

Kalıtsal Methemoglobinemide Preoperatif Anestezi Değerlendirilmesinin Rolü

The Role of Preoperative Evaluation for Congenital Methemoglobinemia

Alparslan Kuş, Derya Berk, Tülay Hoşten, Yavuz Gürkan, Mine Solak, Kamil Tokar
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Preoperatif değerlendirme, invazif veya non-invazif girişimler için uygulanacak anestezi/analjezi öncesinde, anestezi uzmanının sorumluluğunda olan klinik bir incelemedir. Anestezi uygulamaları esnasında yeterli oksijen tedavisine rağmen santral siyanoz ve düşük oksijen saturasyonu tespit edilen hastalarda kalp, akciğer veya periferik dolaşım bozukluğu gibi hastalıkların yanı sıra methemoglobinemi de akla getirilmelidir. Methemoglobinemi kanda artmış methemoglobin seviyesi ile seyreden, dokulara yeterli oksijen taşınmaması sonucu siyanoz ve hipoksi gibi klinik bulgular ile karakterize ciddi klinik bir durumdur. Preoperatif anestezi muayenesi sırasında kalıtsal methemoglobinemisi fark edilmeyen ve cerrahi öncesi lokal anestetik uygulaması ile gelişen methemoglobinemiye bağlı ortaya çıkan klinik tabloyu ve bu olguda uyguladığımız anestezi yönetimini sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Methemoglobinemi, kalıtsal, anestezi, preoperatif bakım

Preoperative care includes a clinical examination before invasive or non-invasive interventions for anaesthesia/analgesia and is the responsibility of the anaesthesiologists. Methemoglobinemia should be considered, as well as cardiac, pulmonary, and peripheral circulatory disorders in patients with central cyanosis and low oxygen saturation despite treatment with sufficient oxygen during anaesthesia. Methemoglobinemia is a serious clinical condition, associated with increased blood methemoglobin levels characterized by clinical signs, such as cyanosis and hypoxia due to lack of oxygen-carrying capacity. Here, we present our anaesthesia management in a patient with unnoticed congenital methemoglobinemia during preoperative evaluation, in whom clinical signs of methemoglobinemia developed after local anaesthesia administration before the surgery.

Key Words: Methemoglobinemia, congenital, anaesthesia, preoperative care

Giriş

Preoperatif değerlendirme, invazif veya non-invazif girişim için uygulanacak anestezi/analjezi öncesinde, anestezi uzmanının sorumluluğunda olan klinik bir incelemedir (1). Güvenli bir anestezi yönetimi ancak preoperatif değerlendirmenin dikkatli ve ayrıntılı yapılması ile mümkün olabilmektedir (2).

Anestezi uygulamaları esnasında yeterli oksijen tedavisine rağmen santral siyanoz ve düşük oksijen saturasyonu tespit edilen hastaların tanısında methemoglobinemi de akla getirilmelidir. Methemoglobinemi kanda artmış methemoglobin seviyesi ile seyreden, dokulara yeterli oksijen taşınmaması sonucu siyanoz ve hipoksi gibi klinik bulgular ile karakterize ciddi klinik bir durumdur (3). Methemoglobin, hemoglobin molekülündeki demirin ferröz formdan (Fe^{+2}), ferrik forma (Fe^{+3}) oksidasyonu sonucu oluşur (4-6). Oksijen taşıma yeteneği olmayan methemoglobinin artması da oksihemoglobin eğrisini sola kaydırarak, doku oksijenlenmesinin bozulmasına neden olur. Methemoglobinemi kalıtsal veya daha sıklıkla edinsel olabilir. Kalıtsal formu Tip 1 ve Tip 2 olarak ikiye ayrılır. Tip 1 eritrosit formu; endemik olan homozigot ve heterozigot olarak 2 alt gruba ayrılırken, yaşamı tehdit etmeyen klinik bulgulara sahiptir. Tip 2 genelleşmiş formu ise ağır mental retardasyon, gelişme geriliği olan ve tedaviye yanıt vermeyen, ölümcül seyreden formdur (4, 7-9). Bazı kimyasallar, ilaçlar ve anestetik maddeler edinsel methemoglobinemiye tetiklerken, asemptomatik biçimde yaşamını devam ettiren kalıtsal methemoglobinemili hastalarda da hipoksi, siyanoz gibi klinik bulguları şiddetlendirebilir.

Preoperatif anestezi muayenesinde kalıtsal methemoglobinemisi fark edilmeyen olgumuzdaki cerrahi öncesi lokal anestezi uygulaması ile gelişen klinik tabloyu ve uyguladığımız anestezi yönetimini sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Septorinoplasti ameliyatı için anestezi polikliniğinde preoperatif anestezi muayenesi yapılan, anamnezinde geçirilmiş anestezi uygulaması bulunmayan 25 yaşında, 85 kg, erkek hastanın fiziksel durumu ASA I olarak değerlendirildi. Fizik muayenesinde hastanın parmak uçlarındaki ve dil ile dudak çevresindeki belirgin olmayan siyanozun varlığı normal olarak belirlendi.

Bilgilendirilmiş hasta onamı alındıktan sonra, derlenme ünitesinde İV 0,03 mg kg⁻¹ midazolam ile sedasyon sağlandıktan sonra ameliyathaneye alınan hastaya standart monitörizasyon (EKG, NIBP, SpO₂) uygulandı. Monitörizasyon esnasında %100 O₂, 10 L dk⁻¹ akım ile 4 dakika preoksijenizasyon uygulanmaya başlanan hastanın kalp atım hızı: 80 atım dakika⁻¹, kan basıncı: 110/50 mmHg ve SpO₂ %96 olarak tespit edildi. Fentanil (1 µg kg⁻¹) ve tiyopental (5 mg kg⁻¹) İV uygulaması ile anestezi induksiyonu yapıldı. Maske ventilasyonunda herhangi bir sıkıntısı olmayan hastaya nöromüsküler blok sağlanması amacıyla rokuronyum bromür (0,6 mg kg⁻¹) İV yapıldıktan sonra 8,0 numara endotrakeal tüp (Kendall Curity, Tracheal Tube, Tyco Healthcare Group, Thailand) ile entübe edildi. Anestezi idamesi %2-3 sevofluran ve %40 O₂ + %60 N₂O ile sağlandı. Girişim uygulanacak burun bölgesine 0,25 µg adrenalin eklenmiş, 10 mL %0,5 bupivakain (Marcaine %0,5, Astra Zeneca PLC İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul) enjekte edildi. Lokal anestetik enjeksiyonu takiben hastanın parmaklarında ve dudığında siyanoz belirginleşerek SpO₂ %80'e kadar gerilemesi üzerine cerrahi işleme başlanmadı. Öncelikle SpO₂ düşüşüne neden olabilecek teknik problemler kontrol edildikten sonra oskültasyon ile endotrakeal tüpün yeri ve her iki akciğerin eşit havalandığı doğrulandı. Saf oksijen ile ventile edilen ancak SpO₂ değeri (SpO₂: %82) yükselmeyen hastanın alınan arter kan gazı analizinde PaO₂: 299 mmHg, PCO₂: 30,7 mmHg, pH: 7,43 ve kliniğimizde rutin olarak kan gazına ek olarak yapılan co-oksometre incelemesinde (Radiometer Copenhagen ABL 700 Series, Blood Gas Analyzer) belirtilen methemoglobin konsantrasyonu %24,3 olarak saptandı. Hastanın kanı alınıp bir süre bekletildiğinde kanın renginin çikolata kahvesi rengine dönüştüğü de tespit edildi. Methemoglobinemi tanısı klinik ve laboratuvar bulgularla desteklenen hastadan kan örneği alındıktan sonra metilen mavisi (Methylene Blue Injection U.S.P, Vulcan Laboratories PVT. Ltd, India) (İV, 1 mg kg⁻¹) ve askorbik asit (İV, 300 mg gün⁻¹) uygulandı. Metilen mavisi uygulamasının ardından hızla SpO₂ değerleri yükselen hastanın yaklaşık yarım saat sonra SpO₂ değeri %94-95 düzeylerine ulaştı. Tekrarlanan arter kan gazı incelemesinde pH: 7,45, PaO₂: 556 mmHg, PCO₂: 29,1 mmHg ve methemoglobin konsantrasyonu %5,5 olarak tespit edildi. Septorinoplasti ameliyatına izin verilen hastanın yaklaşık 3 saat süren girişimin sonunda methemoglobin değeri %1,1 olarak saptandı. Hasta ameliyathanede ekstübe edilerek takip amacıyla yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın ailesine bilgi verilirken hastanın erkek kardeşinde kalıtsal methemoglobinemi tanısı olduğu ve evinde sürekli metilen

Tablo 1. Methemoglobinemiye yol açan ve anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılan ilaçlar (10)

• Lokal anestetik ajanlar
Lidokain
Prilokain
Prokain
Benzokain
Bupivakain
• Metoklopramid
• Sodyum nitroprussid
• Nitratlar/Nitritler
Nitroglicerol
Gümüş nitrat

mavisi bulundurduğu, fakat hastamızın methemoglobinemi yönünden araştırılmadığı, anestezi doktoruna bilgi vermediği anlaşıldı. Yoğun bakım ünitemizde 24 saat takibinin sonunda hastanın SpO₂ değeri %94 olup, arter kan gazı incelemesinde PaO₂: 158,3 mmHg, PCO₂: 44,9 mmHg, pH: 7,34 ve methemoglobin düzeyi de %2,4 olarak saptandı. Enzim defekt tayini için genetik tarama merkezine gitmesi önerilen hasta plastik cerrahisi servisine devredildi.

Tartışma

Kalıtsal methemoglobinemili hastalar, asemptomatik olabilecekleri gibi santral siyanoz varlığından letarji, komaya kadar değişen klinik tabloya sahip olabilirler. Bu hastalarda sulfonamid, nitrit-nitrat, fenitoin, kinin anilin-benzen türevi ilaçların kullanılması methemoglobinemiye yol açabilir. Anestezi pratiğinde kullanılan bazı anestetik ajanlar da asemptomatik kalıtsal methemoglobinemili hastanın semptomatik olmasına yol açabilmektedirler (Tablo 1) (10). Daha önce herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayan olgumuzda gelişen methemoglobinemiye kullanılan 10 mL %0,5'lik bupivakainin neden olduğunu düşünüyoruz. Literatürde methemoglobinemiye yol açabilen tanımlanmış belirli bir bupivakain dozu olmamakla birlikte değişik konsantrasyonlarda bupivakain ile geliştiği gösterilen methemoglobinemi olguları mevcuttur (11, 12).

Olgumuzda lokal anestetik olarak kullanılan bupivakainin cerrahi bölgeye enjeksiyonu sonrası methemoglobin düzeyinde artış, oksijen tedavisi ile yükselmeyen SpO₂ düşüklüğü ve belirgin siyanoz ortaya çıktı. Böyle bir hasta ile karşılaşıldığında standart monitörizasyona (EKG, kan basıncı ve SpO₂) ek olarak mümkünse methemoglobini ölçebilen ve O₂ ile satüre Hb'ni direkt olarak ölçebilen bir cihaz ile kan gazı incelemesi yapılmalıdır. Çünkü methemoglobinemili hastalarda SpO₂ kandaki gerçek parsiyel oksijen basıncı değerini yansıtmamaktadır. Methemoglobinemi söz konusu ise kızıl ve kızıl ötesi ışınlar aynı katsayıda 1/1 oranında absorpsiyondan dolayı nabız oksimetresinde yaklaşık %85 O₂ saturasyon elde edilmektedir. Oysa gerçek Hb saturasyonu daha yüksek değerdedir. Yüksek methemoglobin seviyelerinde arter O₂ sa-

türasyonu %85'in üzeri olduğunda SpO₂ yanlış olarak düşük okunur, arter O₂ satürasyonu %85'in altında olduğunda ise SpO₂ yanlış yüksek okunur (13). Aynı zamanda satürasyon ve parsiyel basınçta meydana gelen düşüşler aynı paralelde olmaz. Özellikle düşük satürasyon durumunda hatalı okuma oranı artmaktadır. Örneğin satürasyon %90 olduğunda PaO₂ 65 mmHg'dan daha düşüktür (14). Arter kan gazı incelemesinde ise eğer kullanılan arter kan gazı cihazının methemoglobin seviyesini gösterme özelliği var ise methemoglobinemi tanısını koymada anesteziste büyük kolaylık sağlayacaktır. Bunun yanında methemoglobinemi vakalarında arter kan gazında PaO₂ normal olmasına rağmen hastada siyanozun olması ve bu siyanozun oksijen tedavisiyle düzelmemesi önemli bir bulgudur. Bazı vakalarda da hastanın O₂ satürasyonu düşebilir ve hastanın PaO₂ değeriyle arasında bir uyumsuzluk oluşabilir (15). Methemoglobinemide bir diğer tanı koyma aracı da co-oksimetredir. Co-oksimetre basitleştirilmiş bir spektrofotometredir ve ışık absorpsiyonunu 4 farklı dalga boyundan ölçerek, oksihemoglobini, deoksihemoglobinden, methemoglobinden ve karboksihemoglobinden ayırt eder (16, 17). Laboratuvar olarak methemoglobin seviyesinin tespitinin yanı sıra, yatak başında hızla yapılabilen ve methemoglobinemi tanısında bize yardımcı olan yöntemler de mevcuttur (11). Hastadan alınan kan örneğinin beklemekle çikolata-kahve rengine dönmesi veya kanın beyaz filtre kağıdına damlatıldığında atmosferik oksijen teması ile methemoglobin düzeyi yüksek kanda herhangi bir renk değişikliğe yol açmadığı bilinmektedir (18). Halbuki şüpheli hasta kanı beyaz filtre kağıdına damlatıldığında parlak kırmızı-mor rengine dönüşmesi oksijenlenmemiş kanı düşündürürken, methemoglobinemi dışlamaktadır (18).

Kalıtısal methemoglobinemili birçok insan, hastalığının farkına varmadan göreceli olarak yüksek methemoglobinemi değerleri ile birlikte asemptomatik olabilmektedirler. Normal sağlıklı insanlarda methemoglobin düzeyi total hemoglobinin %1-2'si kadardır. Bu seviye %10'a geldiğinde periferik siyanoz, %35'i geçtiğinde yorgunluk, taşikardi, takipne, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, %55 değerlerinde aritmi, asidoz, letarji, senkop görülürken %70'in üzeri ölümcül olabilmektedir (19-21). Preoperatif değerlendirilmesinde parmak uçları ve dil-dudak çevresindeki hafif siyanozu önemsenmeyen olgumuzdaki kan methemoglobin seviyesi lokal anestetik uygulaması sonrasında %24,3'e yükselirken, hastanın genel anestezisi altında olmasından ötürü yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma veya senkop gibi semptomlar belirlenemedi. Sadece taşikardi, siyanoz ve hipoksi gibi klinik bulgular gözlemlendi.

Methemoglobinemiye yol açtığı düşünülen ajanın kesilmesi, destek tedavisi ve %20'den daha yüksek kan methemoglobin seviyesine sahip hastalarda metilen mavisi ile tedavi önerilmektedir. Bir-iki mg kg⁻¹ dozunda %1'lik metilen mavisi İV olarak en az 5 dakika süreyle verilmelidir. Doz tekrarları ile maksimum toplam miktar 7 mg kg⁻¹'i aşmamalıdır (22). Olgumuzda 85 mg (1 mg kg⁻¹) tek doz İV metilen mavisi uy-

gulaması sonrası methemoglobin düzeyi %24,3'ten dramatik bir şekilde %5,5'a gerilemiş oldu, siyanozu hafifledi ve ek doz gereksinimi olmadı. Methemoglobini in vitro, enzimatik olmayan yoldan indirgeyen askorbik asit de, bizim olgumuzda olduğu gibi, 100-300 mg gün⁻¹ olacak şekilde kullanılabilir (22). Şiddetli siyanoz varlığında kan değişimi ("exchange" transfüzyon) ve hiperbarik oksijen uygulaması da tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (22).

Sonuç

Hastaların ameliyat öncesi değerlendirmesinde dikkatli bir hikaye alınması ve fizik muayene, rutin laboratuvar, kardiyovasküler ve pulmoner testlerden çok daha önemlidir (23). Preoperatif anestezisi muayenesinde sağlıklı genç ve fiziksel durumu ASA I olarak değerlendirilen olgumuzda dikkate alınmayan siyanoz varlığı ve sonrasında gelişen methemoglobineminin meydana getirdiği hayati tehlike, hikaye alınmasının ve fizik muayenenin ne kadar önemli olduğunu bir kez daha ortaya çıkarmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.K.; Tasarım - A.K.; Denetleme - Y.G.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.K., D.B., T.H.; Analiz ve/veya yorum - A.K., M.S., K.T., Y.G.; Literatür taraması - A.K., D.B.; Yazıyı yazan - A.K., D.B.; Eleştirel İnceleme - K.T., M.S., Y.G.; Diğer - A.K., D.B., Y.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.K.; Design - A.K.; Supervision - Y.G.; Data Collection and/or Processing - A.K., D.B., T.H.; Analysis and/or Interpretation - A.K., M.S., K.T., Y.G.; Literature Review - A.K., D.B.; Writer - A.K., D.B.; Critical Review - K.T., M.S., Y.G.; Other - A.K., D.B., Y.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Garcia-Miguel FJ, Serrano-Aguilar PG, Lopez-Bastida J. Preoperative assessment. *Lancet* 2003; 362: 1749-57. [CrossRef]
2. Macpherson DS, Lofgren RP. Outpatient internal medicine preoperative evaluation: a randomized clinical trial. *Med Care* 1994; 32: 498-507. [CrossRef]
3. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: Methemoglobinemia. *Am J Hematol* 1993; 42: 7-12. [CrossRef]

4. Beutler E; Methemoglobinemia and other causes of cyanosis: Williams Hematology, 6 th ed. In Beutler E, Litchman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U. (eds): New York: McGraw-Hill, Inc, 2001: 611-7.
5. Rehman HU. Methemoglobinemia. Evidence based case review. West J Med 2001; 175: 193-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Tobias JD, Ramachandran V. Intraoperative diagnosis of unsuspected methemoglobinemia due to low pulse oximetry values. J Int Care Med 2009; 24: 273-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Percy MJ, Lappin TR. Recessive congenital methaemoglobinemia: cytochrome b(5) reductase deficiency. Br J Haematol 2008; 141: 298-308.
8. Percy MJ, Gillespie MJ, Savage G, Hughes AE, McMullin MF, Lappin TR. Familial idiopathic methemoglobinemia revisited: original cases reveal 2 novel mutations in NADH-cytochrome b5 reductase. Blood 2002; 15: 3447-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Ewencyk C, Leroux A, Roubergue A, Laugel V, Afenjar A, Saudubray JM, et al. Recessive hereditary methaemoglobinemia, type II: delineation of the clinical spectrum. Brain 2008; 131: 760-1. [\[CrossRef\]](#)
10. Tobias JD, Ramachandran V. Intraoperative diagnosis of unsuspected methemoglobinemia due to low pulse oximetry values. J Intensive Care Med 2009; 24: 273-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Özgencil GE, Hasdoğan M, Can ÖS, Sezer G, Erdoğan P, Ökten F. Lokal anesteziye bağlı gelişen methemoglobineminin dört olguda tartışılması. Türk Anest Der Dergisi 2006; 34: 327-32.
12. Schroeder TH, Dieterich HJ, Muhibauer B. Methemoglobinemia after axillary block with bupivacaine and additional injection of lidocaine in the operative field. Acta Anaesthesiol Scand 1999; 43: 480-2. [\[CrossRef\]](#)
13. Tremper KK, Barker SJ. Pulse oximetry anesthesiology 1989; 70: 98-108.
14. Miller RD. Respiratory monitoring anesthesia, Churchill Livingstone 1994: 1253-91.
15. Kızılyıldız BS, Sönmez B, Karaman K, Caksen H. Toxic methemoglobinemia due to prilocaine use. J Emerg Med 2010; 38: 663-4. [\[CrossRef\]](#)
16. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology and clinical management. Ann Emerg Med 1999; 34: 646-56. [\[CrossRef\]](#)
17. Bardoczky GI, Wathieu M, D'Hollander A. Prilocaine-induced methemoglobinemia evidenced by pulse oximetry. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34: 162-4. [\[CrossRef\]](#)
18. Marguiles DR, Manookian CM. Methemoglobinemia as a cause of Respiratory Failure. J Trauma 2002; 52: 796-7. [\[CrossRef\]](#)
19. Karahan MA, Aydoğan H, Nacar H, Yücel T, Yalçın Ş. Prilokain sonrası methemoglobinemi: Bir olgu sunumu. Harran Tıp Fak Derg 2011; 8: 123-4.
20. Maurtua MA, Emmerling L, Ebrahim Z. Anesthetic management of a patient with congenital methemoglobinemia. J Clin Anesth 2004; 16: 455-7. [\[CrossRef\]](#)
21. Gupta A, Jain N, Agrawal A, Khanna A, Gutch M. A fatal case of severe methaemoglobinemia due to nitrobenzene poisoning. Emerg Med J 2012; 29: 70-1. [\[CrossRef\]](#)
22. Caner İ, Ziraatçı Ö, Taştekin A. Oral metilen mavisi ile tedavi edilen prilokaine bağlı bir methemoglobinemi olgusu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2011; 5: 172-6.
23. Michota FA, Frost SD. The preoperative evaluation: Use the history and physical rather than routine testing. Cleve Clin J Med 2004; 71: 63-70. [\[CrossRef\]](#)