

## AKKİZ METHEMOGLOBİNEMİ

Dr. Özden VURAL (x)

Dr. Necip ALP (x)

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xx)

Dr. Lütfi GÖKMEN (xxx)

### ÖZET:

*Son yıllarda özellikle kliniğimizde pirilokainle yapılan antiaritmik tedavi sırasında ortaya çıkan akkiz methemoglobineminin sıklığı nedeniyle etiyoloji, klinik, laboratuvar bulguları ve tedavisi hakkındaki son görüşler sunuldu.*

### GİRİŞ :

Methemoglobin 3 değerli demir ihtiva eden hemoglobindir, oksijen taşıma kapasitesi yoktur (1). Oksijenleşmiş ve oksijensizleşmiş hemoglobinin demiri, normal de iki değerli (ferro) haldedir (ferrohemoglobin); bu, molekülün oksijen taşıma fonksiyonu için elzemdir. Hemoglobin demirinin 3 değerli (ferri) hale oksitlenmesi methemoglobini husule getirmektedir (ferrihemoglobin) ki bu, fonksiyone etmeyen ve kana çukolata renk ve görüntüsünü veren bir maddedir; yeter miktarda bulunduğu siyanoz husule gelir. Sağlıklı şahısların kanında 632 milimikronda methemoglobin, karakteristik bir absorpsiyon bandını haizdir; bu, kan örneği siyamid ile muamele edildiğinde kaybolur (Evelyn ve Malloy tekniği). Bu teknik, anilin boya gibi bazı kimyasal maddelere maruz kalmakla husule getirilen methemoglobin tayini için spesifiktir, fakat kanda hemoglobin M mevcut ise bu test hatalı sonuç verir. Ailevi vakalarda hem ressesif hem de dominant kalıtsal özellik saptanmıştır; her biri ayrı birer metabolik hata sonucudur (2).

Normal eritrositlerdeki methemoglobin redüksiyonu, bilinen dört sistem ile olmaktadır; Askorbik asit, glutatyon, trifosfopiridin nükleotid (TPNH) diaforaz, difosfopiridin nükleotid (DPNH) diaforaz, Bunlar arasında DPNH veya methemoglobin redüktaz en aktif olanıdır (3).

(x) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Bilim Dalı Öğ. Üy. (Doç.Dr.)

(xx) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hast. Bilim Dalı Uzmanı.

(xxx) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Bilim Dalı Araştırma Görevlisi.

Akkiz methemoglobinemi evde veya endüstride kullanılan çeşitli kimyasal ajanlar veya terapötik maddelere bağlı olarak oluşabilir (Tablo 1). Bu bileşikler veya bunların yıkım ürünleri yeterli miktarda mevcutsa, normal redüksiyon mekanizmalarına galip gelerek methemoglobinemi nedeni olurlar. Çocuklar methemoglobinemiye daha hassastır. Bu durum NADH-Methemoglobin redüktaz enzim yetersizliğine bağlıdır. Ayrıca fetal hemoglobinin, nitritlerin etkisine karşı erişkinlere nazaran daha hassas oluşuna da bağlıdır (1).

Tablo 1: METHEMOGLOBİNEMİ NEDENLERİ

## A- AKKİZ METHEMOGLOBİNEMİ

### 1- Nitritler ve diğer oksidanlar

#### Terapötik Ajanlar

- Amil Nitrit
- Sodyum Nitrit
- Nitrogliserin
- Amonyum Nitrat
- Bizmut Subnitrat
- Gümüş Nitrat

#### Evde veya endüstride kullanılan ajanlar

- Nitritlerle karışmış yiyecekler
- Mısır Özü
- Azotlu Gıdalar
- Nitritlerden Zengin Yiyecekler
- Potasyum Klorat
- Anilin Boyaları

### 2- İndirekt Oksidanlar

#### Terapötik Ajanlar

- Sulfanilamid
- Prontosil
- Sulfathiazol
- Sulfapiridin
- Sulfamethizol

#### Evde veya endüstride kullanılan ajanlar

- Çocuk bezi işaretlenen mürekkep
- Battaniye boyaları
- Çamaşır işaret boyaları
- Taze ayakkabı boyaları
- Naftalen

#### Çeşitli Aromatik Aminler

- Asetanilid
- Fenasetin
- Benzokain
- Pirilokain
- Rezorsin

- Fenilendiamin
- Toluendiamin
- Aminofenol
- Nitrobenzen
- Trinitrotoluen

## B- HEREDİTER METHEMOGLOBİNEMİ

### 1- Enzimatik ve diğer eritrosit metabolizma bozuklukları

#### a- NADH-Methemoglobin redüktaz enzim yetmezliği

#### b- Diğer Bozukluklar

### 2- Hemoglobin M hastalığı (Dominant)

Tabloda gösterilen maddelerin bazıları hemoglobini okside ederler. Bunlar nitritler, nitratlar, kloratlar, kininlerdir. Nitritler; bizmutsubnitrat amonyum veya potasyum nitrat, yanık tedavisinde kullanılan gümüş nitrat gibi maddelerin alınmasını müteakiben absorbe olur veya nitritlerle karışmış gıdaların ya da nitratlardan zengin yiyeceklerin alınması da nitrit absorpsiyonunu artırır. Nitratlarla kontamine olmuş kaynamış su kullanılarak yapılan renal diyalizi takiben de methemoglobinemi tarif edilmiştir (4).

Anilin boyaları, sulfonamidler, fenasetin, asetanilid gibi aromatik aminler ve nitro bileşiklerinin indirekt etkilerinin olduğu kabul edilmektedir. Bu ajanların büyük çoğunluğu methemoglobinin hemoglobine dönüşünü engeller. Bunun aşırı derecede inaktif intermediyer bileşiklerin değişimi sonucu olduğu kabul edilmektedir. Naftalen ve anilin içeren çeşitli duodoranların alınması, kırmızı mum kalemleri, boyalı battaniyeler ve çamaşır işaretlenmesinde kullanılan mürekkeple temas, benzokain, pirilokain, rezorsin, anilin boyaları veya diğer bileşiklerin oral, perikutan veya rektal olarak alınmasını müteakiben methemoglobinemi oluşturmaktadır. Çocukların glikoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği methemoglobinemi ile birlikte (1).

Heterozigot methemoglobin redüktaz enzim eksikliği bulunan şahıslarda bu durum bilinmeden yapılan malarya profilaksisi sonucu da methemoglobinemi rapor edilmiştir (5).

Kalb ve akciğer hastalığı olmayan her siyanotik hastada methemoglobinemi düşünülmelidir. Siyanoz, azalmış oksijen saturasyonundan ise kan örneği hava ile karıştırıldığında mor renkten kırmızı renge dönecektir. Oysa methemoglobinemili şahısların kan örneği hava ile karışsa da çikolatımsı rengini devam ettirecektir (3).

Methemoglobinemi hemolize olmuş maddenin spektroskopik muayenesi ile kesinleştirilebilir (10). Hereditör methemoglobinemili hastaların semptomları, semptomatik akkiz methemoglobinemi li hastaların semptomlarından daha azdır. Hastaların az bir kısmı oksidan tip ilaçlar veya toksinlerle meydana getirilen, sulfhemoglobin diye adlandırılan, yapısı bilinmeyen, ilâve hemoglobin derivelere sahiptir. Sulfhemoglobinemi, methemoglobinemiden çok daha kolaylıkla siyanozu sebep olmaktadır (2).

Klinik olarak methemoglobin seviyeleri 1.5 gr/dakika (% 10) dan çok olunca siyanoz gelişir. % 10-20 arasındaki methemoglobin seviyelerinde baş ağrıları, baş dönmesi gibi hafif semptomlar görülebilir. % 20 den daha fazla methemoglobin seviyesi olan çoğu hastalar semptom verirler. % 50 den yukarı seviyeler letarji ve stuporla sonuçlanır. % 70'in üzerindeki seviyeler ise genellikle öldürücüdür (6).

Semptomların şiddeti değişiktir, fakat sıklıkla hafiftir. Wintrobe (1) e göre methemoglobinin % 10-25 konsantrasyonunda siyanoz görülür, fakat kötü etki-

leri görülmeden tolere edilir. % 35-40 oranında efor dispnesi, taşikardi, baş dönmesi olur, % 60 konsantrasyonlarda ise letarji ve stupor görülür (1).

Akut methemoglobinemi klinik olarak sık değildir. Methemoglobinemili hastalarda pO<sub>2</sub> değerleri genellikle normaldir. Tıbbi ve cerrahi müdahaleler esnasında kullanılan birçok anestezi ajanı methemoglobinemi oluşturabilir. En sık methemoglobinemi nedeni olan anestezi ajanı lidokaindir. Donobus ve arkadaşları lidokaine bağlı iki methemoglobinemi vakası yayınlamışlardır (8). Walter ve arkadaşları da lokal anestezi olarak kullanılan benzokaine bağlı iki methemoglobinemi vakası bildirmişlerdir (7).

Lidokain kimyasal olarak prilokaine benzemektedir. Lidokain lokal anestezi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Lidokainle tedavi sırasında siyanoz görülmesi hastanın methemoglobinemi yönünden tetkikini gerektirir (6).

Methemoglobin imalinin hızı bazı faktörlere bağlıdır: 1- Eritrositler içine ve sirkülasyona bileşiklerin giriş hızı ve büyüklükleri, 2- Vücut içinde kimyasal bileşiklerin methemoglobin oluşturma mekanizmaları, 3- Oksitlenme kapasitesindeki azalma ile birlikte intermediyer forma dönüşüm, 4- Bileşiklerin ekskresyonu, 5- Eritrositlerdeki methemoglobine dönüşüm hızı (1).

Methemoglobinemi sadece ölüm nedeni olarak nadirdir. Bununla birlikte çocuklarda nitratların yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu su ile hazırlanmış formulaların kullanılması mortaliteyi % 10'a kadar yükseltir. Kırmızı kürelerde heinz body'ler oluşur ve hemolitik anemi gelişebilir. % 50'den daha yüksek konsantrasyonlarda toksik hemoglobin gözlenir. Herediter formlarda bu oluşmaz (5).

Methemoglobinemi dokularda anoksemiye neden olur. Sadece kanın oksijen kapasitesinde azalma değil, aynı zamanda kanda mevcut oksijenin alınmasında da güçlük vardır. Hemoglobin molekülündeki 4 demir atomundan birinin veya bir kaçının ferrik şekle çevrilmesi geri kalan demir atomlarının oksijene ilgisini artırabilir (9).

Methemoglobinemi tanısı koyulunca tedavi ile ilgili karar methemoglobin seviyesine ve oksijen transportu ile ilgili diğer faktörlere bağlıdır. Genel olarak methemoglobin seviyesi % 30 veya daha fazla konsantrasyonlarda olduğu zaman tedavi gerektirir (7). Wintrobe'e göre methemoglobinemi hafifse neden olan kimyasal ajanların yasaklanmasından başka tedavi gerekmez. Çünkü methemoglobinemi azalması normal, sağlam döndüncü mekanizmalar sonucu olacaktır. Eğer semptomlar aşık ise metilen mavisi 1 mg/kg, % 1'lik solüsyon şeklinde 5 dakika içinde intravenöz olarak verilir. Çocuklarda bu dozun iki misli kullanılır. Herhangi yaştaki bir hastada siyanoz bu tedavi ile bir saat içinde kaybolmazsa 2 mg/kg ikinci bir doz uygulanır. Dozaj dispne, prekordiyal ağrı, sıkıntı, endişe, başkî duygusu, tremorlar, siyanoz ve hemolitik anemi gelişebileceğinden 7 mg/kg'ı geçmemelidir. Metilen mavisi 3-5 mg/kg oral olarak da verilebilir (1). Askor-

bik asit oral olarak 100-500 mg/gün dozlarda kullanılabilir. Fakat metilen mavisi hücre dönüşümünün daha yavaş olan non enzimatik indirgeme sürecinden daha çok pentoz fosfat yolunu aktive etmekle methemoglobinin geri dönüşünü yaptığından askorbik aside nazaran daha etkilidir (1).

### SUMMARY

#### ACQUIRED METHEMOGLOBINEMIA

In recent years, it has been known that the methemoglobinemia is seen after administration of prilocain which is used as an antiarytmic agent. The never considerations in etiology, clinical aspects, laboratory findings and therapy of acquired methemoglobinemia were presented, since it has a high incidence.

### KAYNAKLAR

- 1- Maxvell, M. Wintrobe, et al.: Clinical Hematology.  
Seventh edition, Published in Great Britain. 1011-1016, 1974.
- 2- Victor, C. Vaughan, MD., R. James, McKay, MD., Textbook of pediatrics.  
W.B. Saunders Company. 1978 (1): 738-41.
- 3- Jaffe, E. R., Methemoglobin Pathophysiology.  
Prog. Clin. Biol. Res. 1981, 51: 133-51.
- 4- Wason, BD., Allan, S. Detsky, MD.: Isobutyl Nitrite Toxicity by İngestion.  
Ann. Intern. Med. 1980 May. 92 (5): 647-8.
- 5- Olson, ML., et al.: Methemoglobinemia induced by local anesthetics. Am. J.  
Hosp. Pharm. 1981. Jan: 38 (1): 889-93,
- 6- Geffner, ME., et al.: Acquired Methemoglobinemia, West, J. Med. 1981 Jan.  
134 (1): 7-10.
- 7- Walter, J. O'Donohue, Jr, MD., Leonard, M. Moss, MD., Vito, A. Angelillo,  
MD.: Acute Methemoglobinemia Induced by Topical Benzocaine  
and Lidocaine Arch. Intern. ed. 1980 Nov. 140 (1): 1508-9.
- 8- Mc Guigan, Ma.: Benziocaine induced methemoglobinemia.  
Can. Med. Assoc. J. 1981. Oct. 15: 125 (8): 816.
- 9- Jaffe, ER., et al.: Methemoglobinemia.  
Clin Hematol. 1981 feb. 10 (1): 99-102.
- 10- Bauer, J. D., Ackermann, P. G. Bray's Clinica Laboratory Methods Saint louis,  
7 th ed., 1968, p: 105.