

Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi İki Olgu Sunumu ve Literatüre Bakış

Prilocaine-induced methemoglobinemia: report of two cases and review of literature

Mustafa Gülgün,

MD.,
Department of Pediatrics,
Kayseri Military Hospital,
mustafagulgün@yahoo.com

Mustafa Kul,

MD.,
Department of Pediatrics,
GATA University Academy
drmustafakul@yahoo.com

Serdar Ümit Sarıcı,

MD.,
Department of Pediatrics,
GATA University Academy
s.umitsarici@tr.net

Faruk Alpaz,

MD.,
Department of Pediatrics,
GATA University Academy
falpaz@gata.edu.tr

Özet

Methemoglobinemi, ciddi bir hematolojik hastalıktır. Yenidoğanlarda görülen siyanozun nadir, ancak önemli bir nedenidir. Acil müdahale gerektirir. Burada prilokain kullanımına bağlı iki yenidoğan methemoglobinemi vakası sunulmuştur. İlk olguda deriye, EMLA krem yanlışlıkla sürülmüştür. İkinci olguda ise, sunnet öncesi lokal anestezi olarak prilokain kullanılmasına bağlı methemoglobinemi gelişmiştir. Respiratuvar distresle ilişkili olmayan siyanozlu yenidoğanlarda methemoglobinemi ayırıcı tanıda düşünülmeli ve ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Anahtar Kelimeler: **EMLA; Methemoglobinemi, Prilokain; Yenidoğan.**

This manuscript can be downloaded from the webpage:

[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29\(4\)322-325.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29(4)322-325.pdf)

Submitted : July 11, 2006
Revised : December 01, 2006
Accepted : January 01, 2007

Corresponding Author:

Mustafa Gülgün,
Department of Pediatrics,
Kayseri Military Hospital,
Kayseri, Turkey

Telephone : +91 - 352 225 0432
E-mail : mustafagulgün@yahoo.com

Abstract

Methemoglobinemia is a rare serious hematological disorder, which is one of the causes of cyanosis in newborn, requiring emergency treatment. Here, we report two cases in newborn with toxic methemoglobinemia associated with prilocain. In the first case, EMLA cream had been applied to skin by mistake. In the second patient prilocain had been applied to patient for anesthesia before circumcision. When a newborn presents with cyanosis, which is not associated with respiratory distress, methemoglobinemia should always be suspected, and the use of drugs should be questioned.

Key Words: **EMLA; Methemoglobinemia; Newborn; Prilocaine.**

Giriş

Methemoglobin, ferröz (Fe^{+2}) hemoglobin demirinin oksidasyon ile ferrik (Fe^{+3}) hale geçmesi sonucu oluşan fonksiyonel olmayan hemoglobin şeklidir. Normal sağlıklı bireylerde 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. Hafif olgularda belirti yokken ciddi olgularda siyanoz, taşipne, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon ve hatta ölüm görülebilir (1). Prilokain, krem veya enjektabl form şeklinde çocuklarda ve erişkinlerde yaygın olarak kullanılan güçlü bir lokal anesteziktir. Burada nadir görülmesi ve klinik önemi nedeniyle prilokain-lidokain (EMLA) krem ve prilokainin enjektabl formunun (Citanest) kullanımına bağlı methemoglobinemi gelişen iki yenidoğan olgusu sunulmuş ve tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

Olgu 1

Miadında, 2050 gr sezaryen ile doğan erkek bebek hipoglisemi nedeniyle postnatal 5. gününde kliniğimize başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmiş özellik arzetmeyen hastanın fizik muayenesinde sistolik kan basıncı 75 mmHg, solunum 40/dk, kalp hızı 136 vuru/dk olarak saptandı. Cilt altı yağ dokusu azdı. Yenidoğan refleksleri zayıftı ve jittersnes gözlemlendi. Tam kan sayımında hemoglobin 15,9 g/dl, hematokrit %60, beyaz küre $12.000/mm^3$, trombosit $82.000/mm^3$ saptandı. Periferik yaymada %60 polimorf nüveli lökosit, %32 lenfosit, %4 stab, %80 normoblast vardı; trombosit kümeleri görüldü. İntrauterin gelişme geriliği olan hastanın hipoglisemisi 16 mg/kg/dk hızında glukoz infüzyonu ile düzeldi. Serumda kortizol, insülin, C-peptit, T_3 , T_4 , TSH, GH, IGF-1 düzeyleri normal saptandı. Dokuzuncu gün tamamen oral beslenmeye geçilen hastanın 10. gün tekrar hipoglisemisi oldu. Hastadan alınan kan kültüründe Staphylococcus aureus üremesi üzerine, vankomisin tedavisi başlandı. Ancak postnatal 16. günde, hastanın oksijen saturasyonu (SaO_2) %88-90 seyretmeye başladı. Fizik muayenede ağız çevresinde hafif siyanoz vardı, diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastaya nazal maske ile %100 oksijen verilmesine rağmen siyanozu devam etti, arteriyel kan gazı incelemesinde pH 7.44, pCO_2 25 mmHg, pO_2 92 mmHg, methemoglobin düzeyi %8,4 olarak saptandı.

Methemoglobinemi tanısı konan hastanın, genital bölgedeki dermatit için yanlılıkla %2,5 prilokain ve %2,5 lidokain içeren krem (EMLA %5) kullandığı öğrenildi. EMLA krem tedavisi kesilen hastanın 3 gün sonra methemoglobin konsantrasyonu %1,2'ye geriledi. Aile taramasında methemoglobinemi yoktu. Glukoz-6 fosfat dehidrojenaz enzim düzeyi normaldi.

Olgu 2

İki günlük erkek hasta, yapılan sünnet sonrası başlayan, yüzde morarma şikayeti ile acil polikliniğine başvurdu. Operasyonda lokal anestezik olarak 2 mg/kg prilokain (Citanest %5) kullanıldığı öğrenildi. Fizik muayenede sistolik kan basıncı 75 mmHg, solunum 40/dk, kalp hızı 136 vuru/dk, cilt ve mukozalar siyanotik görünümdeydi. Her iki akciğer solunuma eşit katılıyordu, solunum sesleri doğaldı. Kalp oskültasyonu ve diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Maske ile serbest oksijen verilmesine rağmen siyanoz gerilemedi. Tam kan sayımında hemoglobin 13,8 g/dl, hematokrit %38,7, beyaz küre $7200/mm^3$, trombosit $158.000/mm^3$, periferik kan yaymasında %56 polimorf nüveli lökosit, %40 lenfosit, %4 stab vardı. Hastanın arteriyel kan gazında pH 7,49, pCO_2 29,8 mmHg, pO_2 107 mmHg, methemoglobin düzeyi %30,4 olarak bulundu. Hastaya methemoglobinemi tanısıyla 1 mg/kg dozunda intravenöz metilen mavisi uygulandı. İki saat sonra siyanoz kayboldu ve methemoglobin seviyesi %4,2'ye geriledi. Aile taramasında methemoglobinemi yoktu ve glukoz-6 fosfat dehidrojenaz enzim düzeyi normaldi.

Tartışma

Prilokain tüm çocukluk dönemlerinde sık kullanılmasına rağmen yan etkisi çok nadir görülen bir anesteziktir. Metaboliti olan o-toludin maddesine bağlı terapötik dozlarda bile methemoglobinemi oluşabilir. Methemoglobinin yarı ömrü, 55 dakikadır ve ilaç alımından 20-60 dakika sonra methemoglobinemi oluşur. Oksijen saturasyonu düşer ve pO_2 normal olmasına rağmen siyanoz gözlenir (2,3). Methemoglobinemi sırasında kan, koyu kırmızı veya çikolata rengindedir. Tanı kanda methemoglobin absorpsiyonunu ölçen ko-oksümetri yöntemi kullanılarak konulabilir (2). Ayrıca periferik yaymada oksidatif strese bağlı oluşan hemolizle uyumlu olarak fragmente eritrositler, sferositoz ve özel boyama ile Heinz cisimciği saptanabilir (4). Semptom ve bulgular methemoglobin konsantrasyonu, anemi, kalp ve akciğer hastalıklarının birlikteliği ile korelasyon gösterir. Siyanoz, methemoglobin seviyesi 1,5 g/dl'yi aştığında

veya toplam hemoglobinin %8-12'sini oluşturduğunda belirgin hale gelir ve oksijen desteğine rağmen iyileşme görülmez. %30-50 arasında yorgunluk, konfüzyon, taşipne ve taşikardi, %50'nin üzerinde koma, konvülsiyon, aritmi ve asidoz olur. %70 ve üzerindeki konsantrasyonlar ise ölümle sonuçlanır (5,6,7). Olgularımızdan methemoglobin düzeyi %34 olan hastada siyanoz gözlenirken, diğer olgumuzda hafif siyanoz dışında herhangi bir klinik semptom veya bulgu yoktu. Ancak her ikisinde de SaO_2 ile pO_2 arasında uyumsuzluk vardı.

Çocuklarda daha sık görülen akkiz toksik methemoglobinemi, bazı oksidan ajanların kullanımında hayatı tehdit eden bir komplikasyon olduğundan, tanı ve tedavi yönünden acil bir durumdur. Oksijen-hemoglobin eğrisini sola kaydırarak doku oksijenasyonunu bozar ve hipoksi gelişir. Methemoglobini deoksidi ederek oksijen taşıyabilir hale getiren NADH sitokrom b5 redüktaz enziminin solubl formunun yetersiz olması, fetal hemoglobinin oksidasyona daha duyarlı olması ve nitrat üreten bakterilerin enteral kolonizasyonu çocukları methemoglobinemiye karşı daha duyarlı hale getirir. İlaça maruz kalınan süre, ilaç miktarı, derinin intakt olması, sürülen bölgenin ısısı emilimi etkileyerek toksisiteyi artırabilir. Ek olarak asidoz veya oksidan ilaç kullanımı methemoglobinemi riskini artırır. Bu nedenle çocuklarda özellikle ilk üç aylık dönemde bupivakain daha güvenilir bir lokal anesteziiktir (8,9,10).

Methemoglobin düzeyinin %20'den daha az olduğu konsantrasyonlarda, methemoglobinemiye neden olan ajanı uzaklaştırmak tedavi için yeterlidir. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise metilen mavisi, 1-2 mg/kg dozunda, en az beş dakika süreyle intravenöz olarak kullanılabilir ve gerekirse 1 saat sonra doz tekrarlanabilir. Metilen mavisi, kofaktör olarak NADPH kullanan ve sitokrom b5 redüktaz enziminden ayrı olan bir başka redüktaz sistemini kullanarak methemoglobin düzeyini düşürür. NADPH için normal heksoz monofosfat şanti gerektiğinden, glukoz-6 fosfat dehidrojenaz eksikliğinde metilen mavisi kullanılmamalıdır. Bu durumda metilen mavisi yerine askorbik asit kullanılabilir (2,7,10). Methemoglobin düzeyi %70'in üzerinde ise ek olarak kan değişimi veya hiperbarik oksijen tedavisi düşünülmelidir (10). Biz ilk olgumuzda, methemoglobin konsantrasyonu %20'den düşük olduğu için, sadece ilaç kullanımını kestik ve hastanın methemoglobin düzeyi normale döndü. İkinci olgumuzda ise, 1 mg/kg dozunda metilen mavisi kullandık ve 40 dk içinde siyanoz kayboldu; 2 saat sonra methemoglobin

seviyesi normale döndü.

Methemoglobinemi konjenital olabilir. NADH sitokrom b5 enzimi, 22. kromozomda bulunan *cytb5r* geni tarafından kodlanır ve iki tipdir. Solubl form özellikle eritrositlerde olmak üzere birçok hücre kompartmanında bulunur ve methemoglobinin redüksiyonundan sorumludur. Membrana bağlı form ise başlıca endoplazmik retikulumda bulunur ve yağ asid metabolizması ile p-450 aracılı ilaç detoksifikasyonunda rol alır. NADH sitokrom b5 eksikliği iki farklı klinik tablo oluşturur. Tip 1 solubl form eksikliğine bağlıdır ve siyanoz ile ortaya çıkarken, tip 2'de her iki formun eksikliğine bağlı olarak siyanoz, mental retardasyon ve nörolojik kötüleşme görülür (11). Ayrıca Methemoglobin varlığında da kalıtsal methemoglobinemi oluşabilir (10). Bizim olgumuzda aile taramasında methemoglobinemi olmaması, prilokain kullanımının sonlandırılmasından sonra methemoglobin düzeylerinin normale dönmesi nedeniyle genetik bir eksiklik düşünmedik.

Klinikte kullanılan birçok kimyasal ajan ve ilaç, methemoglobinemiye neden olabilmektedir. Tedavide metilen mavisi, askorbik asit, kan değişimi veya hiperbarik oksijen tedavisi uygulanabilir. Çocukluk döneminde klinik olarak doku hipoksisi bulguları olan veya SaO_2 ile pO_2 değerleri arasında uyumsuzluk saptanan hastalarda methemoglobinemi düşünülmeli ve ilaç kullanımı sorgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. K, Vichinsky E.Hemoglobin Disorder. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders 2004, pp 1623-1634.

2. *Methemoglobinemia: sudden dyspnea and oxyhemoglobin desaturation after esophagoduodenoscopy*. *Respir Care* 2004; 49:940-942.

3. *Methemoglobinemia caused by topical teething preparation: a case report*. *Scientific World Journal* 2004; 4:517-520.

4. *Aniline and methanol toxicity after shoe dye ingestion*. *J Emerg Med* 2004; 27:367-369.

5. *Methemoglobinemia induced by topical vaginal sulfanilamide cream in a patient with cervical cancer: A case report*. *Gynecol Oncol* 2005; 97:953-956.

6. *Benzocaine-induced methemoglobinemia: a condition of which all endoscopists should be aware*. *Can J Gastroenterol* 2004; 18:625-629.

7. *Acute methemoglobinemia after endoscopy*. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17:227-229.

8. *Methemoglobinemia in an infant receiving nitric oxide after the use of eutectic mixture of local anesthetic*. *J Pediatr* 2002; 141:285-286.

9. *EMLA-induced methemoglobinemia and systemic topical anesthetic toxicity*. *J Emerg Med* 2004;26:85-88.

10. *Metin Aydoğan, Demet Gedikbaşı Toprak, Gülcan Türker, Emine Zengin, Emin Sami Arısoy, Ayşe Sevim Gökalp. Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı: İki vaka takdimi*. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005, 48:65-68.

11. *Familial idiopathic methemoglobinemia revisited: original cases reveal 2 novel mutations in NADH-cytochrome b5 reductase*. *Blood* 2002; 100:3447-3449.