

BÖLÜM 13

LOKAL ANESTEZİK SİSTEMİK TOKSİSİTESİ (LAST) VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Gözde Nur ERKAN¹

Lokal anestezipler; voltaj kapılı sodyum kanalının alfa alt ünitesine bağlanarak sodyumun hücre içine geçişini bloke eder ve geçici olarak nöronal impuls iletimi durdurur. sodyum kanallarına ek olarak lokal anesteziplerin kalsiyum ve potasyum kanallarını da bloke ettiği gösterilmiştir. (1) Topikal anestezi, infiltrasyon anestezi, nöroaksiyel anestezi (spinal, epidural, kaudal anestezi), periferik sinir blokları, intravenöz rejyonel anestezi ve trakeobronşial sempatoadrenal yanıtın baskılanmasında lokal anestezipler kullanılmaktadır. İntravenöz yolla uygulanabilen tek lokal anestezi olan lidokainin; lokal anestezi etkisinin yanında antiaritmik ve bronkodilatatör etkisi de vardır. Ancak lokal anesteziplerin kullanım ve etki alanı bunlarla sınırlı değildir, her geçen gün uygulama alanı genişlemekte ve farklı avantajları ortaya çıkmaktadır. DNA aşuları ile kombine edildiğinde; lokal anesteziplerin DNA aşuları için taşıyıcı özellik gösterme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir. (2) Ek olarak; amid tipi lokal anesteziplerin sisplatine eklenmesi ile karsinojenik hücrelerin sisplatine duyarlılığının arttığı ve proliferasyonun azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (3,4)

Lokal anestezipler günümüzde tıp ve diş hekimliği alanlarında en sık kullanılan farmakolojik ajanlardandır. Sadece donanımlı hastanelerde değil özel kliniklerde veya ofis temelli uygulamalarda da sıklıkla uygulanmaktadır. (5) Özellikle dental muayenehane ve kliniklerde hemen her hastaya lokal anestezi ajanlar uygulanmaktadır. Bununla birlikte günümüzde oldukça yaygınlaşan estetik ve kozmetik uygulamaların yapıldığı merkezlerde özellikle cilt üzerine uygulanan EMLA krem ve benzeri lokal anestezi ajanlar ile topikal anestezi uygulamalarına sıklıkla başvurulmaktadır. Lokal anestezi sistemik toksisitesi (LAST) gelişen vakaların %20'ye yakınının hastane dışında geliştiği bildirilmektedir. (1) Tüm uygulamalarda sorumlu hekimin lokal anesteziplerin alerjik ve anafilaktik potansiyelinin yanında; farklı toksik yan etkilerinin de bilincinde olması oldukça önemlidir. Sinir hasarı, geçici nörolojik sendrom, miyotoksosite ve kondrotoksosite; lokal anesteziplerin lokal toksite etkilerindedir. Lokal anesteziplerin sistemik toksite et-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, dr.gozdenur@gmail.com

kileri; lokal anestezi sistemik toksisitesi (LAST), methemoglobinemi, alerjik ve anafilaktik reaksiyonlardır.

LAST; genellikle akut başlangıç göstermektedir. LAST gelişiminin hastada ciddi hasarlara neden olabileceği hatta ölüme sonuçlanabileceği unutulmamalıdır. Özellikle hızlı ve doğru müdahale sağlanmadığında morbidite ve mortalite riski artmaktadır. LAST tedavisi kadar gelişiminin önlenmesi de oldukça önemlidir. Bu anlamda lokal anestezi ajanları aktif olarak kullanan tüm hekimlerin LAST'ın önlenmesi, tanısı ve tedavi yönetimi konusunda güncel bilgiler eşliğinde bilgilendirilmesi hasta güvenliği açısından hayati önem taşımaktadır. Bu bölümde LAST konusunda güncel bilgi ve yaklaşımların güncel kılavuzlar eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

LOKAL ANESTEZİK SİSTEMİK TOKSİSİTESİ

LAST; lokal anestezi ajanların kullanıldığı farklı uygulamalar sırasında yüksek doz lokal anestezi ajanının absorpsiyon ile sistemik dolaşıma geçmesi veya istenmeyen şekilde intravasküler enjeksiyonuna bağlı olarak plazma lokal anestezi konsantrasyonunun yükselmesi sonucu gelişebilmektedir. Bunun yanında terapötik dozlarda LAST gelişimi bildirilen vakalar olduğu unutulmamalıdır. (6-8) Lokal anesteziklerin plazma konsantrasyonu, sistemik absorpsiyon ve eliminasyon arasındaki dengeyle belirlenir. Hastaların mevcut ek hastalıkları, hepatik ve renal disfonksiyon öyküsü, gebelik varlığı ve yaşı gibi çeşitli faktörler ayrıntılı değerlendirilerek lokal anestezi maksimum güvenli dozunun hastaya özel olarak belirlenmesi oldukça önemlidir. Örneğin; 25 yaşında ek hastalığı olmayan sağlıklı bireye uygulanabilecek maksimum güvenli lokal anestezi dozu ile, 2 aylık bebeğe veya 85 yaşındaki bireye uygulanabilecek maksimum güvenli doz aynı değildir.

LAST insidansı konusunda farklı yayınlarda farklı oranlar bildirilmektedir; epidural anestezi uygulamalarında LAST insidansı; 0.7-1.8/100.000 arasında, periferik sinir bloklarında ise insidans; 2-2.8/10.000 arası bildirilmektedir. (9-12) Pedyatrik dönemde LAST insidansı konusunda periferik sinir bloklarında 1.6/10.000 oranında, spinal anestezi haricinde nöroaksiyel bloklarda ise 1.3/1000 oranında LAST gelişimi bildirilmiştir. (13) Ciddi LAST gelişimi; diğer nadir anestezi komplikasyonlarından olan epidural hematomdan daha sık görülürken, periferik sinir hasarı ile benzer sıklıkta görülmektedir. Bu nedenle oldukça nadir bir komplikasyon olarak değerlendirilse de LAST riskinin ciddiye alınması önerilmektedir. (1)

LAST GELİŞİM MEKANİZMASI

LAST patofizyolojisinde; enerji transdüksiyonuna ek olarak iyonotropik ve metabotropik hücre sinyalleri üzerindeki olumsuz etkiler yer almaktadır. Bununla

birlikte, LAST'ın ana belirtileri olan santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistem (KVS) bulguları göz önüne alındığında, LAST sürecinde mitokondriyal metabolizmanın etkili olduğu düşünülmektedir. KVS ve SSS, anaerobik metabolizma ve oksidatif fosforilasyonun inhibisyonuna direnç gösteremez ve sonuçta kardiyak ve serebral adenozin trifosfat (ATP)'nin tükenmesinin LAST gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. (9)

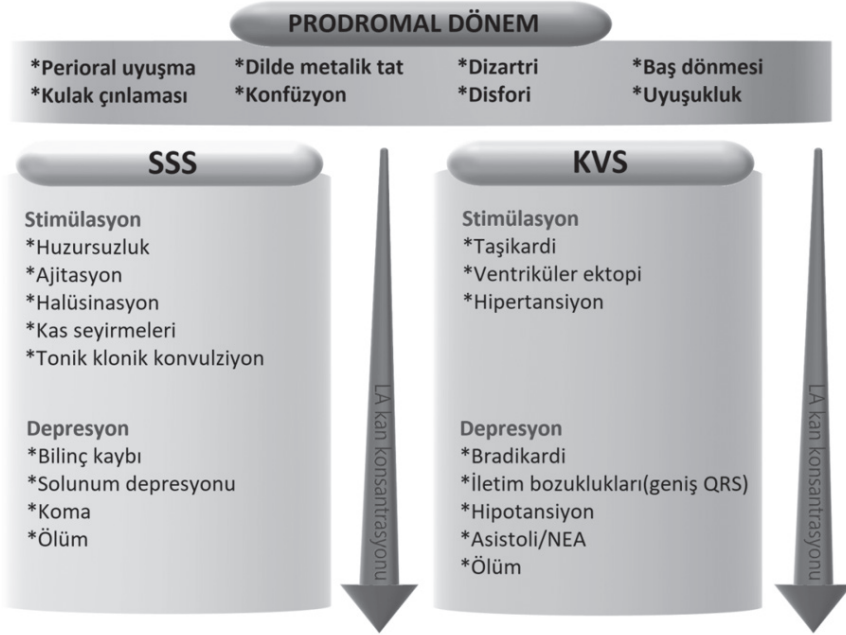
LAST sürecinde gelişen KVS toksisitesinde miyokardiyal kontraktilite, kardiyak iletim sistemi ve sistemik vasküler rezistans etkilenmektedir. Kanal blokajı, metabolik sinyalizasyon ve oksidatif fosforilasyonun inhibe edilmesine bağlı olarak olumsuz etkiler ortaya çıkmaktadır. (1) Lokal anesteziklerin bloke ettikleri sodyum kanalları aynı zamanda kardiyak aksiyon potansiyelinin oluşturulmasında da görevlidir. Lokal anestezikler; sinoatriyal nod, purkinje lifleri ve ventriküler miyokard gibi kardiyak yapıları etkileyerek depolarizasyonu azaltırken aksiyon potansiyeli süresini uzatır. Kardiyak iletim sisteminin etkilenmesi ile önce impuls iletimi yavaşlar sonrasında ise pacemaker aktivitesi tamamen durur. (5) Selüler patofizyolojik mekanizmaların klinik yansıması olarak erken dönemde hipertansiyon ve taşiaritmi görülür, ilerleyen dönemde ise kardiyak iletim sisteminin etkilenmesi ve kardiyak outputun düşmesi ile birlikte hipotansiyon ve bradikardi görülmektedir. Benzer şekilde santral sinir sisteminde de akut dönemde eksitator veya hafif inhibitör yanıtlar görülse de ilerleyen dönemde belirgin SSS inhibisyonu bulguları gelişmektedir. Ayrıca SSS etkilerine bağlı sempatik stimülasyonun artması ile hipertansiyon ve taşikardi gelişebileceği düşünülmektedir. (14)

LAST KLİNİK SEMPTOM VE BULGULARI

Klinik belirti ve bulgular; belirgin olarak SSS ve kardiyovasküler sistemi ilgilendirmektedir. LAST kliniği; genellikle SSS' nin etkilenmesine sekonder gelişen prodromal semptomlar ile kendini gösterir. Prodromal dönemde; ağız çevresinde uyuşma, kulak çınlaması, dilde metalik tat algılanması, konfüzyon, konuşma bozukluğu (dizartri), duygulanımda bozulma (disfori), baş dönmesi ve uyuşukluk hissi görülebilir. Erken dönemde genellikle SSS ve KVS' de stimülasyon ve buna yönelik semptom ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Erken dönemde görülen SSS bulguları; huzursuzluk, ajitasyon, halüsinasyon, kas seyirmeleri ve konvulziyondur. KVS' de ise erken dönemde taşikardi, hipertansiyon ve ventriküler ektopi gibi stimülasyona sekonder gelişen bulgular görülebilmektedir.

Kanda lokal anestezik pik konsantrasyon düzeyleri yükseldikçe SSS ve KVS' de depresan etkiler belirginleşir. Tüm lokal anestezikler doz bağımlı olarak kardiyak kontraktilite ve iletimi deprese ederler. SSS toksisitesine bağlı; bilinç kaybı ve solunum depresyonu; KVS toksisitesine bağlı; bradikardi, hipotansiyon, iletim de-

fektlere görülebilir. Bununla birlikte plazma konsantrasyonunun hızlı yükseldiği durumlarda stimülasyon bulguları görülmeden SSS ve KVS depresyonu ve buna yönelik bulgular ortaya çıkabilir. Yeterli ve hızlı müdahale edilmeyen hastalarda veya ciddi LAST vakalarında; koma, asistoli veya nabızsız elektriksel aktivite ile kardiyak arrest gelişimi ve sonuçta ölüm görülebilmektedir. LAST sürecinde görülen semptom ve bulgular Şekil 1’ de gösterilmiştir.



Şekil 1. LAST kliniğinde görülen semptom ve bulgular.

*SSS, santral sinir sistemi; KVS, Kardiyovasküler sistem; LA, lokal anestezi

Klinik semptom ve bulgular genellikle lokal anestezi uygulanmasından sonraki birkaç dakika içerisinde ortaya çıkmaktadır. Ancak zaman içerisinde LAST semptomlarının ortaya çıkma süresi ile ilgili değişiklikler olduğu görülmektedir. 1979-2016 arasında bildirilen 36 LAST vakasının incelendiği güncel derlemede vakaların %53'ünde ilaç uygulamasının bitiminden sonraki 10 dakika içerisinde, %19'unda 1 saat içerisinde, %8'inde 12 saat içerisinde ve %8'inde 12 saatten sonraki dönemde semptomların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Hastalarda işlem sonrasında ilerleyen saatlerde LAST gelişebileceği akılda tutulmalı ve geç dönemde de olsa semptom gösteren hastalar LAST açısından değerlendirilmelidir. (9)

Semptomların ortaya çıkış süresine benzer şekilde LAST'ın klinik prezentasyonunda da zaman içerisinde farklılıklar ortaya çıktığı görülmektedir. Klasik LAST

kliniğinde öncelikle metalik tat veya kulak çınlaması gibi prodromal semptomların ortaya çıkmasını takiben konvulziyon gelişimi ve sonrasında kardiyovasküler kollaps beklenir. Ancak vakaların neredeyse yarısında atipik klinik görüldüğü ve SSS bulguları olmaksızın sadece KVS bulguları gözlemlendiği bildirilmiştir. (1) Farklı bir çalışmada hastaların %35'inde SSS ve KVS bulguları birlikte görülmüştür, %32'sinde sadece SSS bulguları görülürken %24'ünde sadece KVS bulguları görüldüğü bildirilmiştir. %20 hastada prodromal bulgular gözlenmiştir, %9 hastada ise ilerlemeyen izole prodromal semptomların varlığı bildirilmiştir. (9) Vaka sunumları ve kurum bildirim raporlarına bakıldığında ise klinik prezentasyonda en sık olarak konvulziyon gelişimi bildirilmektedir. (15) Sonuç olarak klasik klinik prezentasyon olmasa bile izole SSS veya KVS toksisite bulguları varlığında ayırıcı tanıda LAST kesinlikle dışlanmamalıdır. Örneğin lokal anesteziğin uygulanması sonrası açıklanamayan progresif hipotansiyon ve bradikardi varlığında prodromal semptomlar veya SSS toksisite bulguları olmasa bile ayırıcı tanıda hasta mutlaka LAST yönünden değerlendirilmelidir.

LAST GELİŞİMİ AÇISINDAN YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ

Kullanılan lokal anesteziğin dozu, volümü ve konsantrasyonu plazma konsantrasyonunda etkili olan temel faktörlerdir. Bununla birlikte kadınlarda LAST gelişim riskinin erkeklerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (1) Lokal anesteziğin potansi arttıkça toksisite gelişimi için gereken lokal anesteziğin miktarı azalır. Lokal anesteziğin arasında en toksik ajan olan bupivakain; LAST gelişimi açısından en yüksek riskli ajandır. Bupivakaine bağlı LAST geliştiğinde klinik tablonun yönetimi oldukça zor olmaktadır. Ancak göreceli olarak güvenli olarak değerlendirilen lidokain ve ropivakain ile bile azımsanmayacak oranlarda LAST gelişebileceği unutulmamalıdır. (15) Ayrıca farklı lokal anesteziğin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri değişkenlik göstermektedir. Bupivakain ve etidokainin; iletim anormallikleri, aritmi ve kontraktilete üzerine depresan etkiler gösterdiği, lidokainin ise daha nadiren aritmiye sebep olduğu bildirilmiştir. (16)

Lokal anesteziğin uygulandığı dokunun vaskülaritesi arttıkça sistemik absorpsiyon arttığından LAST riski artmaktadır. Sistemik absorpsiyon riskinin en yüksek olduğu bloklar; paravertebral, interkostal ve intraplevral bloklardır. Bu açıdan; lokal anesteziğin solüsyona eklenen vazokonstriktif ajanlar sistemik dolaşıma absorbe edilen LA miktarını azaltarak pik plazma düzeyini düşürürler. Lipid çözünürlüğü yüksek olan lokal anesteziğin nöronal membranları daha kolay geçerek daha düşük dozlarda blok geliştirirler. Bu nedenle lipid çözünürlüğü yüksek olan ajanlar ile LAST gelişme riski daha düşüktür. (1)

Sistemik absorpsiyona uğrayan lokal anestezikler büyük oranda iskelet kaslarında depolandığından kas kitlesi düşük olan hastalarda LAST gelişme riski daha yüksektir. Kas kitlesinin düşük olduğu bilinen infantlar ve yenidoğanlar bu açıdan daha yüksek risk altındadır. 2018' de ASRA tarafından yayınlanan kılavuzda, Pediatric Regional Anesthesia Network verileri ile yapılan değerlendirmelerde; 6 aydan küçük infantlarda ciddi LAST görülme oranınının 6 kat yüksek olduğu bildirilmiştir. (1) Diğer bir çalışmada pediatrik LAST vakalarının %71'inin 3 yaş altında olduğu, 10 yaş üzerindeki çocukların ise vakaların %10'unu oluşturduğu bildirilmektedir. (17,18) Özellikle yenidoğanlarda hepatik enzim sistemleri immatür ve α -1-asit-glikoprotein seviyesi düşük olduğundan lokal anestezik ajanların uygulanması sonrası plazmada serbest lokal anestezik fraksiyonu artabilir ve plazma konsantrasyonu daha uzun süre yüksek kalabilir. Bu nedenle yenidoğanlar başta olmak üzere yaşamın ilk aylarında LA dozu %15 azaltılmalıdır. (19)

Pediatrik LAST vakalarının incelendiği bir çalışmada vakaların %37'sinin penil blok, %26'sının kaudal blok ve %13'ünün dental veya farklı bölümlerce uygulanan infiltrasyon anestezisi sonrası geliştiği görülmüştür. (17,18) Diğer bir çalışmada incelenen olgularda LAST gelişen hastaların %23'ünde etyolojide penil blok sorumlu bulunması dikkat çekicidir. (15) Özellikle pediatrik dönemde sünet cerrahisinde sıklıkla uygulanan penil blok işlemlerinde LAST gelişimi açısından dikkatli olmak gereklidir. Kateter aracılığı ile sürekli lokal anestezik uygulanan tekniklerde özellikle kas kitlesi düşük olan hastalarda LAST riskinin tek enjeksiyon tekniklerine göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. (20) Ayrıca pediatrik LAST vakalarının %68'inin genel anestezi altında lokal anestezik enjeksiyonu sonrası geliştiği bildirilmiştir. (17) Pediatrik yaş grubunda kooperasyon sağlanması zor olduğundan lokal anesteziklerin kullanıldığı işlemler genellikle genel anestezi altında uygulanmaktadır. Genel anestezi altında prodromal semptomların tespit edilmesi mümkün olmadığından ve konvulziyon eşiği yükseldiğinden LAST'ın daha geç tespit edilmesi riski mevcuttur.

İleri yaş hastalarda ise metabolik hız ve organ perfüzyonu azaldığından ilaçların klirensi ve eliminasyonu azalmaktadır. Ventriküler kontraktilitenin zayıflaması nedeniyle bu hastalar lokal anesteziklerin kardiyak depresan etkilerine daha hassastır. Kas kitlesinin ilerleyen yaşlarda azalması ve dolaşımın yavaşlaması ile birlikte doku ve plazma LA konsantrasyonları artmaktadır. Ayrıca yaşlı hastalarda SSS'nin lokal anesteziklere hassasiyeti artmıştır. Bu nedenle LA dozunun %10-20 azaltılması önerilmektedir. (19,21,22)

Kardiyak, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu durumunda LAST riski yükselmektedir. Ventriküler disfonksiyonu, aritmi öyküsü, iletim anomalileri, miyokardiyal iskemi ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalar lokal anesteziklerin KVS

üzerine toksik etkilerine daha hassastır. Aynı şekilde SSS hastalıklarının varlığı da LAST açısından yüksek risk faktörüdür. Hepatik fonksiyon bozukluğunda amid tipi lokal anesteziklerin metabolizasyonu ve plazma proteinlerine bağlanma azaldığı için LAST riski artmaktadır. Son dönem renal yetmezlik hastalarında üremi veya asidoz varlığı kanda serbest lokal anestezik fraksiyonunu artırarak LAST gelişim riskini artırmaktadır. (9)

Proteine bağlanma pik plazma konsantrasyonunu etkileyen önemli faktörlerdendir. Hipoproteinemiye neden olan hastalıklar veya proteine bağlanmanın azaldığı asidoz gibi durumlarda serbest ilaç fraksiyonu artar ve dolayısıyla plazma konsantrasyonu yükselir. (5,23,24)

Metabolik hastalık veya mitokondriyel hastalıklarda sodyum kanalından bağımsız olarak LAST riskinin arttığı bildirilmektedir. (25) Ratlar üzerinde yapılan çalışmada; karnitin eksikliğinde hayvanların bupivakain ilişkili asistole daha hassas olduğu ve bu etkinin L-karnitin takviyesi ile tamamen ortadan kalktığı bildirilmiştir (26) Malnutrisyon varlığı LAST açısından diğer bir risk faktörüdür. (1)

Gebelerde; zor entübasyon, gastrik içerik aspirasyonu ve ilk trimesterde fetal gelişim üzerine muhtemel zararlı etkileri nedeniyle genel anestezi yerine rejyonel anestezi tercih edilmektedir. Ancak lokal anestezi uygulanan işlemler sırasında gebelik dönemindeki fizyolojik değişiklikler nedeniyle gebelerin LAST açısından daha yüksek riskli olduğu unutulmamalıdır. Artmış kardiyak output, lokal anestezik absorpsiyonunu ve dolayısıyla plazma konsantrasyonunu artırabilir. Gebelik süreci ilerledikçe proteine bağlanma oranları düşer ve serbest ilaç fraksiyonunun artması söz konusu olabilir. Ayrıca gebelerde lokal anesteziklere karşı nöronal sensitivite artmıştır. Bu nedenle özellikle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde lokal anestezik dozu kısıtlanmalıdır. (19,27–29)

Yeni ve güncel gelişmelerle birlikte anestezi uygulamalarında kullanılmaya başlanan trunkal bloklarda; transversus abdominis, rektus kılıfı, quadratus lumborum ve pektoral fasyal planlara blok uygulanmaktadır. (30) Trunkal bloklarda lokal anesteziklerin uygulandığı planlar oldukça vaskülerdir ve yüksek volümlerde lokal anestezik uygulaması gerekmektedir. Bu açıdan trunkal bloklarda LAST gelişim riski yüksektir. LAST bildirilen vakaların %20'sinin ise basit lokal anestezik infiltrasyonundan sonra geliştiği görülmektedir ve bu oranda; anestezi hekimleri dışındaki hekimlerin uygulamaları ve lokal infiltrasyon anestezi tekniklerinin giderek daha sık uygulanmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Ek olarak havayolu veya cilt üzerine uygulanan topikal anestezi sonrası absorpsiyon ile LAST görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir. (14,15)

LAST vakaları incelendiğinde anestezi uzmanı hekim dışındaki uygulayıcıların işlemlerinde LAST gelişim riskinin arttığı bildirilmektedir. (9) Pediyatrik

LAST vakaları incelendiğinde anesteziyolojistlerin genellikle maksimum güvenli dozun altında ilaç uyguladığı bildirilirken; cerrahların maksimum doz sınırında, dış hekimleri ve pratisyen hekimlerin ise daha yüksek oranda maksimum güvenli doz üzerinde lokal anestetik uyguladığı bildirilmiştir. (17,18) Bu nedenle anestezi hekimlerinin yanı sıra diğer hekimler ve yardımcı sağlık personelinin LAST konusunda eğitimi oldukça önemlidir.

LAST GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ

LAST insidansının ve ciddiyetinin azaltılmasında önleyici tedbirlerin uygulanması oldukça önemlidir. Klinik uygulamada LAST gelişiminin önlenmesi konusunda çok sayıda öneri bulunmaktadır. LAST gelişimi açısından daha yüksek risk altında olan hastaların tespitinde ayrıntılı preoperatif değerlendirme önemlidir.

Yüksek doz lokal anestetik kullanılan işlemler sırasında hastaların monitörize edilmesi şarttır. Potansiyel olarak LAST gelişimine neden olabilecek dozda lokal anestezi uygulanan işlemlerde noninvaziv kan basıncı, EKG ve periferik oksijen saturasyonunun monitörizasyonu önerilmektedir. (5) Sadece lokal anestezi uygulansa bile hastaların monitörize edilmesi önerilmektedir.(31) Ayrıca özellikle hastaların uyanık kaldığı işlemlerde; işlem öncesinde hastalara gelişebilecek komplikasyonlar anlatılarak, hastaların ağız çevresinde uyuşma, dilde metalik tat, kulakta çınlama veya baş dönmesi gibi semptomlar gelişmesi halinde bilgi vermesi istenerek prodromal dönem semptomlarının erken dönemde tespit edilmesi ile erken müdahale sağlanabilir.

2018 yılında ASRA tarafından yayınlanan güncel kılavuzda LAST gelişiminin önlenmesinde alınması önerilen tedbirler açıklanmıştır.(1) Lokal anestetik dozu hesaplanırken tüm işlem ve girişimlerde minimum etkin doz kullanılmalıdır. Her enjeksiyondan önce aspirasyon uygulanmalıdır, ancak aspirasyon uygulansa bile %2 yalancı negatiflik görülebilmektedir. Lokal anestetikler uygulanırken doz kademeli olarak artırılmalıdır, enjeksiyonlar arasında 15-30 saniye ara vererek 3-5 mL'lik dozlar şeklinde uygulama önerilmektedir. Ek olarak alt ekstremité bloklarında ve vasküler dolaşım hızının azaldığı bilinen hastalarda enjeksiyonlar arasında bekleme süresi uzatılmalıdır. Özellikle yüksek doz lokal anestetik gerektiren işlemlerde intravasküler uygulamanın tespitinde kullanılacak epinefrin gibi bir belirteç kullanılması önerilir. Yetişkinlerde lokal anestetik solüsyona eklenecek 10-15 µg/mL epinefrinin; intravasküler enjeksiyon durumunda kalp atım hızını ≥ 10 atım/dk veya sistolik kan basıncını ≥ 15 mm Hg artırması beklenir. Çocuklarda ise 0,5 µg/kg intravasküler epinefrin enjeksiyonu, sistolik kan basıncında ≥ 15 mmHg'lik bir artışa neden olur. Toksik olmayan dozda uygulanan lokal anestetik, premedikasyon uygulanmamış hastalarda intravasküler enjeksiyon du-

rumunda hafif sistemik toksisite (işitsel değişiklikler, eksitasyon, metalik tat, vb.) semptomlarına neden olabilir. (1)

Kılavuzdaki diğer güncel önerilere göre(1);

- Farklı lokal anesteziklerin toksisite gelişiminde aditif etki oluşturduğu unutulmamalıdır. Farklı hekimler tarafından aynı hastaya uygulanacak tüm lokal anestezik dozlarının takip edilerek kontrol altında tutulması önemlidir. Örneğin cerrah tarafından cerrahi işlem bölgesine uygulanan lokal anestezik dozuna ek olarak hastaya bronkodilatatör etkisi nedeniyle uygulanacak intravenöz lidokainin aditif etki ile LAST riskini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu açıdan tüm ekip iletişim halinde olmalı ve kullanılan lokal anestezikler ve dozları ile ilgili tüm ekip üyeleri bilgi sahibi olmalıdır.
- Periferik sinir bloğu uygulamalarında ultrasonografi (USG) eşliğinde blok uygulanması, LAST riskini önemli ölçüde azaltır. Periferik sinir bloklarında USG kullanımı ile vasküler ponksiyon insidansının azaldığı bildirilmektedir. (32) Bununla birlikte, USG kullanımına rağmen LAST gelişebileceği unutulmamalıdır. USG eşliğinde uygulanan bloklarda tahminen 0.26/1000 oranında LAST bulguları geliştiği literatürde bildirilmektedir. (33)
- Trunkal bloklar ile ilişkili LAST riski, daha düşük konsantrasyonlarda lokal anestezikler kullanılarak, yağsız vücut ağırlığına göre doz verilerek, ek epinefrin uygulanarak ve bloktan sonra en az 30 ila 45 dakika gözlem yapılarak azaltılabilir.
- Lipozomal bupivakain uygulanan hastalar, diğer lokal anesteziklerin uygulandığı hastalardan daha düşük riskli olarak değerlendirilmemelidir ve aynı düzeyde dikkat gösterilmelidir. Lipozomal bupivakain ve LAST gelişimi arasındaki ilişkiye yönelik geniş bilimsel veriler bulunmasa da lipozomal bupivakain ile LAST gelişimi bildirilmektedir. (34)
- Preinsizyonel cerrahi kontrol aşamasında lokal anestezik dozları ve LAST gelişimi açısından hastaların mevcut risk faktörleri de kontrol ve teyit edilmelidir.
- Yetişkinlerin aksine pediatrik dönemde USG kullanımı ve vasküler enjeksiyona yönelik tedbirlerin ihmal edildiği farklı çalışma sonuçlarında görülmektedir. Pediatrik LAST vakalarının incelendiği bir çalışmada hastaların %87'sinde USG kullanılmadığı ve %84'ünde vasküler enjeksiyon tespitine yönelik marker uygulanmadığı bildirilmiştir. (17,18) Pediatrik vakalarda da gerekli önleyici tedbirlerin uygulanmasına özen gösterilmelidir.

LAST TEDAVİ YÖNETİMİ

Semptomlar ortaya çıktığında mümkünse vakit kaybetmeden lokal anestezik uygulaması kesilmelidir ve yardım çağırılmalıdır. Öncelikle havayolu yönetimi ve

solunum sistemi fonksiyonlarının sürdürülmesi sağlanmalıdır. Hastaya mutlaka %100 O₂ desteği sağlanmalıdır. Havayolu açıklığı ve yeterli solunum sağlanarak hipoksi ve hiperkapniden kaçınılmalıdır. Hiperkapniye bağlı olarak arteriyel pH'nın düşmesi ile gelişen asidoz, iyon tuzağı oluşturarak toksisiteyi kötüleştirir. Asidoz sırasında proteine bağlanma azalır ve lokal anestetik serbest fraksiyonu artar. Hiperkapni aynı zamanda serebral vasküler vazodilatasyona sebep olur ve lokal anestetiklerin serebral tutulumu artar. Bu nedenle; asidoz ve asidoza neden olan hiperkapni gibi durumlar LAST riskini artırır, ayrıca LAST söz konusu ise kliniği kötüleştirir, bu nedenle kaçınılmalıdır.(5) Bununla birlikte hiperventilasyon ile gelişebilecek kardiyak output azalması da istenmez. (1)

ASRA'nın 2010 kılavuzunda aritmi, uzun süren konvulziyon veya kliniğin hızla kötüleşmesi durumunda lipid emülsiyonu verilmesi önerilmiştir. (35) Ancak güncel kanıtlar göz önüne alındığında ASRA 2017 kılavuzunda potansiyel olarak ciddi olduğu değerlendirilen tüm LAST vakalarında havayolu yönetiminden hemen sonra lipid tedavisi net bir şekilde önerilmektedir. (1) 2021'de yayınlanan güncel 2020 kontrol listesinde aynı şekilde erken dönemde lipid emülsiyonu uygulamanın önemli olduğu bildirilmiştir.(36) Güncel kılavuzlara göre lipid emülsiyonu tedavisi; bolus dozu takiben infüzyon şeklinde uygulanmalıdır;

- 70 kg altındaki hastalarda bolus doz 1.5ml/kg iken infüzyon dozu; 0.25ml/kg/dk'dır. Ayrıca 40 kg altındaki hastalarda infüzyon uygulaması için infüzyon pompası kullanılabileceği bildirilmiştir.
- 70 kg üzeri hastalarda pratik uygulama sağlanması açısından aynı dozlarla hesaplama yapıldığında bolus doz; 100ml %20 lipid emülsiyonunun 2-3 dakika içerisinde uygulanması şeklindedir. Sonrasında 15-20 dakika süresince 250 ml lipid emülsiyonunun infüzyonu önerilir.
- İnfüzyon sonrası hastada kardiyovasküler stabilite sağlanamadıysa bolus dozunun tekrarlanması veya infüzyon dozunun 2 katına çıkarılması önerilir. (1,36)
- Stabilite sağlandıktan sonra ise infüzyona en az 10 dakika daha devam edilmelidir.
- FDA; lipid emülsiyonlarının LAST gelişen hastalarda antidot olarak kullanılmasını endikasyon dışı kabul etmektedir. Kılavuzda aynı zamanda FDA'nın lipid emülsiyonu maksimum dozunu 12ml/kg düzeyine yükselttiği ve LAST tedavisinde önerilen lipid dozunun bunun çok altında olduğu belirtilmiştir. Ayrıca propofol de içerik olarak yağlı bir solüsyon olsa da lipid emülsiyonunun yerini tutmayacağı unutulmamalıdır. (1)

Konvulziyon gelişen hastalarda benzodiazepinler tercih edilmelidir. Benzodiazepin bulunamıyorsa lipid emülsiyonu veya düşük doz propofol kullanılabilir. Yüksek doz propofol kardiyak fonksiyonu deprese edeceğinden kaçınılmalıdır. Benzodiazepine dirençli ve devam eden konvulziyonlarda düşük doz süksinilkolin veya benzer nöromusküler blokör ajan kullanımı düşünülebilir. (1) Konvulziyonun uzun sürmesi durumunda hipoksi ve asidoz gelişimi söz konusu olduğundan konvulziyonun güvenli ve hızlı şekilde durdurulması önemlidir.

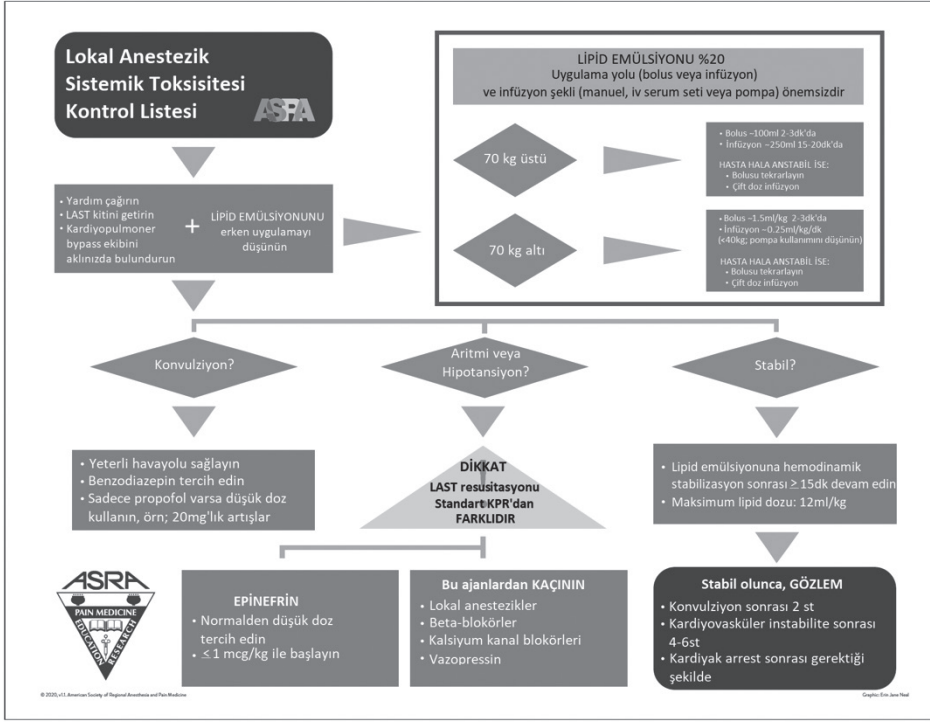
Kardiyak arrest gelişen hastalarda ise tedavi yönetimi geleneksel kardiyopulmoner resusitasyon (KPR) uygulamalarından farklıdır. Vakit kaybetmeden havayolu yönetimi sağlanmalı ve hipoksi, hiperkapni ve asidoz gelişimi önlenmelidir. Güncel kanıtlara göre; lipid tedavisi; miyokardiyal lokal anestezi konsantrasyonu belirli bir seviyenin altına düştüğünde pozitif inotropik etkisini gösterebilmektedir. (1) Bu nedenle etkin KPR ile dolaşımın sürdürülmesi ile miyokardiyal lokal anestezi konsantrasyonunun düşürülmesi lipid tedavisinin başarısında önemlidir. Klasik KPR yönetiminin aksine vazokonstriksiyon ile ardyükün artırılmaması ve pulmoner gaz değişiminin bozulmaması için gerektiğinde adrenalinin daha düşük dozlarda ($\leq 1 \text{ mcg/kg}$) uygulanması önerilmektedir. (1,37) Vazopressin, kalsiyum kanal blokörleri ve beta adrenerjik reseptör blokörlerinin kullanımı önerilmez. Ventriküler aritmi gelişmesi durumunda amiodaron kullanımı önerilir, lidokain gibi antiaritmik özelliği olan lokal anesteziklerden kaçınılmalıdır. (1,36)

Lipid emülsiyonu veya vazopressör tedaviye yanıt vermeyen vakalarda kardiyopulmoner bypass uygulamak gereklidir. Kardiyopulmoner bypass uygulamasında yaşanabilecek gecikmelerin önlenmesi için Kardiyovasküler sistem toksisitesi gözlemlendiğinde bypass uygulayabilecek merkezin bilgilendirilmesi önerilmektedir. (1)

Belirgin KVS bulgusu ortaya çıkan hastalar LAST tedavisinden sonra en az 4-6 saat monitörize takip edilmelidir. Klinik sadece SSS ile sınırlı ise ve semptomlar hızla ortadan kaybolduysa en az 2 saat monitörize takip önerilir. Konvulziyon sonrası en az 2 saat takip önerilir (1,36)

LAST riskine karşı acil müdahale kitlerinin hazırlanması müdahale aşamasında kolaylık sağlayabilir. Bu kitlerin içerisinde güncel tedavi kılavuzu, lipid emülsiyonu, geniş hacimli enjektörler ve intravenöz kateterler bulundurulabilir. Ayrıca LAST yönetimi sırasında kullanılacak yazılı veya elektronik kontrol listeleri hazırlanması önerilmektedir. (1)

LAST yönetim sürecine ilişkin ASRA tarafından yayınlanan 2020 kontrol listesinde yönetim basamaklarının sadeleştirilerek daha kolay ve net anlaşılır hale getirilmesi amaçlanmıştır. LAST tedavi ve yönetim basamaklarını içeren bilgiler Şekil 2' de gösterilmiştir. (38)



Şekil 2. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi Kontrol Listesi, 2020. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA)'nın yayın ve çeviri izni ile kontrol listesi Türkçe tercüme edilerek yayınlanmıştır. (Neal et al Publication or reproduction of the check-list for commercial use requires written permission from ASRA. Graphic: Erin J. Neal. ACLS, Advanced Cardiac Life Support; LAST, Local Anesthetic Systemic Toxicity.)(38) * LAST, lokal anestezik sistemik toksisitesi; iv, intravenöz; KPR, kardiyopulmoner resusitasyon

-Lipid Emülsiyonu Etki Mekanizması

LAST tedavisinde lipid emülsiyonları ilk kez 1998'de kullanılmıştır. Klinik pratikte LAST tedavisinde kullanımı ise 2006'da başlamıştır. Lipid emülsiyon tedavisinin; çoklu mekanizmalar ile lokal anestezigi kalp ve beyinden aktif olarak uzaklaştırdığı ve ek olarak miyokard ve vasküler sistem üzerine kardiyotonik etkili olduğu düşünülmektedir. (39) Kan akışı yüksek olan kalp ve beyin dokusu LAST sürecinde toksisiteden daha fazla etkilenmektedir. Lipid emülsiyonu; kanlanması yüksek olan kalp ve beyinden lokal anestezikleri uzaklaştırarak ilacın depolanabileceği kas ve detoksifiye edilebileceği karaciğere yönlendirilmesini sağlamaktadır, yani aktif bir taşıyıcı görevi üstlenmektedir. (40)

Lipid damlacıklarının lokal anesteziği hangi mekanizma ile bağladığı netlik kazanmamıştır ancak güncel kanıtlar; lipid emülsiyonunun lipid dışı fraksiyondaki lokal anestetik konsantrasyonunu düşürdüğünü ve kanda lokal anestetik alfa yarı ömrünü artırdığını ve böylece lokal anestetik redistribüsyonunun hızlandığını göstermektedir. Sonuçta lokal anestetiklerin eliminasyon yarı ömrü kısalmaktadır. (41,42) Ayrıca lipid emülsiyonunun kardiyotonik etkileri ile kardiyak outputu ve kalp ve beyin kan akımını artırdığı ve bunun da lokal anestetiklerin eliminasyonuna katkı sağladığı bildirilmektedir. Bununla birlikte lipid emülsiyonunun volüm genişletici etkisi ile önyükü artırarak faydalı olabileceği düşünülmektedir. Lipid emülsiyonunun etki mekanizması anlaşılamamış olsa da periferik vasküler sistem üzerine etkileri ile kan basıncını artırdığı bildirilmektedir. Sonuçta kardiyak output ve kan basıncı artışı sağlanmaktadır. (43,44) Lipid emülsiyonu tedavisi ayrıca iskemi reperfüzyon hasarını azaltmaktadır. (45) Son olarak lipid tedavisinin mitokondriyal disfonksiyonu, nitrik oksit aracılı vazodilatasyonu ve sodyum kanal blokajını geri döndürebileceği düşünülmektedir. (43,44,46,47)

KAYNAKLAR

1. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, et al. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):113-123. doi:10.1097/AAP.0000000000000720
2. Pachuk CJ, Ciccarelli RB, Samuel M, et al. Characterization of a new class of DNA delivery complexes formed by the local anesthetic bupivacaine. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1468(1-2):20-30. doi:10.1016/s0005-2736(00)00242-x
3. Chen D, Yan Y, Xie J, et al. Amide-type local anesthetics may suppress tumor cell proliferation and sensitize Human Hepatocellular Carcinoma Cells to Cisplatin via upregulation of RASS-F1A expression and demethylation. *J Cancer.* 2020;11(24):7312-7319. Published 2020 Oct 23. doi:10.7150/jca.46630
4. Freeman J, Crowley PD, Foley AG, et al. Effect of Perioperative Lidocaine and Cisplatin on Metastasis in a Murine Model of Breast Cancer Surgery. *Anticancer Res.* 2018;38(10):5599-5606. doi:10.21873/anticancer.12894
5. Gitman M, Fettiplace MR, Weinberg GL, Neal JM, Barrington MJ. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Narrative Literature Review and Clinical Update on Prevention, Diagnosis, and Management. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144(3):783-795. doi:10.1097/PRS.0000000000005989
6. Tunney RK Jr, Whyte K, DeAntonio HJ. Lidocaine toxicity in the setting of HeartMate II left ventricular assist device. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(5):733-736. doi:10.1111/jcpt.12717
7. Kramer ME, Holtan EE, Ives AL, Wall RT. Perioperative Intravenous Lidocaine Infusion Adverse Reaction: A Case Report. *A A Pract.* 2019;13(3):96-98. doi:10.1213/XAA.0000000000001002
8. Digala LP, Lucchese S. IV Lidocaine Infusion Leading to the Toxic Levels in Serum Causing Asystole - A Case Report. *Headache.* 2020;60(1):269-270. doi:10.1111/head.13699
9. Macfarlane AJR, Gitman M, Bornstein KJ, El-Boghdady K, Weinberg G. Updates in our understanding of local anaesthetic systemic toxicity: a narrative review. *Anaesthesia.* 2021;76 Suppl 1:27-39. doi:10.1111/anae.15282
10. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, Leicht CH, Schroeder DR, Offord KP. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg.* 1995;81(2):321-328. doi:10.1097/0000539-199508000-00020

11. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med.* 2013;38(4):289-299. doi:10.1097/AAP.0b013e318292669b
12. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service [published correction appears in *Anesthesiology*. 2003 Feb;98(2):595. Mercier Frédéric [corrected to Mercier Frédéric]]. *Anesthesiology*. 2002;97(5):1274-1280. doi:10.1097/00000542-200211000-00034
13. Ecoffey C, Lacroix F, Giaufré E, Orliaguet G, Courrèges P; Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Paediatr Anaesth.* 2010;20(12):1061-1069. doi:10.1111/j.1460-9592.2010.03448.x
14. Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G. A Review of Local Anesthetic Systemic Toxicity Cases Since Publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations: To Whom It May Concern. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(6):698-705. doi:10.1097/AAP.0000000000000320
15. Gitman M, Barrington MJ. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Review of Recent Case Reports and Registries. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):124-130. doi:10.1097/AAP.0000000000000721
16. Kotelko DM, Shnider SM, Dailey PA, et al. Bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in sheep. *Anesthesiology*. 1984;60(1):10-18. doi:10.1097/00000542-198401000-00004
17. Singaravelu Ramesh A, Boretsky K. Local anesthetic systemic toxicity in children: a review of recent case reports and current literature. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(10):909-914. doi:10.1136/rapm-2021-102529
18. Gupta RK, Schwenk ES. Local anesthetic systemic toxicity in children: a review of recent case reports and current literature - an infographic. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(10):915. doi:10.1136/rapm-2021-102993
19. El-Boghdady K, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth.* 2016;63(3):330-349. doi:10.1007/s12630-015-0564-z
20. El-Boghdady K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth.* 2018;11:35-44. Published 2018 Aug 8. doi:10.2147/LRA.S154512
21. Waldinger R, Weinberg G, Gitman M. Local Anesthetic Toxicity in the Geriatric Population. *Drugs Aging.* 2020;37(1):1-9. doi:10.1007/s40266-019-00718-0
22. Paqueron X, Boccaro G, Bendahou M, Coriat P, Riou B. Brachial plexus nerve block exhibits prolonged duration in the elderly. *Anesthesiology*. 2002;97(5):1245-1249. doi:10.1097/00000542-200211000-00030
23. Grigg E, Anderson C, Pankovich M, Martin L, Flack S. Systemic ropivacaine toxicity from a peripheral nerve infusion in a medically complex patient. *J Clin Anesth.* 2015;27(4):338-340. doi:10.1016/j.jclinane.2015.03.021
24. Calenda E, Baste JM, Hajje R, Danielou E, Peillon C. Toxic plasma concentration of ropivacaine after a paravertebral block in a patient suffering from severe hypoalbuminemia. *J Clin Anesth.* 2014;26(2):149-151. doi:10.1016/j.jclinane.2013.11.008
25. Wong GK, Joo DT, McDonnell C. Lipid resuscitation in a carnitine deficient child following intravascular migration of an epidural catheter. *Anaesthesia.* 2010;65(2):192-195. doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06131.x
26. Wong GK, Crawford MW. Carnitine deficiency increases susceptibility to bupivacaine-induced cardiotoxicity in rats. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1417-1424. doi:10.1097/ALN.0b013e-31821a8d46
27. Pihlajamäki K, Kanto J, Lindberg R, Karanko M, Kiilholma P. Extradural administration of bupivacaine: pharmacokinetics and metabolism in pregnant and non-pregnant women. *Br J Anaesth.* 1990;64(5):556-562. doi:10.1093/bja/64.5.556
28. Tsen LC, Tarshis J, Denson DD, Osathanondh R, Datta S, Bader AM. Measurements of maternal protein binding of bupivacaine throughout pregnancy. *Anesth Analg.* 1999;89(4):965-968. doi:10.1097/00000539-199910000-00027

29. Santos AC, DeArmas PI. Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology*. 2001;95(5):1256-1264. doi:10.1097/00000542-200111000-00033
30. Tran DQ, Boezaart AP, Neal JM. Beyond Ultrasound Guidance for Regional Anesthesiology. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(5):556-563. doi:10.1097/AAP.0000000000000628
31. Fencil JL. Guideline implementation: local anesthesia. *AORN J*. 2015;101(6):682-692. doi:10.1016/j.aorn.2015.04.014
32. Abrahams MS, Aziz MF, Fu RF, Horn JL. Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2009;102(3):408-417. doi:10.1093/bja/aen384
33. Neal JM. Ultrasound-Guided Regional Anesthesia and Patient Safety: Update of an Evidence-Based Analysis. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(2):195-204. doi:10.1097/AAP.0000000000000295
34. Aggarwal N. Local anesthetics systemic toxicity association with exparel (bupivacaine liposome)- a pharmacovigilance evaluation [published correction appears in *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Jun;17(6):655]. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(6):581-587. doi:10.1080/14740338.2017.1335304
35. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(2):152-161. doi:10.1097/AAP.0b013e-3181d22fcd
36. Neal JM, Neal EJ, Weinberg GL. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Local Anesthetic Systemic Toxicity checklist: 2020 version. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46(1):81-82. doi:10.1136/rapm-2020-101986
37. Wang QG, Wu C, Xia Y, et al. Epinephrine Deteriorates Pulmonary Gas Exchange in a Rat Model of Bupivacaine-Induced Cardiotoxicity: A Threshold Dose of Epinephrine. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(3):342-350. doi:10.1097/AAP.0000000000000541
38. Neal et al Publication or reproduction of the checklist for commercial use requires written permission from ASRA. Graphic: Erin J. Neal. ACLS, Advanced Cardiac Life Support; LAST, Local Anesthetic Systemic Toxicity.
39. Fettiplace MR, Weinberg G. The Mechanisms Underlying Lipid Resuscitation Therapy. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(2):138-149. doi:10.1097/AAP.0000000000000719
40. Fettiplace MR, Lis K, Ripper R, et al. Multi-modal contributions to detoxification of acute pharmacotoxicity by a triglyceride micro-emulsion. *J Control Release*. 2015;198:62-70. doi:10.1016/j.jconrel.2014.11.018
41. Dureau P, Charbit B, Nicolas N, Benhamou D, Mazoit JX. Effect of Intralipid® on the Dose of Ropivacaine or Levobupivacaine Tolerated by Volunteers: A Clinical and Pharmacokinetic Study. *Anesthesiology*. 2016;125(3):474-483. doi:10.1097/ALN.0000000000001230
42. Shi K, Xia Y, Wang Q, et al. The effect of lipid emulsion on pharmacokinetics and tissue distribution of bupivacaine in rats [published correction appears in *Anesth Analg*. 2013 Aug;117(2):536]. *Anesth Analg*. 2013;116(4):804-809. doi:10.1213/ANE.0b013e318284123e
43. Fettiplace MR, Ripper R, Lis K, et al. Rapid cardiotoxic effects of lipid emulsion infusion*. *Crit Care Med*. 2013;41(8):e156-e162. doi:10.1097/CCM.0b013e318287f874
44. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, et al. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg*. 2007;104(1):186-192. doi:10.1213/01.ane.0000248220.01320.58
45. Kawaraguchi Y, Roth DM, Patel HH. From local to global: lipid emulsion (intralipid) makes a move. *Anesthesiology*. 2011;115(2):226-228. doi:10.1097/ALN.0b013e318223b8f4
46. Willis-Gray MG, Husk KE, Brueseke TJ, Connolly A, Geller EJ. Lidocaine Use in Vaginal Surgery and Risk of Toxicity. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2020;26(9):546-549. doi:10.1097/SPV.0000000000000622
47. Partownavid P, Umar S, Li J, Rahman S, Eghbali M. Fatty-acid oxidation and calcium homeostasis are involved in the rescue of bupivacaine-induced cardiotoxicity by lipid emulsion in rats. *Crit Care Med*. 2012;40(8):2431-2437. doi:10.1097/CCM.0b013e3182544f48