



# Üç Günlük Yenidoğanda Methemoglobinemi; Olgu Sunumu

Levent Korkmaz<sup>1</sup>, Sabriye Korkut<sup>1</sup>, Osman Baştuğ<sup>1</sup>, Ahmet Özdemir<sup>1</sup>,  
M. Adnan Öztürk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Yenidoğan Bölümü, Kayseri

## ÖZET

### Üç günlük yenidoğanda methemoglobinemi; olgu sunumu

Ülkemizde sünnet sırasında ağrının önlenmesi için sıklıkla prilokain kullanılarak lokal anestezi uygulanmaktadır. Prilokainin ise küçük bebek ve yenidoğanlarda methemoglobinemiye yol açabildiği gösterilmiştir. Burada prilokain anestezisi ile sünnetten hemen sonrası poliklinik kontrolüne getirilen ve fizik muayenesinde siyanoz ile hipoaktivite fark edilerek servise yatırılmış üç günlük erkek yenidoğanda methemoglobinemi olgusu sunuldu. Başvurusunda hastanın siyanoz ile hipoaktivitesi dışında başka bir bulgusu yoktu. Kan methemoglobin düzeyi %32.4 saptandı ve tedavi ile tam iyileşme sağlandı. Fetal hemoglobin ferrik duruma daha yatkındır ve methemoglobinemi önlemeye yardımcı olan sistemler de hayatın ilk dönemlerinde yetersizdir. Bu nedenlerle burada, küçük çocuklarda lokal anestetik madde olarak prilokain yerine diğer maddelerin kullanılması gerektiği ve bu konudaki arayışlar yeni literatür bilgileri ve deneyimleri ışığında tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Methemoglobinemi, yenidoğan

## ABSTRACT

### Methemoglobinemia in a 3 days old new born: case report

Local anesthesia with prilocaine is a frequent practice in our country to prevent the pain during circumcision. Prilocaine, in turn, has been demonstrated to potentially cause methemoglobinemia in young babies and newborns. Herein we have presented a case of methemoglobinemia in a three-days-old male newborn hospitalized upon the detection of cyanosis and hypoactivity at the physical examination during follow up period immediately after circumcision under anesthesia with prilocaine. At presentation, the patient had no other sign than those of cyanosis and hypoactivity. Blood methemoglobin level was found to be %32.4, and complete recovery was achieved with treatment. Fetal hemoglobin is more susceptible to ferric state, and the systems to help the prevention of methemoglobinemia are insufficient in early periods of life. For these reasons, it has been discussed here that in young children other anesthetic agents than prilocaine should be used. In this case the search related with this subject has also been discussed in the light of literature knowledge and experience.

**Key words:** Methemoglobinemia, newborn

Bakırköy Tıp Dergisi 2017;13:145-148

## GİRİŞ

Sünnet, glands penisin ucundaki derinin küçük bir cerrahi girişimi olup bu işlem sırasında sıklıkla ağrı çekilmesini önlemek amacıyla dorsal penil sinir anestezisi uygulanmaktadır. Bu maksatla uygulanan en sık aneste-

zik madde prilokaindir. Methemoglobinemi, günümüzde en sık bu anestetik ajanın neden olduğu ölümcül olabilen bir komplikasyon olup hemoglobin içerisinde normalde indirgenmiş olarak bulunan ferröz demirin ( $Fe^{+2}$ ) elektron kaybederek ferrik ( $Fe^{+3}$ ) hale gelmesi olarak tanımlanır (1).

Biz burada doğumunun üçüncü gününde prilokain ile lokal anestezi altında sünnet operasyonu sonrası methemoglobinemi gelişen bir yenidoğan olgusu sunarak bu dönemdeki lokal anestezi uygulamalarının daha güvenilir ilaçlarla yapılmasına dikkat çekmek ve ciddi sonuçları olabilecek methemoglobinemi konusunu güncel bilgiler ışığında tartışmak istedik.

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Levent Korkmaz,  
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Yenidoğan  
Bölümü, Kayseri - Türkiye

Telefon / Phone: +90-535-255-8255

Elektronik posta adresi / E-mail address: drleventkorkmaz@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 7 Nisan 2014 / April 7, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance: 2 Eylül 2015 / September 2, 2015

## OLGU SUNUMU

Hastanemizde sezaryen ile 3500 gr, miadında doğan olgunun, doğum sonrası üçüncü gününde lokal anestezi (prilokain %2, 6.8 mg/kg) uygulanarak özel bir hastanede sünnnet edilmiş olduğu anlaşıldı. Sünnnetten 3 saat sonra hastanemize rutin yenidoğan poliklinik muayenesi için gelen olguda, aktivite azalmasının tesbiti üzerine takip için yenidoğan servisine gözlem maksadıyla alındı. Servisteki muayenesinde bilinci açık, akciğer ve kardiyovasküler sistem bulguları ve muayenesi normal (kan basıncı 70/50 mm/Hg, kalp hızı 160/dk, üfürüm yok, AFN +/- solunum sayısı 64/dk, Ekokardiyografi:sekumyum ASD +) olan olgunun ağız çevresinde çok hafif siyanoz var olması nedeniyle yenidoğan servisine yatışı yapıldı. Tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri normal olup nazal %100 oksijen verilmesine rağmen siyanozun devam ettiği ancak pulse oksimetrede satürasyon düşüklüğünün gözlenmemesi dikkat çekti. Akciğer grafisi ve elektrokardiyogramda özellik saptanmadı. Hastanın geliş kan gazında pH: 7.40, PCO<sub>2</sub>: 38.0 mmHg, PO<sub>2</sub>: 35.6 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 23.1 mmol/L oksijen satürasyonu %99 bulundu.

Olgunun hafif de olsa siyanozu olmasına rağmen, kan gazı değerleri ve oksijen satürasyonunun normal olması, altta kardiyak ve solunumsal bir patolojinin saptanmaması, ayrıca lokal anestezi kullanımı hikayesinin olmasından dolayı methemoglobinemi gelişmiş olabileceği düşünüldü. Bu nedenle olgudan methemoglobin düzeyi istendi ve sonuç %32.4 olarak saptandı.

Methemoglobinemi tanısı kesinleşen olguya, hastanemizde askorbid asid bulunamamasından dolayı %1'lik metilen mavisi (1 mg/kg/g, IV) 5 dakikada uygulandı. Takiplerinde olguda siyanoz geriledi ve bir saat sonra alınan kan methemoglobin düzeyi %2.3 olarak bulundu.

## TARTIŞMA

Methemoglobin, ferröz (Fe<sup>2+</sup>) hemoglobin demirinin oksidasyon ile ferrik (Fe<sup>3+</sup>) hale geçmesi sonucu oluşan konjenital veya kazanılmış olabilen hemoglobin şeklidir. Konjenital olan grupta dört tiptir ve tanısı eritrosit içi sitokrom b5 redüktaz (Diaforaz I, NADH-methemoglobin redüktaz) enzim düzeyindeki değişikliklerle konulabilir. Bu tipler otozomal dominant (hemoglobin H hastalığı) veya otozomal resesif (sitokrom-b 5 eksikliği) olabilirler. Sitokrom b5 redüktaz enzim geni 22. Kromozomda saptanmıştır ve son dönemlerde bu enzim dışında prilokain,

lidokainin ve fenasetin metabolizmasında yer alan karboksilesteraz (CES)1, CES2 ve arilasetamid deasetilaz gibi bazı enzim eksikliklerinin de methemoglobinemiye neden olabileceği bildirilmiştir (2).

Aslında pek çok ajan kazanılmış methemoglobinemiye neden olabilir. En sık sülfonamidler, lokal anestezi ilaçlar, dapson, kininler, klorakin, fenitoin, aminobenzenler, nitrobenzenler, fenasetin ve nitrat ile kirlenmiş sebzeler bu duruma yol açabilir. Eritrositlerde oluşan methemoglobin iki şekilde indirgenerek ferröz halde tutulmaya çalışılır. Bunlardan birincisi indirgenmenin %98'ini yapan ve nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) kullanan, NADH-methemoglobin redüktaz olarak da bilinen sitokrom b5 redüktaz, ikincisi ise methemoglobulineminin metilen mavisi ile tedavisinde oldukça önemli bir yolak olan kofaktör olarak NADPH'ı kullanan pentoz fosfat yoludur. Bu iki sistem methemoglobulini %1.5-2'nin altında tutmaya çalışırlar. Bu sistemler yeterli indirgenmeyi sağlamaması sonucu oksijen afinitesi normalden fazla olan methemoglobinin kandaki oranının artması oksijen disosiyasyon eğrisinde sola kayma, hipoksi, laktik asidoza neden olarak neticede bu olgularda önemli düzeyde hücrel hipoksi geliştirebilirler. Oluşan methemoglobin koyu kahverenkli olduğundan hastaların cilt rengi de mor renkli olarak görülür ve bununla paralel olarak bu hastaların kanları filtre kağıdına damlatıldığında çikolata rengi aldığı gözlemlenebilir (2,3).

Prilokain tedavi dozunda bile verilse metaboliti olan o-toluidin ile infantlarda methemoglobinemiye yol açabilen ve yaygın kullanılan bir lokal anesteziiktir. Infantlarda gastrik pH'nın yüksek olmasının yanı sıra nitratı nitrite çeviren bakteri proliferasyonunun bağırsakta daha fazla olması, nitrit varlığında Hb'in, methemoglobine daha kolay çevrilmesi, methemoglobini hemoglobine çeviren sitokrom b5 redüktaz aktivitesinin düşük olması, ayrıca bebeklerde daha fazla olan hemoglobin F'in hemoglobin A'ya göre oksidayona daha duyarlı olması infantların diğer yaş gruplarına göre methemoglobinemiye daha yatkın olmalarının sebeplerindendir. Bu yüzden bazı otörler bu ilacın 6 aydan önce ve 2.5 mg/kg'dan fazla kullanımını önermezler (4). Bu ilacın terapötik dozlardaki (1-2 mg/kg) uygulanımı, genelde siyanozu yol açamayacak kadar düşük düzeylerde methemoglobin oluşumuna neden olmakta, bunun yanında doz arttıkça methemoglobinemi riski de artmaktadır. Yalnızca enjektabl form (Citanest) değil aynı zamanda prilokain içeren kremlerin de (EMLA %5) methemoglobinemiye neden olabileceği

unutulmamalıdır (4,5).

Her ne kadar prilokain çoğunlukla suçlanmış ve methemoglobinemi için güvenilir bir ilaç olarak bupivakain gösterilmişse de van de Vijver ve arkadaşları bupivakainle yapılan spinal anestezi sonrası sezaryen ile doğum yapan bir annenin term bebeğinde methemoglobinemi geliştiğini bildirmişlerdir (6,7).

Sadece yaşamın erken dönemlerinde değil erişkin dönemlerde de methemoglobinemi görülebilir. Kawasumi ve arkadaşları 2013 yılında 43 yaşındaki SLE'li bir kadında trimethoprim-sulfamethoxazole ile pneumocystis pneumonia profilaksisi sırasında tedavinin 9. gününde methemoglobinemi oluştuğunu rapor etmişlerdir (8). Methemoglobineminin tanısı için öncelikle hekimlerin oldukça dikkatli bir gözlem yapmaları çok önemlidir. Olgumuzda da olduğu gibi sadece hafif dudak mukozası morluğu ile gelen olgular standart satürasyon cihazları nedeniyle gözden kaçabilir. Çünkü, genelde hastanelerde iki dalga boyuyla (oksihemoglobin, deoksihemoglobin) çalışan ve bu iki dalga boyundaki hemoglobinleri orantısal olarak veren pulse oksimetre cihazlarının kullanılması methemoglobinemili olgularda siyanozun olmasına rağmen ölçülen satürasyon değerlerinin normal olarak görülmesine neden olur. Takipte dört dalga boyunda ışık absorpsiyonu ölçümü yapabilen (oksihemoglobin, deoksihemoglobin, methemoglobin, karboksihemoglobin) co-oksimetre cihazlarının kullanılması tanıyı çabuklaştıracak ve bu olguların takiplerinin daha sağlıklı yapılabilmesini sağlayacaktır (9).

Methemoglobinemili olgularda methemoglobin düzeyi %10'un üzerine çıktığında ilk olarak siyanoz oluşurken, %30-40'in üzerindeki düzeylerde hipoksemi ve azalmış oksijen taşınmasına ait bulgular, %70 ve üzerindeki kan düzeylerinde konvülsiyon, koma, kardiyovasküler kollaps ve hatta ölüm gözlenebilir. Sunulan olguda hafif siyanoz dışında herhangi bir bulguya rastlanmamasının methemoglobin düzeyinin %32 düzeyinde kalması nedeniyle olduğunu düşünülmüştür. Bu nedenle hafif siyanoz ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında dikkatli olunmalı ve methemoglobinemi akılda bulundurulmalıdır.

Methemoglobin düzeyi %30'dan yüksek ise damardan 1-2 mg/kg %1'lik metilen mavisi uygulanabilir. Siyanoz bir saat içinde gerilemezse aynı doz tekrarlanabilir. Düzeyin %70'den yüksek olduğu methemoglobinemili olgularda ise hiperbarik oksijen ve kan değişimine gerek olabilir. Bizim olgumuzda klinik düzelme ek doz tedaviye ihtiyaç kalmaksızın tek doz metilen mavisi ile sağlanmıştır (10).

Metilen mavisinin tedavide kullanımı glukoz-6 posfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinde methemoglobinemiye artırarak dispne, göğüs ağrısı, tremor, siyanoz ve hemolitik kansızlığa neden olabileceğinden verilmemelidir. Bu durumda methemoglobini in vitro olarak enzimatik olmayan yoldan indirgeyen daha çok kalıtsal methemoglobinemide etkili olan askorbik asit (300 mg/gün) kullanılabilir. Ancak hastanemizde acil şartlarda askorbik asit bulunamamış ve kan değerleri ve vital fonksiyonlar açısından yakın takip edilen (G6PD enzim düzeyine gece saatleri olması nedeniyle bakılmadığından dolayı) olguya metilen mavisi verimek zorunda kalınmıştır. Bu durum bu tip olgular nedeniyle hastanelerin acil müdahale kısımlarında askorbik asit bulundurulmasının daha doğru olacağı düşüncesini kuvvetlendirmiştir.

Prilokain özellikle çocuklarda tedavi dozlarında bile methemoglobinemiye neden olabilen bir ajan olmasının yanında, küçük cerrahi girişimlerde halen en sık kullanılan lokal anestezi ilaçtır.

Ülkemizde uygulanan standart satürasyon takip yöntemleriyle methemoglobinemi kolayca gözden kaçarak telafisi imkansız sonuçlarla karşı karşıya kalınabileceğinden söz konusu grup ilaçların uygulandığı olgularda dikkatli davranılmalıdır.

Yazıda da üstünde durulduğu gibi güncel literatür bilgilerimize göre özellikle yenidoğanlarda bu konuda güvenilir bir ajan bulunmamakta ve konuyla ilgili arayışlar sürmektedir. Belirtilen tüm bu nedenlerden dolayı, risk altındaki yaş grubunda kullanılan anestezi ajanlarının bir çoğuna güvenilmeyerek, hastalık oluşmuş olguların etkin tedavi ve gelişebilecek ölümcül sonuçlar açısından yakın takip edilmeleri önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Honig GR. Hemoglobin disorder. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders, 2000: p. 1478-1488.
2. Rawa K, Chelmecka-Hanusiewicz L, Plochocka D, Pawinska-Wasikowska K, Balwierz W, Burzynska B. Characterization of a novel mutation in the NADH-cytochrome b5 reductase gene responsible for rare hereditary methaemoglobinaemia type I. Acta Haematol 2013; 130: 122-125.

3. Gülgün M, Kul M, Sarici SÜ, Alpay F. Prilocaine-induced methemoglobinemia: report of two cases and review of literature. *Erciyes Tıp Dergisi* 2007; 29: 322-325.
4. Özgencil GE, Hasdoğan M, Can ÖS, Sezer G, Erdoğan P, Ökten F. Lokal anesteziyelere bağlı gelişen methemoglobineminin dört olguda tartışılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2006; 34: 327-332.
5. Abbas A, Özgencil YE, Can ÖS, Şalvız EA, Özatamer O, Ökten F. Bir pediatrik hastada yüksek doz EMLA kullanımına bağlı methemoglobinemi. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2010; 8: 246-250.
6. Hahn IH, Hoffman RS, Nelson LS. EMLA-induced methemoglobinemia and systemic topical anesthetic toxicity *J Emerg Med* 2004; 26: 85-88.
7. Van de Vijver M, Parish E, Aladangady N. Thinking outside of the blue box: a case presentation of neonatal methemoglobinemia. *J Perinatol* 2013; 33: 903-904.
8. Kawasumi H, Tanaka E, Hoshi D, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Methemoglobinemia induced by trimethoprim-sulfamethoxazole in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2013; 52: 1741-1743.
9. Haymond S, Cariappa R, Eby CS, Scott MG. Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. *Clin Chem* 2005; 51: 434-444.
10. Tejesh C, Shivanna S, Manjunath A, Prathima P. ICU management of methemoglobinemia due to unknown compound poisoning. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29: 139-140.