

İsosorbit Dinitrat Zehirlenmesi

Isosorbit Dinitrat Poisoning

Ferhat İÇME¹, Ayça AÇIKALIN², Metin TOPAL², Akkan AVCI³,
Yunus ÇEVİK¹, Müge GÜLEN²

1 Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara

2 Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Adana

3 Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul

ABSTRACT

Methemoglobinemia can be seen both congenitally and acquired. Acquired methemoglobinemia has been reported after clinical use of many chemical agents and drugs. The nitrate as one of those agents has been used especially in ischemic cardiac diseases since the second half of the 18th century, but overdose and overdose dependent methemoglobinemia is very rare. In this case we discussed a patient with hypotension and acquired methemoglobinemia after taking 40 pills of isosorbit dinitrate according to the newest literature.

Key words: Isosorbit dinitrate, Methemoglobinemia, Poisoning

Received: 16.07.2010

Accepted : 12.08.2010

ÖZET

Methemoglobinemi konjenital veya edinsel olarak görülebilmektedir. Edinsel methemoglobinemi klinikte kullanılan birçok kimyasal ajan ve ilaca maruziyet sonrası bildirilmiştir. Bu ajanlardan birisi olan nitratlar: 18. yüzyılın ikinci yarısından bu yana başta iskemik kalp hastalıkları olmak üzere birçok hastalıkta kullanılan ilaçlar olmasına rağmen yüksek doz alınmasına ve buna bağlı methemoglobinemiye çok nadir rastlanmaktadır. Biz bu yazıda yaklaşık 40 adet isosorbitdinitrat alımı sonrası hipotansiyon ve edinsel methemoglobinemi gelişen ve destek tedavi ile düzelen bir olguyu son literatür bilgileri ışığında tartıştık.

Anahtar Sözcükler: İsosorbit dinitrat, Methemoglobinemi, Zehirlenme

Başvuru Tarihi: 16.07.2010

Kabul Tarihi :12.08.2010

Yazışma Adresi/Corresponding to:

Ferhat İçme

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara

Tel: 0 532 569 17 19

e-mail: ferhaticme@gmail.com

GİRİŞ

Nitratlar: 18. yüzyılın ikinci yarısından bu yana başta iskemik kalp hastalıkları olmak üzere birçok hastalıkta kullanılan ilaçlardır ve etkilerini düz kas hücrelerinden nitrik oksit (NO) salınımını yaparak gösterirler.¹ Salgılanan NO guanilat siklazı (cGMP) aktive eder ve oluşan cGMP hücre içi kalsiyumu azaltarak düz kasları gevşetir. Uygun dozlarda düz kaslardaki bu gevşeme hem arteriyollerde hemde venüllerde etkili olduğu için ön yük ve art yükün azalmasına, koroner arterlerdeki dilatasyonla kalbin iş yükünün ve oksijen ihtiyacının azalmasına ve kalbe oksijen sunumunun artmasına yardımcı olur.² Yüksek dozlardaysa baş ağrısı yüzde kızarma, hipotansiyona sıklıkla rastlanırken methemoglobinemi çok nadir olarak gözlenen bir yan etki olarak karşımıza çıkar. Methemoglobinemi dokulara oksijen sunumu için yapısında ferro (Fe+2) formda demir içermesi gereken hemoglobinin çeşitli oksidatif streslerle oksitlenmesi sonucu üç değerli ferri (Fe+3) hale gelmesiyle oluşur. Methemoglobin oksijen (O₂) taşıyamaz ve hemoglobin-oksijen dissosiasyon eğrisini sola kaydırarak dokulara daha zor O₂ verilmesine yol açar.³ Fizyolojik şartlarda methemoglobin total Hb'nin %1'i kadardır ve bu oran % 2-3'ü geçmez. Bu oranın artması ve uygun tedavinin yapılmamasıyla deride grimsi pigmentasyondan ciddi nörolojik ve kardiyovasküler belirtilere hatta ölüme sebep olabilir. Tedavide metilen mavisi, askorbik asit, kan değişimi veya hiperbarik oksijen uygulanabilir.⁴⁻⁶ Methemoglobinemi kalıtsal veya edinsel nedenlerle gelişebilmektedir. Kalıtsal tiplerin tümü otozomal resesif geçen çeşitli enzim sistemlerindeki doğuştan bozukluklara bağlı gelişir.⁷⁻⁸ Edinsel methemoglobinemiye ise birçok kimyasal madde veya ilaç sebep olabilir.⁹ Sıklıkla antianjinal olarak kullanılan isosorbitdinitrat bağlı methemoglobinemiye ise oldukça nadir rastlanmaktadır. Biz bu yazımızda yaklaşık 40 adet isosorbitdinitrat alımı sonrası hipotansiyon ve methemoglobinemi gelişen ve destek tedavi ile düzelen bir olguyu sunmak istedik.

OLGU SUNUMU

Otuz dokuz yaşında kadın hasta acil servise yaklaşık 1 saat önce isordil 5 mg (isosorbit dinitrat) tabletten 40 adet içme şikayetiyle getirildi. Hastanın yapılan fizik bakısında bilinci açık, genel durumu iyi tansiyon arteriyel:100/60 mm/Hg nabız: 82/dk solunum sayısı: 12/dk ateş: 36,6 oC idi. Diğer sistem bakılarında özellik yoktu. Hastanın öz geçmişinde bilinen herhangi bir hastalığı veya sürekli kullandığı bir ilacı yoktu. Hastanın acil servise başvurusunda istenilen tam kan sayımı, biyokimya ve kan gazı değerlerinde bir anormallik yoktu. Başvuru sırasında kan gazından ultrasonik hemolizasyon yöntemiyle bakılan methemoglobin değeri ise % 2.1 idi. Elektrokardiyografisi normal sınırlarda idi. Hastaya acil serviste damar yolu açıldı, gastrik lavajı yapıldı ve aktif kömür verildi ve gözlem ünitesine takip amacı ile alındı. Hastanın başvurusunun 1.5'inci saatinde tansiyon arteriyelinin 70/40 mm/Hg'ya düşmesi üzerine 2000 cc %0,9 NaCl bolus olarak verildi ve sonrasında tansiyonu 110/45mm/Hg olarak ölçüldü. Başvurusunun 2. saatinde tansiyon arteriyeli 60/40 mmHg olarak ölçülen hastaya yeniden bolus NaCl verildi fakat tansiyonu aynı oluncu hastaya 10 µg/kg/dk'dan dopamin infüzyonuna başlandı. Takipleri esnasında methemoglobin düzeyi en fazla % 4.7 seviyelerine kadar yükseldi. Hastanın daha sonraki takiplerinde ölçülen tansiyon arteriyel ve methemoglobin düzeyleriyle verilen dopamin miktarı tablo 1'de gösterilmiştir. Hastanın takipleri sırasında siyanozu ve solunum sıkıntısı olmadı. Methemoglobin düzeyi % 20'nin altında seyrettiği için metilen mavisi tedavide kullanılmadı ve askorbik asit

verilmedi. Sıkı monitorizasyon ve 4-6 lt/dk'dan nazal kanül ile O₂ verilerek hasta takip edildi. Takibinin 20. saatinde tansiyon takipleri normal seyredince dopamin infüzyonu azaltılarak kesildi. Methemoglobin düzeyi %1 seviyelerinin altına indi. Vital bulguları normal sınırlarda izlenen hasta başvurusunun 32. saatinde taburcu edildi.

TARTIŞMA

Nitratlar, 18. yüzyılın ikinci yarısından bu yana anjina pektoris, son 20 yılda da miyokard infarktüsü, kararsız anjina pektoris ve kronik kalp yetmezliğinde kullanılmaktadır.¹ Nitratlar; venlerde ve arteriyollerde dilatasyon yaparlar. Maksimum venodilatasyon etkileri düşük plazma konsantrasyonlarında gözlenir.² (0.2 ng/ml) Venodilatasyon sağ kalbe dönen kan volümünü azaltarak intrakardiyak volümü düşürür ve sol ventrikül ön yükü azaltır. Bu durum atım volümü kardiyak atım hacmini ve sol ventrikül dolum basıncını düşürür. Arterlere etki doz bağımlıdır. Düşük dozlarda iletkenlik artar, yüksek dozlarda vazodilatasyon oluşur. Özellikle normal sol ventrikül fonksiyonu olanlarda, oksijen ihtiyacını faydalı yönde etkiler. Miyokard oksijen ihtiyacını arttırmadan kardiyak atım hacmini artırır.² Tüm bu etkilerini düz kas hücrelerinden NO salınımını yaparak gösterirler. Salgılanan NO cGMP aktive eder ve oluşan cGMP hücre içi kalsiyumu azaltarak düz kasları gevşetir.

Nitrat zehirlenmelerinde baş ağrısı en sık görülen semptomdur ve birkaç saat ile birkaç gün arasında devam edebilir.¹⁰ Genellikle standart ağrı kesicilerle geriler. Gerileme olmazsa soğuk uygulama, kafein sodyum benzoat, ergot alkaloidleri alternatif tedavide kullanılabilir. Baş ağrısı dışında bulantı, kusma, sıcak basması, baş dönmesi, sersemlik hissi, güçsüzlük, huzursuzluk, konfüzyon, koma, hipotansiyon ve methemoglobinemiye sebep olabilir. Bu semptom ve belirtilerin hemen hemen hepsi kan basıncının azalmasına bağlıdır ve genelde bu semptom ve belirtiler birkaç dakika ile birkaç saat içinde ortaya çıkar.¹¹ Gelişen hipotansiyon %0.9 sodyum klorürün intravenöz infüzyonuyla düzeltilmeli, sıvı tedavisine rağmen düzeltilmeyen hipotansiyonda semptomimetik ilaçlar kullanılmalıdır. Hastamızda ilk saatlerde gözlenen hafif baş ağrısı ve hipotansiyon isosorbitdinitrat zehirlenmesiyle gelen birçok hastada görülmesine rağmen hemoglobinin oksitlenmesiyle oluşan methemoglobinemiye çok daha az rastlanmaktadır.

Hemoglobin, eritrositlerde bulunan ve dokulara oksijen taşınmasını sağlayan bir moleküldür. Bu işlevini devam ettirebilmesi için yapısında bulunan demirin ferro (Fe+2) formda olması gerekir. Normal hemoglobindeki iki değerli demir, çeşitli oksidatif streslerle oksitlenmesi sonucu üç değerli ferri (Fe+3) demir haline gelir ve methemoglobin (metHb) oluşur. MetHb, oksijen taşıyamaz ve Hb-oksijen disosiyasyon eğrisini sola kaydırarak dokulara daha zor oksijen verilmesine yol açar.³ Kanda methemoglobin düzeyinin %1'in üzerinde olması methemoglobinemi olarak tanımlanır. Methemoglobinemi kardiyak ve pulmoner nedenler olmaksızın arterial oksijen saturasyonunda azalma ile ilgili bir durumdur ve konjenital ve edinsel olmak üzere 2 formu mevcuttur. Konjenital methemoglobineminin dört tipi vardır ve enzim sistemindeki doğuştan bozukluklar methemoglobin düzeyinde yükselmelere neden olur. Hepsisi otozomal resesif kalıtılırken en sık tip 1 görülür. Tip 1 methemoglobinemide eritrositlerde sitokrom-b5 redüktaz düzeyi düşüktür. Tip 2 olguların %10'unu oluşturur ve hem daha ciddi hem de daha ilerleyici seyreder. Etkilenen olgularda ciddi ensefalopati gelişir. Tip 3 'de eritrosit, trombosit, lenfosit ve granülositlerde enzim eksikliği gösterilebilir. Tip 4 'de ise kronik siyanoz mevcuttur.⁷⁻⁸ Konjenital forma göre daha sık rastlanılan edinsel form özellikle çocukluk çağında bakır sülfat,

kloratlar, aminobenzenler, nitrobenzenler, asetaminofen, fenasetin, klorokin, dapson, sulfonamidler, paraquat, lokal anestetikler, nitritler ve nitratlar gibi çeşitli toksin ve kimyasallara bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır.⁹ Literatürde çocukluk çağında özellikle lokal anestezi kullanımı sonrası gelişen methemoglobinemi vakaları daha fazla gözlenmesine rağmen erişkinlerde bu oran daha da azalmakta olgumuzda rastladığımız isosorbit dinitrata bağlı methemoglobinemi ise çok daha az olarak görülmektedir.¹²⁻¹³⁻¹⁴

Normal koşullarda kanda az miktarda oluşan methemoglobin, eritrositlerde NADH-methemoglobin redüktaz (sitokrom b5 redüktaz) enzimi ile hızla yıkılır.⁸ Kongenital formda sıklıkla bu enzimin eksikliği edinsel formda ise toksin ve kimyasalların oluşturduğu methemoglobinin miktarının NADH-methemoglobin redüktaz enziminin yıkım kapasitesini aşması methemoglobinin kan seviyesinin artmasına sebep olur. Methemoglobinin uzaklaştırılmasını sağlayan ikinci bir yol ise normalde inaktif olan ve eritrositlerdeki NADPH'yi kofaktör olarak kullanan başka bir methemoglobin redüktaz sistemidir. Bu enzim belirli redoks bileşikleri varlığında (metilen mavisi gibi) aktif duruma geçer ve NADPH'den aldığı elektronu methemoglobine aktararak molekülü indirgeyerek normal hemoglobine dönüştürür. Methemoglobinin klinik göstergeleri O₂ taşıma kapasitesindeki azalma ve doku hipoksisine bağlıdır.¹⁵ Anemisi olan hastalar hemoglobinin fonksiyonel kapasitesindeki azalma sebebiyle methemoglobinemiye daha duyarlıdır.¹⁶ Genellikle methemoglobin düzeyi %15 'in altındaysa yalnızca deride grimsi pigmentasyona sebep olur ve bu grimsi pigmentasyonda sıklıkla gözden kaçırılır. %12-15 in üzerinde kan kahverengidir (çikolata rengi) ve hastalarda O₂ ye cevapsız santral siyanoz vardır. %20 ile 30'un üzerindeki seviyelerde diziness, anksiyete, baş ağrısı, somnolans, konvülsiyon ve düşük kardiyak atım hacmine bağlı dispne gibi nörolojik ve kardiyovasküler semptomlar sıklıkla görülür. Methemoglobin seviyesi arttıkça şuur bozulması, solunum depresyonu, şok ve ölüm gözlenir. Methemoglobin seviyesinin %70'in üzerine çıkması genellikle ölümcül seyredir.¹⁵ Methemoglobin düzeyinin %20'den daha az olduğu konsantrasyonlarda methemoglobinemiye neden olan ajanı uzaklaştırmak tedavi için yeterlidir. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise metilen mavisi, 1-2 mg/kg dozunda, en az beş dakikalık infüzyon şeklinde verilmelidir. Metilen mavisinin verilmesiyle methemoglobinin hemoglobine dönüşümü 15-60 dakika içinde başlar.¹⁷ Birinci saatin sonunda klinikte düzelme olmadysa doz tekrarlanabilir. Metilen mavisi, kofaktör olarak NADPH kullanan ve sitokrom b5 redüktaz enziminin ayrı bir başka redüktaz sistemini kullanarak methemoglobin düzeyini düşürür. NADPH için normal heksoz monofosfat şanti gerektiğinden, glukoz-6 fosfat dehidrojenaz eksikliğinde metilen mavisi kullanılmamalıdır. Bu durumda metilen mavisi yerine askorbik asit kullanılabilir. Methemoglobin düzeyi %70'in üzerinde ise ek olarak kan değişimi veya hiperbarik oksijen tedavisi düşünülmelidir.⁴⁻⁵⁻⁶ Olgumuzda methemoglobin konsantrasyonu en fazla %4.7 seviyelerine kadar yükseldi. Bu yüzden hastamıza öncelikle isosorbit dinitratın emilimini azaltmaya yönelik olarak nasogastrik lavaj yapıp aktif kömürünü verdik. Hastamızın takiplerinde hiç siyanozu veya solunum sıkıntısı olmadığı ve methemoglobin düzeyleri %20 seviyelerinin üzerine çıkmadığı için metilen mavisi veya askorbik asit vermedik. Methemoglobinin tedavisinde sadece 4-6 lt/dk'dan nazal kanülle O₂ vererek yakın takibe aldık. Hastamızın methemoglobin düzeyi 4. saatten sonra düşme eğilimine girdi ve 20. saatten sonrada normal seviyelere döndü. Biz methemoglobin seviyelerinin normal sınırlara dönmesinin 20 saate kadar uzamasını isosorbit dinitratın uzun etkili organik nitratlar grubunda olmasına bağladık.

Sonuç olarak nitrat zehirlenmelerinde olduğu gibi methemoglobinemiye sebep olabilecek maddeler iyi bilinmeli ve bu maddelerle olan zehirlenmelerde hastalar methemoglobinemiye bağlı oluşabilecek nörolojik, solunumsal ve kardiyovasküler belirtiler açısından dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca olgumuzda olduğu gibi maruz kalınan toksik maddenin miktarı fazla olsa da erken dönemde bu maddelerin vücuttan uzaklaştırılması, daha sonra ortaya çıkabilecek bir çok semptom ve bulgunun oluşmasını önleyecek ve hastanın takibini kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Cohen MD, Fields WR, Hodgson JB. Correlation of digital angiographic with Doppler estimation of coronary flow reserve. JACC 1987; 9:101-A.
2. Braunwald E, Sobel BE. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Braunwald E cd. Heart Disease 1991;38:1161-61.
3. Darling RC, Roughton FJW. The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. Am J Physiol 1942;137: 56.
4. Aydoğan M, Toprak DG, Türker G, Zengin E, Arısoy ES, Gökalp AS. Prilokaine bağlı toksik methemoglobinemide intravenöz askorbik asit kullanımı: İki vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005;48:65-68.
5. Bayard M, Farrow J, Tudiver F. Acute methemoglobinemia after endoscopy. J Am Board Fam Pract 2004;17:227-229.
6. Lunenfeld E, Kane GC. Methemoglobinemia: sudden dyspnea and oxyhemoglobin desaturation after esophagoduodenoscopy. Respir Care 2004;49:940-942.
7. George R. Honig. Hemoglobin Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2000;1484.
8. Svecova D, Bohmer D. Congenital and acquired methemoglobinemia and its therapy. Cas Lek Cesk 1998; 23;137:168-70.
9. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. Medicine (Baltimore). Sep 2004;83(5):265-73.
10. Hamtilton A.: Industrial Poisons in the United States, Macmillan, New York, 1925; 438.
11. Sollmann, T: A Manual of Pharmacology, 4th ed. Saunders, Phila, 1932.
12. Tabel Y, Sandıkkaya A, Güngör S, Özgen Ü. Sünnet öncesi uygulanan lokal prilokaine bağlı methemoglobinemi olgusu. Dicle Tıp Dergisi, 2009;1:53-55.
13. Gülgün M, Kul M, Sarıcı SÜ, Alpay F. Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi iki olgu sunumu ve literatüre bakış. Erciyes Tıp Dergisi 2007;29(4):322-325.
14. Devrim S, Öztekin F, Sağiroğlu E, Çelik M. Akut şiddetli methemoglobinemi olguları. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2002;30:322-326.
15. Chui JSW, Poon WT, Chan KC et al. - Nitrite-induced methaemoglobinaemia aetiology, diagnosis and treatment. Anaesthesia 2005;60:496-500.
16. Johnson D - Perioperative methemoglobinemia. Can J Anaesth, 2005;52:665-668.
17. Osterhoudt KC. Methemoglobinemia. Ford M, Delaney K, Ling L, Erickson T. Ford: Clinical Toxicology, 1st edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company 2001;211-217.