

SEVERE HYPERBİLURİBİNEMİA DUE TO HEMOLYSIS DURING
TREATMENT OF METHEMOGLOBİNEMİA: CASE REPORT

Sadık YURTTUTAN, Mehmet YEKTA ÖNCEL, Ramazan ÖZDEMİR, Fuat Emre CANPOLAT,
Ömer ERDEVE, Uğur DİLMEN

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara -TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 11.11.2011

Kabul Tarihi: 28.11.2011

Özet

Siyanoz her yaşta görülmekle birlikte yenidoğanlarda görüldüğünde ayırıcı tanıda birçok faktörün düşünülmesini gerektiren fizik muayene bulgusudur. Fizyopatolojisine göre siyanoz ayırıcı tanıda iki gruba ayrılarak irdelenmelidir. İlki fizyolojik olmayan hemoglobin varlığında gözlenen siyanoz, diğeri ise deoksijenize hemoglobin düzeyinin yüksekliğinde gözlenen siyanozdur. Methemoglobinemi fizyolojik olmayan hemoglobin formudur ve ciddi kan düzeylerine ulaştığında siyanozu sebep olabilmektedir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken methemoglobinemi tanısı ve tedavisi kolay bir durumdur. Ünitimize doğumsan kısa süre sonra methemoglobinemiye bağlı santral siyanoz tanısı ile yatırılan ve metilen mavisi kullanılarak tedavi edilen ve izleminde hemolize bağlı ciddi hiperbilirubinemi olan olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Methemoglobinemi, metilen mavisi, yenidoğan, hiperbilirubinemi.

Abstract

Cyanosis is a physical finding of multiple causes that poses the greatest diagnostic and management challenges when it involves the newborn infant. The differential diagnosis of cyanosis therefore can be separated into two major groups: The first one is non-physiologic disorders of hemoglobin and the second one is disorders involving deoxygenated hemoglobin. Non-physiologic forms of hemoglobin such as methemoglobin can also cause cyanosis when present in significant amounts. Methemoglobinemia is the one of easily diagnosed and treated clinic situations. We herein present a newborn with methemoglobinemia who was treated by methylene blue and developed serious hyperbilirubinemia due to hemolysis.

Keywords: Methemoglobinemia, methylene blue, newborn, hyperbilirubinemia.

Fizik incelemede siyanoz deoksihemoglobin düzeyinin 5 g/dL yada fizyolojik olmayan hemoglobinin 1.5 g/dL yi aşması durumunda görülmektedir (1). Methemoglobinemi methemoglobin üretiminin artması veya yıkılıminin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Methemoglobin fizyolojik olmayan bir hemoglobin formudur. Olağan koşullarda hemoglobin oksijene reversibl olarak bağlanmaktadır ki bu durumda hem içindeki demir (Fe+2) değerlidir. Dolaşımdaki eritrositler oksidan strese maruz kaldıklarında demir ferrik (Fe+3) hale geçer ki bu durumda oksihemoglobin methemoglobine okside olur (2). Okside olan hemoglobinin oksijene olan afinitesi yüksektir. Bu bakımdan hemoglobin taşıdığı oksijeni dokulara serbestleştiremez. Sonuçta doku hipoksisi sözkonusudur. Etiyolojik açıdan methemoglobinemi doğumsal ve edinsel olabilir. Edinsel sebeplere bağlı methemoglobinemi daha sık görülür ve genellikle kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişir (2).

Olgu Sunumu

Otuz yaşındaki annenin birinci gebeliğinden birinci yaşayan olarak 37 hafta 6 günlük normal spontan vajinal yol

ile 2960 gram ağırlığında doğan kız bebeğin 1/5.dakika APGAR skoru 7/9 idi. Hastanın doğum sonrasında peroral siyanozunun gözlenmesi nedeniyle yenidoğan yoğun bakıma yatırıldı. Hastanın fizik incelemesinde mukozalarda belirgin siyanozu mevcuttu (Resim 1A).

Hastanın takipnesi ve taşikardisi yoktu. Solunum sıkıntısı olmadan santral siyanoz etiyojisi açısından değerlendirildiğinde konjenital kalp hastalığı ve methemoglobinemi ayırıcı tanıda düşünülürdü. Ekokardiyografisi normal olarak raporlandı. Gutrie kağıdına damlatılan 1 damla taze kanın çikolata renginde olması nedeniyle methemoglobinemi düşünülürdü (Resim 1C).

Kan gazı incelemesinde hastanın methemoglobin düzeyi %36 düzeyinde geldi. Methemoglobinemi nedeniyle hastaya metilen mavisi 1 mg/kg olarak oral yoldan verildi. Hastanın tedaviden kısa süre sonra saturasyonları düzeldi ve rengi normaleşti (Resim 1B).

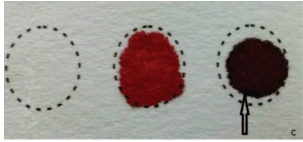
Kontrol kan gazında methemoglobin düzeyi %1.5'e kadar düştü. Metilen mavisi tedavisinden klinik ve laboratuvar olarak fayda gören hasta bir gün sonra taburcu edildi. Hasta taburculuk sonrası poliklinik kontro-

lünde indirek hiperbilirubinemi (İHB) nedeniyle yatırıldı. Exchange sınırına yakın bilirubin değeri (24 mg/dl) olan hastaya yoğun fototerapi uygulandı. Methemoglobinemi nedeniyle tedavide kullanılan Metilen mavisinin Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinde hemolizi tetikleyebileceği düşünüldü. Hastadan gönderilen G6PD düzeyi normal sınırlarda geldi.



Resim 1-A: Belirgin peroral siyanoz (A)

Resim 1-B: Tedavi sonrası oksijenizasyon normal (B)



Resim 1-C: Gutrie kağıdına damlatılan tedavi öncesi ve sonrası bir damla kan, methemoglobinemik kan çikolata renginde (C, siyah ok)

Tartışma

Günlük yetişkin hemoglobinlerin %2-3 kadarı methemoglobine okside olmaktadır. Eritrositlerdeki methemoglobin düzeyinin temel eliminasyonu elektron taşıyıcı moleküller aracılığı ile gerçekleşir (Sitokrom-b5 ve NADH) (3). Bir diğer alternatif yol ise G6PD ile heksos monofosfat yolu aracılığıyla Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) üretilmesidir. Bu yolağı etki eden ajanlardan biri olan metilen mavisini bu durumun tedavisinde kullanılmaktadır (4).

Erişkinlere göre yenidoğan ve prematüre bebeklerde sitokrom b5 redüktaz aktivitesi düşüktür(4). Nitrat içerebilir enteral alımlar ve bazı ilaçlar (dapsone, lidokain, ksilokain) infantlarda methemoglobinemiye sebep olabilmektedir(5). Hastamızda etyolojik neden ortaya konamamış olsa da doğum sırasında uygulanan epizyotomide lidokain olası bir neden olarak düşünülebilir. Literatürde bu şekilde kullanım ile bebeğe saçlı deriden direk ilacın verilmesi verilmesine bağlı bildirilmiş methemoglobinemi olguları mevcuttur (6).

Methemoglobinemi kalıtsal yada edinsel olabilir. Konjenital olanlar hemoglobinopatiler (Hemoglobin M) veya sitokrom-b5 redüktaz kalıtsal defektlerinde görülmektedir(7). Edinsel olanlar ise genellikle asidoza veya oksidan potansiyeli olan kimyasal kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir(5). Konjenital nedenlerden olan sitokrom-b5 redüktaz eksikliği tip I eksikliği siyanoz haricinde asemptomatiktir. Sitokrom b5 redüktaz eksikliği tip II olanlar ise, siyanozun yanında büyüme geriliği ve beraberinde ağır nörolojik sekeller içerebilir (8). Hermoglobinopatiye (HbM) bağlı methemoglobinemi tutulan globinin alfa veya beta zincir yapısına bağlı olarak değişik zamanlarda farklı klinik gösterebilir (7).

Tanıda hastaların solunum sıkıntısının ön planda

olmaması ve oksijen uygulamasına cevapsızlık önemlidir. Gutrie kağıdına damlatılan bir damla taze kanın çikolata renginde olması tanıyı destekleyen basit bir laboratuvar testidir. Kan gazı incelemesinde methemoglobin düzeyi yüzde olarak ortaya konabilmektedir(5).

Kronik methemoglobinemi de methemoglobin değerleri % 40-50 lere kadar iyi kompanse edilip minimal semptomlarla seyredebilir. Ancak akut methemoglobinemide % 20 değerinin üstü hipoksi bulgularıyla birlikte. Yüzde 70 düzeyi koma ve ölümlerle sonuçlanabilir. Ancak %85 kadar yüksek seviyeler ile yaşayan yenidoğan olgular bildirilmiştir (3).

Tedavide metilen mavisini kullanılır. Öngörülen tedavi dozu 1-2 mg/kg dır (9). Eğer hastanın klinik cevabı 1 saat içinde gözlenmezse tedavi tekrarlanmalıdır. G6PD eksikliği olan hastalarda metilen mavisini tedavisi kliniğe bir etkisi olmadığı gibi oksidan stres kaynağı olarak hemolizi tetikleyebilir (10). Bu vakanın metilen mavisini tedavisi sonrasında yüksek bilirubin değerleri ve hemoliz bulgularının olması G6PD eksikliğini düşündürse de hastada tedaviye belirgin yanıt alındı ve bakılan düzey normal sınırlarda geldi. Askorbik asit (200-500 mg/ kg/ gün) alternatif tedavi ajanı olarak kullanılabilir(9).

Sonuç olarak, yaşamın ilk gününde solunum eforu olmadan görülen santral siyanoz olgularında kardiyak nedenlerin yanısıra nedir olsa da methemoglobinemi düşünülmelidir. Kan gazı analizi kesin tanıyı konurmakla birlikte yapılamıyor ise, guthrie kağıdında bir damla kan damlatılarak basit şekilde tanı konabilir. Metilen mavisini ile tedavi edilen olguların sarılık açısından yakın takip edilmeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

- 1- Griffey RT, Brown DM, Nadel ES. Cyanosis. J Emerg Med. 2000;18: 369-371
- 2- Jaffe ER, Hultquist DE. Cytochrome b5 reductase deficiency and enzymopenic hereditary methemoglobinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1995:2267-2280
- 3- Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. Am J Hematol. 1993;42 :7-12.
- 4- Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. Ann Emerg Med. 1999;34: 646-656
- 5- Ahmed Dahshan and G. Kevin Donovan Endoscopy in a Toddler: A case report and review of the literature. Pediatrics. 2006;117: 806-9
- 6- Kim WY, Pomerance JJ, Miller AA. Lidocaine intoxication in a newborn following local anesthesia for episiotomy. Pediatrics. 1979; 64:643-5.
- 7- Da-Silva SS, Sajan IS, Underwood JP 3rd. Congenital methemoglobinemia: a rare cause of cyanosis in the newborn—a case report. Pediatrics. 2003 ;112:158-61.
- 8- Worster-Drought C, White JC, Sargent F. Familial idiopathic methemoglobinemia associated with mental deficiency and neurologic abnormalities. Br Med J. 1953;2:114-118
- 9- Zorc J, Kanic Z. A cyanotic infant: true blue or otherwise? Pediatr Ann. 2001;30: 597-601
- 10- Harvey JW, Keitt AS. Studies of the efficacy and potential hazards of methylene blue therapy in aniline-induced methaemoglobinemia. Br J Haematol 1983; 54:29-41.

Sorumlu Yazar: Dr. Sadık YURTTUTAN

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, TÜRKİYE.

Gsm:0 532 6315185

E-mail: sdkiyurttutan@gmail.com