

G6PD Eksikliği Olan Yenidoğanlarda Toksik Methemoglobinemide Yüksek Doz Askorbik Asit Kullanılmalı mı?

Should Newborn with G6PD Defficiency Use High Dose Ascorbic Acid in Toxic Methemoglobinemia?: Case Report

Dr. Mustafa SORAN,^a
Dr. Ali ATAŞ,^a
Dr. Alpay ÇAKMAK,^a
Dr. İrfan ALTINTAŞ,^a
Dr. Murat SÖKER^{a,b}

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bÇocuk Hematolojisi BD,
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Şanlıurfa

Geliş Tarihi/Received: 14.03.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 09.05.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Mustafa SORAN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Şanlıurfa,
TÜRKİYE/TURKEY
msoran68@yahoo.com

ÖZET Solunum sıkıntısı olmayan ve hızlı gelişen siyanoz ile başvuran yenidoğan hastalarda methemoglobinemi (MetHb) düşünülmelidir. MetHb doğumsal veya kazanılmış nedenlerle MetHb redüktaz enzim eksikliği sonucu ferröz (Fe²⁺) hemoglobin (Hb) demirinin oksidasyon ile ferrik (Fe³⁺) hale dönüşmesidir. Yenidoğan ve süt çocuklarındaki metHb en sık lokal anestezi kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, anneye epizyotomi işlemi için yapılan lokal anesteziden (prilokain) sonra ortaya çıkan ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği olduğu için metilen mavisi yerine askorbik asit ile tedavi edilirken ağır hemoliz ve böbrek yetmezliği gelişen bir MetHb olgusu literatür gözden geçirilerek sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Askorbik asit, hemoliz, methemoglobinemi, prilokain

ABSTRACT Methemoglobinemia (metHb) should always be suspected when a newborn presents with cyanosis which is not associated with respiratory distress. MetHb is a condition in which the iron within the hemoglobin (Hb) molecule is oxidized from the ferrous (Fe²⁺) to the ferric (Fe³⁺) state with hereditary or acquired causes. MetHb in newborn and infants is most frequently related to the use of local anesthetics. In this article, we discussed a MetHb case which was caused by a local anesthetic prilocaine, administered to the mother during episiotomy procedure, under the light of the literature, who had developed a serious hemolysis and acute renal failure due to the usage of ascorbic acid instead of methylene blue, owing to G6PD deficiency.

Key Words: Ascorbic acid, hemolysis, methemoglobinemia, prilocaine

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(4):332-5

Francois tarafından 1845 yılında tanımlanan methemoglobinemi (MetHb), hemoglobindeki (Hb) ferröz (Fe²⁺) demirin, çeşitli oksidatif streslerle oksitlenmesi sonucu ferrik (Fe³⁺) hale dönüşmesi ve fonksiyonel olmayan MetHb oluşumuyla ortaya çıkmaktadır.¹ MetHb oksijen taşıyamaz ve dokulara normalin %1'i oranında oksijen vererek doku hipoksisine ve siyanozu neden olmaktadır. Eritrositlerdeki hem demirinin indirgenmesini sağlayan MetHb redüktaz [sitokrom b5 ve nikotinamid adenin dinükleotid (NADPH)-flavin redüktaz] enzim sistemidir. Oksidanların artması, indirgenme kapasitesinin azalması veya anormal Hb (HbM) varlığında MetHb ortaya çıkmaktadır.²

MetHb doğuştan veya kazanılmış olabilir. Doğumsal MetHb otozomal resesif geçişli olup, dört tipi tanımlanmıştır. En sık Tip 1 görülür ve eritrositlerdeki MetHb redüktaz düzeyi düşüktür. Tip 2 progresif seyrederek, olgularda ciddi ensefalopati, mental retardasyon, nörolojik hasar ve erken ölüm

gelişir. Tip 3'te hematopoietik sistem hücrelerinde (eritrosit, trombosit, lenfosit ve granülositler) enzim eksikliği vardır ve klinik olarak siyanoz görülür. Tip 4 ise kronik siyanoz ile seyredir.¹⁻³ Doğumsal MetHb'ye, MetHb redüktaz enzim eksikliği veya Hb M'ler neden olur.¹ Son yıllarda kimyasal maddeler ve ilaçlara (sülfonamidler, lokal anestezipler ve nitrat içeren sebzeler) bağlı kazanılmış MetHb'ler daha sık bildirilmektedir. Tedavide metilen mavisi, askorbik asit, riboflavin, N-asetil sistein ve hiperbarik oksijen kullanılabileceği bildirilmektedir.^{1,4,5} Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliğinde metilen mavisi hemolizi ve MetHb düzeyini arttırdığı için kontrendikedir.^{2,6} Son yıllarda G6PD enzim eksikliği olan ve metilen mavisi verilemeyen hastalarda yüksek doz askorbik asit tedavisinin başarıyla kullanılabileceği bildirilmektedir.^{7,8}

Bu çalışmada, epizyotomi sırasında anneye verilen lokal anestezije (prilokain) bağlı gelişen MetHb olgusunda G6PD enzim eksikliği saptanıp yüksek doz askorbik asit ile tedavi edilirken olguda ağır hemoliz geliştiğinden, yüksek doz askorbik asidin güvenilirliği literatür araştırılıp, velisinden "bilendirilmiş olur" alınarak sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Bir günlük erkek olgu, morarma nedeni ile acil servisimize getirildi. Yirmi dört yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden 36 haftalık olarak normal vajinal yolla, epizyotomi (lokal anestezi prilokain kullanılarak) yapılarak hastanede doğurtulduğu öğrenilmiştir. Emmesi iyi olmadığı için doktor tarafından tekrar değerlendirilen olgunun morarması fark edilip oksijen verilmiş, oksijen desteğine rağmen morarmasında artma olması nedeni ile acil servisimize sevk edilmişti. Soy/geçmişinde özellik yoktu. Olgunun ilk fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık, huzursuz ve belirgin siyanozu vardı. Aksiler vücut ısısı 37.6°C, nabız 130/dakika, solunum 40/dakika, kan basıncı 85/50 mmHg ölçüldü. Solunum ve kardiyovasküler sistem muayenesi normaldi. Nabız oksimetresi ile oksijen saturasyonu %65 ölçüldü. Hastadan alınan kan koyu renkteydi. Laboravutar incelemesinde Hb: 13.7 g/dL, lökosit: 15.000/mm³, trombosit:

313.000/mm³, periferik yaymasında eritrositlerde hemoliz bulguları görüldü. Biyokimyasal tetkikte üre: 56.5 mL/dL, kreatinin: 1.1 mg/dL, aspartat aminotransferaz: 101 U/L, alanin aminotransferaz: 14 U/L, Na: 140 mmol/L, K: 5.8 mmol/L, laktat dehidrogenaz (LDH): 2134 U/L, total bilirubin: 6.7 mg/dL, indirekt bilirubin: 5.7 mg/dL, diğer parametreler ise normaldi. Kan gazı incelemesinde pH: 7.38 mmol/L, PO₂: 70.3 mmHg, PaCO₂: 40 mmHg, HCO₃: 20 mEq/L, MetHb: %48 idi. Anne-bebek kan grupları arasında uyumsuzluk yoktu. Hb elektroforezi, PA akciğer grafisi ve ekokardiyografi normal olarak değerlendirildi.

MetHb ve hemolitik anemi düşünülen hastaya 6 L/dakika oksijen verilerek monitorize edildi. Hastada G6PD enzim eksikliği [1.74 U/g Hb (5.5-22.5 U/g Hb)] tespit edildiği için 300 mg/kg intravenöz (IV) askorbik asit verildi. Siyanozu azalan hastanın oksijen saturasyonu %90'a yükseldi. Askorbik asit uygulanmasından bir saat sonra MetHb düzeyi %10; altı saat sonra %1 düzeyine indi. Fakat hastanın hemoliz bulguları arttı (Hb: 6 gr/dL, LDH: 6837 U/L, total bilirubin: 8.3 mg/dL, indirekt bilirubin 7.6 mg/dL) ve böbrek yetmezliği (üre: 156 mg/dL, kreatinin: 3.0 mg/dL) gelişti. Dört kez 10 mL/kg eritrosit süspansiyonu verilen ve böbrek yetmezliği sıvı tedavisi ile düzeltilen hasta yedinci gün sonunda şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Alınan kan örneğinin koyu renkli olması veya kurutma kağıdına damlatılan kanın koyu kahverengi renk alması ve ağır siyanoza rağmen PaO₂'nin normal olması ile tanılabilen MetHb'nin görülme sıklığı bilinmemektedir. Normal şartlarda MetHb redüktaz enzimi oluşan MetHb'i indirgeyerek düzeyini %1'in altında tutar.^{1,6} MetHb düzeyi %10'u aşınca periferik siyanoz görülmeye başlar. Kan düzeyi %30 ve üzeri değerlerde doku hipoksisi başlar ve yaygın siyanoz görülür. MetHb düzeyi %70'e ulaşınca koma tablosu, kardiyak aritmi, dolaşım bozukluğu ve ölüm gelişir.² Toksik ajanlar enzim aktivite eşliğini aştığında klinik bulgular ortaya çıkar. Eritrositlerde fizyolojik şartlarda inaktif olan NADPH'ı kofaktör olarak kullanan başka bir MetHb sistemi mevcuttur. Toksik maddelerin oluş-

turduğu kimyasal redoks bileşikleriyle aktifleşerek NADPH'den aldığı elektronlarla MetHb'i indirger, NADPH oluşumu için heksoz monofosfat şantı normal çalışmalıdır. Heksoz monofosfat yolunun en önemli enzimi G6PD'dir. Tedavide ilk tercih olarak önerilen metilen mavisi (oral 3-5 mg/kg, IV 1-2 mg/kg) heksoz monofosfat yolunu kullanarak MetHb'yi düzeltmektedir. G6PD eksikliği olan hastalarda metilen mavisi verilmesi, MetHb düzeyini arttırıp ağır hemolize neden olduğundan önerilmemektedir.^{1,2,6}

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tedavide nitrik oksit kullanımı, ağır metabolik asidoz, gram-negatif sepsis, dehidratasyon, ishal (mide asiditesi az olduğundan nitratı nitrite dönüştüren bakterilerin bağırsaklarda çoğalması) MetHb'e neden olan toksik ajanlar olarak bildirilmektedir.⁹⁻¹¹ Son yıllarda, yenidoğanlarda lokal anesteziğin güvenle kullanılabilmesi bildirilmesine rağmen, lokal anestezi (prilokain) kullanımına bağlı MetHb olguları artmaktadır.^{7,8,12-15} İlaçlara ve toksik ajanlara bağlı gelişen MetHb'de hemolitik anemi de gelişebilir. Prilokain plasentadan bebeğe en fazla geçen lokal anestezi olarak bildirilmektedir.¹⁶ Hastamızda prilokainin plaseenta yoluyla veya epizyotomi yerinden bebeğin cildine bulaşarak MetHb'ye neden olduğunu düşünüyoruz.

Toksik MetHb'de, MetHb düzeyi %20'den düşükse genelde neden olan ajanın kesilmesiyle düzelme görülür, yenidoğan ve süt çocuklarında MetHb redüktaz enzim aktivitesi düşük olduğun-

dan tedavi gerekebilir. MetHb düzeyi %30'dan yüksekse tedavi verilmesi önerilmektedir. MetHb düzeyi %70'lere ulaştığında hiperbarik oksijen tedavisi ve/veya kan değişimi tedaviye eklenir. G6PD enzim eksikliği olan olgularda metilen mavisi hemolizi ve MetHb düzeyini arttırdığı için olgumuza askorbik asit (300 mg/kg) verilmiştir. Askorbik asit MetHb'i non-enzimatik yollarla indirger. MetHb IV yüksek doz askorbik asit tedavisi MetHb düzeyi %40'tan yüksek ve metilen mavisinin kullanılmadığı olgularda önerilmektedir.^{7,8} Askorbik asit daha çok doğumsal MetHb'de oral olarak önerilmektedir. Literatürde prematüre bir bebekte ve G6PD enzim eksikliği olan üç olguda yüksek doz askorbik asit verilmesi ile hemoliz geliştiği bildirilmiştir.^{17,18}

Bizim hastamız dışında epizyotomide yapılan lokal anesteziye bağlı yenidoğan bebekte MetHb olgusu bildirilmemiştir. Tedaviden bir saat sonra siyanozu ve oksijen saturasyonu düzelen, MetHb düzeyi %1'e inen olgunun hemoliz bulguları artmış ve idrar miktarı azalıp rengi koyulaşmıştır. Böbrek yetmezliğine giren hasta eritrosit süspansiyonu ve uygun sıvı tedavisi ile düzeltilmiştir. G6PD enzim eksikliği olan yenidoğanlarda, MetHb için yüksek doz askorbik asit kullanılabilmesi bildirilmesine rağmen prematüre bebeklerde bu tedavinin hemolize yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu olgularda diğer tedavi seçeneklerinin (N-asetil sistein, riboflavin vs.) etkinlikleri tartışılrsa da, tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- DeBaun MR, Vichinsky E. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: W.B Saunders Company; 2007. p. 2032-3.
- Mansouri A. Methemoglobinemia. Am J Med Sci 1985;289(5):200-9.
- Jaffe ER, Hultquist DE. Cytochrome b5 reductase deficiency and enzymopenic hereditary methemoglobinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p2267-80.
- Benini D, Vino L, Fanos V. [Acquired methemoglobinemia: a case report] Pediatr Med Chir 1998;20(6):411-3.
- Dötsch J, Demirakça S, Kratz M, Repp R, Knerr I, Rascher W. Comparison of methylene blue, riboflavin, and N-acetylcysteine for the reduction of nitric oxide-induced methemoglobinemia. Crit Care Med 2000;28(4):958-61.
- Liao YP, Hung DZ, Yang DY. Hemolytic anemia after methylene blue therapy for aniline-induced methemoglobinemia. Vet Hum Toxicol 2002;44(1):19-21.
- 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.
- Aydoğan M, Gedikbaşı-Toprak D, Türker G, Zengin E, Arsoy ES, Gökalp AS. [Intravenous ascorbic acid treatment in prilocaine-induced methemoglobinemia: report of two cases]. Çocuk Sag ve Hast Derg 2005;48(1):65-8.
- Ohashi K, Yukioka H, Hayashi M, Asada A. Elevated methemoglobin in patients with sepsis. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42(6): 713-6.
- Pollack ES, Pollack CV Jr. Incidence of subclinical methemoglobinemia in infants with diarrhea. Ann Emerg Med 1994;24(4):652-6.
- Catalán Muñoz M, Carrasco Sánchez P, Gentles MG, García Botía J, Gómez Calzado A, Bonilla Abascal G, et al. [Methemoglobinemia, acidemia and diarrhea induced by hypersensitivity to cow's milk proteins]. An Esp Pediatr 1996;44(3):295-6.
- Lillieborg S, Otterbom I, Ahlen K. Topical anesthesia in neonates, infants and children. Br J Anaesth 2004;92(3):450-1.

13. Gourrier E, Karoubi P, el Hanache A, Merbouche S, Mouchnino G, Dhabhi S, et al. [Use of EMLA cream in premature and full-term newborn infants. Study of efficacy and tolerance]. *Arch Pediatr* 1995;2(11):1041-6.
14. Taddio A, Pollock N, Gilbert-MacLeod C, Ohlsson K, Koren G. Combined analgesia and local anesthesia to minimize pain during cir-cumcision. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(6):620-3.
15. Puthoff TD, Visconti JA, Tschampel MM. Use of Emla prior to circumcision. *Ann Pharmacother* 1996;30(11):1327-30.
16. Spoerel WE, Adamson DH, Eberhard RS. The significance of methaemoglobinaemia induced by prilocaine (Citanest). *Can Anaesth Soc J*1967;14(1):1-10.
17. Ballin A, Brown EJ, Koren G, Zipursky A. Vitamin C-induced erythrocyte damage in premature infants. *J Pediatr* 1988;113(1 Pt 1):114-20.
18. Rees DC, Kelsey H, Richards JD. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ* 1993;306(6881):841-2.