

# Yenidoğan methemoglobinemisinin çok ender bir nedeni: Enteral metilen mavisi

Ahmet BAŞ, Çiğdem ULUKAYA DURAKBAŞA, Ali İhsan ANADOLULU, Meltem ÇAĞLAR,  
Hüseyin Murat MUTUŞ, Hamit OKUR

T.C. S.B İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği

## Özet

Methemoglobinemi nonkardiyak siyanozun ender bir nedenidir. Metilen mavisi (MM) ise boyama özelliği nedeniyle, çeşitli tanısal işlemlere ek olarak, methemoglobineminin tedavisinde kullanılır. MM kullanımına bağlı yan etki görülme olasılığı zayıftır. Bu sunumda enteral yolla MM verilen bir yenidoğanda gelişen methemoglobinemi, hemolitik anemi, hiperbilirubinemi ve akut böbrek yetmezliğine dikkat çekilmekte ve uygulanan tedavi tanımlanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Methemoglobinemi, metilen mavisi, enteral, yenidoğan

## Summary

**A very rare cause for neonatal methemoglobinemia: Enteral methylene blue**

Methemoglobinemia is rare cause for noncardiac cyanosis. Methylene blue (MB) is used for variable diagnostic investigations by virtue of its staining properties and is also a well-accepted therapeutic agent to treat methemoglobinemia. Side effects are rare with its use. This presentation describes a neonate who developed methemoglobinemia, hemolytic anemia, hyperbilirubinemia and acute renal failure after enteral administration of MB and defines the treatment modality employed.

**Key words:** Methemoglobinemia, methylene blue, enteral, newborn

## Giriş

Methemoglobin, ferröz (Fe<sup>2+</sup>) hemoglobin demirinin oksidasyon ile ferrik (Fe<sup>3+</sup>) hale geçmesi sonucu oluşan ve fonksiyonel olmayan hemoglobin şeklidir<sup>(6)</sup>. “Methemoglobinemi” ise kan methemoglobinin normal seviyeden daha yüksek olmasıdır. Doğumsal veya kazanılmış olabilir. Kazanılmış methemoglobinemi daha yaygın görülür.

Methemoglobinemi tedavisinde metilen mavisi (MM) kullanılabilir. Çünkü MM hemoglobindeki demiri redükte ederek, normal, oksijen-taşıyıcı haline getirir. Çocuk cerrahisinde ise, MM genellikle tanısal amaçlı olarak ve enteral yolla kullanılır. Yenidoğan eritrositlerindeki NADH-methemoglobin redüktaz seviyesi düşüktür<sup>(2)</sup>. Özellikle, erken doğan yenidoğanlarda enzim sistemindeki geçici yetersizlik nedeniyle met-

hemoglobinemiye yatkınlık olduğu bilinir. Bu nedenle, MM kullanımı yenidoğanlar için potansiyel bir tehlike barındırır. Literatürde yenidoğanda enteral MM kullanımı sonrası methemoglobinemi gelişimi yalnızca bir olguda bildirilmiştir<sup>(2)</sup>.

Bu olgu sunumunda kliniğimizde ameliyat edilen prematür yenidoğanda tanısal amaçlı enteral MM kullanımı sonrası gelişen methemoglobinemiye bağlı klinik bulgular ve uygulanan tedavi sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Otuz iki haftalık ve 2350 g doğan bebek proksimal özefagus atrezisi ve distal trekeaözefageal fistül nedeniyle ameliyat edilerek servikal özefagostomi, fistül ligasyonu ve gastrotomi uygulandı. Hasta ventilatör desteği ile izleme alındı. Ameliyat sonrası 3. günde gastrotomiden beslenmeye başlandı. Hasta ameliyat sonrası 10. günde entübe olarak ventilatörün spontan modunda izlenmekteyken, sağ akciğerinde reküren atelettazi görüldü ve ve ikinci toraks tüpünün takılmasını gerektiren efüzyon gelişti. Alt özofagus güdü-

**Adres:** Doç. Dr. Çiğdem Ulukaya Durakbaşa, T.C. S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dr. Erkin Caddesi, Kadıköy-İstanbul  
**Alındığı tarih:** 04.12.2011  
**Kabul tarihi:** 02.05.2012

ğünde açılma veya re-fistül olasılığı açısından değerlendirilmesine karar verildi. Bu amaçla gastrostomi sondasından enteral yolla hastane eczanesinden temin edilen MM (Acros Organics, %96, New Jersey, USA, 4 mg/kg) verildi. İzleyen 6 saat içerisinde önce burun kanatlarında ardından sırasıyla tüm yüzde, ekstremiteelerde ve gövdede ağır siyanoz gözlemlendi. Arter oksijen düzeyi (PO<sub>2</sub>) düşmeksizin nabız oksimetre değerinin % 80-85 aralığında olduğu belirlendi. İzlemede hematokrit değeri % 35'ten % 26'ya düştü. Kan üresi maksimum 134 mg/dl, kreatinini 1.09 mg/dl ve arter kan gazı değerinde methemoglobin düzeyi % 2.5 düzeyine çıktı. İdrar rengi maviye döndü. G6PD enzim düzeyi normal aralıktaydı. Hastaya intravenöz sedasyon eşliğinde mekanik solunum desteğine başlandı. Vital bulgular ve idrar çıkışı izlemi eşliğinde ortalama hidrasyon yapıldı. Buna göre, mayı alımı her 2 saatte bir gözden geçirilerek idrar çıkışı en az 3 cc/kg/saat olacak şekilde düzenlendi. Methemoglobinemi gelişimini izleyen 5 gün boyunca, gastrostomiden enteral beslenmesine ek olarak, 96-200 cc/gün aralığında intravenöz sıvı verildi ve idrar çıkışının 3,2-6,2 cc/kg/gün aralığında kalması sağlandı. Methemoglobineminin gelişiminden itibaren 4 gün içinde 4 kez 10 cc/kg eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilerek kan hematokrit değeri > % 30 düzeyinde tutuldu. Destek tedavisi ile siyanoz 5. günden itibaren giderek açıldı. Spontan solunumu yeterli olan hasta ameliyat sonrası 16. günde ekstübe edilerek ameliyat sonrası 29. günde sorunsuz şekilde taburcu edildi.

## Tartışma

Methemoglobin hemoglobinin okside olmuş formudur ve oksijen afinitesi daha yüksek olduğundan dokulara daha az oksijen salar. Eritrositlerde methemoglobin konsantrasyonunun artması, doku hipoksisine yol açar. Methemoglobinemi çoğunlukla "kazanılmış" tiptedir. Nitratla kontamine su, inhale nitrik oksit, metoklopramid, lokal anestezi olarak kullanılan benzokain, lidokain ve prilokain topikal lidokain/prilokain krem (EMLA), methemoglobinemiye yol açan etiyolojik nedenlere örnek olarak verilebilir (4,7,10).

Sağlıklı bireylerde % 10 oranına kadar methemoglobinemi ile klinik bulgu görülmebilirken, anemi, kardiyovasküler hastalık, akciğer hastalığı, sepsis veya diğer anormal hemoglobin alt gruplarının varlığı gibi ko-morbiditelerin varlığında çok daha düşük

methemoglobin düzeylerinde klinik bulgular ortaya çıkabilir. Ayrıca fetal hemoglobinin oksidasyonunun yetişkin hemoglobinine göre daha kolay olduğu bilinir (10).

Methemoglobinemide siyanoz gözlenir. Kan koyu kırmızı, çikolata rengindedir. Methemoglobin düzeyi % 10'u aşınca periferik siyanoz, % 35 ve üzeri değerlerde doku hipoksisi ve yaygın siyanoz ve % 50'nin üzerindeki değerlerdeyse koma ve ölüm gözlemlenebilir. Methemoglobinemide nabız oksimetresi ile ölçülen oksijen saturasyonu düşer. Kan gazı ölçümünde, yaşamı tehdit edici düzeylerde methemoglobinemide bile, PO<sub>2</sub> düzeyi normal bulunur (10). Buna karşın siyanoz varlığı bir kuraldır. Periferik yaymada oksidatif strese bağlı olarak oluşan hemolize özgün bulgular olan sferositoz, fragmente eritrositler ve Heinz cisimcikleri saptanabilir (6). Olgumuzda tüm vücudu tutan çok ağır siyanoz, nabız oksimetresinde oksijen saturasyonunda düşmeye ve methemoglobinemiyle uyumlu kan gazı bulgularına ek olarak, hemolitik bulgular, yani, hiperbilirubinemi ve anemi ile akut böbrek yetmezliği gözlenmiştir.

Genel olarak, kazanılmış methemoglobinemi tedavisinde öncelikle oksidatif strese neden olan madde uzaklaştırılır. Oksijen ve benzeri destek tedavisi, askorbik asit, hiperbarik oksijen ve riboflavin kullanılabilirse de sıklıkla MM kullanılması önerilir. Düşük dozlarda verilen MM methemoglobinin hızlı bir şekilde hemoglobine dönüşmesini sağlar. Bu amaçla, akut olgularda intravenöz 1-2 mg/kg ve kronik olgularda oral/enteral yolla MM kullanılması önerilir (6). Yüksek dozdaysa, MM birikir ve paradoksik olarak okside edici ajan etkisi gösterir. Methemoglobinemi tedavisinde MM kullanımı özellikle G6PD eksikliği olan kişilerle yenidoğanlarda riskler içerir. Özellikle "erken doğan" yenidoğanlarda NADPH-bağımlı methemoglobin redüktaz düzeyinde gerçekleşen geçici düşüş, bu bebeklerin methemoglobinemi geliştirme riskini artırır (3,5,8,9). Yenidoğan döneminde enteral MM dozunun 1-2 mg/kg düzeyini aşmaması gerektiği ve Evans mavisi, fluroscein, indigokarmein gibi boyaların tanısal amaçlı kullanımlarda daha güvenilir olduğu vurgulanmıştır (1).

Tanısal amaçlı "enteral" MM kullanımı çocuk cerrahisi pratiğinde yaygın bir uygulama olup, bu şekilde ortaya çıkan methemoglobinemi literatürde yalnızca

bir yenidoğanda bildirilmiştir<sup>(2)</sup>. Bildirilen bu olguda 31 haftalık ve 1135 g ağırlığında doğan bebekte trakeoözofageal fistül şüphesi nedeniyle nazoözofageal tüpten MM verilmiş, 25. saatte siyanoz, oksijen saturasyonu düşüklüğü ve normal parsiyel arteriyel oksijen basıncı tespit edilmiştir. Sonrasında aktif hemoliz bulguları olan hiperbilirubinemi, hematokrit düşüklüğü, LDH düzeyi yüksekliği belirlenmiştir. Tedavide fototerapi, kan transfüzyonu ve hiperhidrasyon yapılmıştır. Burada sunulan yenidoğanda da methemoglobinemi enteral MM kullanımı ile ortaya çıktığından, tedavide MM kullanılmamıştır. Literatürde bildirilen olguya benzer destek tedavi ile sağaltım sağlanmıştır.

Klinikte kullanılan birçok ilaç ve kimyasal madde methemoglobinemiye neden olmaktadır. Klinik olarak doku hipoksisi bulguları olan, saturasyon ve arteriyel kan oksijen basıncı arasında uyumsuzluk bulunan olgularda methemoglobinemiden şüphelenilmelidir. Olası morbidite ve mortalitenin önüne geçilebilmesi için tanının hızlı konması ve uygun tedavinin verilmesi yaşamsal öneme sahiptir.

#### Kaynaklar

1. Albert M, Lessin MS, Gilchrist BF: Methylene blue: Dangerous dye for neonates. *J Pediatr Surg* 38: 1244, 2003  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(03\)00278-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(03)00278-1)
2. Allegaert K, Misarez M, Lerut T, et al: Methemoglobinemia and hemolysis after enteral administration of methylene blue in a preterm infant: Relevance for pediatric surgeons. *J Pediatr Surg* 39: E11, 2004  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.09.045>
3. Crooks J: Hemolytic jaundice in a neonate after intramniotic injection of methylene blue. *Arch Dis Child* 57: 872, 1982  
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.57.11.872>  
PMid:6890790 PMCID:1628038
4. Duncan GP, Kabrinsky N: Prilocaine-induced methemoglobinemia in a newborn infant. *Anesthesiology* 59: 75, 1983  
<http://dx.doi.org/10.1097/0000542-198307000-00015>  
PMid:6687986
5. George M: Methylene-blue-induced hyperbilirubinemia and phototoxicity in a neonate. *Clin Pediatr (Phila)* 39: 659, 2000  
<http://dx.doi.org/10.1177/000992280003901106>
6. Honig GR: Hemoglobin Disorders. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2004, p:1478
7. Kearns GL, Fisher DH: Metoclopramide-induced methemoglobinemia. *Pediatrics* 82: 364, 1998
8. Sills MR, Zinkham WH: Methylene blue-induced Heinz body hemolytic anemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 148: 306, 1994  
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1994.02170030076017>  
PMid:8130867
9. Troche BI: Methylene blue baby. *N Engl J Med* 320: 1756, 1989  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198906293202617>
10. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 34: 646, 1999  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644\(99\)70167-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644(99)70167-8)