

Prilokaine bağlı toksik methemaglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı: İki vaka takdimi

Metin Aydoğan¹, Demet Gedikbaşı Toprak¹, Gülcan Türker¹, Emine Zengin¹
Emin Sami Arısoy², Ayşe Sevim Gökalp²

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Aydoğan M, Gedikbaşı-Toprak D, Türker G, Zengin E, Arısoy ES, Gökalp AS. (Department of Pediatrics, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey). Intravenous ascorbic acid treatment in prilocaine-induced methemoglobinemia: report of two cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 65-68.

Experience with intravenous ascorbic acid treatment in prilocaine-induced methemoglobinemia is limited. In this report we present our experience about intravenous ascorbic acid treatment in two cases with prilocaine-induced toxic methemoglobinemia. A 25-day-old male newborn and an eight-month-old male infant were admitted to the Emergency Unit with nephrostomy and circumcision operations, respectively. Blood methemoglobin levels were 54% and 31%, respectively. Ascorbic acid (300 mg/kg) was applied by intravenous route, and cyanosis had completely resolved at the end of the second hour. In toxic methemoglobinemia, intravenous ascorbic acid may be used if methylene blue is not available. Ascorbic acid is also safe in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient patients when compared with methylene blue.

Key words: methemoglobinemia, prilocaine, ascorbic acid, infant.

ÖZET: Methemoglobinemi tedavisinde intravenöz askorbik asit kullanımına ilişkin bilgiler sınırlıdır. Bu yazıda, prilokaine bağlı toksik methemoglobinemi gelişen ve intravenöz askorbik asit tedavisi uygulanan iki hastadaki klinik deneyimimiz sunulmuştur. Perkütan nefrostomi sırasında 1.8 mg/kg (1.5 ml) prilokain (Citanest® %0.5) kullanılan 25 günlük erkek hastada dördüncü saatte siyanoz gelişti. Methemoglobin düzeyi %54 olarak saptandı ve 300 mg/kg intravenöz askorbik asit uygulandı. Siyanoz otuz dakika sonunda peroral bölgede sınırlandı, iki saat sonra tamamen kayboldu. İkinci hasta, sekiz aylık erkek hasta huzursuzluk ve morarma nedeniyle acil polikliniğine getirildi. Özel bir klinikte sünnet öncesinde lokal anestezi olarak 1.5 mg/kg prilokain uygulandığı, bir buçuk saat sonra huzursuzluk ve morarmasının başladığı öğrenildi. Methemoglobin düzeyi %31 olarak belirlenen hastaya 300 mg/kg intravenöz askorbik asit tedavisi uygulandı. Siyanozu on beş dakika sonra peroral bölgede sınırlı kaldı ve bir saat sonra tamamen kayboldu. Toksik methemoglobinemi vakalarında metilen mavisi bulunmadığında veya glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği şüphesi varsa, intravenöz askorbik asit kullanımının bir tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: methemoglobinemi, prilokain, askorbik asit, bebek.

Methemoglobinemi ciddi bir hematolojik hastalıktır. Methemoglobin, oksijenin taşınabilmesi için ferröz (Fe⁺²) şeklinde olması gereken hemoglobin demirinin ferrik (Fe⁺³) şekle oksidasyonu ile oluşur¹. Eritrositte hem demirinin indirgenmiş olarak tutulmasını methemoglobin redüktaz sistemi sağlar. Oksidasyon ve redüksiyon arasındaki denge,

oksidanların artması, indirgenme kapasitesinin azalması veya anormal hemoglobin varlığına bağlı olarak bozulduğunda methemoglobinemi ortaya çıkar².

Kanda methemoglobin düzeyi normal koşullarda %1'in altındadır ve %10-15'i geçerse siyanoz gelişir. Düzey %35'in üstüne çıktığında,

doku hipoksisi sonucu halsizlik, taşikardi, solunum sıkıntısı, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlar, %55'in üzerinde letarji, stupor ve senkop gelişir. Düzey %70'in üstünde olduğunda, methemoglobinemi tedavi edilmediğinde genellikle ölümcüldür³.

Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemi gelişimi bilinmekle birlikte⁴⁻⁶, tedavide intravenöz askorbik asit kullanımının klinik etkilerine ilişkin bilgiler sınırlıdır. Bu yazıda, prilokain kullanımına bağlı toksik methemoglobinemi gelişen ve intravenöz askorbik asit tedavisi uygulanan iki hastaya ilişkin deneyimimiz sunulmuştur.

Vakaların Takdimi

Vaka 1

Zamanında, 3000 gr ağırlığında sezaryenle doğan, prenatal ultrasonografiyle konjenital bilateral hidronefroz belirlenen ve birinci gün sistofiks takılan 25 günlük erkek hasta, perkütan nefrostomi ertesinde dördüncü saatte gelişen siyanoz nedeniyle anabilim dalımıza gönderildi. Fizik muayenede sistolik kan basıncı 80 mm Hg, kalp hızı 180/dk, solunum sayısı 64/dk olarak saptandı. Nazal %100 oksijen verilmesine rağmen siyanozu devam etti, arteriyal kan gazı incelemesinde pH 7.33, pO₂ 108 mm Hg, pCO₂ 41 mm Hg, methemoglobin düzeyi %54 saptandı. Tam kan sayımında hemoglobin 12 gr/dl, lökosit sayısı 18.900/mm³; periferik kan yaymasında %80 polimorfonükleer lökosit %20 lenfosit vardı. Methemoglobinemi tanısıyla değerlendirilen hastaya nefrostomi öncesinde lokal anestezi olarak 1.8 mg/kg (1.5 ml) prilokain (Citanest® %0.5) uygulandığı öğrenildi. İntravenöz metilen mavisi ile tedavi planlandı, ancak bulunamadığı için intravenöz 300 mg/kg askorbik asit uygulandı. Otuz dakika sonra, siyanoz peroral bölgede sınırlandı, iki saat sonra tamamen kayboldu. On iki saat sonra alınan kontrol kan gazında methemoglobin düzeyi %3.9'a geriledi. Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz (G6PD) düzeyi 217 mU/mol (normal değer 99-418 mU/mol) saptandı.

Vaka 2

Sekiz aylık erkek hasta huzursuzluk ve morarma nedeniyle acil polikliniğine getirildi. Özel bir klinikte sünet öncesinde lokal anestezi olarak 1.5 mg/kg prilokain uygulandığı, sünet

sırasında herhangi bir sorun olmadığı, uygulamadan bir buçuk saat sonra huzursuzluk ve morarmasının başladığı öğrenildi. Sistolik kan basıncı 95 mm Hg, kalp hızı 116/dk, solunum sayısı 32/dk idi, SaO₂ %80 olarak saptandı. Maske ile %100 oksijen verilmesine rağmen siyanoz gerilemedi. Arteriyal kan gazı örneğinde pH 7.33, pO₂ 112 mm Hg, pCO₂ 38,5 mmHg, methemoglobin düzeyi %31 olarak bulundu. Tam kan sayımında hemoglobin 11.5 gr/dl, lökosit sayısı 11.000/mm³; periferik kan yaymasında %55 PNL, %35 lenfosit vardı. Methemoglobinemi tanısıyla hastaya 300 mg/kg intravenöz askorbik asit verildi. On beş dakika sonra siyanoz peroral bölgede sınırlı kaldı, bir saat sonra tamamen kayboldu ve SaO₂ %91'e yükseldi. On saat sonra methemoglobin düzeyi %2.5'e düşen hastanın G6PD düzeyi 235.1 mU/mol bulundu.

Tartışma

Prilokain, metaboliti olan o-toluidin ile methemoglobinemiye yol açabilen ve yaygın kullanılan bir lokal anestezi³. Uygulamada prilokainin enjektabl formu (Citanest®) ve prilokain-lidokain (EMLA®) kremi kullanılmaktadır. Terapötik dozlardaki (1-2 mg/kg) prilokain, genelde, siyanozu yol açmayacak kadar düşük düzeylerde methemoglobin oluşumuna neden olmakta^{7,8}, doz arttıkça methemoglobinemi riski de artmaktadır^{9,10}. Ancak literatürde, hastalarımızda olduğu gibi, terapötik dozda kullanım ertesinde methemoglobinemi gelişimi bildirilmiştir^{6,11,12}. Bu hastaların çoğu yenidoğan ve süt çocukluğu dönemindeki çocuklardır. Yaşamın ilk üç aylık döneminde, methemoglobin redüktaz aktivitesi düşük olduğu ve fetal hemoglobin daha kolay oksitlendiği için toksik maddelere bağlı methemoglobinemi riski daha çoktur^{13,14}. Bu açıdan, bu dönemde bupivacain daha güvenilir bir lokal anestezi¹⁵.

Normal koşullarda kanda az miktarda oluşan methemoglobin, eritrositlerde NADH-methemoglobin redüktaz (sitokrom b5 redüktaz) ile hızla yıkılır. Methemoglobinemi kalıtsal olduğunda, eritrosit NADH-methemoglobin redüktaz eksikliği veya M hemoglobin varlığına bağlı olarak gelişebilir ve yaşam boyu süren bir sorundur. Eritrositlerde, NADPH'yi kofaktör olarak kullanan başka bir methemoglobin redüktaz sistemi daha bulunur. Bu enzim fizyolojik olarak inaktiftir, belirli redoks

bileşikleri varlığında aktif duruma geçer; NADPH'den aldığı elektronu methemoglobine aktararak molekülü indirger. Metilen mavisinin methemoglobinemi tedavisindeki etkisi bu mekanizma ileler. NADPH oluşumu için normal bir heksoz monofosfat şantı gerekir; bu da G6PD düzeyinin normal olmasıyla mümkündür².

Kimyasal maddelere bağlı toksik methemoglobinemide, öncelikli olarak, uygulamaya son verilmesi ve mümkünse maddenin vücuttan uzaklaştırılması gereklidir. Methemoglobin düzeyi %20'den düşükse genelde neden olan ilacın kesilmesiyle düzelme görülür, ancak yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde tedavi gerekebilir^{6,16}. Methemoglobin düzeyi %40'tan yüksekse intravenöz olarak 1-2 mg/kg %1'lik metilen mavisi uygulanabilir. Siyanoz bir saat içinde gerilemezse aynı doz tekrarlanabilir. Methemoglobin düzeyi %70'in üstündeyse, ek olarak hiperbarik oksijen ve kan değişimine gerek olabilir. Ancak, metilen mavisi G6PD eksikliğinde methemoglobinemi artırır ve dispne, göğüs ağrısı, tremor, siyanoz ve hemolitik anemiye neden olabileceğinden kontrendikedir².

Askorbik asit methemoglobini in vitro olarak enzimatik olmayan yoldan indirger. Fizyolojik koşullarda methemoglobinin askorbik asit ile redüksiyonu, NADH bağımlı methemoglobin redüktaz sistemine göre çok daha az önem taşır¹⁷.

Askorbik asidin hayvan ve insan eritrositlerinde methemoglobin düzeyini in vitro azaltması methemoglobinemi tedavisinde kullanımını düşündürmüştür^{18,19}. Askorbik asidin methemoglobinemi tedavisindeki yeri, daha çok kalıtsal methemoglobinemide uzun süreli ve oral kullanımla ilgilidir¹. Toksik methemoglobinemi tedavisinde öncelikli ilaç metilen mavisi olduğu için, intravenöz askorbik asit kullanımına ilişkin klinik deneyim sınırlıdır^{20,21}. Prematüre bebeklerde intravenöz askorbik asit kullanımı ile eritrositlerde Heinz-body oluşumu ve hemoliz bildirilmiştir²¹. Ancak, hastalarımızda intravenöz askorbik asit tedavisi ile eritrositlerde hemoliz görülmemiştir ve klinik yanıt da literatürdeki intravenöz metilen mavisi tedavisine klinik yanıtla uygunluk göstermiştir^{4,22}.

Yaygın olarak uygulanan lokal prilokain ertesinde siyanoz geliştiğinde olası nedenler

arasında methemoglobinemi de düşünülmelidir. Methemoglobinemide, intravenöz askorbik asit tedavisinin, özellikle methemoglobin düzeyi %40'tan yüksek hastalarda, intravenöz metilen mavisi uygulanmadığında veya G6PD eksikliği olasılığı söz konusu ise tedavi seçeneği olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Honig GR. Hemoglobin disorder. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders, 2000: 1478-1488.
2. Mansouri A. Methemoglobinemia. Am J Med Sci 1985; 289: 200-209.
3. Kreutz RW, Kinni ME. Life-threatening toxic methemoglobinemia induced by prilocaine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983; 56: 480-482.
4. Kara A, Yiğit Ş, Aygün C, Oran O. Toxic methemoglobinemia after injection of prilocaine in a newborn. Turk J Pediatr 1998; 40: 589-592.
5. Warren RE, Van de Mark TB, Weinberg S. Methemoglobinemia induced by high doses of prilocaine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974; 37: 866-871.
6. Duncan PG, Kobrinsky N. Prilocaine-induced methemoglobinemia in a newborn infant. Anesthesiology 1983; 59: 75-76.
7. Taddio A, Stevens B, Craig K, et al. Efficacy and safety of lidocaine-prilocaine cream for pain during circumcision. N Engl J Med 1997; 336: 1197-1201.
8. Engberg G, Danielson K, Henneberg S, Nilsson A. Plasma concentrations of prilocaine and lidocaine and methaemoglobin formation in infants after epicutaneous application of a 5% lidocaine-prilocaine (EMLA). Acta Anaesthesiol Scand 1987; 31: 624-628.
9. Warren RE, Van de Mark TB, Weinberg S. Methemoglobinemia induced by high doses of prilocaine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974; 37: 866-871.
10. Moore PA, Hersh EV. Local anesthesia toxicity review revisited. Pediatr Dentistry 2000; 22: 7-8.
11. Poppers PJ, Finster M. Neonatal methemoglobinemia following epidural anesthesia. Obstetr Gynecol 1971; 37: 950-952.
12. Kumar AR, Dunn N, Naqvi M. Methemoglobinemia associated with a prilocaine-lidocaine cream. Clin Pediatr 1997; 36: 239-240.
13. Nilsson A, Engberg G, Henneberg S, Danielson K, De Verdier CH. Inverse relationship between age-dependent erythrocyte activity of methaemoglobin reductase and prilocaine-induced methaemoglobinaemia during infancy. Br J Anaesthesia 1990; 64: 72-76.
14. Frey B, Kehrer B. Toxic methaemoglobin concentrations in premature infants after application of a prilocaine-containing cream and peridural prilocaine. Eur J Pediatr 1999; 158: 785-788.

15. Gunter JB. Benefit and risks of local anesthetics in infants and children. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 649-672.
16. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. *Am J Hematol* 1993; 42: 7-12.
17. Waller HD, Benohr HC, Tigges FJ. Zum mechanismus der methamoglobinreduktion in menschlichen erythrozyten durch ascorbinsaure. *Klinische Wochenschrift* 1977; 55: 955-964.
18. Den Boer PJ, Bleeker WK, Rigter G, et al. Intravascular reduction of methemoglobin in plasma of the rat in vivo. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol.* 1992; 20: 647-650.
19. Calabrese EJ, Moore GS, McCarthy MS. The effect of ascorbic acid on nitrite-induced methemoglobin formation in rats, sheep, and normal human erythrocytes. *Regul Toxicol Pharmacol* 1983; 3: 184-188.
20. Hrgovic Z. Methemoglobinemia in a newborn infant following pudendal anesthesia in labor with prilocaine. A case report. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1990; 25: 172-174.
21. Ballin A, Brown EJ, Koren G, Zipursky A. Vitamin C-induced erythrocyte damage in premature infants. *J Pediatr* 1988; 113: 114-120.
22. Özbek N, Sarıkayalar F. Toxic methaemoglobinaemia after circumcision. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 80.