

Ortopedistler Methemoglobinemiye Biliyorlar mı?: Vertebroplasti ve Faset Eklem Blokajı Yapılan Bir Olguda Methemoglobinemi

Do Orthopedic Surgeons Aware of Methemoglobinemia?: Methemoglobinemia in a Case Undergoing Vertebroplasty and Facet Joint Blockade

Sanem ÇAKAR TURHAN,^a
Çiğdem YILDIRIM GÜÇLÜ,^a
Fatma ÖZKAN,^a
Dostali ALİYEYEV,^a
Feyhan ÖKTEN^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 16.10.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Sanem ÇAKAR TURHAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sanemcakar@yahoo.com

ÖZET Methemoglobin (MetHb), hemoglobin molekülündeki Fe⁺²'nin Fe⁺³'e okside olmuş formudur. Normal şartlarda total hemoglobininin %1'inden daha az ve oksijen taşıma yeteneği olmayan MetHb'nin kanda yüksek düzeyde olması methemoglobinemi olarak tanımlanır. Methemoglobinemi konjenital veya edinsel olmak üzere iki şekilde gelişebilir. Konjenital formda MetHb redüksiyonundan sorumlu enzim eksikliği ya da hemoglobin sentez veya metabolizmasında defekt varken, daha sık rastlanan edinsel formda genellikle toksik ajana maruziyet söz konusudur. Anilin, lokal anestetikler (Prilokain, Benzokain, Lidokain) dapsone, nitritler, nitratlar (Nitroprusid, Nitroglicerine) endüstriyel nitratlar gibi okside edici kimyasallara maruziyet methemoglobineminin en sık nedenleridir. Çalışmamızda; prilokain ile lokal anestezi altında vertebroplasti ve faset eklem blokajı yapılan ve methemoglobinemi gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Methemoglobinemi; prilokain

ABSTRACT Methemoglobin (MetHb), is the oxidized form of Fe⁺² in the hemoglobin molecule to Fe⁺³. In normal conditions, the methemoglobin levels in blood is less than 1% of total hemoglobin and it has no ability to carry oxygen and the high levels of MetHb in blood is defined as methemoglobinemia. Methemoglobinemia is induced in two forms, either congenital or acquired. In congenital form, there is deficiency in the enzyme that is responsible from reduction of MetHb or there is defect in hemoglobin synthesis or metabolism, whereas in the acquired form which is more common, there is generally an exposure to a toxic agent. Exposure to oxidizing chemicals such as anilin, local anesthetics (Prilocaine, benzocaine, lidocaine) dapsone, nitrites, nitrates (Nitroprusside, Nitroglycerine), industrial nitrates are the most frequent causes of methemoglobinemia. In the current report, we present a case with methemoglobinemia developing following vertebroplasty and facet joint blockade under local anesthesia with prilocaine.

Key Words: Methemoglobinemia; prilocaine

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2015;13(1):49-52

Methemoglobin (MetHb), hemoglobin molekülündeki Fe⁺²'nin Fe⁺³'e okside olmuş formudur. Normal şartlarda total hemoglobininin %1'inden daha az ve oksijen taşıma yeteneği olmayan MetHb'nin kanda yüksek düzeyde olması methemoglobinemi sendromunu oluşturur. En az bir ölçümde MetHb konsantrasyonunun %2'nin üzerinde olması methemoglobinemi tanısını koydurur.¹ Methemoglobinemi sendromu geliştiğinde; oksi-hemoglobin disosiyasyon eğrisi sola kayar, sonuçta doku oksijenasyonunun bozulmasıyla doku hipoksisi meydana gelir. Bu et-

kiler MetHb konsantrasyonuna bağlı olmakla birlikte büyük oranda geri dönüşümlüdür.¹⁻³

Methemoglobinemi konjenital veya edinsel olmak üzere iki şekilde gelişebilir. Konjenital formda MetHb redüksiyonundan sorumlu enzim eksikliği ya da hemoglobin sentez veya metabolizmasında defekt varken, daha sık rastlanan edinsel formda genellikle toksik ajana maruziyet söz konusudur. Anilin, lokal anestezipler (Prilokain, Benzokain, Lidokain) dapson, nitritler, nitratlar (Nitropirusid, Nitrogliserin) endüstriyel nitratlar (et koruyucular, ayakkabı boya, cilalar, barut, mükrek, içme suları, gübre) gibi okside edici kimyasallara maruziyet methemoglobineminin en sık nedenleridir.⁴

Kronik bel ağrılarının %15-47'si faset eklem kaynaklıdır. Faset eklem artropatisi olan hastalarda minimal invaziv yaklaşımla faset eklemi innerve eden sinirler lokal anestezi ve steroid enjeksiyonu ya da radyofrekans ablasyonla denerve edilebilmektedir. Bu girişimler, lokal anestezi + sedasyonla monitörize hasta bakımı ile yapılmaktadır.⁵

Çalışmamızda; prilokain ile lokal anestezi altında vertebroplasti ve faset eklem blokajı yapılan ve methemoglobinemi gelişen bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yetmiş sekiz yaşında, 90 kg, ASA III kadın hasta, faset eklem blokajı yapılmak üzere operasyon salonuna alındı. Standart ASA monitörizasyonu uygulanmasını takiben hastanın el sırtından 18 G branül ile intravenöz (iv) yol açıldı. Hastanın başlangıç KB: 154/98 mmHg, nabız: 100/dakika ve oda havasında SaO₂: %92 idi. Ortopedi ekibi işlemi lokal anestezi altında gerçekleştirdi. Yarım saat süren işlem bitiminde derlenme odasında takip edilirken hastada siyanoz ve desatürasyon geliştiği (SpO₂: %85) fark edildi. Hastanın bilinci açık ve koopereydi. Ortopedi ekibinin kullandığı lokal anestezi dozu sorgulandığında toplam 600 mg prilokain (2 flakon) (Priloc, Vem İlaç San) kullandıkları öğrenildi. Hastada methemoglobinemi düşünülerek alınan kan gazı örneğinde MetHb düzeyi %14,8 olarak ölçüldü. Bu esnada kanın

rengi çikolata kahvesine yakın bir renkti. Daha yüksek konsantrasyonda oksijen verebilmek için oksijen tedavisine venturi maskesi ile devam edildi. Hasta, yakın takip için postoperatif yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın ölçülen en yüksek MetHb düzeyi 1,5 saat sonra %18,1 iken, postoperatif 12. saatte MetHb düzeyinin %4,4'e ve 18. saatte %2,2'e düştüğü görüldü. Arteriyel oksijen satürasyonu %95'e yükselen ve hemodinamik olarak stabil seyreden ve ek sorunu olmayan hasta, postoperatif yoğun bakım ünitesinden üçüncü günde sorunsuz taburcu edildi.

TARTIŞMA

Methemoglobinemi ile ilgili ilk bildirimler 19. yüzyıla kadar uzansa da lokal anesteziplerle alakalı olabileceği fikrinin aklı gelmesi 1933 yılında olmuştur. Ancak ilk ciddi ve güvenilir bildirimler 1950 yılından sonradır.² Son yıllarda en fazla methemoglobinemi vakası lazer epilasyonun yaygınlaşması ile EMLA ötektik karışımın kontrolsüz olarak kullanımıyla görülmüş ancak EMLA ile indüklenen methemoglobinemi insidansı tam olarak belirlenmemiştir.^{1,6-8} Benzokain de benzer şekilde methemoglobineminin başlatıcısı olarak gösterilmiş ve her 7000 benzokain maruziyetinin bir tanesinde methemoglobinemi geliştiği ve bunların %50'sinin bebek ve yaşlıları etkilediği bildirilmiştir.^{4,9}

MetHb düzeyinin %40-50'nin üzerine çıktığı ve ek patolojileri olan ciddi vakalarda doku hipoksisi, laktik asidoz ve ölüm meydana gelir. Bu semptomların giderilmesinde oksijen tedavisi ve metilen mavisi uygulanır.¹⁰ Çalışmamızda sunulan olguda MetHb düzeyi %18,1'e ulaşmasına rağmen, hastanın hemodinamik olarak stabil seyretmesi nedeni ile metilen mavisi ile tedaviye gerek duyulmamıştır.

Lokal anestezipler, çok yaygın ve güvenle kullanılabilen ilaçlar olmalarına rağmen, indirekt oksidanlar olarak yaşamı tehdit eden methemoglobinemi gelişimine yol açabilirler. Prilokain, lokal anestezi altında yapılacak minör cerrahi girişimlerde ve infiltrasyon anestezisinde yaygın olarak kullanılan bir lokal anesteziptir. Guay ve ark.nın lokal anesteziplere bağlı gelişen 242 met-

hemoglobinemide vakasının analizinde sadece prilokaine bağlı methemoglobineminin 18 çocuk, 19 erişkin, 6 gebe vaka ve 1 tanımlanmamış olmak üzere 44 olguda gözlemlendiğini ve bu vakalardan 1 çocuk ve 3 erişkin hastada, lokal anestezi ekzitonunun cerrahi ekip tarafından uygulandığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada prilokain diğer lokal anestezi ile kombine olarak kullanıldığında 19 çocuk, dört erişkin ve bir gebe hastada methemoglobinemi geliştiği rapor edilmiştir.⁴

Hemoglobin tetramerik bir moleküldür ve okside edici bir kimyasal ajanla karşılaştığında genellikle kısmi oksidasyon olur. Okside olan kısım oksijen taşıyamaz ancak okside olmayan kısım oksijeni çok sıkı bağlar ve sonuç dokunun oksijenasyonunu bozulmasıdır. Methemoglobinemide klinik etkiler fonksiyonel anemiden kaynaklanır.^{1,4,5,7,8,11,12}

Sağlıklı kişiler sıklıkla MetHb düzeyi %15'in altında iken, minör semptomlar gösterir ancak %15'in üstündeki değerlerde siyanoz, %20-45 mental durum değişiklikleri, letarji, taşikardi, güçsüzlük ve senkop, %50'in üzerinde disritmi, nöbet, koma ve ölüm olur. %15-30 düzeyinde MetHb değerlerinde kanın rengi çikolata kahvesi olduğu gözlemlenir. Bu olguda da kanda renk değişikliği gözlemlenmiştir. İlk fizik muayene ve anamnezde solunum sistemine ve kardiyovasküler sisteme ait ek patoloji tespit edilememesine rağmen siyanoz, SpO₂ düşüklüğü bulunması tanıya götürür. Arter kan gazı analizinde SpO₂ düşük olmasına rağmen arter kanında oksijen parsiyel basıncının yüksek olması ve etkin oksijen tedavisine rağmen satürasyonun yükselmemesi tanıya yardımcıdır. Bu durum puls oksimetrenin anormal Hb'leri fark edememesinden kaynaklanır.^{7,12} Bizim olgumuzda da oksijen tedavisine rağmen satürasyon başlangıçta %87 düzeyinde kalmış, ancak MetHb düzeyinin 4,4'e düşmesiyle başlangıç değerine yakın %94'e çıkmıştır.

Normalde MetHb redüksiyonu sitokrom B5 redüktaz enzimi ile kırmızı hücrelerde olur. Bu enzim sistemi total hemoglobini %1'in altında tutar. Sekonder yolak NADPH enzimiyledir. Bu enzim eksikliğinde methemoglobinemi oluştuğunda tedavide kullanılan metilen mavisi etkisiz olur. Ekzojen toksik ilaçlar ve metabolitleri MetHb

oluşumunu normalin 100-1000 katı hızlandırır. Bu da koruyucu enzim sistemlerini baskılar ve MetHb düzeylerinin artmasına yol açar.¹⁰

Bütün anestezi ajanlarına bağlı ilaç yan etkilerinin %5-10'u lokal anestezi ile bağlıdır. Bu reaksiyonların başında sistemik toksisite gelir ki, bu da santral sinir sistemi, kardiyak toksisite ve methemoglobinemidir.¹³ Literatürde lokal anestezi ile bağlı metHb vakalarının büyük bir kısmının topikal anestezide en sık kullanılan benzokaine ait olduğu görülmektedir.⁹

Kaynak taramasında prilokaine bağlı methemoglobinemi vakaları gözden geçirildiğinde en fazla EMLA ötektik karışımının kullanıldığı vakalar (lazer epilasyon, çocuklarda ven ponksiyonu, yara debridmanları, allerjik deri testi, lezyon küretajı, lomber ponksiyonda hazırlıkta vs.) dikkat çekmektedir.^{6,14,15}

Odet ve ark.nın bildirisinde, 13 EMLA krem uygulamasına bağlı vaka sunulmuş, vakaların birinde sekiz saat sonra tekrar rebound methemoglobinemi olmuş, altısı metilen mavisi ile tedavi edilmiş ve tüm vakalar ekstra tedavi olmadan iyileşmiştir.⁷

Tek başına prilokain kullanılmasıyla gelişen methemoglobinemiye örnek ilginç vaka; doğum sırasında pudental blok yapılan annenin bebeğinde gelişen geçici neonatal methemoglobinemi olgusudur. Bu olguda metHb düzeyi %42'ye kadar çıkmış ve iv askorbik asit ile başarıyla tedavi edilmiştir.¹⁶ Topal ve ark.nın olgusunda ise yine prilokain ile lokal anestezi ile gerçekleştirilen sünnet sonrası MetHb düzeyi %24,5 bulunmuş ve askorbik asit ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir.¹¹

Metilen mavisinin (anilin violet, methylthionine chloride, tetramethylthionine chloride) çeşitli klinik uygulamalarda kullanımı olsa da, ilaçla indüklenen methemoglobineminin tedavisinde kullanımı önemlidir. Semptomatik MetHb konsantrasyonunun %20'nin üzerine çıkması veya doku oksijenizasyonunu bozan mevcut hastalığı (örn; anemi, koroner yetmezlik) olanlarda %10'un üzerine çıkması durumunda antidot tedavi olarak metilen mavisi düşünülmelidir. Önerilen metilen mavi dozu 1-2 mg/kg'dır ve 5-10 dakika içinde %1'lik solü-

yondan 0,1-0,2 mL/kg olarak iv yolla uygulanır. Maksimum etkisi 30 dakikada görülür ve oral absorpsiyonu %53-97 arasındadır. Periferik dokularda lökometilen mavisine indirgenir ve vücuttan safra, dışkı ve idrarda lökometilen mavisini olarak atılır.¹⁰

Çalışmamızda sunulan olguda uygulanmış pri-lokain dozu 600 mg olup, belirtilen toksik sınırın üzerindedir. Bunun yanı sıra hastanın ileri yaşta olmasının hipoksiye duyarlılığı arttırdığı düşünülmüştür. Literatürde lokal anestezi altında yapılan vertebra cerrahisinde bildirilen methemoglobinemi

vakasına rastlanmamış ve bu bağlamda orijinal kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, ameliyathane koşullarında lokal anestezi kullanımının anesteziğin denetiminde olması gerekirse de, yetersiz sayıda elemanla maksimum iş yapılan ortopedi ameliyathanelerinde ne yazık ki cerrahın uyarılması gözden kaçabilmekte istenmeyen olaylar gelişebilmektedir. Cerrahi ekibin lokal anesteziyi uygularken doz aşımına dikkat etmeleri ve kararsız kaldıklarında anestezi uzmanına danışmalarının gerekli olduğu düşünce-sindeyiz.

KAYNAKLAR

1. do Nascimento TS, Pereira RO, de Mello HL, Costa J. Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Rev Bras Anesthesiol* 2008;58(6):651-64.
2. Price D. Methemoglobinemia. In: Goldfrank L, Flomenbaum N, Levin N, Hoffman R, Howland MA, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 6th ed. Old Toppan NJ: Appleton Lange 1998. p.1507-23.
3. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999; 34(5):646-56.
4. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. *Anesth Analg* 2009;108(3):837-45.
5. Manchikanti L, Manchukonda R, Pampati V, Damron KS, McManus CD. Prevalence of facet joint pain in chronic low back pain in postsurgical patients by controlled comparative local anesthetic blocks. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(4):449-55.
6. Parker JF, Vats A, Bauer G. EMLA toxicity after application for allergy skin testing. *Pediatrics* 2004;113(2):410-1.
7. Shamriz O, Cohen-Glickman I, Reif S, Shteyer E. Methemoglobinemia induced by lidocaine-prilocaine cream. *Isr Med Assoc J* 2014;16(4): 250-4.
8. Larson A, Stidham T, Banerji S, Kaufman J. Seizures and methemoglobinemia in an infant after excessive EMLA application. *Pediatr Emerg Care* 2013;29(3):377-9.
9. Kreshak AA, Ly BT, Edwards WC, Carson SH. A 3-year-old boy with fever and oral lesions. Diagnosis: methemoglobinemia. *Pediatr Ann* 2009;38(11):613-6.
10. Clifton II J, Leikin JB. Methylene blue. *Am J Ther* 2003;10(4):289-91.
11. Topal H, Topal Y. Toxic methemoglobinemia treated with ascorbic Acid: case report. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15(12): e12718.
12. Nabukeera-Barungi N, Mworzi E. Sudden onset methaemoglobinaemia in a previously well Ugandan child: a case report and literature review. *Pan Afr Med J* 2012; 11:49.
13. Fahimi F, Baniasadi S, Malekmohammad M. Neurologic and psychotic reaction induced by lidocaine. *J Bronchol* 2007;14(1):57-8.
14. Blanke W, Hallern BV. Sharp wound debridement in local anaesthesia using EMLA cream: 6 years' experience in 1084 patients. *Eur J Emerg Med* 2003;10(3):229-31.
15. Bozaykut A, Güven G, Erkum T, Seren Pulat L, Yıldırım E, Ünver A. [Methemoglobinemia secondary to topical anesthetic cream: A case report]. *Turkish Archives of Pediatrics* 2004; 39(2):88-90.
16. Uslu S, Comert S. Transient neonatal methemoglobinemia caused by maternal pudendal anesthesia in delivery with prilocaine: report of two cases. *Minerva Pediatr* 2013;65(2):213-7.