

# Intravenöz Askorbik Asid İle Birlikte Oral Metilen Mavisi Kullanılan, Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi: Vaka Takdimi

## Intravenous Ascorbic Acid and Oral Methylene Blue Treatment in Prilocaine-induced Methemoglobinemia: A Case Report

Bahri Elmas<sup>1</sup>, Gizem Böke Koçer<sup>1</sup>, Öner Özdemir<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Sakarya

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji İmmünoloji Bilim Dalı, Sakarya

### Öz

- Methemoglobinemi; kanda methemoglobin (iki değerli ferröz hemoglobin yerine üç değerli ferrik demir içeren türü) düzeyinin normalden daha yüksek olmasına bağlı gelişen klinik tablodur. Methemoglobinemi konjenital/genetik ve edinsel nedenlere bağlı gelişebilir. Konjenital methemoglobinemiler, yapısal hemoglobin bozuklukları ve methemoglobin redüksiyon enzimlerindeki eksikliklere bağlı olarak gelişir. Edinsel methemoglobinemiler ise oksidan özelliğe sahip ilaç, kimyasal madde ve gıdalara maruziyet yanında süt çocukluğu döneminde görülen bazı hastalıklara bağlı gelişebilir. Prilokain içeren lokal anestetik kullanılarak sünnet yapıldıktan sonra solunum sıkıntısı ve siyanozu başlayan 3.5 aylık erkek bebek hastanemize yatırıldı. Kan methemoglobin düzeyi %31.5 bulundu ve methemoglobinemi tanısı konuldu. İntravenöz askorbik asid ile birlikte oral metilen mavisi uygulanan hastanın 3. saatinde klinik bulgularında düzelme izlendi ve 12. saatinde methemoglobin düzeyi normal olarak bulundu. Methemoglobinemi vakalarında intravenöz askorbik asid ile birlikte oral metilen mavisi de tedavi seçenekleri arasında değerlendirilebilir.

( Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(4):245-248 )

**Keywords** Askorbik asid, methemoglobinemi, metilen mavisi, prilokain

### Abstract

*Methemoglobinemia is a disorder characterized by the presence of a higher than normal level of methemoglobin (is a form of hemoglobin that contains ferric [Fe3+] rather than ferrous [Fe2+] iron) in the blood. Methemoglobinemia can develop due to acquired and congenital / genetic causes. Congenital methemoglobinemia develops due to structural deficiencies in hemoglobin and methemoglobin reduction enzyme disorders. Acquired methemoglobinemia develops due to the exposure drugs, chemicals and foods having oxidant property as well as some disorders observed during infancy. Three and half month-old boy was admitted with respiratory distress and cyanosis after circumcision due to a local anesthetic drug, prilocaine. Blood methemoglobin level was found as 31.5% and was diagnosed with methemoglobinemia. Three hours after intravenous ascorbic acid and oral methylene blue were administered, clinical symptoms were improved and methemoglobin level was found to be normal at 12th hours. In methemoglobinemia cases, treatment options might include oral methylene blue combined with intravenous ascorbic acid.*

( Sakarya Med J 2016, 6(4):245-248 ).

**Anahtar Kelimeler** Ascorbic acid, methemoglobinemia, methylene blue, prilocaine

## GİRİŞ

Hemoglobin, eritrositlerde bulunan ve dokulara oksijen (O<sub>2</sub>) taşınmasını sağlayan bir moleküldür. Hemoglobinin fonksiyonlarının devamı, bileşiminde bulunan demirin ferröz (Fe+2) halde bulunması ile gerçekleşir. Methemoglobin, hemoglobin yapısında bulunan ferröz demirin oksidasyonla ferrik ( Fe+3 ) hale geçmesi sonucu oluşan fonksiyonel olmayan hemoglobin şeklidir<sup>1</sup>. Sağlıklı bireylerde oksidan maddelerle (ilaç, besin, kimyasal madde vb.) temas sonucu methemoglobin oluşur ancak eritrosit içi methemoglobin indirgeyici sistem (sitokrom-b 5 redüktaz enzim sistemi) tarafından konsantrasyonu %2'nin altında tutulur<sup>2</sup>. Konjenital ve akkiz birçok nedene bağlı olarak methemoglobinemi gelişmektedir. Birçok girişimsel işlemlerde sıklıkla kullanılmakta olan lokal anestezi prilokain de methemoglobinemiye neden olan ilaçlardandır. Tedavi dozunda methemoglobinemi gelişmesi nadirdir; ancak hayatın ilk 3 ayında sitokrom b5 redüktaz aktivitesi erişkin değerinin %50'si kadar olduğu için tedavi dozunda bile prilokaine bağlı methemoglobinemi gelişebileceği bildirilmektedir<sup>3</sup>.

Methemoglobinemi tanısı kan methemoglobin düzeyinin ölçülmesi ile konulur. Klinikte değişen derecelerde siyanoz ve bilinç değişiklikleri izlenebilir. Klinik bulgular kan methemoglobin düzeyi ile koreledir<sup>1</sup>. Methemoglobinemi tedavisinde öncelikle metilen mavisi kullanılmaktadır. Ayrıca askorbik asit, riboflavin, kan transfüzyonu ve hiperbarik oksijen uygulanabilecek diğer tedaviler arasındadır<sup>4</sup>. Prilokain kullanımına bağlı methemoglobinemi infant ve süt çocuklarında bilinen bir durumdur. Ancak tedavide kullanılan metilen mavisi ve askorbik asit ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu vaka nedeni ile oral metilen mavisi ve intravenöz askorbik asitin birlikte kullanılmasının tartışılması amaçlanmıştır.

## OLGU

3.5 aylık erkek bebek yüzde ve dudaklarında morarma, hızlı nefes alıp verme, huzursuzluk, emmede azalma şikayetleri ile Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk acil ünitesine getirildi. Anamnezde üç buçuk saat önce sünnet edildiği, sünnet sırasında herhangi bir sorunun olmadığı, sünnet yapıldıktan yaklaşık bir saat sonra şikayetlerinin başladığı öğrenildi. Operasyon sırasında lokal anestezi olarak 20 mg prilokain (Citanes % 2 flakon) uygulandığı öğrenildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Ailede methemoglobine-

mi öyküsü bulunmadığı öğrenildi.

Acil polikliniğinde yapılan fizik muayenede, genel durumu orta ve huzursuz, cilt ve mukozalar siyanotik görünümde, solunum takipneik idi. Kardiyovasküler sistem muayenesi normaldi. Kan basıncı 90/34 mmHg, solunum 27/dk, kalp hızı 127 atım/dk, oksijen saturasyonu %82 olarak ölçüldü. Diğer sistem muayenelerinde özellik olmayan hastaya oksijen maskesiyle %100 oksijen verildi. Hemogram, kan glukozu, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal bulundu. Parmak ucu kapiller kan gazında pH:7.37, pCO<sub>2</sub>:36mmHg, pO<sub>2</sub>:28.6mmHg, HCO<sub>3</sub>:20.5 mmol/L, Base(ecf)c:-4.1mmol/L, metHb:% 31.5 olarak bulundu. Hasta methemoglobinemi tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Metilen mavisi bulunamadığı için 300mg/kg askorbik asit intravenöz infüzyon uygulandı ve 100 ml/kg sıvı desteği verildi. Tedavi başlangıcından 15 dakika sonra temin edilen metilen mavisinden 1 mg/kg oral yolla bir kez verildi. Uygulama sonrasında siyanozu açılmaya başlayan hastaya metilen mavisi tekrar dozları verilmedi. Üçüncü saatin sonunda siyanozu düzeldi ve beşinci saat sonunda MetHb düzeyi %8.9 bulundu. Oksijen saturasyonu %92'ye yükseldi. 12. saatte MetHb düzeyi %2.2'ye geriledi. Hastanın glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi normal bulundu.

## TARTIŞMA

Siyanoz nedeni ile başvuran, solunum-dolaşım sistemi bulguları normal ve lokal anestezi uygulanma öyküsü bulunan çocuk hastalarda tanıda methemoglobinemi düşünülmelidir<sup>5</sup>. Methemoglobinemi doğuştan veya kazanılmış olabilir. Otozomal resesif geçişli olan doğuştan methemoglobinemi dört tip olup, tanısı eritrosit içi sitokrom-b 5 redüktaz enzim düzeyindeki değişikliklerin ölçümü ile konulur. En sık tip 1 görülür ve eritrositlerde sitokrom-b 5 redüktaz düzeyi düşüktür. Olguların %10'unu oluşturan Tip 2 daha ciddi ve ilerleyici seyredir. Etkilenen olgularda ciddi ensefalopati gelişir. Tip 3'de eritrosit, trombosit, lenfosit ve granülositlerde enzim eksikliği gösterilebilir. Tip 4'de ise kronik siyanoz mevcuttur<sup>5,6</sup>. Vakamızın aile taramasında methemoglobinemi tanısı almış birey bulunmamakta idi.

Akkiz methemoglobinemi ise methemoglobin üretiminde artışa neden olan ilaç veya maddelerin kullanımından kaynaklanır. Sülfonamidler, klorat, fenitoin, lokal anestezi ilaçlar (benzo-

kain, lidokain, prilokain) ve nitrat içeren sebzeler gibi oksidatif etkili ajanlar methemoglobinemiye yol açabilir<sup>7</sup>. Vakamızda sünnet için lokal anestezi olarak prilokain kullanılmış ve methemoglobinemi gelişmiştir. Lokal anestezi ilaçlardan klinikte yaygın kullanım alanına sahip olan prilokain kolaylıkla methemoglobinemiye neden olabilmektedir<sup>8</sup>. Prilokain otoluidin metaboliti ile methemoglobinemiye neden olmaktadır<sup>9</sup>. Tedavi edici dozlarda (1-2mg/kg) kullanılan prilokain genelde siyanoza yol açmayacak kadar düşük düzeylerde methemoglobinemiye neden olur, doz arttıkça methemoglobinemi riski de artar<sup>10</sup>. Prilokain'ın 2-2,5 mg/kg üzeri dozlarının methemoglobinemi için predispozan risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Ancak literatürde prilokainin terapötik dozlarda kullanımına bağlı methemoglobinemi gelişimi de bildirilmiştir<sup>5</sup>. Guay ve ark.<sup>11</sup> prilokain, benzokain, lidokain ve tetrakain kullanımına bağlı methemoglobinemi görülen 242 olgulu serilerinde en sık methemoglobinemi yapan ilacın % 54 ile prilokain olduğunu bildirmişlerdir. Hayatın ilk üç ayında sitokrom b5 redüktaz aktivitesi düşük olduğu için risk daha fazladır. Bu nedenle ilk üç ayda daha güvenilir bir lokal anestezi olan bupivakain kullanılması önerilmektedir<sup>1,12,13</sup>. Hastamızda methemoglobinemi oluşumunun, 5.4 mg/kg dozda prilokain uygulaması yanında 3.5 aylık olması ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Normal koşullarda, kanda az miktarda oluşan methemoglobin, NADH methemoglobin redüktaz ile hızla yıkılır. NADH oluşumu için Glukoz 6 fosfat-dehidrogenaz enzim düzeyinin normal olması gerekir<sup>14</sup>. Methemoglobin redüktaz aktivitesinin daha düşük olması ve fetal hemoglobinin oksitlenmeye hemoglobin A'dan daha duyarlı olması nedeni ile yenidoğan ve süt çocukları methemoglobinemiye daha duyarlıdır<sup>13</sup>. Semptom ve bulgular kan methemoglobin konsantrasyonuna göre değişmektedir. Methemoglobin düzeyi %8-12'ye ulaştığında periferik siyanoz görülmeye başlar. %30-50 arasında yorgunluk, konfüzyon, takipne ve taşikardi, %50'nin üzerinde ise koma, konvülsiyon, aritmi, asidoz bulguları gözlenir. %70'in üzerindeki methemoglobin düzeyi fatal seyirlidir<sup>15</sup>. Tanı kanda methemoglobin düzeyinin ölçülmesi ile konulur. Methemoglobinemi sırasında kan çikolata renginde olması nedeni ile pulse oksimetre ile güvenilir sonuçlar elde edilemez. PO2 normal iken oksijen saturasyonu düşüktür ve siyanoz mevcuttur<sup>16-18</sup>. Methemoglobin düzeyi %31.5 olarak ölçülen vakamızda; yaygın siyanoz, takipne, huzursuzluk ve emmede

azalma semptomları mevcut idi.

Tedavide öncelikle uygulamaya son verilmesi, % 100 oksijen verilmesi ve mümkünse maddenin vücuttan uzaklaştırılması gereklidir. Methemoglobin düzeyinin %20'nin altında olduğu durumlarda genellikle destek tedavisi ve gözlem yeterlidir, ancak yenidoğan ve süt çocuklarında tedavi gerekebilir. Tedavide % 1'lik metilen mavisi 1-2 mg/kg intravenöz verilebilir. Gerekirse doz tekrarlanabilir. Toplam maksimum doz 7 mg/kg'dır. Metilen mavisinin oral formu da mevcuttur<sup>14,19</sup>. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde metilen mavisi methemoglobinemi artırıp klinik durumu kötüleştirebilir<sup>14</sup>. Bu durumda methemoglobini invitro olarak enzimatik olmayan yoldan indirgeyen ve daha çok kalıtsal methemoglobinemide uzun süreli ve oral olarak da kullanılabilen askorbik asit 100-300 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Methemoglobin düzeyi %70'den fazlaysa ek olarak hiperbarik oksijen ve kan değişimi gerekebilir<sup>1</sup>. Vakamızda başlangıçta intravenöz metilen mavisi uygulanması planlanmış ancak bulunamadığı için intravenöz 300 mg/kg askorbik asit uygulanmaya başlanmıştır. Kısa süre sonra oral metilen mavisi temin edilerek askorbik aside ilave olarak 1 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Uygulamadan kısa süre sonra hastanın klinik bulgularında iyileşme başladığı gözlenmiştir. Ancak oral metilen mavisi uygulanmasının hastanın klinik ve laboratuvar bulgularındaki düzelmeye olumlu etkisi tam olarak tespit edilememiştir. Klinik ve laboratuvar bulgularındaki düzelmeye süreleri, literatürde oral metilen mavisi veya askorbik asidin tek başlarına kullanıldığında bildirilen sürelerle benzer seyretmiştir. Literatürde intravenöz askorbik asit ve oral metilen mavisinin birlikte uygulandığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Konu ile ilgili daha fazla çalışmaya gerek olduğu kanaatindeyiz. Vakamızda glukoz 6-fosfat dehidrogenaz düzeyi normal olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak lokal anestezi olarak kullanılan prilokain, özellikle infant ve 3 aylıktan küçük çocuklarda tedavi edici dozlarda bile methemoglobinemiye neden olabildiğinden, siyanoz ile başvuran infantlarda lokal anestezi uygulama öyküsü de mevcut ise methemoglobinemi düşünülmelidir. Tedavide ilk tercih intravenöz metilen mavisi olmakla birlikte, temin edilemediği durumlarda askorbik asit ile tedavi edilebileceği gibi, askorbik asit ile birlikte oral metilen mavisi uygulamasının da seçenekler arasında olabileceği kanaatindeyiz.

# Kaynaklar

1. Caner İ, Ziraatçı Ö Taştekin A. Methemoglobinemia due to prilocaine which treated with oral methylene blue. Çocuk Hast Derg 2011;5:172-176.
2. Shamriz O, Cohen-Glickman I, Reif S, Shteyer E. Methemoglobinemia induced by lidocaine-prilocaine cream. Isr Med Assoc J 2014;16:250-4.
3. Coleman MD, Coleman NA. Drug Induced Methemoglobinemia. Drug Safety 1996;14:394-405.
4. Benini D, Vivo L, Fanos V. Acquired methemoglobinemia: a case report. Pediatr Med Chir. 1998;20:411-3.
5. Bozaykut A, Güven G, Erkum T, Pulat Seren L, Yıldırım E, Ünver A. Topikal anestetik krem uygulamasına sekonder methemoglobinemi: Olgu sunumu. Türk Pediatri Arşivi 2004;39:88- 90.
6. Svecova D, Bohmer D. Congenital and acquired methemoglobinemia and its therapy. Cas Lek Cesk 1988;137:168-70.
7. Liao YP, Hung DZ, Yang DY. Hemolytic anemia after methylene blue therapy for aniline-induced methemoglobinemia. Vet Hum Toxicol 2002;44:19- 21.
8. Kara A, Yiğit S, Aygun C. Toxic methemoglobinemia after injection of prilocaine in a newborn case report. Turk J Pediatr 1998;40:589- 92.
9. Kreutz RW, Kinni ME. Life-threatening toxic methemoglobinemia induced by prilocaine. Oral Surg Oral Pathol 1983;56:480-482.
10. 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.
11. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: A Summary of 242 Episodes. Anesth Analg 2009;108: 837-845.
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;141:285-6.
13. Gunter JB. Benefit and risks of local anesthetics in infants and children. Pediatr Drugs 2002;4:649-72.
14. Mansouri A. Methemoglobinemia. Am J Med Sci 1985; 289:200-209.
15. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. Ann Emerg Med. 1999;34:646-56.
16. Lunenfeld E, Kane GC. Methemoglobinemia: sudden dyspnea and oxyhemoglobin desaturation after esophagoduodenoscopy. Respir Care. 2004;49:940-2.
17. Gulgun M, Kul M, Sarici S, Alpay F. Prilocaine-induced methemoglobinemia: report of two cases and review of literature. Erciyes Tıp Dergisi 2007;29:322-325.
18. Balicer RD, Kitai E. Methemoglobinemia caused by topical teething preparation: a case report. Scientific World Journal. 2004;4:517-20.
19. Karavelioğlu A, Altuğ Şen T. Lokal Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi: Olgu Sunumu Gümüşhane University Journal Of Health Sciences: 2012;1:304-308

