

# Yenidoğanda Lokal Anestezik Kullanımına Bağlı Methemoglobinemi: Olgusu

## Methemoglobinemia Due to Use of Local Anesthetic in Newborn: Case Report

Hülya HALİS<sup>a,b</sup>  
Osman BAŞTUĞ<sup>a,b</sup>  
Levent KORKMAZ<sup>a,b</sup>  
Şeyma MEMUR<sup>a,b</sup>  
Selim KURTOĞLU<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Neonatoloji BD,  
<sup>c</sup>Endokrinoloji BD,  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 18.01.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 06.05.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Hülya HALİS  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Neonatoloji BD, Kayseri,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drhhalis@yahoo.com

**ÖZET** Methemoglobinemi konjenital ve akkiz nedenlerle meydana gelebilir. Ancak toksik methemoglobinemi kalıtsal methemoglobinemiden daha sık görülmektedir. Prilokain, metaboliti olan o-toluidin, methemoglobinemiye yol açabilen ve yaygın kullanılan bir lokal anesteziktir. Tedavi edici dozda kullanılan prilokain, genelde düşük düzeylerde methemoglobin oluşumuna neden olmaktadır. Ancak yenidoğan döneminde NADH sitokrom b5 redüktaz aktivitesi daha düşük ve fetal hemoglobin oksidasyona daha duyarlı olduğu için tedavi dozunda dahi methemoglobinemi gelişimine neden olmaktadır. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde sünnet operasyonu gittikçe daha yaygın yapılmaktadır. Bu yazıda, 15 günlükken sünnet operasyonu için prilokain uygulandıktan sonra methemoglobinemi gelişen ve metilen mavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir yenidoğan olgusunu sunduk. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde yan etkileri daha az olan lokal anestezikler tercih edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Methemoglobinemi; bebek, yenidoğan; prilokain; metilen mavisi

**ABSTRACT** Methemoglobinemia may occur in congenital and acquired conditions. Toxic methemoglobinemia is more observed than congenital methemoglobinemia. Prilocaine, o-toluidine metabolite, is a local anesthetic agent which is commonly used and can lead to methemoglobinemia. Prilocaine's therapeutic dosage usually leads to low methemoglobinemia level. But in neonatal period, it can lead to serious methemoglobinemia due to low level activity of NADH-cytochrome b5 reductase and more susceptibility to oxidation of fetal hemoglobin. Circumcision is made gradually common in neonatal and infantile period. In this report, we presented a newborn infant who developed methemoglobinemia after the administration of the prilocaine for circumcision at fifteen day old and treated successfully by methylene blue. Local anesthetic agents that may be less likely to cause adverse effect should be preferred in neonatal and infancy period.

**Key Words:** Methemoglobinemia; infant, newborn; prilocaine; methylene blue

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2013;21(1):49-52

**H**emoglobindeki demir oksijen taşıma fonksiyonu için gerekli olan ferröz ( $Fe^{+2}$ ) durumdadır. Fizyolojik koşullarda serbest kalan oksijene sürekli bir elektron kaybı gerçekleşip ferrik ( $Fe^{+3}$ ) form oluşmaktadır. Ferrik ( $Fe^{+3}$ ) şeklinde, okside demir atomu taşıyan ve oksijen taşıma kapasitesinden yoksun hemoglobine methemoglobin (MetHb) denilmektedir.<sup>1</sup> MetHb oksijen disosiyasyon eğrisini sola kaydırarak dokulara oksijen verilmesini zorlaştırır.<sup>1</sup> Dolayısıyla, ağır olan olgularda bazen fatal olabilen doku hipoksisine neden olur.

MetHb konjenital ya da akkiz olabilir. Konjenital nedenler arasında otozomal dominant geçişli hemoglobin M (veya hemoglobin H) hastalığı ve eritrositte enzimatik redüksiyon kapasitesinin azalmasına neden olan otozomal resesif geçişli nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) sitokrom b<sub>5</sub> redüktaz (NADH MetHb redüktaz, diaforaz I) eksikliğidir.<sup>1</sup> Ancak toksinlerle meydana gelen akkiz MetHb daha sık görülmektedir. Problemin tanı ve tedavisinde ilk basamak MetHb'den şüphelenmektedir. Nedeni açıklanamayan ve oksijen desteğine rağmen, düzelmeyen siyanozu saptanan tüm hastalarda MetHb mutlaka akla gelmelidir. Bu olgu ülkemizde sünnet sırasında yaygın olarak kullanılan bir lokal anestezi olan prilokain (Citanest®) kullanımına bağlı oluşan yenidoğan MetHb'e dikkat çekmek ve yan etkisi daha az olan lokal anesteziklerin kullanımını vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Özel bir hastanede normal spontan vajinal doğum ile 4050 g olarak doğan hastanın ilk muayenesinde fimozisi saptanıp aileye sünnet operasyonu önerilmiş. Postnatal 15. gününde operasyon için özel bir kliniğe başvurduğunda prilokain (Citanest® %2) uygulanarak sünnet edilmiş. Operasyon sonrası 2. saatinde morarması meydana gelen hastaya %100 oksijen verilmesine rağmen düzelme olmaması nedeni ile hastanemize sevk edilmiş. Hastanın geliş fizik muayenesinde vücut ısısı 36.9°C, ağırlığı 4160 gram (50-75 p), boyu 52 cm (50-75 p), baş çevresi 37 cm (50-75 p); kan basıncı 93/63 (ortalama 73) mmHg, nabız oksimetre ile **oksijen saturasyonu %97**, kalp hızı 198/dk, solunum sayısı 74/dk olan hastanın kardiyovasküler muayenesinde üfürümü yok, femoral arter nabızları dolgun olarak saptandı. Nazal %100 oksijen verilmesine rağmen siyanozu devam etti (Resim 1). Tam kan sayımında hemoglobin 13,5 g/dL, lökosit sayısı 8400/mm<sup>3</sup>; periferik kan yaymasında %62 polimorfonükleer lökosit, %38 lenfosit vardı. Kan şekeri 88 mg/dL, diğer biyokimyasal parametreleri normal olarak saptandı. Akciğer grafisi ve elektrokardiyogramında özellik saptanmadı. Hastanın geliş kan gazında pH:7,41, PCO<sub>2</sub>: 33,4 mmHg, HCO<sub>3</sub>:22,1 mmol/L PO<sub>2</sub>:117



**RESİM 1:** Cilt ve ağız mukozasında siyanoz.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/turkiye-klinikleri-journal-of-case-reports/1300-0284/tr-index.html>)

mmHg, baz fazlalığı:-2,2, SaO<sub>2</sub>:%41,5 saturasyon gap 55,5 bulundu. Hastanın siyanozu olmasına rağmen kan gazlarının ve oksijen saturasyonunun normal olması, altta kardiyak ve solunumsal bir patolojisinin saptanmaması, ayrıca lokal anestezi kullanımı sonucu tablonun gelişmiş olması nedeniyle MetHb tanısı düşünüldü. Buna yönelik olarak bakılan MetHb düzeyi %38,1 (normal değeri: <%1) olarak saptandı. Olguda MetHb'yi ağırlaştırabilecek faktörlerden biri olan glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim düzeyi metilen mavisi verilmeden önce normal saptandı. MetHb tanısı kesinleştirilen hastaya Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığından elde edilen metilen mavisi 1 mg/kg dozunda intravenöz (iv) yoldan 5 dakikada uygulandı. Metilen mavisi ile siyanozu gerileyen hastanın 1 saat sonraki kan MetHb düzeyi %3,5 ve 24 saat sonraki kontrolü ise %0,7 saptandı. Hasta şifa ile taburcu edildi. Taburculuk sonrası kontrol muayene ve MetHb değeri normal saptanan olgu hematoloji poliklinik takibine alındı.

## TARTIŞMA

MetHb konjenital ve akkiz nedenlerle meydana gelebilir. Ancak toksik MetHb kalıtsal MetHb'den daha sık görülmektedir. Toksisiteye en sık neden olanlar oksidan ajanlar nitrit ve nitrat gibi kimyasallar, kininler, aminobenzenler, nitrobenzenler, fenasetin, klorakin, dapson, sülfonamid, fenitoin

ve lokal anestetiklerdir.<sup>2,3</sup> Prilokain, metaboliti olan o-toluidin ile MetHb'ye yol açabilen ve yaygın kullanılan bir lokal anestetiktir. Klinikte yaygın olarak prilokainin enjektabl formu (Citanest®) ve prilokain-lidokain kremi (EMLA®) kullanılmaktadır. Tedavi edici dozda kullanılan (1-2 mg/kg) prilokain, genelde düşük düzeylerde MetHb oluşumuna neden olmakta ve doz arttıkça MetHb riski de artmaktadır.<sup>4</sup> Ancak literatürde özellikle yenidoğan ve süt çocuklarında terapötik dozda kullanım ile de MetHb oluşabileceği bilinmektedir.<sup>5-9</sup> Ülkemizden bildirilen olgular genellikle süt çocuğu olup sadece Öztürk ve ark. sekiz günlük bir yenidoğan olgusu sunmuştur.<sup>8</sup> Bu olguların tümünde lokal anestetik kullanımı sonucu MetHb geliştiği bildirilmiştir. Süt çocukluğu özellikle de yenidoğan döneminde NADH sitokrom b5 redüktaz aktivitesi daha düşük ve fetal hemoglobin oksidasyona daha duyarlı olduğu için prilokain tedavi dozunda dahi MetHb gelişimine neden olabilmektedir.<sup>1</sup> Bu nedenle çocuklarda, özellikle ilk üç aylık dönemde, lokal anestetik olarak bupivakain kullanımının güvenilir olduğu bildirilmesine rağmen levobupivakain ve ropivakain gibi yeni lokal anestetiklerin daha güvenilir olduğu bildirilmiştir.<sup>10,11</sup>

Sağlıklı bireylerde oksidatif strese yanıt olarak günlük %3 oranında MetHb oluşmaktadır. Bu oran çeşitli koruyucu mekanizmalar ile %1'in altında tutulmaktadır. Majör enzimatik düzenleyici sistem eritrositlerde bulunan sitokrom b5 MetHb redüktaz yolağıdır. Bu yolak kofaktör olarak NAD kullanılarak MetHb'i indirger. Endojen olarak üretilen MetHb'in %95-99'u bu yolak kullanılarak indirgenir.<sup>12-14</sup> İkinci bir yolak ise kofaktör olarak NADPH'ın kullanıldığı pentoz fosfat yolağıdır. Bu yolağın fonksiyonu G6PD enzim düzeyinin normal olmasıyla mümkündür. Metilen mavisinin MetHb tedavisindeki etkisi bu mekanizma ile gerçekleşir. Bu yolak MetHb miktarının %5 gibi küçük bir kısmının ortadan kaldırılmasında etkilidir. Metilen mavisini ekzojen kofaktör olarak bu yolağın aktivitesini dramatik olarak arttırmaktadır. Diğer mekanizmalar ise intraselüler glutasyon, askorbik asit ve oksidan bileşiklerin azalmasıdır. Böylece MetHb üretimi azalmaktadır.<sup>14</sup>

Siyanoz, anemik olmayan hastalarda MetHb seviyesi %10-15'i (1.5 g/dL) aştığında görülür.<sup>13</sup> Kanın rengi karakteristik olarak çikolata kahvesidir. MetHb düzeyi %20'nin üzerine çıktığında anksiyete, baş ağrısı ve baş dönmesi; %30-50 arasında takipne, konfüzyon ve yorgunluk; %50'nin üzerinde aritmi, asidoz, konvülsiyon ve koma olabilir.<sup>13</sup> Klinik belirti ve bulgular kandaki MetHb düzeyine, bireysel faktörlere ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkar. Anemi, hemoglobinopati, kardiyak ve pulmoner hastalıklar düşük MetHb varlığında bile kliniğin daha şiddetli olmasına neden olabilir.<sup>15</sup> Tüm vakalarda semptomlar doku hipoksisine bağlı oluşmaktadır.

MetHb tanı ve tedavisinde ilk basamak MetHb'den şüphelenmektir. Açıklanamayan siyanozu olan ve oksijen desteğine rağmen, siyanozu düzelmeyen tüm hastalarda MetHb mutlaka akla gelmelidir. Böyle bir hasta ile karşılaşıldığında elektrokardiyografi, kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) monitörize edilmeli, arteriyel kan gazı analizi yapılmalıdır. Standart nabız oksimetre, iki farklı dalga boyunda ışığın absorpsiyonunu yaparak oksihemoglobin ve deoksihemoglobin oranıyla SpO<sub>2</sub>'yi ölçer.<sup>16</sup> MetHb'de oksihemoglobinin yüksek olması dolayısıyla standart nabız oksimetreler ile SpO<sub>2</sub> normal ölçülebilir. Ancak MetHb değeri %30'un üzerine çıktığında kanın gerçek oksijen içeriğinin doğruluğuna bakmadan nabız oksimetre ile ölçülen saturasyonu %85 civarında plato yapar. Buna karşın arteriyel kan gazı ile ölçülen saturasyon kanda çözünmüş olarak bulunan oksijenin parsiyel basıncından hesaplanır.<sup>16</sup> Sonuç olarak kan gazında ölçülen saturasyon nabız oksimetrede ölçülen saturasyondan büyük farklılık göstermektedir. Buna saturasyon gap denir. Saturasyon gap >%5 ise anormaldir.<sup>17</sup> Bizim olgumuzda MetHb düzeyi %38,1 olmasına rağmen nabız oksimetre ile ölçülen saturasyonu %97, kan gazında ise %41,5 olup, saturasyon gap 55,5 olarak hesaplandı. MetHb'de kesin tanı "ko-oksimeetre" ile konur. Ko-oksimeetre basitleştirilmiş bir spektrofotometredir ve ışık absorpsiyonunu dört farklı dalga boyunda ölçerek oksihemoglobini deoksihemoglobinden, MetHb'den ve karboksihemoglobinden ayırt eder.<sup>16</sup>

Toksik MetHb'nin tedavisinde ilk adım sorumlu ajanın tanımlanması ve uzaklaştırılmasıdır. Daha sonraki amaç dokulara oksijen sunumunu artırmaktır. Bu nedenle hastaya oksijen desteğinde bulunulmalıdır. Metilen mavisinin MetHb >%20 olan semptomatik hastalarda ve MetHb >%30 asemptomatik hastalarda kullanılması önerilmektedir. İlacın dozu 1-2 mg/kg olup iv beş dakikada verilmelidir. Eğer yeterli yanıt alınmazsa bir saat sonra doz tekrarlanmalıdır. Ancak ilaç verilmeden önce G6PD enzim düzeyinin normal olduğunun bilinmesi gerekmektedir. Aksi takdirde bu hastalarda hayatı tehdit eden ciddi hemoliz ve paradoksal MetHb meydana gelebilir. Diğer bir tedavi seçeneği ise hücresel detoksifikasyonda etkili olan

askorbik asit ve N-asetil sistein uygulamasıdır. Ayrıca MetHb>%70 olan olgularda hiperbarik oksijen tedavisi ve kan değişimi yapılabilir.<sup>18</sup> Bizim olgumuzda metilen mavisi tedavisi sonrasında hızlı bir klinik düzelmeye gözlenmiş olup, bir saat sonraki kontrol MetHb değeri belirgin düşüş göstermişti.

Son yıllarda yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde sünnet operasyonu gittikçe daha yaygın yapılmakta olup, ülkemizde bu konuyla ilgili bildirilmiş vakaların büyük bir kısmı bu döneme aittir. Yenidoğan ve süt çocuğunda sitokrom b5 redüktaz aktivitesinin erişkinden %50 daha az olduğu düşünülerek prilokain yerine daha güvenli lokal anestezikler tercih edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. DeBaun MR, Frei-Jones M, Vichinsky E. Hemoglobinopathies. In: Kleigman RM, Stanton BF, Schor NF, Behrman RE, Geme III JWS, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011. p.162-77.
2. Osterhoudt KC. Methemoglobinemia. In: Ford M, Delaney K, Ling L, Ford ET, eds. Clinical Toxicology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p.211-7.
3. Saxena H, Prakash Saxena A. Acute methaemoglobinemia due to ingestion of nitrobenzene (paint solvent). Indian J Anaesth 2010;54(2):160-2.
4. Yılmaz AA, Özgencil E, Can ÖS, Şalvız EA, Özatamer O, Ökten F. Methemoglobinemia due to high dose of EMLA in a pediatric patient: case report. Türkiye Klinikleri J Anesth Reanim 2010;8(3):246-50.
5. Kara A, Yiğit S, Aygün C, Oran O. Toxic methemoglobinemia after injection of prilocaine in a newborn. A case report. Turk J Pediatr 1998;40(4):589-92.
6. Gülgün M, Kul M, Sarıcı SÜ, Alpay F. [Prilocaine-induced methemoglobinemia: report of two cases and review of literature]. Erciyes Medical Journal 2007;29(4):322-5.
7. Tabel Y, Sandıkkaya A, Güngör S, Özgen Ü. [Methemoglobinemia after injection of prilocaine for pre-medication of circumcision]. Dicle Med J 2009;31(1):53-5.
8. Öztürk E, Turalı Aktaş B, Öztarha K, Adal E. [Methemoglobinemia occur after administration of local anesthetic]. JOPP Derg 2010;2(1):46-8.
9. Bozaykut A, Güven G, Erkum T, Pulat Seren L, Yıldırım E, Ünver A. [Methemoglobinemia secondary to topical anesthetic cream: a case report]. Turkish Archives of Pediatrics 2004;39(2):88-90.
10. Gunter JB. Benefit and risks of local anesthetics in infants and children. Paediatr Drugs 2002;4(10):649-72.
11. De Negri P, Ivani G, Tirri T, Del Piano AC. New local anesthetics for pediatric anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2005;18(3):289-92.
12. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. Am J Hematol 1993;42(1):7-12.
13. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. Ann Emerg Med 1999;34(5):646-56.
14. Curry S. Methemoglobinemia. Ann Emerg Med 1982;11(4):214-21.
15. Groeper K, Katcher K, Tobias JD. Anesthetic management of a patient with methemoglobinemia. South Med J 2003;96(5):504-9.
16. Haymond S, Cariappa R, Eby CS, Scott MG. Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. Clin Chem 2005;51(2):434-44.
17. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. Medicine (Baltimore) 2004;83(5):265-73.
18. Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. South Med J 2011;104(11):757-61.