



Sünnet Sırasında Uygulanan Prilokain Anestezisi ile İlişkili Methemoglobinemi

Methemoglobinemia Associated with Prilocaine Use in Circumcision

Murat Çağlar Erol¹, Nuri Alaçakır², Oğuz Dursun²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Öz

Çeşitli eksojen ve endojen nedenlere bağlı olarak hemoglobinin yapısında bulunan +2 değerlikli demirin +3 değerlikli hale gelmesi ile methemoglobinemi (MetHb) meydana gelir. MetHb oksijen dissosiyasyon eğrisinde sola kaymaya neden olur ve dokulara oksijen bırakılamaz. Çocuk yoğun bakım ünitesine lokal anestezik ile yapılan sünnet sonrası gelişen hipoksemi nedeni ile sevk edilen ve methemoglobinemi tanısı alan iki olgu sunulmuştur. Her iki hastada da intravenöz metilen mavisi tedavisi sonrası sekelsiz klinik düzelme gözlenmiştir. Prilokain yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda edinsel MetHb'nin görece sık sebeplerinden biridir. Günümüzde yaygın olarak ulaşılabilen non-invazif yöntemlerle hastanın methemoglobin düzeyinin belli bir süre izlenmesi bu tür olası ciddi sorunları önleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Methemoglobinemi, lokal anestezik, prilokain, sünnet

Abstract

Methemoglobinemia (MetHb) occurs when the ferric iron with the valence of +2 contained in hemoglobin becomes +3 ferric iron due to various exogenous and endogenous reasons. MetHb shifts the oxygen dissociation curve to the left, and consequently, oxygen cannot be released into the tissues. In this paper, we present two patients who were referred to the pediatric intensive care unit due to hypoxemia after their circumcisions with local anesthesia, and who were eventually diagnosed with methemoglobinemia. There was clinical recovery without sequelae following intravenous methylene blue treatment in both patients. Prilocaine is one of the relatively frequent causes of acquired MetHb in infants and young children. Monitoring methemoglobin levels of the patients for a certain period of time using the non-invasive methods widely accessible today may prevent severe problems of this kind.

Keywords: Methemoglobinemia, local anesthesia, prilocaine, circumcision

Giriş

Hemoglobin (Hb) içerisinde normalde ferro (Fe⁺²) formunda bulunan demirin, oksidatif strese bağlı olarak oksitlenmesi sonucu, üç değerli ferri (Fe⁺³) formuna dönüşmesi ile methemoglobinemi (MetHb) oluşur. Bu yeni yapı dokulara oksijen transportunun bozulmasına neden olur. Sağlıklı bireylerde MetHb'nin total Hb oranı %2-3'ü geçmez. Anemisi olmayan bireylerde %20-30'a kadar yükselmeler ciddi sorunlara neden olmayabilir. Buna karşın MetHb düzeyinin akut olarak %70'in üzerine çıkması organ yetmezliklerine neden olabilir ve fatal seyredebilir.^{1,2} MetHb kalıtsal veya edinsel nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Lokal anesteziklerin edinsel MetHb'ye neden olabileceği bilinmektedir.³ Prilokain lokal anestezik olarak tedavi dozunda kullanıldığında

MetHb nadir görülmekle birlikte literatürde bildirilen olgular mevcuttur.⁴⁻⁶ Prilokainin yıkım ürünü olan O-toluidine Hb'i okside eder ve MetHb'ye neden olabilir.² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen iki methemoglobinemi olgusu takip ve tedavinin tartışılması amacı ile sunulmuştur.

Olgu

Olgu 1

Bir buçuk aylık erkek hasta dış merkezde sünnet operasyonu için ameliyathaneye alınmış. Tıbbi hikayesinde bir özellik olmadığı, ameliyat öncesi fizik muayenesinin doğal olduğu öğrenildi. Ebeveyninden onam alındıktan sonra lokal prilokain (Citanest®) ile dorsal penil blok ve takiben sünnet operasyonu

uygulanmış. Operasyon sonrası ilk bir saatte sorunu olmayan hastanın 2. saatten itibaren perioral siyanozu gelişmiş. Olgu, yoğun bakım gereksinimi olması üzerine hastanemiz çocuk yoğun bakım ünitesine sevk edildi. Hastada santral siyanoz dışında bulgu yoktu. Hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Hastanın sünnet pansumanı çocuk cerrahisi tarafından değerlendirilip, yenilendi. Akciğer grafisi normal, elektrokardiyografisi (EKG) sinüzal taşikardi ile uyumlu idi. Oksijen satürasyonu %93 olan ve nakil esnasında 2 L/dk'dan maske ile O₂ desteği verilen olguya, O₂ desteğine devam edildi. Arteriyel kan gazında; pH: 7,27, pCO₂: 20,2 mmHg, pO₂: 117 mmHg, HCO₃: 9,1 mEq/L, laktat: 8,5 mmol/L ve methemoglobin: %50,9 idi. Hastaya methemoglobinemi tanısı konuldu. Hastadan gönderilen örnekte glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği saptanmadı. Ameliyat sonrası 6. saatte yoğun bakım ünitesine alınarak metilen mavisi (1 mg/kg intravenöz, infüzyon) tedavisi verildi. Ameliyat sonrası 8. saatte arteriyel kan gazında; pH: 7,26, pCO₂: 17,6 mmHg, pO₂: 177,5 mmHg, HCO₃: 7,8 mEq/L, laktat: 8,43 mmol/L ve methemoglobin: %2,6 idi. Bu süre içinde ek sorun olmaksızın takip edildi. Siyanozu hızla gerileyen ve ek metilen mavisi infüzyonu gerekmeyen hasta, yoğun bakım ünitesinden problemsiz bir şekilde çocuk cerrahisi kliniğine devredildi.

Olgu 2

Üç aylık erkek dış merkezde lokal prilokain ile dorsal penil blok ve ardından sünnet operasyonu uygulanmış. İlk 24 saatlik klinik takibi sonrası sorunsuz taburcu edilmiş. Hastanın taburcu olmasını takip eden birinci saatinde perioral ve el parmaklarında siyanoz gelişmiş. Sünnet işleminin yapıldığı merkeze başvuran hasta MetHb ön tanısıyla yoğun bakım desteği ve tedavisi verilmek üzere hastanemiz çocuk yoğun bakım ünitesine sevk edildi. İlk muayenede siyanoz dışında bulgu yoktu. İlk olguda olduğu gibi rutin tetkikleri (hemogram, biyokimyasal testler ve akciğer grafisi) normaldi. EKG'si sinüzal taşikardi ile uyumlu idi. Oksijen satürasyonu %94 olan ve nakil esnasında 2 L/dakikadan maske ile O₂ desteği verilen hastaya, O₂ desteği devam edildi. Arteriyel kan gazında; pH: 7,43 pCO₂: 27,4 mmHg, pO₂: 352 mmHg, HCO₃: 18,0 mEq/L, laktat: 3,95 mmol/L ve methemoglobin: %27,5 idi. MetHb tanısı konulan hastadan gönderilen örnekte G6PD eksikliği saptanmadı. 7 kg olan hastaya 1 mg/kg/doz olacak şekilde intravenöz metilen mavisi tedavisi verildi. Tedavi sonrası 2. saatte siyanozu gerileyen hastanın methemoglobin düzeyi %2,3, 12. saatte %0,9 idi. Hasta 12 saat sorunsuz takibi sonrası çocuk cerrahisi kliniğine devredildi.

Tartışma

Prilokain lokal anestezi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Metabolize olması ile ortaya çıkan O-toluidin MetHb'ye

sebebi olabilir. Uygulamada prilokainin parenteral formu ve lidokain ile kombine edilmiş kremi kullanılmaktadır.^{4,5} Terapötik dozlardaki (1-2 mg/kg) prilokain dahi siyanoza yol açmayacak düzeylerde methemoglobin oluşumuna neden olmaktadır. Doz arttıkça risk de artmaktadır.⁴⁻⁶ Literatürde terapötik dozda kullanım sonrası, özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde, methemoglobinemi gelişmiş olgular mevcuttur.^{4,6,7} Methemoglobin redüktaz aktivitesinin düşük olması ve fetal Hb'nin daha kolay oksitlenmesi nedeni ile postnatal ilk üç ayda toksik maddelere bağlı methemoglobinemi riski daha yüksektir.^{5,6,8} Sunulan iki hastanın da yaşı 4 ayın altındadır. Operasyon dış merkezlerde yapıldığı için kullanılan lokal anestezi dozları saptanamamıştır. Kan gazında bakılan methemoglobin düzeyleri yüksek bulunarak tanı konulmuştur. Awasthy ve ark.⁹ kalbin yapısal olarak normal olduğu siyanotik hastalarda methemoglobinemi tanısında kan gazının önemine vurgu yapmışlardır. Alternatif olarak tanıda oksijen satürasyon açığı yol göstericidir. Sunulan iki olguda da kan gazında methemoglobin düzeyi ölçülerek tanı konulduğu için oksijen açığı hesaplanmamıştır. Pulse ko-oksimetri (oksijen satürasyonu %74 ile %100 ve methemoglobin düzeyi %0-%14 aralığında olduğunda kabul edilebilir düzeyde güvenilir) ve aynı zamanda methemoglobini saptayabilen daha yeni teknolojiye sahip nabız oksimetrelerin tanıda kullanılabilir en uygun non-invazif yöntemler olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Özellikle erken süt çocukluğu dönemindeki yüksek risk göz önünde bulundurulduğunda, lokal anestezi ajanları ile yapılan sünnet sonrası non-invazif yöntemlerle hastanın methemoglobin düzeyinin belli bir süre izlenmesi olası ciddi sorunları önleyebilir.

Eritrosit içerisinde bulunan nikotinamid adenin dinükleotit (NADH)-methemoglobin redüktaz (sitokrom b5 redüktaz) düşük miktarda oluşan methemoglobini hızla elimine eder. Eritrositlerde farklı bir methemoglobin redüktaz sistemi daha bulunur ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfatı (NADPH) kofaktör olarak kullanılır. Normal koşullarda bu enzim inaktif durumdadır, ancak ortamda belirli redoks bileşiklerinin varlığında aktif hale geçer. NADPH'den aldığı elektronu methemoglobine aktararak indirgenmesini sağlar. Metilen mavisi bu etkisi nedeniyle MetHb tedavisinde kullanılır. NADPH oluşumu için pentoz fosfat yolunda görevli bir enzim olan G6PD düzeyinin normal olması gerekir.^{1,3} Her iki hastada da G6PD eksikliği dışlanmıştır.

Kimyasal maddelere bağlı MetHb'de, öncelikle tedavi sonlandırılmalı veya maruziyet engellenmelidir. Aynı zamanda maddenin vücuttan uzaklaştırılmasına çalışılmalıdır. Methemoglobin düzeyinin %20 'nin altında olduğu durumlarda ilacın kesilmesi tek başına tedavi için yeterli olabilir. Erken çocukluk döneminde, bu düzeylerde dahi tedavi gerekebilir.^{8,11} Methemoglobin düzeyinin %40'ın üzerinde olduğu durumlarda metilen mavisinin %1'lik çözeltisi intravenöz olarak 1-2 mg/kg dozunda uygulanabilir. Tedaviyi

takip eden ilk 1 saat içerisinde siyanozun gerilememesi halinde aynı doz tekrarlanabilir. Hastada G6PD eksikliği varsa metilen mavisini MetHb'yi artırır.¹ Metilen mavisine yanıt vermeyen MetHb olguları dışında G6PD enzim düzeyinin rutin olarak bakılmasına gerek yoktur. NADH'a bağımlı sitokrom b5 MetHb redüktaz enzim düzeyi de uygulanacak tedaviyi değiştirmeyeceğinden rutin olarak bakılmamaktadır.³ Methemoglobin düzeyi %70'in üzerinde ise hiperbarik oksijen tedavisi ve kan değişimi yapılabilir.^{1,3} Her iki hasta da intravenöz metilen mavisine iyi yanıt alındığı için bu tedavilere ihtiyaç duyulmamıştır.

Bilinen veya şüphelenilen ciddi G6PD enzim eksikliğinin eşlik ettiği MetHb durumlarında tedavide metilen mavisinin kullanılması kontrendikedir. Böyle bir durumda askorbik asit kullanılabilir. Askorbik asit etkisini methemoglobini enzimatik olmayan yoldan indirgeyerek gösterir. Askorbik asit kullanımı ile ilgili bilgiler daha çok kalıtsal MetHb'nin uzun süreli, oral tedavisi ile ilgilidir.^{6,7,11} Bu nedenle sunulan hastaların tedavisinde tercih edilmemiştir.

Sonuç

Prilokain yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda edinsel methemoglobineminin görece sık sebeplerinden biridir. Non-invazif yöntemlerle hastanın methemoglobin düzeyinin belirli bir süre izlenmesi bu hastalarda olası ciddi sorunları önleyebilir. Prilokain kullanımı sonrası siyanoz gelişen hastalarda nedenler arasında MetHb akla gelmelidir. Tedavide intravenöz metilen mavisini G6PD eksikliği olmayan hastalarda ilk seçenektir.

Etik

*Hasta Onayı: Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.
Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.*

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Murat Çağlar Erol, Nuri Alaçakır, Oğuz Dursun, Konsept: Murat Çağlar Erol, Nuri Alaçakır,

Oğuz Dursun, Dizayn: Murat Çağlar Erol, Nuri Alaçakır, Oğuz Dursun, Veri Toplama veya İşleme: Murat Çağlar Erol, Nuri Alaçakır, Oğuz Dursun, Analiz veya Yorumlama: Nuri Alaçakır, Oğuz Dursun, Literatür Arama: Murat Çağlar Erol, Nuri Alaçakır, Oğuz Dursun, Yazan: Murat Çağlar Erol, Nuri Alaçakır, Oğuz Dursun.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. DeBaun MR, Vichinsky E. Hemoglobinopathies. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2007:1629-30.
2. Erkuran MK, Duran A, Kurt BB, Ocak T. Methemoglobinemia after local anesthesia with prilocaine: A case report. Am J Em Med 2015;33:602.
3. Güzel A. Methemoglobinemi'ye yol açan zehirlenmeler ve tedavisi. İçinde: Çıtak A, Yılmaz HL (eds). Pediatrik zehirlenmeler. 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık; 2011:315-25.
4. Shamriz O, Cohen-Glickman I, Reif S, Shteyer E. Methemoglobinemia induced by lidocaine-prilocaine cream. Isr Med Assoc J. 2014;16:250-4.
5. Ozdogan H, Osman S, Aydin GB, Dinc A, Ozgun G. Methemoglobinemia presenting in a circumcised baby following application of prilocaine: A case report. J Med Case Rep. 2010;4:49.
6. 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.
7. Topal H, Topal Y. Toxic methemoglobinemia treated with ascorbic acid: Case report. Iran Red Crescent Med J. 2013;15:12718.
8. Tabel Y, Sandikkaya A, Güngör S, Özgen Ü. Sünnet öncesi uygulanan lokal prilokaine bağlı methemoglobinemi olgusu. Dicle Tıp Dergisi. 2009;36:53-5.
9. Awasthy N, Khan N, Radhakrishnan S. Methemoglobinemia: Arterial blood gas as a diagnostic tool. Indian Heart J. 2014;66:394-5.
10. Tin SS, Wiwanitkit V. Methemoglobinemia and arterial blood gas. Indian Heart J. 2015;67:63.
11. Aydoğan M, Toprak DG, Türker G, Zengin E, Arısoy ES, ve ark. Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2005;48:65-8.