8)
10. **Aydoğan M, Toprak DG, Türker G, Zengin E, Arısoy ES, Gökalp AS.** Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı: iki vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:65-8.