

Sünnet Öncesi Uygulanan Lokal Prilokaine Bağlı Gelişen Bir Methemoglobinemi Olgusu

A Case of Methemoglobinemia Developing Due to Local Prilocaine Usage Prior to Circumcision

Arife TOKSÖZ¹, Ümmü AYDOĞMUŞ¹, Mine AKIN², Gülsen KESKİN², Betül TAVİL³

¹S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

²S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Ameliyathane Kliniği, Ankara, Türkiye

³S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZET

Methemoglobin (MetHb), hemoglobin molekülündeki Fe⁺²'nin Fe⁺³ şeklinde okside formda olmasını tanımlar. Konjenital ya da edinsel olabilir. Edinsel methemoglobinemi yapan çok sayıda ajan bilinmektedir. Kan MetHb düzeyi %55'in üzerinde ise fatal seyredebilir. Acil müdahale gereklidir. Burada prilokaine bağlı methemoglobinemi gelişen 4 aylık bir erkek hasta sunulmuştur. Tedavide kullanılan metilen mavisi ile dramatik bir düzelme sağlanmış ve hayat kurtarıcı olmuştur.

Anahtar Sözcükler: Çocuklar, Lokal anestezi, Methemoglobinemi, Prilokain, Sünnet

ABSTRACT

Methemoglobinemia is a disorder characterized by the presence of a higher than normal level of ferric (Fe⁺³) rarer than ferrous (Fe⁺²) hemoglobin. It may be in two forms, congenital or acquired methemoglobinemia. It is known that many agents can cause acquired methemoglobinemia. If the blood methemoglobin level reaches 55%, it can be lethal. Prompt care is needed in this situation. Here, a 4-month-old boy with acquired methemoglobinemia due to prilocaine use is presented. Methylene blue was used in the treatment of this case. The treatment enabled a dramatic improvement and was life saving.

Key Words: Children, Local anesthesia, Methemoglobinemia, Prilocaine, Circumcision

GİRİŞ

Methemoglobin (MetHb), hemoglobin molekülündeki demirin okside formda (Fe⁺³) olması olarak tanımlanabilir. Sağlıklı bireylerde gastrointestinal enfeksiyonlar ve orak hücreli anemilerde görülen ağırlı krizler gibi bazı medikal durumlarda, toksik ilaçlar ve kimyasal maddeler ile temas sonrasında MetHb oluşabilir, ancak hücre içi MetHb indirgeyici sistem olan sitokrom - b5 MetHb redüktaz enzim sistemi tarafından konsantrasyonu %1'nin altına indirilir. İnfantlar, sitokrom -b5 redüktaz enzim düzeyleri erişkine göre %50 daha düşük olduğu için oksidasyona daha duyarlıdır (1,2).

Kanda MetHb düzeyi %10-15'i geçtiğinde siyanoz gelişir, %35'in üzerine çıktığında ise doku hipoksisi sonucu halsizlik, taşikardi, solunum sıkıntısı, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlar görülür. Kanda MetHb %55 ve üzerine çıktığında letarji, stupor ve senkop gelişirken, %70'in üzerinde olduğunda ve tedavi edilmediğinde ise genellikle ölümcüldür (3).

Methemoglobinemi, nadir ama ölümcül bir lokal anestezi komplikasyonudur. Prilokain ile lokal anestezi, ayakta sünnet girişimlerinin rutin bir parçası haline gelmiştir. Bu nedenle sünnet sonrası methemoglobinemi gelişme riski söz konusudur. Burada sünnet öncesi prilokain uygulamasına bağlı methemoglobinemi gelişen 4 aylık bir erkek hasta sunulmuş, ayrıca bu vaka ile methemoglobinemide intravenöz (i.v.) metilen mavisi uygulamasının ne kadar dramatik bir düzelme sağladığı ve hayat kurtarıcı olduğu vurgulanmak istenmiştir.

OLGU SUNUMU

Acil servise morarma şikayeti ile başvuran 4 aylık erkek hastaya, başvurusundan yaklaşık bir saat önce üroloji kliniğinde lokal anestezi olarak 1 cc/kg/doz (1 cc: 10mg, toplam 80 mg) prilokain (Citanest®) uygulanarak sünnet operasyonu yapılmış ve hastanın işlemden bir saat sonra tüm vücudunda morarma fark edilerek hastanemize yönlendirilmiştir. Geldiğinde kan basıncı

85/52 mmHg, solunum sayısı 36/dk ve kalp tepe atımı 133/dk'di. Puls oksimetre ile sO₂ %73 saptandı. Maske ile %100 O₂ verilen hastanın siyanozu düzelmedi. Bakılan venöz kan gazında pH:7.41, pO₂ 43 mmHg, pCO₂ 31.2 mmHg ve MetHb düzeyi %41.5 ölçüldü. Tam kan sayımında hemoglobin 11.2 gr/dl, lökosit sayısı 10.100/mm³ ve periferik kan yaymasında %68 PMNL, %30 lenfosit, %2 monosit saptandı. Bu bulgularla methemoglobinemi düşünülerek hastaya 100 mg/gün askorbik asit verildi. Siyanozunda belirgin düzelmeme üzerine bir saat sonra metilen mavisi temin edilerek %1'lik solüsyondan 1cc/kg/doz olacak şekilde iv infüzyon ile uygulandı. Metilen mavisi verildikten yarım saat sonra bakılan kan gazında pH: 7.39, pO₂ 38.4 mmHg, pCO₂ 34.3 mmHg ve MetHb düzeyi %5.4 saptandı. Bu süreçte hastanın siyanozu tamamen düzeldi. Bakılan Glukoz 6 fosfat (G6PD) düzeyi normal saptanan hasta, gözlem amacıyla serviste 24 saat daha izlendi, takibinde siyanozu olmayan ve tüm vital bulguları stabil olan hasta evine gönderildi.

TARTIŞMA

Methemoglobinemi konjenital veya akkiz olmak üzere iki şekilde görülebilir. Konjenital methemoglobinemi tanısı eritrosit içi sitokrom b-5 redüktaz enzim düzeyine göre konulmaktadır. Akkiz methemoglobinemi yapan çok sayıda ajan bilinmektedir. En sık, sülfonamidler, lokal anestezi ilaçları ve nitrat içeren sebzeler akkiz methemoglobinemi oluşumundan suçlanmaktadır (4).

Sünnet ülkemizde çok yaygın bir şekilde uygulanan dini bir gelenektir ve öncesinde genel olarak prilokain kullanılmaktadır. Methemoglobinemi yapabilen 4 tip lokal anestetik rapor edilmiştir. Bunlar prilokain, benzokain, lidokain ve tetrakaindir. Prilokainin metaboliti olan ortho-toluidinin hemoglobin oksidasyonu yaptığı iyi bilinmektedir (5). Klinik uygulamalarda prilokainin enjekteble formu (Citanest®) ve prilokain-lidokain (EMLA®) krem en sık tercih edilen iki ticari preparat olarak kullanılmaktadır. Terapötik dozlardaki (1-2 mg/kg/doz) prilokain, genelde siyanozu yol açmayacak kadar düşük düzeylerde MetHb oluşumuna neden olmakta, ancak doz arttıkça methemoglobinemi riski de artmaktadır (6). Çocukları methemoglobinemiye karşı daha duyarlı hale getiren başlıca nedenler; MetHb'i deoksidederek oksijen taşıyabilir hale getiren NADH sitokrom b5 redüktaz enziminin solubl formunun yetersiz olması, fetal hemoglobinin oksidasyona daha duyarlı olması ve nitrat üreten bakterilerle intestinal kolonizasyon olmasıdır. Özellikle yenidoğan ve süt çocuğu döneminde methemoglobin redüktaz enzim aktivitesi düşük olduğundan methemoglobinemi gelişme riski daha fazladır (7,8). Hastamızın yaşının çok küçük olması ve 10 mg/kg gibi yüksek bir dozda prilokain uygulanması nedeniyle methemoglobinemi geliştiği düşünülmüştür.

Lokal anestetik ile ilişkili methemoglobinemi, hayatı tehdit eden durumlara (koma, nöbet, solunum depresyonu, şok vb.) ve kalıcı hasarlara (hipoksik ensefalopati, myokard enfarktüsü vb) hatta ölüme neden olabilmektedir (9). Methemoglobinemi

düşünülen siyanoz ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında konjenital kalp hastalıkları, akciğer hastalıkları, anemi veya ciddi enfeksiyonlar düşünülmelidir. Kalp ve akciğer hastalıkları yokluğunda yüksek akımlı oksijene yanıt vermeyen siyanoz varlığı methemoglobinemiye düşündürmelidir.

Normalde kanda az miktarda oluşan methemoglobin, eritrositlerde NADH-methemoglobin redüktaz (sitokrom b5 redüktaz) enzimi tarafından hızla yıkılmaktadır. Kalıtsal methemoglobinemi hastalarında bu enzimin eksikliği söz konusudur. Eritrositler içerisinde NADH bağımlı MetHb redüktaz enzimi yanında NADPH'ı kofaktör olarak kullanan bir methemoglobin redüktaz enzim sistemi daha bulunmaktadır. 'NADPH-MetHb redüktaz' fizyolojik olarak inaktiftir, ancak redoks bileşenleri varlığında aktif hale gelmektedir. Metilen mavisinin methemoglobinemi tedavisindeki etki mekanizması bu ikinci enzim sistemi üzerinden gerçekleşmektedir. Bu tedavinin etkin olabilmesi için gerekli olan NADPH, heksoz monofosfat yolağından elde edildiği için G6PD düzeyinin normal olması gerekmektedir (10). Dolayısıyla G6PD eksikliği olan bireylerde metilen mavisinin methemoglobinemi tedavisinde yeri yoktur. Hastamızda bakılan G6PD düzeyi normal olduğu için metilen mavisi tedavisinden fayda görmüştür.

Tedavide öncelikle neden olan maddenin uygulamasına son vermek gerekir. Methemoglobin seviyesi %20'nin altında ise sadece neden olan ilacın kesilmesi ile düzelmeye sağlanabilmektedir ancak yenidoğan ve süt çocuğunda yine de tedavi gerekebilmektedir (11). Methemoglobin düzeyi %70 üzerinde ise hiperbarik O₂ ve kan değişimi yapılabilir. Bizim hastamızın süt çocuğu döneminde olması, methemoglobin değerinin %41.5 olması ve %100 O₂ verilmesine rağmen düzelmeyen siyanozu olması nedeniyle hastanemizde metilen mavisi bulunamadığı için öncelikle 100 mg/gün askorbik asit verilmiştir. Sonrasında %1'lik metilen mavisi temin edilmiş ve siyanozu devam eden hastaya askorbik asit yanıtı beklenmeden metilen mavisi yavaş infüzyon şeklinde monitorize edilerek verilmiştir. Hastanın metilen mavisi verildikten yaklaşık yarım saat sonra siyanozu gerilemiş ve methemoglobin düzeyi % 5.4'e düşmüştür. Metilen mavisinin temin edilemediği durumlarda methemoglobinemi tedavisinde askorbik asitin rahatlıkla kullanılabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; lokal anestetiklerden prilokain yenidoğan ve süt çocuklarında edinsel methemoglobinemiye neden olabilmektedir. Methemoglobinemiye neden olan faktörün saptanması, erken ve etkin şekilde askorbik asit veya metilen mavisi uygulaması yaşam kurtarıcı olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. DeBaun MR, Vichinsky E. Hereditary methemoglobinemia (Chapter 462, Hemoglobinopathies). In: Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition, Behrman & Kliegman & Jenson; 2007:2032-33.
2. Trapp L, Will J. Acquired methemoglobinemia revisited. Dent Clin North Am 2010;54:665-75.
3. Benini D, Vino L, Fanos V. Acquired methemoglobinemia: A case report. Pediatr Med Chir 1998;20:411-13.

4. Kreutz RW, Kinni ME. Life-threatening toxic methemoglobinemia induced by prilocaine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;56: 480-82
5. Liao YP, Hung DZ, Yang DY. Hemolytic anemia after methylene blue therapy for aniline-induced methemoglobinemia. *Vet Hum Toxicol* 2002;44:19- 21.
6. Nishimura K. Methemoglobinemia due to local anesthetics. *Osaka City Med J* 1971;17:25-42
7. Moore PA, Hersh EV. Local anesthesia toxicity review revisited. *Pediatr Dentistry* 2000;22:7-8.
8. Nilsson A, Engberg G, Henneberg S, Danielson K, De Verdier CH. Inverse relationship between age - dependent erythrocyte activity of methaemoglobin reductase and prilocaine-induced methaemoglobinaemia during infancy. *Br J Anaesthesia* 1990; 64:72-6.
9. Frey B, Kehrer B. Toxic methaemoglobin concentrations in premature infants after application of a prilocaine containing cream and peridural prilocaine. *Eur J Pediatr* 1999;158:785-88.
10. Akbayram S, Akgün C, Doğan M, Gündoğdu M, Caksen H, Falk Öner A. Acquired methemoglobinemia due to application of prilocaine during circumcision. *J Emerg Med* 2010. [Epub ahead of print]
11. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: A summary of 242 episodes. *Anesth Analg* 2009;108:837-45.
12. Soeding P, Deppe M, Gehring H. Pulse-Oximetric measurement of Prilocaine- Induced Methemoglobinemia in regional anesthesia. *Anesth Analg* 2010. [Epub ahead of print].