

Lokal Anestezik İlaçlara Bağlı Methemoglobinemi Olgularının Farmakoloji ve Adli Tıbbi Açısından Değerlendirilmesi

 Ali Ulvi Çalık¹,  Emre Mutlu¹,  Caner Beşkoç¹

¹ Adli Tıp Kurumu Başkanlığı İstanbul, Türkiye

Özet

Lokal anestezik ilaçlara bağlı methemoglobinemi olgularının farmakoloji ve adli tıbbi açıdan değerlendirilmesi

Amaç: Methemoglobin, hemoglobinin oksitlenmiş ve oksijene bağlanmayan bir formudur. Kandaki artan seviyeler methemoglobininin klinik sendromuna neden olabilir. Etiyoloji konjenital (hemoglobin sentezi ya da metabolizmasındaki kusurlar) ya da edinilmiş, çoğunlukla da ilaca bağlı olabilir. Sıklıkla da lokal anestezik ilaçlar sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada lokal anestezik ilaç uygulaması sonrası methemoglobinemi görülen beş olgu, olayın öyküsü, semptomların ortaya çıkış süresi, görülen klinik semptomlar laboratuvar tetkikleri, uygulanan tedaviler açısından incelenmiştir. Literatür gözden geçirilerek olgular yorumlanmış, kaçınılması gereken hususlarda önerilerde bulunulmuş ve hasta yakınların tarafından hukuki başvuruların yapılmasına sebep olabilen bu yan etki hakkında tıp camiasının dikkatinin çekilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lokal anestezik, Methemoglobinemi, Lidokain, Bupivakain

Abstract

Pharmacological and medicolegal evaluation of methemoglobinemia cases due to local anesthetic drugs

Methemoglobin is an oxidized form of hemoglobin that does not bind to oxygen. Increased levels in the blood can cause the clinical syndrome of methemoglobinemia. The etiology can be either congenital (defects in hemoglobin synthesis or metabolism) or acquired, often drug-induced. Local anesthetic drugs are often held responsible. In this study, five cases of methemoglobinemia following local anesthetic drug administration were examined in terms of the history of the event, duration of symptom onset, clinical symptoms, laboratory tests, and treatments applied. By reviewing the literature, the cases were interpreted, suggestions were made on issues that should be avoided, and it was aimed to draw the attention of the medical community about this side effect, which may lead to legal applications by the patient's relatives.

Keywords: Local anesthetic, Methemoglobinemia, Lidocaine, Bupivacaine

Nasıl Atıf Yapmalı: Çalık AU, Mutlu E, Beşkoç Caner. Lokal anestezik ilaçlara bağlı methemoglobinemi olgularının farmakoloji ve adli tıbbi açıdan değerlendirilmesi. Bull Leg Med 2026;31(2):220-226. <https://doi.org/10.17986/blm.1805>

Sorumlu Yazar: Emre Mutlu, Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul, Türkiye

Email: dremremutlu@yahoo.com **ORCID iD:** 0000-0003-2772-2364

Geliş: 25.01.2026

Kabul: 25.04.2026

GİRİŞ

Methemoglobinemi (Methb), hemoglobindeki ferröz (Fe²⁺) formdaki demirin ferrik (Fe³⁺) formda stabilize olarak oksijeni bağlayamaması ve bunun neticesinde gelişen doku hipoksisine ve ölüme yol açabilen nadir görülen bir durumdur (1). Bu durum kalıtsal veya edinilmiş olabilir. Edilmiş durumlar, lokal anestezikler gibi yaygın oksitleyici ajanların uygulanmasından kaynaklanabilmektedir (2). Methemoglobineminin tedavisi hızlı tanıya bağlı olduğundan, oksitleyici ajanları uygulayan veya reçeteleyen klinisyenler, siyanoz, artan oksijen sunumuna yanıt vermeyen nabız oksimetre değerleri ve değişen mental durum dahil olmak üzere methemoglobineminin klinik semptomlarının farkında olmalıdır (3). Tedavisinde metilen mavisi ve askorbik asit tercih edilmektedir.

Lokal anestezikler, bilinç kaybına neden olmadan vücudun bir bölümünde duyuşal iletimi ortadan kaldırmak için kullanılır. Lokal anestezikler ara zincir yapılarına göre esterler ve amidler olmak üzere 2 gruba ayrılır. Amid yapılı grubu (örneğin, lidokain, prilokain, mepivakain, bupivakain ve etidokain) karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilir. Prilokainin metabolizması sonucunda ortaya çıkan o-toluidin metaboliti, hemoglobinin ferröz formdan ferrik forma oksidasyonuna yol açarak methemoglobinemi gelişiminde temel rol oynamaktadır (4).

Methemoglobinemi semptomları anksiyeteden, siyanoza ve kardiyak aritmilere kadar değişmektedir (5). Genel olarak, daha yüksek methemoglobinemi seviyeleri daha şiddetli semptomlara ve daha yüksek morbidite ve mortalite riskine yol açmaktadır. Kan methemoglobin düzeyi normal koşullarda %1,5'un altındadır. Bu değer %10' un üzerinde ise siyanoz, %40'ın üzerinde olduğu durumlarda ise; siyanoz artışı, solunum sıkıntısı, baş dönmesi, baş ağrısı, taşikardi, halsizlik, bulantı, kusma, letarji, senkop gibi belirti ve bulgular gelişebilir. % 70 değerinin üzerinde ise ölümcül olabilir (6).

Bazı hasta popülasyonları, methemoglobinemi için daha yüksek risk altında olup klinisyenler tarafından dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir. Örneğin, anemi, kalp hastalığı ve pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömoni) dahil olmak üzere oksijen taşınmasını bozan komorbiditeler, hastaları methemoglobinemiye yatkın hale getirmektedir (6). Belirti gelişiminin, oksidan stresi tamponlamakta önceden var olan bir yetersizlik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7). Karaciğer sirozu olan hastalar da yakından izlenmelidir. Sirozlu hastalardaki eritrositler zaten aşırı oksidatif stres altındadırlar. Bu sebeple, oksidatif strese daha fazla artış methemoglobinemiye yol açabilir. Benzer şekilde, yenidoğanlar da yeterince gelişmemiş hepatik ve renal fonksiyonlara sahip olup methemoglobinemi için yüksek risk altındadırlar (8). Ayrıca klinisyenler glukoz-6-

fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastaları yakından izlemelidir. Metilen mavisi, NADPH bağımlı methemoglobin redüktaz sistemi üzerinden etki göstererek methemoglobini tekrar hemoglobine indirger. Ancak G6PD eksikliği olan hastalarda NADPH üretiminin yetersiz olması nedeniyle metilen mavisinin etkinliği azalabilir ve hemoliz riski artabilir (9).

Kalıtsal form methemoglobinemi, intrinsik sitokrom b5-Methemoglobin redüktaz eksikliği veya oksijeni bağlayamayan bir hemoglobin formu olan konjenital hemoglobin M'nin varlığı ile ilişkilidir. Edinilmiş methemoglobinemi formları çok daha yaygındır ve en belirgin şekilde nitratlar, kloratlar, anilin bileşikleri, lokal anestezikler (lidokain, prilokain, bupivakain benzokain) ve dapson olmak üzere uzun bir oksidanlar listesine maruz kalmanın sonucudur (10).

Pediyatrik olgularda methemoglobinemi gelişimi yalnızca klinik bir sorun olmayıp, sıklıkla medikolegal değerlendirme gerektiren bir tabloya dönüşmektedir. Özellikle beklenmedik semptomların hızlı gelişimi, erken taburcu edilmiş bebeklerde ortaya çıkan ağır klinik bulgular ve ailelerin ani ölüm endişesiyle yaptığı başvurular, adli süreçlerin kaçınılmaz hale gelmesine neden olmaktadır.

Literatürde lokal anesteziklere bağlı pediyatrik methemoglobinemi olguları çoğunlukla tekil vaka sunumları şeklinde yer almakta; ulusal düzeyde, özellikle adli boyutu da içeren olgu serileri sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bu çalışmada, lokal anestezik uygulamaları sonrası methemoglobinemi gelişen pediyatrik olguların klinik özellikleri, tanısal güçlükleri ve medikolegal yönleri birlikte değerlendirilerek, bu nadir fakat ciddi komplikasyona dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Adli Tıp Kurumu 7. İhtisas Kurulu'na gönderilen dosyalardan lokal anestezik ilaç uygulanması sonrası methemoglobinemi ve nörolojik yan etki görülen, malpraktis iddiasında bulunan olgular dahil edilmiştir. Adli Tıp Kurumu Bilimsel Kurulu'ndan olguların yayını için izin alınmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma, lokal anestezik uygulamalarını takiben methemoglobinemi gelişen pediyatrik olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi amacıyla planlanmış bir olgu serisidir. Çalışma, Adli Tıp Kurumu 7. İhtisas Kurulu'na yansıyan olgular üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya, lokal anestezik uygulaması sonrası methemoglobinemi geliştiği klinik ve/veya laboratuvar bulgularıyla desteklenen toplam beş pediyatrik olgu dahil edilmiştir. Olguların demografik özellikleri, uygulanan lokal anestezik türü ve dozu, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları, tedavi süreçleri ve klinik seyirleri dosya kayıtları üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

Olguların değerlendirilmesinde methemoglobin düzeyleri, klinik bulgular (siyanoz, solunum sıkıntısı, nörolojik semptomlar), uygulanan tedavi yöntemleri ve klinik sonuçlar dikkate alınmıştır. Methemoglobin düzeyi ölçülemeyen ancak klinik bulguların methemoglobinemi ile uyumlu olduğu olgular, klinik değerlendirme temel alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo 1: Olguların ilaç, bulgular ve laboratuvar sonuçlarına göre değerlendirilmesi

	Uygulanan lokal anestezi ilaç	İlaç dozu	Anestezi çeşidi	Uygulanma nedeni	Hastanın yaşı	Ölçülen Maksimum Methemoglobin düzeyi	Bulgular ve ortaya çıkma süresi	Tedavi	Prognoz	Laboratuvar bulguları (Oksijen saturasyonu)
Olgu 1	Lidokain + Bupivakain	2 ampul (Lidokain + adrenalin) + 4cc Bupivakain Flakon	Lokal	Sünnet	3,5 aylık	%25,5	7 saat sonra el ve ayaklarda morarma, solunum sıkıntısı, tansiyon 80/50, nabız:110/dk	Oksijen desteği, Askorbik asit	Yoğun bakımda 4 gün takip sonrası taburcu	Satürasyon %85
Olgu 2	Prilokain	1 ampul Prilokain	Lokal	Sünnet	3 aylık	%34,7	2 saat sonra el ve ayaklarda morarma	Askorbik Asit, Oksijen desteği	Yoğun Bakımda 1 gün takip sonrası taburcu	
Olgu 3	Prilokain	Belirtilmemiş	Lokal	Sünnet	10 günlük	%51,3	3 saat sonra morarma	Askorbik Asit, Metilen Mavisi	Yoğun Bakımda 3 gün takip sonrası taburcu	Satürasyon %92
Olgu 4	Lidokain	1.5cc	Lokal	Sünnet	11 aylık	Ölçülmemiş	15 dakika sonra morarma, nefes alma güçlüğü, konvülsiyon	O2 desteği	Yoğun bakımda 2 gün takip sonrası taburcu	Satürasyon %98
Olgu 5	Lidokain	0.5 mg/kg	Lokal	Sünnet	1 aylık	%1,9	15 dakika sonra morarma, nefes alma güçlüğü, konvülsiyon	O2 desteği, Askorbik asit, Fenobarbital	Yoğun bakımda 3 gün, serviste 4 gün takip sonrası taburcu	Satürasyon %97 pH:7,07

Elde edilen veriler tanımlayıcı olarak sunulmuş olup istatistiksel analiz yapılmamıştır. Çalışma, hasta kimlik bilgilerinin gizliliği korunarak ve etik kurallar gözetilerek gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için Adli Tıp Kurumu Bilimsel Araştırma Kurulu'ndan 09/08/2023 tarih ve 2023733 sayılı izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

OLGULAR:

Olgu 1:

Birinci olguda; 3,5 aylık hastaya fimozis ve idrar yapma güçlüğü nedeniyle sünnet operasyonu planlanmış, 6147 gram ağırlığında hastaya, operasyonda 2 ampul (lidokain+adrenalin) ve 4cc bupivakain lokal anestezi olarak uygulanmıştır. Operasyondan yaklaşık 1 saat sonra hastanın el ve ayaklarında morluklar olduğu ailesi tarafından fark edilmiş ancak ailenin ifadesine göre hasta evine gönderilmiştir. Durumu düzelmeyince operasyondan yaklaşık 8 saat sonra tekrar ebeveynleri tarafından başka bir hastaneye getirilmiştir. Yapılan muayenesinde; nabız sayısı 140/dk, solunum 25/dk, tansiyon 80/50, GKS:15, el ve ayaklarda siyanoz, solunum sıkıntısı, methemoglobin (%25,5) ve kan gazında pH:7,40 saptanmış olup yoğun bakıma yatırılmıştır. Hasta oksijen desteğinde takip edilmiş, IV sıvı başlanmış, IV Askorbik asit uygulanmış ve enteral beslenmiştir. Tedavi sonrası kan gazında methemoglobin (%0,5) saptanmıştır. 4 günlük takip ve tedavi sonrası taburcu edilmiştir.

Olgu 2

İkinci olguda; 3 aylık hastaya özel bir hastanede sünnet operasyonu yapılmış, operasyon esnasında 1 adet Prilokain etkin maddesini içeren ampul lokal anestezi olarak kullanılmıştır. Sonrasında taburcu edilmiş ancak 2 saat sonra el ve ayaklarda morarma şikayetiyle tekrar hastaneye getirilmiş, yapılan muayenesinde oral ve palmar siyanoz tespit edilmiş, Kan gazında pH:7,40, HCO₃:17,7, pCO₂:36,7, sO₂: %86,6, methemoglobin düzeyi (%34,7) saptanmış olup yoğun bakımda tedavi altına alınmıştır. Oksijen desteği verilmiş, C vitamin, IV serum fizyolojik ½ ampul Dekort ve metilen mavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası kan gazında methemoglobin (%1,5) saptanmıştır. 1 günlük takip ve tedavi sonrası taburcu edilmiştir.

Olgu 3

Üçüncü olguda; 40 haftalık doğan, doğum kilosu 3215 gr olan bebeğe yapılan muayene sonrası fimozis tanısıyla sünnet operasyonu planlanmıştır. Hastaya sünnet operasyonu yapılmış ve genel durumu iyi, vitalleri stabil olan hasta taburcu edilmiştir. Operasyondan 3 saat sonra morarmaya başlamış, acile getirilmiş, yapılan muayenesinde vital bulguları stabil, genel durumu iyi, sO₂:%92, methemoglobin düzeyi (%51,3) saptanmış olup başka bir hastanenin yoğun bakımına sevk edilmiştir. Sevk edildiği hastanedeki tetkiklerinde pH:7,49, HCO₃:21, sO₂:104, methemoglobin düzeyi (%43,9) saptanmıştır. Oksijen desteği, IV hidrasyon sağlanmış ve 300mg/kg askorbik asit uygulanmıştır. 114 zehir danışma ile görüşülerek metilen mavisi ile tedaviye devam edilmiş ve methemoglobininin gerilediği görülmüştür. Yoğun bakımda 3 gün boyunca takip ve tedavi edilmiştir. Hastanın

daha sonraki kontrollerinde triküspit kapakta yetersizlik saptanmıştır.

Olgu 4

Dördüncü olguda; 11 aylık hastaya evde aile hekimi tarafından yapılan sünnet işlemi esnasında, 1,5 cc lidokain enjeksiyonu sonrası morarma, solunum zorluğu, öksürme, titreme, gözlerinde kayma, konvülsiyon görülmesi üzerine ambulansla hastaneye kaldırılmıştır. Hastanede yapılan muayenesinde; genel durumu iyi, bilinci açık, tansiyon 90/60, nabız 100/dk, oksijen saturasyonu %97, methemoglobin ölçümü yapılmamış olup yoğun bakımda 2 günlük takip ve tedavi sonrası taburcu edilmiştir.

Olgu 5

Beşinci olguda; 40. gebelik haftasında ve 3240 gram ağırlığında doğan 1 aylık bebeğe, fimozis nedeniyle devlet hastanesinde yapılan sünnet operasyonu esnasında uygulanan 0,5 mg/kg dozunda lidokain sonrası kasılma ve morarmaları olmuş, yapılan muayenesinde genel durumu kötü, soluk ve siyanotik olduğu, spontan solunumu olmadığı, alt ve üst ekstremitelerde hipertonic kasılması tespit edilmesi üzerine bir adet rektal diazepam uygulanmış, entübe edilmiş, yoğun bakımda takip ve tedavi altına alınmıştır. Kan gazında pH:7,07, HCO₃:17,2, BE-8,6, methemoglobin %1,6 saptanmıştır. Sonuçlar çıkmadan önce hastaya Askorbik asit uygulanmıştır. Konvülsiyonlar için 1 adet fenobarbital verilmiştir. Ajitasyon ve hipertonsite nedeniyle 0.1mg/kg midazolam yapılmış ve B vitamin kompleksi başlanmıştır. 7 günlük tedavi sonrası genel durumu düzelen hasta taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, lokal anestezik uygulamalarını takiben methemoglobinemi gelişen pediatrik olguların klinik özellikleri, tanısal güçlükleri ve medikolegal yönleri birlikte değerlendirilmiştir. Sunulan olgular, literatürde daha önce bildirilen vaka raporlarıyla uyumlu olmakla birlikte, özellikle küçük yaş grubu bebeklerde lokal anesteziklere bağlı methemoglobinemi riskinin hâlen göz ardı edilebildiğini göstermektedir.

Lokal anestezik ilaçlar plazmada bulunan alfa-glikoproteine ve albümine yüksek oranda bağlanırlar. Proteinlere bağlanmaları klinik öneme sahiptir. Çünkü yenidoğanlar ve 6 aydan küçük bebekler bu hepatik proteinleri yeterince üretememektedir. Dolayısıyla bu ilaçların serbest fraksiyonlarının artması toksisite riskini artıracaktır (11). Mevcut çalışmadaki 5 olgunun 6 aydan küçük bebek olması, protein üretimindeki yetersizliğin lokal anaesteziklere duyarlılığın artırması hususunu teyit eder niteliktedir. Özellikle en yüksek methemoglobine düzeyi 10 günlük üçüncü olguda saptanması özellikle yenidoğanların bu ilaçlara daha duyarlı olduğu bilgisiyle örtüşmektedir.

Genel olarak daha yüksek methemoglobin seviyeleri daha şiddetli semptomlara ve daha yüksek morbidite ve mortalite riskine yol açtığı bilinmekle birlikte methemoglobin düzeyleri her zaman semptom şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır (3). Topikal lidokain anestezisi ile fiberoptik bronkoskopi uygulanan hastalarla yapılan prospektif bir çalışma neticesinde; semptom şiddeti, methemoglobin düzeyleri veya kullanılan lidokain miktarı arasında herhangi bir korelasyon olmadığını bildirilmiştir (12).

Sünnet olan 2 günlük erkek çocukta prilokain-lidokain kreminin topikal uygulanması sonrası methemoglobinemi gelişmiştir. Kremin sünnet derisine haricen uygulanması ve üzerinin gazlı bezle örtülmesinin ardından 60 dakika süre sonra bebeğin cildi ve dudakları morarmaya başlamıştır. Saptanan methemoglobin düzeyi %16 olup oksijen desteği uygulanmıştır. Bebek sonraki 24 saat içinde yavaş yavaş iyileşmiş ve elde edilen tekrar methemoglobin düzeyi %2,1'den azdı. Bu kremin önerilen dozu 1 ila 2,5 gram olup bu bebekte 3,5 gram uygulanmıştır (13). Her olguda geçerli olmamakla beraber lokal anesteziklerin önerilen dozdan fazla verilmesi bu yan etkinin görülebilme ihtimalini artıracaktır.

Başka bir olguda ise dudak damak ameliyatı geçiren 6 haftalık kız bebekte prilokainin neden olduğu methemoglobinemi meydana gelmiştir. Kanamayı azaltmak için cerrahi bölgeye 0,8 mL %4 prilokain ile epinefrin infiltrasyon enjeksiyonu yapılmıştır. Prilokain enjeksiyonundan altı saat sonra hastanın methemoglobin serum konsantrasyonu %35,7 olup 22. saatte %8,3 saptanmıştır. Daha sonra hasta, tıbbi müdahale olmaksızın sorunsuz bir şekilde iyileşmiştir (14). Gerek literatürde gerekse mevcut çalışmadaki olgularda özellikle 1 yaş altında lidokain ve prilokain methemoglobinemi açısından ön plana çıkarken, bu durum tek başına bupivakain uygulamasının daha güvenli olabileceğini düşündürmektedir.

Lokal anestezik ilaçların genel olarak dozajı, anestezi işlemine, anestezi yapılacak bölgeye, dokuların vaskülaritesine, bloke edilecek nöronal segment sayısına, anestezinin derinliğine ve gerekli kas gevşeme derecesine, istenilen anestezi süresine, bireysel toleransa göre ve hastanın fiziksel durumuna göre belirlenmektedir. Teorik olarak çeşitli kaynaklarda bu ilaçların 1 yaş altında kullanımıyla ilgili güvenliği ispatlanmadığı için kullanılması önerilmemekle birlikte uygulanmasının gerekli olduğu durumlarda en küçük dozla etkinin elde edilmesi hedeflenmelidir. Topikal anestezide, lidokain için çocuklarda 0,5 mg/kg, prilokain için ise 0,6 mg/kg uygulanabileceği bildirilmiştir (15, 16).

Benzokain ve prilokain literatürde en sık çalışılan oksidanlar arasındadır (17). Dental prosedürlerde yaygın olarak kullanılan bir anestetik olan prilokain, methemoglobinemiye neden olan en güçlü topikal anestetik gibi görünmektedir.

Sambrook ve ark. diş lokal anesteziğlerine karşı 221 yan etkiyi incelemiş, prilokainin tüm vakaların %59'unda ve 6 methemoglobinemi vakasının hepsinde kullanıldığını tespit etmişlerdir (18).

nceki bazı çalışmalarda ise, perioperatif dönemde çoğu methemoglobinemi vakası, lokal anesteziğ kullanımının, en yaygın olarak laringoskopi, bronkoskopi veya üst gastrointestinal endoskopik prosedürler için kullanılan topikal benzokainin bir sonucu olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (19, 20). 2009 yılında yapılan bir çalışmada, lidokain, incelenen 242 methemoglobinemi vakasının 3'nden veya %1'lik bir insidanstan sorumlu olduğu bildirilmiştir (7).

Tablo 2.Olguların demografik özellikleri, kullanılan ilaçlar, dozlar ve semptom başlangıç süreleri

Olgu	Yaş	Kilo (kg)	Kullanılan ilaç(lar)	Toplam Doz	Tahmini mg/kg	Semptom Başlangıcı	MetHb (%)
1	3,5 ay	6,1 kg	Lidokain + Adrenalin + Bupivakain	~80 mg Lidokain*	~13 mg/kg	~1 saat	25,5
2	3 ay	?	Prilokain (1 ampul)	?	?	~2 saat	34,7
3	Yenidoğan	3,2 kg	Prilokain	?	?	~3 saat	51,3
4	11 ay	?	Lidokain (1,5 cc)	?	?	Dakikalar içinde	ölçülmedi
5	1 ay	3,2 kg	Lidokain (0,5 mg/kg)	~1,6 mg Lidokain	0,5 mg/kg	Hemen sonrası	1,6

Veriler dosya kayıtlarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Bazı olgularda hasta ağırlığı ve toplam ilaç dozuna ilişkin bilgilere ulaşılamamış olup bu durum çalışmanın kısıtlılığıdır.

Bupivakain'in, lidokaini proteine bağlı durumundan çıkarmada ve kandaki serbest konsantrasyonunu arttırmada büyük etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (21). Bu bulgu önem arz etmekte olup bazı hekimler çeşitli tıbbi uygulamalar esnasında bupivakain ve lidokain karışımını kullanma eğilimindedir. Bu kombinasyon, özellikle ciddi derecede yetersiz beslenen bireylerde veya dekompanse sirozlu bireylerde olduğu gibi plazma protein konsantrasyonlarındaki azalma durumlarında toksisiteyi artırılabilir (22).

Mevcut çalışmadaki birinci olguda da bupivakain ve lidokain kombine şeklinde hastaya uygulanmış olup literatürdeki lokal anesteziğlerin kombine kullanımının methemoglobinemi riskini artırdığı bilgisini desteklemektedir. Dozu artırmak, ölçülebilir methemoglobinemi meydana gelme ihtimalini artırırsa da, uygulanan herhangi bir prilokain dozu ile oluşan methemoglobin miktarında bireyler arasında büyük bir değişkenlik olabileceği rapor edilmiştir (23). Erişkinlerde (>18 yaş) periferik sinir blokları için 300 ila 400 mg prilokain (2,6-7,4 mg/kg) kullanıldığında, methemoglobin değerleri 3 saatte %0,9 ila %15,4 arasında olabileceği bildirilmiştir (23). Kullanılan mg/kg cinsinden doz, geç yaş, kadın cinsiyet, gözlemlenen olguların yalnızca bir bölümünü açıklayarak

methemoglobin oluşumunun kesin ve güvenilir bir şekilde tahmin edilmesini imkansız hale getirmektedir.

Diğer taraftan risk grubundaki hastalarda, örneğin konjenital kalp hastalığı veya anemik hastaların kullanım gerekiyorsa yakından takip edilmesi, acil müdahale, methemoglobineminin şiddetine bağlı olarak destekleyici tedavi, askorbik asit ve metilen mavisi, kan değişimi ve hiperbarik oksijeni uygulanması gelişebilecek komplikasyonları önlenmesi açısından önemlidir.

Mevcut çalışmadaki üçüncü olgu incelendiğinde en yüksek methemoglobin düzeyi bu hastada saptanmış olup hastanın daha sonradan triküspit kapakta yetersizlik tanısı alması duyarlılığın artmış olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim bu hastada sünnet operasyonu yapıldığı esnada konjenital kalp hastalığı bilinmemektedir. Dolayısıyla 6 aydan küçük bebeklere lokal anesteziğ uygulanacağı bir operasyondan önce detaylı kardiyolojik ve hematolojik değerlendirme önemli olabilir. Ancak olgu 3'te kullanılan prilokain dozuna ilişkin verilere ulaşılamamış olması çalışmanın önemli bir kısıtlılığıdır. Bu durum, doz-etki ilişkisi açısından değerlendirme yapılmasını güçleştirmektedir.

Olgu 4'te methemoglobin düzeyi ölçülmemiş olmakla birlikte, lokal anesteziğ uygulama sonrası gelişen siyanoz ve nörolojik bulgular methemoglobinemi ile uyumlu bulunmuştur. Bu nedenle olgu, klinik bulgular temel alınarak değerlendirilmiştir. Olgu 5'te methemoglobin düzeyinin düşük olmasına rağmen klinik tablonun ağır seyretmesi dikkat çekicidir. Bu durum, erken müdahale, ilacın metabolize olması veya ölçüm zamanlamasına bağlı olarak methemoglobin düzeyinin gerçek maruziyeti tam olarak yansıtmamış olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bazı olgularda methemoglobin düzeyinin düşük olmasına rağmen nörolojik semptomların (zellikle konvülziyon) gözlenmesi dikkat çekicidir. Bu durum, klinik bulguların yalnızca methemoglobin düzeyi ile aıklanamayabileceğini düşündürmektedir. Lokal anesteziğlerin kendilerine bağlı santral sinir sistemi toksisitesi, hızlı sistemik emilim, doz aşımı veya bireysel duyarlılık farklılıkları bu tabloya katkıda bulunabilir. Ayrıca lm zamanlaması ve uygulanan tedaviye bağlı olarak methemoglobin düzeyinin gerçek maruziyeti yansıtmayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Olgu 4 ve 5'te gözlenen konvülziyonların yalnızca methemoglobinemi ile aıklanamayabileceği, lokal anesteziğ sistemik toksisitesi (LAST) tablosunun da ayırıcı tanıda dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir. LAST, özellikle yüksek doz uygulamaları veya intravasküler enjeksiyon sonrası gelişebilen ve santral sinir sistemi ile kardiyovasküler sistemi etkileyen ciddi bir toksisite tablosudur. Bu nedenle methemoglobinemi ile LAST klinik olarak rtşebilecek bulgular gösterebilir ve ayırıcı tanı her zaman net yapılamayabilir.

11 aylık bir erkek bebekte, çıkan dişlerden kaynaklanan diş eti ağrısı için %2 lik lidokain (1 hafta boyunca günde 5 ila 6 kez) topikal uygulanmasını takiben konvülsiyonlar rapor edilmiştir. Bir haftalık tedavinin ardından 2 mg IV diazepamaya yanıt veren iki jeneralize nöbet meydana gelmiştir (24).

Bizim çalışmamızdaki dördüncü ve beşinci olgularda da morarmanın yanı sıra kasılmalar, hipertonsite ve konvülsiyon tariflenmiştir. Dolayısıyla özellikle 1 yaş altı bebeklerde lidokainin konvülsiyona sebep olabilme potansiyeli sebebiyle dikkatli olunmalıdır. Methemoglobinemi, lokal anestezik kullanımının nadir fakat literatürde tanımlanmış bir yan etkisidir. Ancak bu çalışmada sunulan beş olgunun adli tıbbi analizi, klinik tablonun her zaman sadece bir “komplikasyon” olarak değerlendirilemeyeceğini göstermektedir.

Özellikle Olgu 1’de saptanan, pediatrik doz sınırlarının (1-1,5 mg/kg) yaklaşık altı katı düzeyindeki (80 mg) lidokain uygulaması, gelişen klinik tablonun “tıbbi uygulama hatası” (malpraktis) kapsamında değerlendirilmesine neden olmuştur. Adli değerlendirmelerde bir diğer kritik teknik kusur, Olgu 4’te video kayıtlarıyla saptanan “aspirasyon (pistonu geri çekme)” işleminin ihmal edilmesidir. Damar içi enjeksiyon riskini minimize eden bu basit teknik adımın atlanması, sistemik toksisite riskini doğrudan artırmaktadır. Olgu 1’de saptanan belirgin doz aşımı ve Olgu 4’te aspirasyon yapılmaması gibi teknik eksiklikler, adli tıbbi açıdan değerlendirildiğinde öngörülebilir komplikasyon sınırlarını aşmakta olup tıbbi uygulama hatası (malpraktis) kapsamında değerlendirilebilecek niteliktedir.

Çalışmamızdaki olguların tamamının sünnet sonrası erken dönemde taburcu edilmesi ve semptomların evde ortaya çıkması, “komplikasyon yönetimi” kavramını ön plana çıkarmaktadır.

Adli tıp pratiğinde hekimin sorumluluğu yalnızca işlemin tekniğiyle sınırlı değildir. Ailenin operasyon sonrası gelişebilecek “siyanoz” gibi kritik semptomlar konusunda bilgilendirilmesi gereklidir. Ayrıca komplikasyon geliştiğinde müdahalenin niteliği de önem taşımaktadır. Sonuç olarak; özellikle infant grubunda lokal anestezi dozunun hassasiyetle hesaplanması, aydınlatılmış onam sürecinde spesifik risklerin vurgulanması ve komplikasyon yönetim planının hazır bulundurulması, adli süreçlerin önlenmesinde en önemli koruyucu faktörlerdir. Methemoglobinemi literatürde potansiyel olarak ölümcül bir durum olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, lokal anestezik ilaçlara bağlı olarak gelişen methemoglobinemi çoğunlukla tedavi edilebilir ve sekelsiz iyileşme ile sonuçlanabilmektedir. Ancak pediatrik hastaların yakınlarının artmış duyarlılık gösterebilmesi, bazı olguların hukuki süreçlere konu olmasına neden olabilmektedir.

Hasta yakınları, hastalarını farklı sağlık kuruluşlarına götürebilmekte ve bu süreçte yapılan değerlendirmeler farklı şekillerde yorumlanabilmektedir. Bu durum, hukuki başvuruların artmasına katkıda bulunabilmektedir.

Benzer adli süreçlerin önlenmesi adına, özellikle 6 aydan küçük bebeklerde operasyon öncesi detaylı kardiyolojik ve hematolojik değerlendirmelerin yapılması önemlidir. Henüz tanı almamış konjenital kalp hastalıklarının araştırılması gereklidir. Diğer taraftan, 6 aydan küçük bebeklerde rutin kardiyolojik değerlendirme her olgu için gerekli olmayabilir. Ancak riskli hasta gruplarında (prematürite öyküsü, bilinen kardiyak hastalık, anemi vb.) daha detaylı değerlendirme yapılması uygun olabilir. Bu yaklaşım, klinik pratikte uygulanabilirlik ve maliyet-etkinlik açısından daha rasyonel görünmektedir. Ayrıca ilaç dozlarının dikkatli ayarlanması, mümkün olan en düşük dozun tercih edilmesi ve operasyon sonrası takip süresinin yeterli tutulması önerilmektedir. Ebeveynlerin bu yan etki hakkında detaylı şekilde bilgilendirilmesi ve metilen mavisinin bu ilaçların kullanıldığı kliniklerde hazır bulundurulması da önemli önlemler arasında yer almaktadır.

BİLDİRİMLER

Değerlendirme

Dahili çift kör danışmanlık

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir malî destek kullanımı bildirmemişlerdir.

Etik Beyan

Bu çalışma için Adli Tıp Kurumu Bilimsel Araştırma Kurulu’ndan 09/08/2023 tarih ve 2023733 sayılı izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Tebliğ

Bu çalışmanın bir bölümü, 19-22/10/2023 tarihinde Antalya’da düzenlenen, 18. Adli Günleri Kongresinde “Lokal Anestezik İlaçlara Bağlı Methemoglobinemi Olguları” başlığı ile poster olarak sunulmuştur.

Yazarlık Katkısı

Fikir: AUÇ, EM Tasarım: AUÇ, EM, Gözetim: EM, CB, Finansman: yok, Araç gereç: AUÇ, EM, CB, Veri toplama ve işleme: AUÇ, EM, CB, Analiz ve yorumlama: AUÇ, EM, CB Literatür tarama: AUÇ, EM, Yazma: AUÇ, EM, Eleştirel inceleme: AUÇ; EM; CB,

KAYNAKLAR

1. Barash M, Reich KA, Rademaker D. Lidocaine-induced methemoglobinemia: a clinical reminder. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2015;115(2):94-8. DOI: 10.7556/jaoa.2015.020
2. Camp NE. Methemoglobinemia. *Journal of Emergency Nursing*. 2007;33(2):172-4. DOI: 10.1016/j.jen.2006.11.007
3. Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J*. 2011;104(11):757-61. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e318232139f
4. Finder RL, Moore PA. Adverse drug reactions to local anesthesia. *Dental Clinics*. 2002;46(4):747-57. DOI: 10.1016/s0011-8532(02)00018-6
5. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Annals of emergency medicine*. 1999;34(5):646-56. DOI: 10.1016/s0196-0644(99)70167-8
6. Erkurun MK, Duran A, Kurt BB, Ocak T. Methemoglobinemia after local anesthesia with prilocaine: a case report. *American Journal of Emergency Medicine*. 2015. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.021
7. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;108(3):837-45. DOI: 10.1213/ane.0b013e318187c4b1
8. Bayat A, Kosinski RW. Methemoglobinemia in a newborn: a case report. *Pediatric Dentistry*. 2011;33(3):252-4.
9. Doko Y, Iranami H, Fujii K, Yamazaki A, Shimogai M, Hatano Y. Severe methemoglobinemia after dental anesthesia: a warning about propitocaine-induced methemoglobinemia in neonates. *Journal of anesthesia*. 2010;24:935-7. DOI: 10.1007/s00540-010-1004-4
10. Karavelioğlu A, Şen TA. Lokal Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi: Olgu Sınumu. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012;1(4):304-8.
11. Wilder RT. Local anesthetics for the pediatric patient. *Pediatric Clinics of North America*. 2000;47(3):545-58. DOI: 10.1016/s0031-3955(05)70225-x
12. Caudill L, Walbridge J, Kuhn G. Methemoglobinemia as a cause of coma. *Annals of Emergency Medicine*. 1990;19(6):677-9. DOI: 10.1016/s0196-0644(05)82476-x
13. Kumar AR, Dunn N. Methemoglobinemia associated with a prilocaine-lidocaine cream. *Clinical Pediatrics*. 1997;36(4). DOI: 10.1177/000992289703600410
14. Duncan PG, Kobrinsky N. Prilocaine-induced methemoglobinemia in a newborn infant. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1983;59(1):75-6. DOI: 10.1097/00000542-198307000-00015
15. Patch fop. Utah medicaid dur report october 2021. 2021.
16. Nusstein JM, Drum M, Khan AA. Pain Control. Cohen's Pathways of the Pulp: South Asia Edition E-Book. 2020:162.
17. Hegedus F, Herb K. Benzocaine-induced methemoglobinemia. *Anesthesia progress*. 2005;52(4):136-9. DOI: 10.2344/0003-3006(2005)52[136:BM]2.0.CO;2
18. Sambrook P, Smith W, Elijah J, Goss A. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions. *Australian dental journal*. 2011;56(2):148-53. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2011.01316.x
19. Vallurupalli S. Methemoglobinemia due to topical pharyngeal anesthesia during endoscopic procedures. *Local and regional anesthesia*. 2010:137-42. DOI: 10.2147/LRA.S12227
20. Karim A, Ahmed S, Siddiqui R, Mattana J. Methemoglobinemia complicating topical lidocaine used during endoscopic procedures. *The American journal of medicine*. 2001;111(2):150-3. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00763-x
21. Schroeder T, Dieterich HJ, Mühlbauer B. Methemoglobinemia after axillary block with bupivacaine and additional injection of lidocaine in the operative field. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 1999;43(4):480-2. DOI: 10.1034/j.1399-6576.1999.430419.x
22. Lui K, Chow Y. Safe use of local anaesthetics: prevention and management of systemic toxicity. *Hong Kong Medical Journal*. 2010;16(6):470.
23. Vasters F, Eberhart L, Koch T, Kranke P, Wulf H, Morin A. Risk factors for prilocaine-induced methaemoglobinaemia following peripheral regional anaesthesia. *European journal of anaesthesiology*. 2006;23(9):760-5. DOI: 10.1017/S0265021506000913
24. Mofenson HC, Caraccio TR, Miller H, Greensher J. Lidocaine toxicity from topical mucosal application: with a review of the clinical pharmacology of lidocaine. *Clinical Pediatrics*. 1983;22(3):190-2. DOI: 10.1177/000992288302200306