



Lokal Anestezi Sonrası Methemoglobinemi Gelişen Dört İnfant

Metheboglobinemia Developing in Four Infants after Local Anesthesia

Ali Yurtseven, Eylem Ulaş Saz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Methemoglobinemi (MH), methemoglobin (Met-Hb) konsantrasyonunun >%1 olması olarak tanımlanmaktadır. MetHb, hemoglobin yapısındaki demirin okside olarak ferröz (Fe²⁺) formdan, ferik (Fe³⁺) forma dönüştüğü hemoglobinin anormal bir formudur. MetHb, oksijeni bağlayıp taşıyamadığı için, düzeyinin yükselmesiyle ağır klinik semptomlar görülür. Bu yazıda sünnet öncesinde prilokain kullanılıp, MH gelişen 4 olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Methemoglobinemi, prilokain, sünnet, infant

ABSTRACT

Methemoglobinemia (MH) is defined as blood methemoglobin (Met-Hb) concentration >1%. Met-Hb is an abnormal form of hemoglobin in which iron is oxidized from the ferrous (Fe²⁺) to the ferric state (Fe³⁺). Since Met-Hb cannot bind and transport oxygen, increased levels of Met-Hb are associated with clinically severe symptoms. In this study, we presented 4 cases of MH, developed after the administration of prilocaine prior to the circumcision procedure.

Keywords: Methemoglobinemia, prilokain, circumcision, infant

Giriş

Eritrosit yapısında bulunan hemoglobin, normal şartlarda ferro (Fe²⁺) formunda demir içeren ve dokulara oksijen taşınmasını sağlayan bir moleküldür. Hemoglobinin çeşitli oksidatif streslerle oksitlenmesi sonucu, içeriğindeki demirin, üç değerli ferrik (Fe³⁺) haline dönüşmesi ve dokulara oksijen taşınmasının bozulması sonucu hipoksi oluşmasına methemoglobinemi (MH) denir (1). MH patofizyolojisi Şekil 1'de belirtilmektedir. MH'nin kesin tanısı kan methemoglobin (MetHb) düzeyinin ölçülmesi ile konur (1,2). Normal fizyolojik durumda eritrosit enzim sistemleri olan NADH-MetHb-redüktaz ve NADPH-MetHb-redüktaz enzimleri, MetHb değerini, hemoglobin değerinin %1'den daha az olacak şekilde tutar. MetHb konsantrasyonu %15'i geçtiğinde siyanoz, %30'u geçtiğinde taşikardi, halsizlik, bulantı, kusma, solunum sıkıntısı, %55'in üzerinde letarji, stupor

ve senkop görülürken, %70'in üzerindeki değerlerde ise mortal seyredebilir (2,3). MH konjenital ve edinsel nedenlere bağlı olarak gelişebilir (1-3). Edinsel MH yaptığı belirlenen birçok kimyasal madde ve ilaç tanımlanmıştır. Çocukluk yaş grubunda özellikle lokal anestezi MH gelişiminde en çok suçlanan ilaçlardır (4,5). Bu yazıda hastane ortamında, çocuk cerrahisi uzmanı tarafından yapılan sünnet öncesi prilokain uygulanan, sonrasında MH gelişen, yaşları 1-1,5 ay arasında değişen 4 olgu, sözel onam alınarak sunulmuştur.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Morarma ve huzursuzluk şikayeti ile acil servise getirilen 45 günlük erkek olgunun, 5 saat önce lokal anestezi (prilokain-Citanest® %0,5) eşliğinde sünnet olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde perioral siyanozu ve ajitasyonu olan, kardiyak

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ali Yurtseven, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 390 15 33 E-posta: ali.yurtseven@ege.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 28.05.2015 Kabul tarihi/Accepted: 05.10.2015

veya solunumsal patolojisi olmayan hastanın, oksijen satürasyonu %80, kardiyak nabızı 170/dakika, solunum sayısı 35/dakika, vücut sıcaklığı 36 °C saptandı. Maske ile oksijen desteği verilmesine rağmen siyanozu gerilemeyen olgunun, bakılan MetHb düzeyi %54 saptandı. MH tanısı konan, damardan yüksek dextroz içerikli sıvı ve 1 mg/kg/doz %1'lik metilen mavisi (MM) verilen, ancak siyanozu gerilemeyen olguya, 60 dakika arayla 2 kez daha aynı dozda MM uygulandı. MM'nin 3. dozundan sonra siyanozu gerileyen, izleminde bakılan kontrol MetHb düzeyleri sırasıyla %6,5 ve %1,4 saptanan, ek şikayeti görülmeyen hasta şifa ile evine gönderildi.

Olgu 2

Yüzde beyazlaşma, dudaklarda ve parmak uçlarında morarma şikayeti ile acil servise getirilen 43 günlük erkek bebeğin, şikayetlerinden 1 saat önce lokal anestezi (prilokain-Citanest® %0,5) eşliğinde sünnet olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde ağız çevresi ile parmak uçlarında siyanozu olan, kardiyak veya solunumsal patolojisi tespit edilmeyen hastanın, oksijen satürasyonu %87, kardiyak nabızı 162/dakika solunum sayısı 34/dakika vücut sıcaklığı 37,2 °C saptandı. Maske ile oksijen desteği verilen ancak siyanozu gerilemeyen olgunun, bakılan MetHb düzeyi %22 saptandı. MH tanısı konan ve damardan yüksek dextroz içerikli sıvı başlanan hastaya MM bulunamadığı için verilemedi. MH

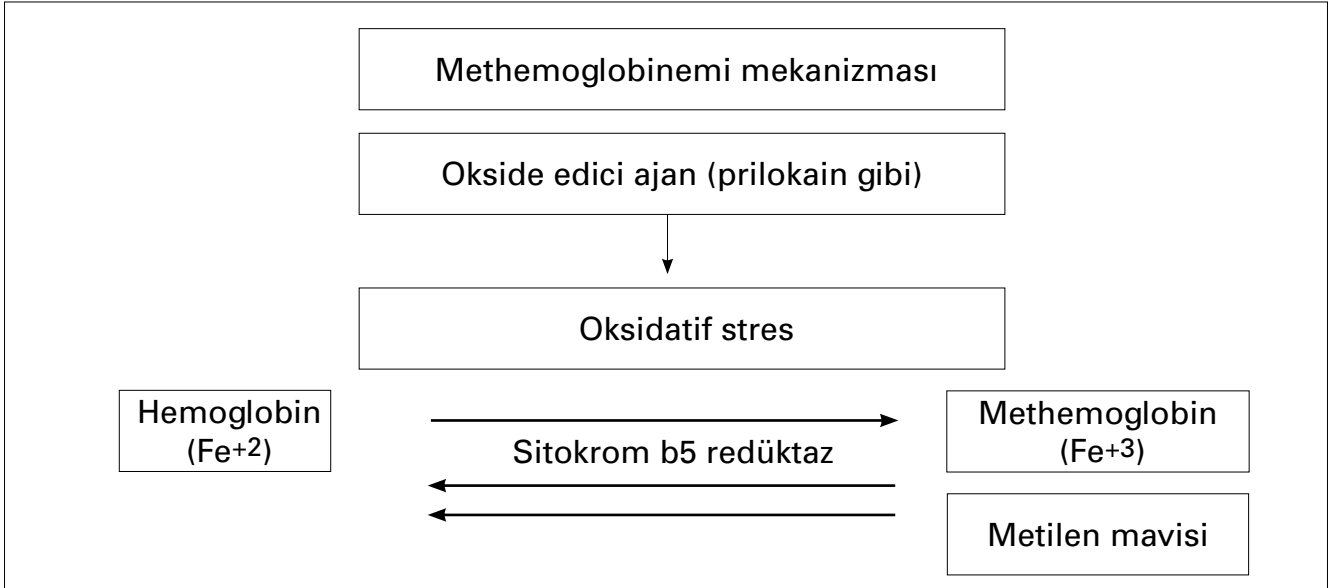
tedavisinde etkili olduğu bilinen bir diğer ilaç C vitamini 300 mg/doz olacak şekilde damardan uygulandı. İzleminde şikayeti gerileyen, bakılan kontrol MetHb düzeyleri sırasıyla %5 ve %1,2 olan, ek şikayeti görülmeyen hasta şifa ile evine gönderildi.

Olgu 3

Sürekli ağlama, morarma, huzursuzluk ve nefes darlığı şikayeti ile acil servise getirilen 31 günlük erkek olgunun, 2 saat önce lokal anestezi (prilokain-Citanest® %0,5) eşliğinde sünnet olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde perioral siyanozu mevcut, oksijen satürasyonu %86, kardiyak nabızı 168/dakika solunum sayısı 48/dakika vücut sıcaklığı 36,8 °C olan hastanın, dolaşım ve solunum sistemi bakışı olağandı. Maske ile oksijen desteği verilmesine rağmen siyanozu gerilemeyen olgunun, bakılan MetHb düzeyi %18 saptandı. Mevcut bulguları MH'ye bağlanan hastaya damardan yüksek dextroz içerikli sıvı ve 1 mg/kg/doz %1'lik MM verildi. İzleminde siyanozu gerilemeyen olguya, 60 dakika sonrasında 2. kez aynı dozda MM uygulandı. MM'nin 2. dozundan sonra siyanozu gerileyen, bakılan MetHb düzeyi %1,6 olan ek şikayeti olmayan hasta şifa ile evine gönderildi.

Olgu 4

Lokal anestezi (prilokain-Citanest® %0,5) uygulanarak sünnet edilip, yaklaşık 1 saat sonra dudaklarında ve parmak uçlarında morarma şikayeti olan, oksijen satürasyonu



Şekil 1. Methemoglobinemi patofizyolojisi ve metilen mavisi etki mekanizması

Tablo 1. Olguların klinik ve laboratuvar özellikleri					
	Yaş (Gün) cinsiyet	Şikayet	MetHb(%)	Etiyoloji	Tedavi sonuç
Olgu 1	45 Erkek	Morarma	54	Prilokain (sünnet op.)	Metilen mavisi 3 doz şifa ile taburcu (1 mg/kg)
Olgu 2	43 Erkek	Morarma	22	Prilokain (sünnet op.)	C vitamini 1 doz şifa ile taburcu (300 mg/doz)
Olgu 3	31 Erkek	Morarma	18	Prilokain (sünnet op.)	Metilen mavisi 2 doz şifa ile taburcu (1 mg/kg)
Olgu 4	45 Erkek	Morarma	29	Prilokain (sünnet op.)	C vitamini 2 doz şifa ile taburcu (300 mg/doz)

%67 tespit edilip, maske ile oksijen tedavisine rağmen düzelmeyen, bakılan MetHb değeri %36 saptanan 45 günlük erkek olgu acil servisimize sevk edildi. Gelişinde santral siyanozu mevcut, dolaşım ve solunum sistemi bakıları olağan olan, oksijen saturasyonu %84, kardiyak nabızı 148/dakika solunum sayısı 34/dakika vücut sıcaklığı 36 °C ölçülen hastanın, hastanemizde bakılan MetHb düzeyi %29 saptandı. Yüksek dextroz içerikli sıvı başlanan hastaya MM temin edilemediği için verilemedi. C vitamini 300 mg/doz olacak şekilde damardan uygulanan, ancak izleminde siyanozu gerilemeyen olguya 6 saat sonra C vitamini 300 mg/doz 2. kez uygulandı. Sonrasında siyanozu gerileyen, bakılan kontrol MetHb düzeyleri sırasıyla %4,7 ve %1,7 olan, ek şikayeti görülmeyen hasta şifa ile evine gönderildi.

Tartışma

Siyanoz ile başvuran, dolaşım ve solunum sistem bulguları normal olup, oksijen tedavisi ile siyanozu gerilemeyen her hastada ayrıca tanıda MH düşünülmelidir (1).

MH, daha çok kazanılmış nedenlere bağlı olarak görülmektedir (2-4). En sık lokal anestetik ilaçlar, sülfonamidler ve nitrat içeren maddelerin MH'ye neden olduğu bildirilmektedir (3,4). Erken bebeklik döneminde, lokal anesteziklerin en sık kullanım alanı sünnet uygulamasıdır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2012 yılında yayınladığı sünnet rehberinde, yenidoğan sünnetinin önerilmesinin muhtemel etkisiyle, son yıllarda ülkemizde ve dünyada sünnet uygulaması sıklıkla erken bebeklik döneminde yapılmaya başlanmış ve başta prilokain olmak üzere lokal anestetik kullanımı aynı yaş grubunda artmıştır (5-8). Prilokain, dozdan bağımsız olarak, özellikle 6 ay altı infantlarda, metaboliti olan o-toluidin ile MH yapabilmektedir ve bundan dolayı aynı yaş grubunda kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir (9,10). Yaşamın ilk 6 aylık döneminde, MH redüktaz aktivitesinin düşük olması, fetal hemoglobinin daha kolay oksitlenmesi nedeniyle MH'ye yatkınlık söz konusudur (4,9,11,12). Literatürde sünnet uygulaması sırasında prilokain verilip MH gelişen, 6 aydan küçük çok sayıda olgu bildirilmiştir (4,5,7-11,13). Dört olgumuzda 6 aydan küçüktü ve sünnet uygulaması sırasında uygulanan prilokain nedeniyle MH gelişmiş hastalardı. Olguların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de belirtilmektedir. Mutlu ve ark.'nın (5) çalışmasında 9 MH olgusu bildirilmiş, çalışmamızla benzer şekilde yaş ortalamaları 33 gün bulunmuş ve 9 olgunun 8'ine sünnet operasyonu esnasında prilokain uygulanmıştı.

Tedavide öncelikle neden olan ajan uzaklaştırılmalı ve damardan dextroz içerikli sıvı ile oksijen gibi destek tedavileri en kısa sürede başlanmalıdır (1-3). MetHb düzeyi %20'den düşükse ve hasta asemptomatikse sadece destek tedavi verilmesi yeterli olabilir (2,13,14). Çalışmaya aldığımız 4 hastamızda destek tedavisi uygulanıp, semptomatik olmaları nedeniyle ek tedaviye de ihtiyaç duyuldu. Ash-Bernal ve ark.'nın (14) MH gelişen ve ortalama MetHb düzeyi %15,5 saptanan 11 pediatrik olgunun alındığı çalışmalarında; çalışmamızdan farklı olarak 8 olguya sadece

sıvı tedavisi verildiği ve başarı sağlandığı bildirilmiştir. Bunun nedeni MetHb düzeyinin düşüklüğü olabilir (14).

Semptomatik hastalarda MM ilk tercih edilecek ilaçtır. MM, kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotit fosfatın (NADP) indirgenmiş hali olan NADPH kullanarak methemoglobin düzeyini düşürür. MM'nin etki mekanizması Şekil 1'de görülmektedir. Ancak NADPH için normal heksozmonofosfat yolu gerektiğinden, glikoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinde MM kullanılmamalıdır (1-5,9). Çalışmaya aldığımız 2 olguya MM verildi ve her iki olgu şifa ile taburcu edildi. MM'nin MH'deki dozu 1 mg/kg'dir ve 5 dakikadan daha uzun sürede yavaş damardan infüzyon şeklinde verilmelidir (1-3). Tedavi bitiminden 1 saat sonra hasta tekrar değerlendirilmelidir. MM'nin gerektiğinde tekrarlayan dozlarda 7 mg/kg'ye kadar çıkılabileceği bildirilmektedir (1-3). Serimizdeki olgu 1'in MetHb düzeyi %54 saptanmıştı ve MM tedavisi 3 mg/kg'ye çıkılmak zorunda kalmıştı.

G6PD eksikliği varsa, MM bulunamıyorsa veya etkisiz kalıyorsa C vitamini verilebilir (1-4). C vitamini MetHb'i in vitro olarak enzimatik olmayan yoldan indirgeyerek etkisini gösterir (4,9).

Çalışmaya alınan 2 olguya C vitamini verildi ve her iki olgu şifa ile taburcu edildi. Mutlu ve ark.'nın (5) MH'li 9 olguluk çalışmalarında; çalışmamızla benzer şekilde 7 olguya C vitamini verilmiş ve olgular başarı ile tedavi edilmişlerdir (5). Aydoğan ve ark.'nın (9), lokal anestezi sonrası MH gelişen biri 25 günlük, diğeri ise 8 aylık olan 2 olguluk çalışmalarında; benzer şekilde C vitamini ile hastalarını başarıyla tedavi ettikleri bildirilmiştir. Toksöz ve ark.'nın (8) lokal anestezi sonrası MH gelişen 4 aylık olgu bazlı çalışmalarında ise; çalışmamızdan farklı olarak C vitaminin etkisiz kaldığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada tedavi başarısı 1 saat sonra değerlendirilmiştir. Başarısızlık nedeni hastanın erken değerlendirilmiş olması olabilir. MH'de C vitamini tedavisinin MM'ye göre yavaş etki göstermesi nedeniyle, tedavi başarısının 6. saate değerlendirilmesi gerekmektedir (1-4). MH'deki C vitamini dozu damardan 300 mg olacak şekildedir (1-5). Gerektiğinde 6 saat sonrasında 2. doz verilebilir.

Son yıllarda MM nin daha zor bulunması, G6PD testinin çoğu merkezde yapılamaması, testin yapıldığı merkezlerde çok geç sonuç vermesi, hemoliz ve eritrosit transfüzyonu gibi durumlarda veya erken bebeklik döneminde yanlış sonuç verebilmesi nedeniyle, MH'de C vitamini ön plana çıkmıştır (2,4,5,7-9). Nitekim çalışmaya alınan hastalarımıza G6PD düzeyi o dönemde hastanemizde çalışılmaması nedeniyle bakılamadı. Benzer şekilde Ash-Bernal ve ark.'nın (14) 138 olguluk edinilmiş MH çalışmalarında sadece 5 hastaya G6PD düzeyi bakılabildiği bildirilmiştir (14).

Çok ağır MH olgularında hiperbarik oksijen, kan değişimi veya eritrosit transfüzyonu gibi tedaviler de uygulanabilir (5,15).

Sonuç

Başta prilokain olmak üzere tüm lokal anestetik uygulamaları sonrası siyanoz geliştiğinde ayrıca tanılar

arasında MH düşünülmelidir. Altı aydan küçük bebeklerde, sünnet başta olmak üzere tüm cerrahi girişimler esnasında lokal anestezi uygulamasından mümkün olduğunca uzak durulmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, Konsept: Ali Yurtseven, Eylem Ulaş Saz, Dizayn: Ali Yurtseven, Eylem Ulaş Saz, Veri Toplama veya İşleme: Ali Yurtseven, Eylem Ulaş Saz, Analiz veya Yorumlama: Ali Yurtseven, Eylem Ulaş Saz, Literatür Arama: Ali Yurtseven, Yazan: Ali Yurtseven, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Michael RD. Hemoglobin disorder. In: Kleigman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders Elsevier, 19th ed. Philadelphia, USA; 2011: 1672-3.
2. Antmen B. Hemoglobin M. In: Anak SS, Aydoğan G, Çetin M, ve ark. Pediatrik Hematoloji. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, Türkiye, 2011: 326-30.
3. Mansouri A. Methemoglobinemia. Am J Med Sci 1985; 289: 200-9.
4. Boran P, Tokuc G, Yegin Z. Methemoglobinemia due to application of prilocaine during circumcision and the effect of ascorbic acid. J Pediatr Urol 2008; 4: 475-6.
5. Mutlu M, Erduran E, Aslan Y. Acquired methemoglobinemia in infants. Turk J Hematol 2011; 28: 131-4.
6. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Circumcision policy statement. Pediatrics 2012; 130: 585-6.
7. Konca Ç, Kahramaner Z, Çoban M, Mahanoğlu Y, Tekin M, Turgut M. Acquired methemoglobinemia after application of prilocaine. J Curr Pediatr 2014; 12: 54-7.
8. Toksöz A, Aydoğan Ü, Akın M, Keskin G, Tavil B. A case of methemoglobinemia developing due to lokal prilocaine usage prior to circumcision. Turkish Journal of Pediatric Disease 2013; 2: 86-8.
9. Aydoğan M, Toprak DG, Türker G, Zengin E, Arısoy ES, Gökçalp AS. Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 65-8.
10. Gunter JB. Benefit and risks of local anesthetics in infants and children. Paediatr Drugs 2002; 4: 649-72.
11. Uzuner S, Küçükkoç M, Torun E, Kardaş M, Gökçe S. Lokal anestezi uygulamasının ender bir komplikasyonu: Methemoglobinemi. Çocuk Dergisi 2013; 13: 85-8.
12. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. Anesth Analg 2009; 108: 837-45.
13. Tabel Y, Sandıkkaya A, Güngör S, Özgen Ü. Sünnet öncesi uygulanan lokal prilokaine bağlı methemoglobinemi olgusu. Dicle Tıp Dergisi 2009; 36: 53-5.
14. Ash-Bernal R, Wise R, Wright MS. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. Medicine 2004; 83: 265-73.
15. D'sa SR, Victor P, Jagannati M, Sudarsan TI, Carey RA, Peter JV. Severe methemoglobinemia due to ingestion of toxicants. Clin Toxicol (Phila) 2014; 52: 897-900.