

Yenidoğanda gelişen santral siyanozun nadir bir nedeni: Methemoglobinemi

A rare cause of central cyanosis of newborn: Methemoglobinemia

Tuba Leman Karakurt, Selma Aktaş, Seda Geylani Güleç

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İstanbul

Özet

Siyanoz; deri, tırnak yatağı veya mukozaların mavimsi gri görünümüdür ve fizyolojik olmayan hemoglobin varlığı ya da deoksijenize hemoglobin düzeyinin yüksekliği zemininde gözlenir. Yenidoğanda doğumu takiben ilk saatlerde ortaya çıkan siyanozun nedeni genellikle kardiyak ya da pulmoner hastalıklardır. Ancak ayırıcı tanıda daha nadir görülen nedenler de akılda tutulmalıdır. Bu tanılardan biri methemoglobinemidir. Methemoglobinemi; ferröz demirin ferrik demire oksitlenmesi sonucu oluşan ve dokulara yetersiz oksijen transferine neden olan, siyanoz ile karakterize, ciddi bir hematolojik hastalıktır. Makalemizde hastanemizde doğumdan sonra saatler içinde gelişen santral siyanoz nedeniyle yatırılan ve edinsel methemoglobinemi tanısı alan iki olgu sunuldu. Maternal pudental anestezi nedeni ile gelişen edinsel methemoglobinemi vakaları intravenöz metilen mavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Pam Tıp Derg 2018;11(2):173-177

Anahtar sözcükler: Methemoglobinemi, yenidoğan, santral siyanoz

Abstract

Cyanosis is blue-gray appearance of skin, nail bed or mucous membranes that occurs due to non-physiological disorders of hemoglobin or disorders involving deoxygenated hemoglobin. Cyanosis of newborn detected in the first hours of life following delivery is usually associated with pulmonary or cardiac diseases. However, other rare causes also has to be kept in mind in differential diagnosis. One of them is methemoglobinemia. Methemoglobinemia is a serious hemathologic disease results from oxidation of ferrous iron to ferric iron and causes inadequate oxygen transport to tissues and characterized with cyanosis. We report two cases who were hospitalized within the few hours after delivery due to cyanosis and diagnosed as acquired methemoglobinemia. Cases diagnosed as acquired methemoglobinemia caused by maternal pudental anesthesia were treated successfully with intravenous methylen blue.

Pam Med J 2018;11(2):173-177

Key words: Methemoglobinemia, newborn, central cyanosis

Giriş

Siyanoz; deri, tırnak yatağı veya mukozaların mavimsi gri görünümüdür ve fizyolojik olmayan hemoglobinin 1.5 g/dL'i ya da deoksijenize hemoglobin düzeyinin 5 g/dL'i aşması durumunda gözlenir [1,2]. Methemoglobin fizyolojik olmayan hemoglobin formudur. Methemoglobinemi; hemoglobin yapısındaki iki değerlikli demirin okside olup üç değerlikli duruma geçmesiyle oluşan bunun sonucunda da dokulara yeterli oksijen taşınamaması ile karakterize olan ve siyanoz gelişmesiyle sonuçlanan ciddi bir hematolojik hastalıktır [3,4]. Methemoglobinemi kalıtsal veya edinsel nedenlerle gelişebilmektedir ve edinsel

sebeplere bağlı olanlar daha sıktır [5]. Bugüne kadar edinsel methemoglobinemi yaptığı bilinen birçok kimyasal madde veya ilaç bildirilmiştir ve bunların önemli bir kısmını lokal anestetik ilaçlar oluşturur [6]. Aşağıda hastanemizde doğan ve doğumdan bir kaç saat sonra santral siyanoz nedeniyle yatırılan ve methemoglobinemi tanısı alan, methemoglobineminin pudental uygulanan lokal anestetik prilokain sonucu geliştiği düşünülen iki olgu sunulmuştur.

Olgu 1

On yedi yaşındaki annenin birinci gebeliğinden birinci yaşayan olarak normal spontan doğum (NSD) ile 3150 g doğan kız

Tuba Leman Karakurt

Yazışma Adresi: Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İstanbul.

e-mail: tuubakaya@yahoo.com

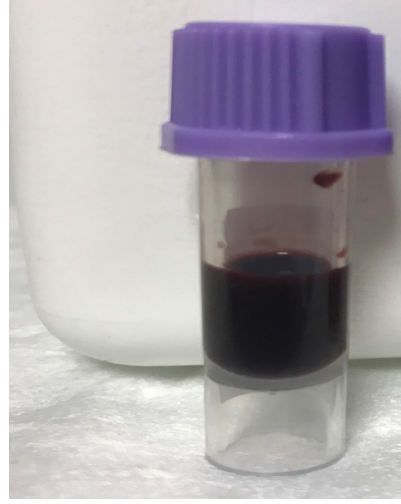
Gönderilme tarihi: 25.10.2017

Kabul tarihi: 02.02.2018

bebeğin 1/5. dakika Apgar skorları 8/9 idi. Bebeğin izleminde oksijen satürasyonun %78'e düşmesi üzerine yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Fizik incelemesinde siyanozu (Resim 1) mevcuttu ancak takipnesi ve taşikardisi yoktu. Siyanoz dışında bulgusu olmayan hastanın ayırıcı tanısı için yapılan ekokardiyografide siyanotik konjenital kalp hastalığı izlenmedi ve arteriyel kan gazı oksijen basıncı (PaO₂) 80 mm/Hg idi. Kirliliği ve kan gazı alınırken fark edilen çikolata rengi kan (Resim 2) nedeniyle methemoglobinemi olabileceği düşünülen hastanın kan gazında methemoglobin düzeyi %51.5 saptandı. Aile öyküsünde konjenital methemoglobinemi yoktu. Edinsel methemoglobinemi tanısıyla antidot merkezi olan hastanemiz eczanesinden temin edilen %1'lik metilen mavisi 1 mg/kg dozunda %5 dekstroz ile dilüe edilerek intravenöz yolla 5 dakikadan daha uzun sürede verildi. Siyanoz tedavinin 30. dakikasında gerilemeye başladı ve 1. saatte tamamen normale döndü. Tedavinin 1. saatinde saturasyon %97'ye yükseldi ve cilt rengi dramatik olarak düzeldi (Resim 3). Takipte alınan kan gazında methemoglobin düzeyinin %1.8'e gerilediği ve kan renginin düzeldiği (Resim 4) görüldü. Hastada saptanan methemoglobineminin edinsel olduğu ve doğum sırasında epizyotomide kullanılan prilokainin transplasental yolla bebeğe geçmesinden kaynaklandığı düşünüldü.



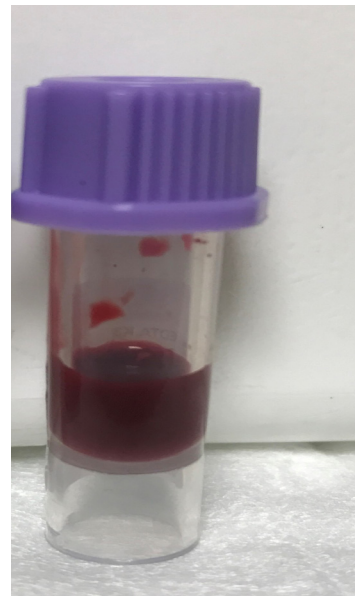
Resim 1: Yenidoğanın fizik incelemesinde göze çarpan belirgin santral siyanoz.



Resim 2: Çikolata renkli methemoglobinemik kan örneği.



Resim 3: Metilen mavisi verildikten sonra kaybolan santral siyanoz ve normal cilt rengi.



Resim 4: Metilen mavisi tedavisi sonrası normale dönen kan örneği

Olgu 2

On dokuz yaşındaki annenin birinci gebeliğinden birinci yaşayan olarak NSD ile 3480 gr doğan kız bebeğin 1/5. dakika Apgar skorları 8/10 idi. Fizik muayenesi normal olan hasta anne yanına verildi, doğum sonrası 5. saatte morarma şikayeti ile bebek odasına getirilen hastanın dakika solunum sayısı 45, solunum sesleri doğal, hafif burun kanadı solunumu mevcut idi. Kalp tepe atımı 120/dk idi, ek ses ve üfürüm duyulmadı. Pulse oksimetre ile saturasyonu %85 olan hastaya hood ile 5 L/dk oksijen verildi, ancak saturasyon %90 üzerine çıkmadı. Kan gazında PaO₂ 78 mm/Hg idi alınan kan gazında methemoglobin düzeyi %35 saptandı. Hastanemiz eczanesinden temin edilen %1'lik metilen mavisi 1 mg/kg dozunda %5 dekstroz ile dilüe edilerek intravenöz yoldan 5 dakikadan daha uzun sürede verildi. Takipte siyanozu düzelen ve 2. saatten sonra saturasyonları %95 ve üzerinde seyreden hastadan 4. saatte gönderilen kontrol methemoglobin düzeyi %5.2 ve 24. saatte gönderilen düzey %2.6 saptandı. Methemoglobineminin doğum sırasında epizyotomide kullanılan prilokainin tranplasental yolla bebeğe geçmesinden kaynaklandığı düşünüldü.

Tartışma

Normal sağlıklı insanlarda methemoglobin düzeyi total hemoglobinin %1-2'si kadardır [2]. Oksidan maddelerle (ilaç, besin, kimyasal madde) temas sonucu oluşan methemoglobin, eritrositlerde bulunan methemoglobin indirgeyici sistem (sitokrom-b5 redüktaz enzim sistemi) tarafından %1.5-2'nin altında tutulur. Oksidasyon ve redüksiyon arasındaki denge oksidanların artması, indirgenme kapasitesinin azalması veya anormal hemoglobin varlığına bağlı bozulduğunda methemoglobinemi ortaya çıkar [7,8]. Oluşan methemoglobin yapısındaki demirin üç değerli ferrik halinin oksijene afinitesinin yüksek olması nedeniyle taşıdığı oksijeni dokuya veremez ve siyanoz ile karakterize olan ciddi bir hematolojik hastalık ortaya çıkar [4]. Yaşamın ilk üç aylık döneminde, methemoglobin redüktaz aktivitesi düşük olduğu ve fetal hemoglobin daha kolay oksitlendiği için toksik maddelere bağlı methemoglobinemi riski daha yüksektir [9,10].

Methemoglobinemi kalıtsal veya edinsel nedenlerle gelişebilmektedir. Konjenital

formlardan biri Hemoglobin M (Hb M) hastalığıdır. Hb M hastalığı otozomal dominant geçişli bir hemoglobinopatidir. Hastalar siyanozedir fakat anemik ve hasta değildirler. Tedavi gerekmemektedir. Methemoglobin düzeyi metilen mavisi veya askorbik asit vermekle değişmez [5]. Olguların aile öykülerinde otozomal dominant geçişli bir hastalık olan HbM tanılı hasta olmaması ve metilen mavisi tedavisi sonrası olguların klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesi nedeniyle ayırıcı tanılarında HbM hastalığından uzaklaşıldı.

Konjenital methemoglobinemilerin daha çok görülen ikinci nedeni ise eritrositte enzimatik redüksiyon kapasitesinin azaldığı, konjenital redükleyici enzim eksikliklerine bağlı olan durumdur. Bunlardan en çok görüleni (%95) NADH-sitokrom b5 redüktaz eksikliğidir. NADH-sitokrom b5 redüktaz enzimi eksikliği üç gruba ayrılır. Tip I en çok görülen formdur ve enzim, sadece eritrositlerde eksiktir. Genellikle siyanoz dışında bulgu yoktur. Tip II enzim eksikliği mental retardasyon, mikrosefali, spastisite, büyüme geriliği ile seyreden formdur ve enzim eritrositler dışında; karaciğer, fibroblast ve beyinde de eksiktir. Tip III'de ise enzim aktivitesi eritrositte, lökositte, trombositte değişmiştir, fakat diğer dokularda normaldir. Önemli bir klinik bulgu yoktur [2, 11].

Bugüne kadar edinsel methemoglobinemi yaptığı bilinen birçok kimyasal madde veya ilaç bildirilmiştir. Bunlar arasında; nitritler, nitratlar, kloratlar, kininler, aminobenzenler, nitrobenzenler, nitrotoluenler, fenasetin, klorokin, dapson, fenitoin, sülfonamidler ve lokal anestezikler sayılabilir. En sık sülfonamidler, lokal anestezik ilaçlar ve nitrat içeren sebzeler neden olur. NADH sitokrom b5 redüktaz aktivitesinin erişkin enzim aktivitesinin %50-60 kadarı olması ve fetal hemoglobinin oksidasyona daha duyarlı olması nedeniyle yenidoğan döneminde tedavi dozunda dahi methemoglobinemi gelişebilmektedir [6]. Lokal anestezik ilaçlardan prilokain yaygın kullanılır, kolaylıkla methemoglobinemiye neden olur [10]. Prilokainin methemoglobinemiden sorumlu iki metaboliti 4 hidroksi-2-metilalanin ve toluidindir. Prilokainin yarı ömrü yaklaşık 55 dakika olup alımından 20-60 dakika sonra methemoglobinemi oluşabilir. Clime ve ark. [12] epidural analjezide prilokain kullanılması halinde kord kan örneğindeki methemoglobin

değerinin maternal venöz methemoglobin değerinin %5.6'sına kadar yükselebildiğini belirtmişlerdir. Sunulan olguların annelerine epizyotomi sırasında prilokain uygulanmıştır. Hastalarımızda doğumu takiben siyanoz gelişmesi ve methemoglobin düzeyinin yüksek bulunması nedeniyle epizyotomi sırasında anneye uygulanan ve yarılanma ömrü oldukça kısa olan prilokainin plasenta yolu ile bebeğe geçerek mevcut duruma sebep olduğu düşünülmektedir. Metilen mavisi tedavisi sonrasında tekrarlayan dozlara gereksinim duyulmaması nedeniyle konjenital methemoglobinemi tanısından uzaklaşmıştır. Literatürde olgularımıza benzer şekilde annelere uygulanan pudental prilokain ve spinal anestezi pubivacain kullanımı sonrası methemoglobinemi gelişmiş yenidoğan vakaları bildirilmiştir [13,14].

Kandaki methemoglobin düzeyi %10'u geçtiğinde cilt, mukoza veya tırnak yatağında solukluk, gri ya da mavi renk değişikliği; %35'i geçtiğinde baş dönmesi, baş ağrısı, taşikardi, halsizlik, dispne ve letarji görülebilir; %55 gibi daha yüksek düzeylerde ise solunum depresyonu, koma, şok, nöbetler ve ölüm gerçekleşebilir ve %70 üzeri değerler fataldir [6,15,16]. Olgularımızın methemoglobinemi düzeyleri sırasıyla %51 ve %35 olup siyanoz dışında diğer bulgular gözlenmemiştir. Her iki vakamızda da methemoglobin düzeyinin oldukça yüksek olmasına rağmen siyanoz dışında semptomatik olmamaları erken tanı alıp erken tedavi edilmeleri ile ilişkili olabilir.

Tanıda, arteriyel kan gazında normal oksijen basıncı ve oksijen uygulamasına cevapsız siyanoz önemlidir. Gutrie kağıdına damlatılan bir damla taze kanın çikolata renginde olması ve oksijene rağmen değişmemesi tanıyı destekler ancak olmaması tanıyı dışlamaz [15]. Guay ve ark. [17] tarafından literatürdeki lokal anesteziyle indüklenen methemoglobinemi vakalarının özetlendiği ve çeşitli önerilerin getirildiği çalışmada oksijen saturasyonunun ortanca %85 (min %54, max %94), ortalama 81.2 ± 8.8 ve $PaO_2 \geq 70$ mm/Hg olduğu gösterilmiştir. Sunulan olgularımızda da çikolata renginde kan gözlenmesi, tanı sırasında saturasyonun %85 altında olması ve PaO_2 düzeyinin ≥ 70 mm/Hg olması nedeniyle ayırıcı tanıda methemoglobinemi öncelikli olarak düşünülmüştür.

Semptomatik ya da methemoglobin düzeyi %20 üzerinde olan vakalarda tedavide Metilen mavisi 1-2 mg/kg/gün dozunda önerilir, bir saat içinde klinik cevap alınmazsa tedavi tekrarlanır. Askorbik asit 200-500 mg/kg/gün alternatif tedavi seçeneğidir [18]. Glukoz- 6 fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliğinde tedavide metilen mavisi kontrendikedir, askorbik asit kullanılabilir [7, 10, 11]. Metilen mavisi tedavisi öncesi G6PD enzim düzeyi bakılması doğru bir yaklaşım olabilmektedir. Ancak hastanemizde enzim düzeyinin çalışılmıyor olması, vakalarımızın ikisinin de kız olması, vakaların anne babaları arasında akraba öyküsü ya da akrabalarında G6PD enzim eksikliği öyküsü olmaması nedenleriyle, daha çok X'e bağlı resesif geçiş gösteren G6PD enzim eksikliği olasılığından uzaklaşmış ve enzim düzeyi bakılmadan metilen mavisi tedavisi uygulanmıştır. Guay ve ark. [17] iki ayın altındaki çocuklarda %1'lik metilen mavisinin 0.5 mg/kg dozunun 1 mg/kg kadar etkili olduğunu belirtmektedir. Daha büyüklere 1-2 mg/kg dozun yine IV yolla 5 dakikadan daha uzun sürede %5 dekstroz ile dilüe edilerek verilmesini önermektedir. Cevap alınamaması durumunda başlangıç dozlarının total doz 7 mg/kg olana kadar 60 dakikada bir tekrarlanabileceği belirtilmiştir. Aynı makalede tedavi alanlarda methemoglobin düzeyinin %2 ve daha düşük değerlere gerileme süresinin 0.33 ile 36.2 saat zaman aralığında olduğu tedavi almayanlarda ise bu sürenin 15 ile 36 saat aralığında olduğu bildirilmiştir. Siyanozun klinik gerilemesinin tedavi alanlarda 0.25 ile 9 saat arasında, tedavi almayanlarda 2 ile 19.8 saat arasında değiştiği belirtilmiştir. Methemoglobin düzeyi %20 altında olan vakalarda, ajana maruziyetin sonlandırılması yeterlidir [19,20]. Olgularımızın tedavilerinde hastane eczanesinde bulunması ve ilk tercih olması nedeniyle metilen mavisi kullanıldı, 5 dakikadan daha uzun sürede 1 mg/kg dozunda intravenöz olarak %5 dekstroz ile dilüe edilerek uygulandı. Olgularımızda metilen mavisine hızlı ve etkili yanıt alınmış olup doz tekrarına gerek duyulmamıştır. Hastalarımızda klinik olarak siyanoz ortalama 1 saatte kaybolmuştur. Metilen mavisi bulunmaması durumunda tedavide askorbik asit denenebilir. Aydoğan ve ark. [21], iki vakanın askorbik asit tedavisi sonrası tamamen düzeldiğini bildirmiştir.

Sonuç olarak yenidoğanda solunum sıkıntısı olmadan görülen santral siyanoz olgularında

kardiyak nedenlerin yanı sıra ayırıcı tanıda methemoglobinemi de düşünülmalıdır [15]. Kan gazı analizi ile tanı konulabilmekte ve metilen mavisi ile tedaviye dramatik yanıt alınmaktadır [19, 20].

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Griffey RT, Brown DM, Nadel ES. Cyanosis. J Emerg Med 2000;18: 369–371.
2. DeBaun MR, Frei-Jones M, Vichinsky E. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE eds. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 2016;1662-1677.
3. Darling R, Roughton F. The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. Am J Physiol 1942;137:56-68.
4. Warang PP, Kedar PS, Shanmukaiah C, Ghosh K Colah RB. Clinical spectrum and molecular basis of recessive congenital methemoglobinemia in India. Clin Genet 2015;87:62-67.
5. Agarwal N, Nagel RL, Prchal JT. Dyshemoglobinemias. In: Steinberg M ed. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. 2nd ed. New York: Cambridge UP, 2009;607-622.
6. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinemia; treatment issues. Drug Saf 1996;14:394-405.
7. Mansouri A. Methemoglobinemia. Am J Med Sci 1985;289:200-209.
8. Osterhoudt KC. Methemoglobinemia. In: Ford M, Delaney K, Ling L, Ford ET eds. Clinical toxicology. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 2001;211-217.
9. Liao YP, Hung DZ, Yang DY. Hemolytic anemia after methylene blue therapy for aniline-induced methemoglobinemia. Vet Hum Toxicol 2002;44:19-21.
10. Kara A, Yiğit S, Aygun C. Toxic methemoglobinemia after injection of prilocaine in a newborn case report. Turk J Pediatr 1998;40:589-592.
11. Svecova D, Bohmer D. Congenital and acquired methemoglobinemia and its therapy. Cas Lek Cesk 1998;23:168-170.
12. Climie CR, McLean S, Starmer GA, Thomas J. Methemoglobinemia in mother and fetus following continuous epidural analgesia with prilocaine. Clinical and experimental data. Br J Anaesth 1967;39:155–160.
13. Uslu S, Comert S. Transient neonatal methemoglobinemia caused by maternal pudendal anesthesia in delivery with prilocaine: report of two cases. Minerva Pediatr 2013;65:213-217.
14. Van de Vijver M, Parish E, Aladangady N. Thinking outside of the blue box: a case presentation of neonatal methemoglobinemia. J Perinatol 2013;33:903-904.
15. Cortazzo JA, Lichtman AD. Methemoglobinemia: a review and recommendations for management. J Cardiothorac Vasc Anesth 2014;28:1043-1047.
16. Benini D, Vivo L, Fanos V. Acquired methemoglobinemia: a case report. Pediatr Med Chir 1998;20:411-413.
17. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. Anesth Analg 2009; 108:837–845.
18. Kaplan JC, Chirouze M. Therapy of recessive congenital methaemoglobinemia by oral riboflavin. Lancet 1978;2:1043-1044.
19. D'sa SR, Victor P, Jagannati M, Sudarsan TI, Carey RA, Peter RV. Severe methemoglobinemia due to ingestion of toxicants. Clin Toxicol 2014;52:897-900.
20. Rino PB, Scolnik D, Fustiñana A, Mitelpunkt A, Glatstein M. Ascorbic acid for the treatment of methemoglobinemia: the experience of a large tertiary care pediatric hospital. Am J Ther 2014;21:240-243.
21. Aydoğan M, Gedikbaşı T, Türker G. Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005;48:65-68.