

Dapson kullanımına bağlı methemoglobinemi: Olgu sunumu

Dapsone-induced methemoglobinemia: A case report

Ahmet Peker,¹ Muhammet Ali Kaypak,¹ Hakan Yarkıcı,¹ Bengü Erkul,¹ Cengiz Ceylan,² Harun Akar¹

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Dapson sentetik sülfonlar grubuna ait bir anilin türevidir. Etki mekanizması dikkate alındığında dapsonun hem antibakteriyel hem anti-inflamatuvar etkisi olduğu görülür. Dapson nadiren hemoglobin oksidasyonunu indükleyerek eritrosit içerisinde bulunan sitokrom b5 redüktaz enzim aktivitesini azaltır ve belirgin methemoglobinemiye yol açar. Bu yazıda sekiz yıldan bu yana diskoid lupus tanısı ile dapson kullanan 36 yaşında bir erkek hastada gelişen methemoglobinemi olgusu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Dapson; dahiliye; methemoglobinemi.

ABSTRACT

Dapsone is an aniline derivative belonging to the group of synthetic sulfones. Concerning the mechanism of action, dapsone combines both antibacterial and anti-inflammatory effects. Dapsone rarely induces oxidation of hemoglobin that reduces the enzyme activity of cytochrome b5 reductase located in erythrocytes resulting in significant methemoglobinemia. Herein we report a case of methemoglobinemia in a 36-year-old male patient using dapsone for eight years with discoid lupus diagnosis.

Keywords: Dapsone; internal medicine; methemoglobinemia.

Dapson (4,4'-diaminodifenil sülfon) potent anti-inflamatuvar, antibakteriyel etkileri olan ilk olarak 1940 yılında Leptra tedavisinde kullanılan ve ilerleyen yıllarda nonenfeksiyöz inflamatuvar dermatozlarda kullanılan sülfon grubu bir antibiyotiktir. Dapson eritrositlerde sitokrom b5 redüktaz enzimini inhibe ederek oksidasyonu azaltır ve methemoglobinemiye yol açabilir. Methemoglobinemi tedavisinde ise askorbik asit, metilen mavisi, diyaliz ve destek tedavileri uygulanır.^[1-3] Bu yazıda sekiz yıldan beri diskoid lupus tanısı ile 50 mg/gün dozunda dapson kullanan bir olguda gelişen methemoglobinemi tablosu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Sekiz yıldan beri diskoid lupus nedeni ile 50 mg/gün dozunda dapson kullanan 36 yaşında

erkek hasta, kliniğimize nefes darlığı, halsizlik, terleme, ağız ve dudak çevresinde morarma yakınması ile başvurdu. Olgunun öz geçmişinde diskoid lupus haricinde bilinen kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Hastanın başvuru anında vital bulguları; Tansiyon: 115/75 mmHg, Nabız: 98 atım/dakika, Solunum sayısı: 21/dakika, pulse oksimetre ile Satürasyon: %79, Ateş: 36.7 °C olarak saptandı. Fizik muayenesinde bilinç açık, oryante, koopere, cilt, ağız ve dudak çevresi yaygın siyanoze görünümdeydi. Diğer sistem muayenelerinde anlamlı patolojik bulgu yoktu. Olgudan alınan arteriyel kan gazında Ph: 7.42, So₂: %94, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂): 82 mmHg, parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂): 37.9 mmHg, bikarbonat (HCO₃): 25.1 mmol/L, methemoglobin (MetHb): %28.6, carboxyhemoglobin (COHb): %3.9 olarak

Geliş tarihi: 20 Temmuz 2016 **Kabul tarihi:** 22 Ağustos 2016

İletişim adresi: Dr. Ahmet Peker, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, 35120 Tepecik, İzmir, Türkiye.

Tel: 0232 - 444 35 60 e-posta: drahmet88@gmail.com

saptandı. Olgunun elektrokardiyografisinde sinüs taşikardisi dışında anlamlı patolojik bulgu yoktu. Akciğer grafisi, hemogram ve biyokimya testleri olağandı. Hastada ön planda kullanmış olduğu dapsona bağlı methemoglobinemi düşünüldü. Monitörize edildi, oksijen inhalasyonu ve destek tedavi başlandı. Olgu için 3 gr/gün intravenöz askorbik asit tedavisi uygulandı. Klinik takiplerinde üçüncü gününde alınan kontrol arteriyel kan gazında methemoglobin seviyeleri normal aralığa gelen, siyanozu kaybolan, klinik olarak düzelme sağlanan hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Dapson (4,4-'Diaminodifenilsulfon) sulfon grubu bir antibiyotik olup aynı zamanda potent anti-inflamatuvar etkileri bulunan folat antagonisti bir ilaçtır.^[4,5] İlk olarak Lepra tedavisinde kullanılırken daha sonra özellikle nötrofil ve eozinofil birikimi ile seyreden çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmıştır.^[6] Dapson sulfonamidler gibi dihidrofolikasid sentezini inhibe ederek etkinlik gösterir.^[7] Dapsonun inflamatuvar hastalıklarda etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nötrofil kemotaksis ve lizozomal enzimlerini inhibe ettiği, antioksidan özelliği nedeni ile serbest oksijen türevlerini azalttığı öne sürülmektedir.^[8] Dapson kullanımına bağlı olarak; doz bağımlı hemoliz, methemoglobinemi, periferik nöropati, kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak agranülositoz gibi yan etkiler görülebilir. Dapson karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olur ve hidroksilamin metabolitine dönüşerek eritrositlerde hemoglobin oksidasyonunu bozar. Bunun sonucunda sitokrom b5 redüktaz enzim aktivitesi de bozularak üç değerli demir birikir ve dokulara yeterli oksijen iletimi gerçekleşmez. Bunun sonucunda ise dapson kullanımına bağlı sık olarak görülen bir yan etki olan methemoglobine mi oluşur.^[7] Methemoglobinemi; iki değerli hemoglobin demirinin okside olup üç değerli duruma geçmesiyle oluşan bunun sonucunda da dokulara yeterli oksijen taşınmaması nedeniyle siyanoz ile karakterize olan ciddi bir hematolojik hastalıktır.^[3] Methemoglobinemi doğuştan veya akkiz olarak meydana gelebilir.^[9] Doğuştan methemoglobinemi nadir görülen bir klinik durumdur. Variant hemoglobin (hb) M durumunda veya methemoglobini indirmek için gerekli olan nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) sit b5 redüktaz (NADH diaforaz), glukoz-6 P dehidrogenaz çok nadir olarak da

sitokrom b5 yetersizliklerinde ortaya çıkabilir.^[10] Semptom ve belirtiler methemoglobin düzeyi ile ilişkilidir. Methemoglobin düzeyi %15'in altında iken asemptomatik, %15 ve üzerinde siyanoz, baş ağrısı, taşikardi, bulantı, %45 ve üzerinde koma, %70 üzerinde ise yüksek mortalite ile seyreder.^[11] Literatürde dapson kullanımına bağlı methemoglobinemi gelişen az sayıda olgu bildirilmiştir. Katırcı ve ark.^[12] 2013 yılında 22 yaşında bir kadında suicidal amaçlı 40 adet 100 mg dapson kullanımına bağlı ortaya çıkan bir methemoglobinemi tablosu bildirmişleridir. Bizim olgumuzdan farklı olarak bu olguda methemoglobinemi toksik dozlarda dapson kullanımı nedeni ile oluşmuştur. Ghatak ve ark.^[13] 2013 yılında 20 yaşında bir kadında dermatitis herpetiformis tedavisi için günde iki kez 100 mg dapson kullanımına bağlı ortaya çıkan bir methemoglobinemi tablosu bildirmişleridir. Yazarlar bu olguda methemoglobinemi gelişimini, hastada mevcut olan glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliğinin tetiklediğini düşündüklerini bildirmişlerdir. Bu olgudan farklı olarak bizim olgumuzda herhangi bir metabolik hastalık yoktu. Klinik pratikte methemoglobineminin özgün olmayan görünümüleri tanı konma aşamasında zorluk yaratabilir. Bu bağlamda siyanoz ile başvuran hastalarda methemoglobinemi akılda tutulmalıdır. Ve methemoglobineminin büyük çoğunlukla ilaca bağlı olduğu bilindiğinden bu olgularda ilaç kullanım öyküsünün sorgulanması önemlidir. Bu olgu sunumunda siyanoz ile başvuran hastalarda methemoglobineminin ayrıca tanıda mutlaka akılda tutulması gerekliliği ve ilaç kullanım öyküsünün sorgulanması gerektiğini vurgulanmaya çalışıldı.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Özgencil GE, Hasdoğan M, Can ÖS, Sezer G, Erdoğan P, Ökten F. Lokal anesteziye bağlı gelişen methemoglobineminin dört olguda tartışılması. Türk Anest Rean Der Dergisi 2006;34:327-32.
- Burke P, Jahangir K, Kolber MR. Dapson-induced methemoglobinemia: case of the blue lady. Can Fam Physician 2013;59:958-61.

3. Bayram M, Özkocaman V, Yeşilbursa D, Özkalemkaş F, Ali R, Irmak G ve ark. Transösefagial ekokardiyografi sırasında topikal anestezi için lidokain uygulanan bir hastada gelişen methemoglobinemi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;37:99-101.
4. Ashurst JV, Wasson MN, Hauger W, Fritz WT. Pathophysiologic mechanisms, diagnosis, and management of dapson-induced methemoglobinemia. *J Am Osteopath Assoc* 2010;110:16-20.
5. Zosel A, Rychter K, Leikin JB. Dapsone-induced methemoglobinemia: case report and literature review. *Am J Ther* 2007;14:585-7.
6. Koca R. Dapson. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2014;7:43-8.
7. Vieira JL, Riveira JG, Martins Ade N, Silva JP, Salgado CG. Methemoglobinemia and dapson levels in patients with leprosy. *Braz J Infect Dis* 2010;14:319-21.
8. Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia. *J Cutan Pathol* 2001;28:235-47.
9. Gülgün M, Kul M, Sarıcı SÜ, Alpay F. Prilocine-induced methemoglobinemia: report of two cases and review of literature. *Erciyes Medical Journal* 2007;29:322-5.
10. Türkmen E, Kocabay G, Yavuz S. Case of methemoglobinemia induced by the administration of prilokain prior to an epilation. *J Ist Faculty Med* 2005;68:19-21.
11. Singh S, Sethi N, Pandith S, Ramesh GS. Dapsone-induced methemoglobinemia: "Saturation gap"-The key to diagnosis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014;30:86-8.
12. Katırcı Y, Başpınar İ, Karamercan MA, Coşkun F. Yüksek doz dapson alımına bağlı methemoglobinemi olgusu *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2014;16:40-1.
13. 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.