

OLGU BİLDİRİMİ

## Transözefagial Ekokardiyografi Sırasında Topikal Anestezi için Lidokain Uygulanan Bir Hastada Gelişen Methemoglobinemi\*

Murat BAYRAM<sup>1</sup>, Vildan ÖZKOCAMAN<sup>2</sup>, Dilek YEŞİLBURSA<sup>3</sup>,  
Fahir ÖZKALEMKAŞ<sup>2</sup>, Rıdvan ALİ<sup>2</sup>, Gönül IRMAK<sup>2</sup>, Ahmet TUNALI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Methemoglobinemi; iki değerli hemoglobin demirinin okside olup üç değerli duruma geçmesiyle oluşan bunun sonucunda da dokulara yeterli oksijen taşınmaması nedeniyle siyanoz ile karakterize olan ciddi bir hematolojik hastalıktır. Konjenital ve akkiz nedenlere bağlı olarak meydana gelebilir. Konjenital olarak methemoglobinemi; organizmadaki çeşitli indirgeyici enzimlerin eksikliğinde veya az çalışması sonucunda meydana gelebilir ve bulgular genellikle doğuştan itibaren mevcuttur. Akkiz olarak ise çeşitli oksidan ajanlara maruziyet sonrası meydana gelir ve genellikle bulgular tedavi ile düzelmektedir. Olgumuzda lidokain uygulaması sonrası methemoglobinemi gelişen durumu incelemeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler: Methemoglobinemi. Lidokain. Siyanoz.**

### Methemoglobinemia Developing in a Patient After Administration of Lidocaine as Topical Anesthesia During Transesophageal Echocardiography

### ABSTRACT

Methemoglobinemia is a serious haemathologic disease characterised with incapability of sufficient oxygen delivery to tissues and cyanosis when iron within hemoglobin in ferrous form (Fe+2) is oxidized to ferric form (Fe+3). Methemoglobinemia may be congenital or acquired. Congenital methemoglobinemia is caused by deficiency or insufficiency of several reductive enzymes and is usually seen from birth. The acquired form is caused when contact with several oxidizing agents. And in this form symptoms are usually resolved with treatment. We mention about a case who developed methemoglobinemia after lidocaine administration.

**Key Words: Methemoglobinemia. Lidocaine. Cyanos.**

Methemoglobin, oksijenin taşınabilmesi için ferröz (fe+2) şeklinde olması gereken hemoglobin demirinin ferik (fe+3) şekle oksidasyonu sonucu oluşur. Oluşan methemoglobin molekülünün dokulara yeterli oksijen taşıyamaması sonucunda da siyanoz meydana gelir. Methemoglobin seviyesinin kanda artması sonucunda

ise methemoglobinemi meydana gelir ve ciddi bir hematolojik hastalıktır<sup>1,5,6</sup>. Methemoglobinemi; konjenital olarak organizmadaki methemoglobinin redüksiyonunu sağlayan NADH diaforaz, sitokrom b-5, glukoz-6-P dehidrogenaz eksikliklerinde ve anormal hemoglobin varlığında ortaya çıkar<sup>1</sup>. Normal sağlıklı bireylerde ise oksidan maddelerle (ilaç, besin, kimyasal madde) temas sonucu oluşan methemoglobin, eritrositlerde bulunan methemoglobin indirgeyici sistemler tarafından %1,5-2 nin altında tutulur<sup>3</sup>. Ancak sık kullanılan lokal anesteziklerin kullanımına bağlı oluşan methemoglobinemi vakaları da bildirilmiştir<sup>7</sup>.

Methemoglobinemi tedavisinde ise metilen mavisi ve askorbik asit kullanılmaktadır. Bazı durumlarda ise etken olan maddenin uzaklaştırılması tedavi için yeterli olmaktadır<sup>3,8,9</sup>.

Geliş Tarihi: 28.03.2011  
Kabul Tarihi: 26.04.2011

\* Bu olgu 2009 İç Hastalıkları Kış Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Dr. Murat BAYRAM  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Bursa, Türkiye  
E-posta: muratbayram\_dr43@hotmail.com

Bronkoskopi, laringoskopi, üst GIS endoskopi ve transösefagial EKO sırasında topikal anestetik kullanımına bağlı methemoglobinemi vakaları bildirilmiştir<sup>9</sup>. Bu yazıda da, doğuştan beri siyanozu olan ve transösefagial EKO sırasında xylocaine(lidokain) kullanımına bağlı methemoglobinemi gelişen, etkenin uzaklaştırılması ve genel destek tedavisi ile düzelen erişkin bir olgu sunulmaktadır.

## Olgu

20 yaşında kadın hasta; yedi yaşından beri ASD ve geçirilmiş pulmoner emboli nedeniyle takip edilen hastanın takiplerinde hastanın ASD'si kapanmış ancak hastanın periferik siyanozu hala devam etmektedir. Hastaya kontrol amaçlı transösefagial EKO yapılması planlanmıştır. Ancak hastada topikal lidokain kullanımı sonrası siyanozunun artması, nefes darlığı, çarpıntı ve genel durum bozukluğu gelişmesi üzerine işlem yapılamamıştır. Hastaya 10 ml/dk dan oksijen tedavisi başlanmıştır ve hasta gözlem altına alınmıştır. Kan basıncı 130-70 mm/Hg, dakika nabız sayısı:96 ve solunum sayısı:24 olarak saptanmıştır. Hastanın çalışılan arterial kan gazında PO2:84,9 PCO2:41,3 Ph:7,39 sO2:96,3 ve methemoglobin düzeyi:15,9 olarak saptanmıştır. Takiplerinde hastanın semptomlarının gerilemesi üzerine gözlem sonlandırılmış ve kan gazında methemoglobin düzeyi yüksek saptanması üzerine methemoglobinemi düşünülerek ileri tetkik ve tedavi amacıyla Hematoloji polikliniğine yönlendirilmiştir.

Hastanın öyküsünde; 40 günlükten beri periferik siyanozu mevcut imiş daha önce de bir kere lokal anestezi aldığıında benzer semptomları olmuş. Bakla yeme sonrası sarılık öyküsü olmayan hastanın nitrit kullanım öyküsü de mevcut değildi. Soygeçmişinde ise bir özellik saptanmadı. Fizik muayenesinde; dudaklarında, el parmaklarında ve tırnak yataklarında siyanozu vardı. Diğer sistem muayenelerinde ise özellik saptanmadı. Yapılan tetkiklerinde; hemogramında, rutin biyokimyasında, periferik yaymasında ve hemoglobin elektroforezinde özellik saptanmadı. Geçirilmiş pulmoner emboli öyküsü olduğu için yapılan tromboz tetkiklerinde ise F V Leiden heterozigot pozitif olarak saptandı. Kan methemoglobin düzeyi yüksek olarak saptanın hastanın, kan glukoz 6-P dehidrogenaz düzeyi ise normal olarak saptandı. Hastanın kan NADH dioforaz (sitokrom b5 redüktaz) enzim düzeyi ölçülmek istendi ancak hastanın methemoglobin düzeyi yüksek olduğu için laboratuvar tarafından ölçüm yapılamadı.

## Tartışma

Methemoglobinemi; kan methemoglobin düzeyinin artması ile karakterize ciddi bir hematolojik hastalıktır. Sonucunda kanın dokulara yeterli oksijen taşıyama-

ması sonucu siyanoz meydana gelir<sup>6</sup>. Siyanozu olan hastalarda methemoglobinemi araştırılmalıdır. Bu amaçla arterial kan gazı ve pulse oksimetre hızla yapılabilen, önemli tetkiklerdir<sup>1</sup>. Bizim olgumuzda da arterial kan gazında methemoglobin düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. Ancak pulse oksimetre ile gerçek methemoglobin düzeyi saptanamamaktadır. Methemoglobin düzeyini en iyi saptayan yöntem CO oksimetredir. Ancak her laboratuvarında uygulanamamaktadır<sup>1</sup>. Bizim olgumuzda da bu yöntem uygulanamamıştır. Methemoglobinemi vakalarında arterial kan gazında PO2 normal olmasına rağmen hastada siyanozun olması ve bu siyanozun oksijen tedavisiyle düzelmemesi önemli bir bulgudur. Bazı vakalarda da hastanın oksijen saturasyonu düşebilir ve hastanın PO2 değeriyle arasında bir uyumsuzluk oluşabilir<sup>6</sup>. Bizim olgumuzda da; PO2'si normal olmasına rağmen hastanın periferik siyanozu mevcuttu ve oksijen tedavisi verilmesine rağmen hastanın periferik siyanozu düzelmemişti.

Kan methemoglobin düzeyi normal koşullarda %1-1.5 un altındadır<sup>2,3</sup>. Methemoglobin düzeyi %10-20 arasında sıklıkla hastalarda siyanoz meydana gelir. Düzey %20-50 arasında ise doku hipoksisi sonucu; solunum sıkıntısı, baş dönmesi, baş ağrısı, taşikardi, halsizlik, bulantı, kusma meydana gelebilir. Düzey %50-70 arasında ise letarji, strupor ve senkop gelişebilir. Methemoglobin düzeyi %70 in üzerinde ise tedavi edilmediğinde genellikle ölümcüldür<sup>1,2,7</sup>. Bizim olgumuzda da kan methemoglobin seviyesi; %15,9 düzeyindeydi ve ön planda hastada periferik siyanoz görülmekteydi.

Methemoglobinemi konjenital veya akkiz olarak meydana gelebilir<sup>3</sup>. Konjenital methemoglobinemi nadir görülen bir klinik durumdur. Variant hb M durumunda veya methemoglobini indirmek için gerekli olan NADH sit b5 redüktaz (NADH diaforaz), glukoz-6 P dehidrogenaz çok nadir olarak ta sitokrom b 5 yetersizliklerinde ortaya çıkabilir<sup>1</sup>. Variant hb M otozomal dominant geçiş gösterir. Eğer defekt alfa zincirinde ise siyanoz doğumdan itibaren başlar ve hayat boyu devam eder. Defekt beta zincirinde ise siyanoz postpartum 3. ayda görülür takibinde fetal hemoglobin (alfa 2 gama2) sonrasında erişkin hemoglobin oluşmasıyla son bulur. Variant hb M vakalarında ön planda santral siyanoz görülmektedir ve tanı elektroforez ile konulabilmektedir<sup>4,8,9,10</sup>. Bizim olgumuzda aile hikayesinin olmaması, periferik siyanozun görülmesi ve hemoglobin elektroforezinin normal olması nedeniyle variant hb M düşünülmemiştir. Konjenital nedenlerden NADH diaforaz eksikliği sadece eritroid hücrelerde ise tip 1, fibroblast ve lenfoid seri gibi eritroid dışı hücrelerde de mevcutsa tip 2 olarak adlandırılır<sup>1</sup>. Tip 1 benign form olup sadece siyanoz ile normal bir yaşam sürdürebilir. Tip 2 de ise; mikrosefali, generalize hipotoni, progresif ensefalopati ve mental retardasyon görülebilir. Tip 2 daha nadir olarak görülür ve hasta-

## Lidokain Uygulaması ve Methemoglobinemi

larda yaşam beklentisi azdır. Tanı ise spektrofotometrik olarak kan NADH diaforaz düzeyinin ölçülmesi ile konulur<sup>1,4</sup>. Bizim olgumuzda 40 günlükten beri siyanozunun olması ve yaşam boyu devam etmesi konjenital NADH diaforaz eksikliğinin tip 1 formunu düşündürmektedir. Ayrıca olgumuzda bakla yeme sonrası sarılık hikayesinin olmaması, periferik yaymada hemoliz bulgularının olmaması ve kan glukoz-6 P dehidrogenaz düzeyinin normal olarak saptanması konjenital glukoz-6 P dehidrogenaz eksikliğini ekarte ettirmiştir.

Akkiz methemoglobinemi vakaları ise daha çok çocuklarda görülmektedir<sup>3</sup>. Ancak erişkinlerde de lokal anestetik kullanımına bağlı vakalar bildirilmiştir<sup>7</sup>. Bugüne kadar methemoglobinemi yaptığı bilinen birçok kimyasal madde ve ilaç bildirilmiştir. Bunlar arasında; nitritler, nitratlar, kloratlar, kininler, aminobenzenler, nitrobenzenler, nitrotoluenler, fenasetin, klorokin, dapson, fenitoin, sülfonamidler ve lokal anestetikler (lidokain, bupivakain, prilokain) sayılabilir<sup>1,5</sup>. Doğum sonrası ilk 2-3 aylık dönemde NADH diaforaz enzim aktivitesi düşük olduğundan dolayı çevresel oksidan ajanlara daha duyarlıdır ve methemoglobinemi gelişme riskleri daha fazladır. Aynı şekilde konjenital olarak NADH diaforaz enzim eksikliği olanlarda çevresel methemoglobinemi yapan ajanlarla karşılaşılması sonucu methemoglobinemi gelişme riski daha fazladır<sup>10</sup>. Eğer methemoglobin düzeyi %10-20 arasında olan hastalarda bu ajanlara maruz kalınmazsa hastalarda siyanoz dışında önemli bir bulgu olmaz. Bizim olgumuzda 40 günlükten beri siyanozunun olması ve lokal anestezi (lidokain) alımı sonrası semptomlarının artması; konjenital NADH diaforaz tip 1 enzim eksikliğine bağlı methemoglobinemi hastasının, oksidan ajanlara maruz kalması sonrası semptomlarının artması şeklinde yorumlanabilir. Ancak hastanın kan methemoglobin düzeyi yüksek olduğundan dolayı, kan NADH diaforaz enzim seviyesinin ölçülememesi nedeniyle konjenital NADH diaforaz enzim eksikliği tanısı kesin olarak konulamamıştır.

Methemoglobinemi tedavisinde; kan methemoglobin düzeyi %20 veya daha az olduğu konsantrasyonlarda methemoglobinemiye neden olan ajanları uzaklaştırmak tedavi için yeterli olmaktadır<sup>3</sup>. Bizim olgumuzda da methemoglobin düzeyi %15 idi ve etkenin uzaklaştırılması ve tekrar etkenlerle karşılaşmasının önlenmesi tedavi için yeterli olmuştur. Daha yüksek konsantrasyonlarda 1-2mgr/kg dozunda metilen mavisi en az 5 dakika süreyle intravenöz olarak kullanılabilir. Siyanoz gerilemezse aynı tedavi 1 saat sonra tekrarlanabilir<sup>7,8</sup>. Metilen mavisi; kofaktör olarak NADPH kullanan ve sitokrom b5 redüktaz enziminden ayrı olan bir başka redüktaz sistemini kullanarak

methemoglobin düzeyini düşürür. Ancak NADPH için heksoz monofosfat şantı gerektiğinden, glukoz-6 P dehidrogenaz eksikliğinde metilen mavisi kullanılmamalıdır<sup>1,7,8</sup>. Yüzde beş dextroz tedavisinin de; glikoliz yolu ile NADH üretimini artırdığı ve NADH diaforaz enzimiyle hastanın methemoglobin klirensine katkıda bulunduğu bilinmektedir<sup>1</sup>. Askorbik asit tedavisi ise daha çok uzun süreli ve oral olarak kullanılmaktadır ve kalıtsal methemoglobinemilerde tercih edilmektedir (300-1000 mgr/gün). Ayrıca metilen mavisi bulunamadığında ve glukoz 6 P dehidrogenaz eksikliği olanlarda da kullanılabilir<sup>2,8</sup>. Methemoglobin düzeyi %70 ve üzeri olan hastalarda ise hiperbarik oksijen tedavisi ve exchange transfüzyon tedavileri de uygulanabilmektedir<sup>2</sup>.

Sonuç olarak methemoglobinemi konjenital veya akkiz olarak meydana gelebilen, tedavisinde metilen mavisi ve askorbik asit kullanılabilen ciddi bir hastalıktır. Doğuştan beri siyanozu olan veya çeşitli oksidan ajanlarla (özellikle lokal anestetiklerle) karşılaşılması sonrası siyanoz öyküsü olan hastalarda; methemoglobinemi hastalığının da her zaman akılda tutulması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Türkmen E, Kocabay G, Yavuz S, et al. Case of methemoglobinemia induced by the administration of prilokain prior to an epilation. *J Ist Faculty Med.* 2005;68:19-21.
2. Aydoğan M, Gedikbaşı D, Türker G, Zengin E, Arısoy SE, Gökalp AS. Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2005;48:65-8.
3. Gülgün M, Kul M, Sarıcı SÜ, Alpay F. Prilocaine-induced methemoglobinemia: report of two cases and review of literature. *Erciyes Medical Journal.* 2007; 29(4):322-5.
4. Percy MJ, Aslan D. NADH-cytochrome b5 reductase in a Turkish family with recessive congenital methemoglobinemia. *J Clin Pathol.* 2008;1122-3.
5. Camp NE. Methemoglobinemia. *J Emerg Nurs.* 2007;33:172-4.
6. Kızılyıldız BS, Sönmez B, Karaman K, Caksen H. Toxic methemoglobinemia due to prilocaine use. *J Emerg Med.* 2010;38(5):663-4.
7. BheemReddy S, Messineo, Roychoudhury D. Methemoglobinemia following transesophageal echocardiography: a case report and review. *Echocardiography.* 2006;23(4):319-21.
8. Vidarthi V, Manda R, Ahmed A, Khosla S, Lubell DL. Severe methemoglobinemia after transesophageal echocardiography. *Am J Ther.* 2003;10(3):225-7.
9. Kwok S, Fischer, Rogers JD. Benzocaine and lidocaine induced methemoglobinemia after bronchoscopy: a case report. *J Med Case Reports.* 2008;23:2-16.
10. Percy MJ, Lappin TR. Recessive congenital methemoglobinemia: cytochrome b(5) reductase deficiency. *Br J Haematol.* 2008;141(3):298-308.