

Penil Blok Sonrası Lokal Anestezi Toksisitesi

27. BÖLÜM

Ayşegül BİLGE¹

ÖZET

Sağlıklı 4 aylık 6 kg ağırlığında erkek bebek elektif sünnet için operasyona alındı. 120 mg %0.2 prilokain ile penil blok sonrası operasyon sorunsuz tamamlanarak ve hastanın vital bulgularının stabil olduğu gözlemlenerek hasta servise gönderildi. Anestezi operasyona dahil olmadı. Bir saat sonra siyanoz ve hipoksi gelişen hastada methemoglobinemi düşünüldü. Oksijen uygulaması başlandı. Hastaya askorbik asit verildi. Semptomları gerilemediği için metilen mavisi (1 mL kg⁻¹ doz⁻¹ %1'lik solüsyon) temin edilerek uygulandı. Kan gazında methemoglobin (MetHb) konsantrasyonu %0.3'e düşerek normale döndü, sekelsiz klinik düzelme gözlemlendi. Postoperatif 2. gün taburcu edildi. Rejyonel anestezinin kullanımını bebeklerde postoperatif analjezi amacı ile ya da tek başına genel anesteziye alternatif olarak kullanımını artmaktadır. Organ gelişimi tamamlanmadığı için 3 yaş altında lokal anestezi toksisitesi daha sık görülmektedir. Methemoglobine mi, prilokain kullanımının doza bağlı nadir bir komplikasyonudur. Sonuç olarak, infantlarda sünnet için lokal prilokain kullanımını sonrasında ciddi methemoglobinemi görülebilmektedir. Bu hasta grubunda lokal anestezinin güvenliğinin sağlanması için hastanın kilogramı yaşı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

OLGU

Preoperatif Dönem

Pediyatrik hastalarda rejyonel anestezi, tek başına veya postoperatif analjezi sağlamak için genellikle opioid kullanılmadan genel anestezi ile kullanılır. Lokal anestetik sistemik toksisitesi (LAST), lokal anestetik ilaçların çeşitli yollardan uygulanmasından sonra ortaya çıkabilecek hayatı tehdit eden önemli bir yan etkidir. Çocuklarda tahmini LAST riski 100.000'de 8 olup vakaların yarısından

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., aysegulbilge@gmail.com

fazlası 3 yaşın altındaki çocuklarda ve %73'ünün de erkeklerde olduğu tespit edilmiştir (1). En sık karşılaşılan vakalar penil bloklar, kaudal bloklar ve dental lokal infiltrasyonlardır (1).

Sünnet, erkeklerde dini nedenlerle veya fimozis gibi patolojik tıbbi durumlar için yapılan Türkiye'de en yaygın uygulanan prosedürlerden biridir. Hastalarda genel anestezi altında sünnet yapılabilse de bazı cerrahlar özellikle 6 aydan küçük hastalarda lokal anesteziyi tercih etmektedir.

Bu olguda da 4 aylık erkek bebekte sünnet operasyonu planlandı ve daha önceden preoperatif olarak kan tetkikleri alındı. Tetkik sonuçlarının normal değerlerde olduğu görülerek, ek hastalığı da olmaması üzerine lokal anestezi ile operasyona alınma kararı verildi. Operasyona anestezi ekibi dahil olmayacağı için premedikasyon yapılmadı.

İntraoperatif Dönem

Sünnet için dört aylık 6 kg erkek bebek lokal anestezi altında cerrahi ekip tarafından operasyon için ameliyathaneye alındı. Ameliyathane koşullarında penil blok 120 mg %0.2 prilokain ile sağlandı. Operasyonu sorunsuz tamamlanan genel durumunun da iyi olduğu görülen hasta servise gönderildi.

Sünnet uygulaması için genel, lokal, kaudal anestezi, dorsal penil blok gibi farklı anestezi yöntemleri uygulanabilmektedir (2). Altı aydan küçük hastalarda genellikle lokal anestezi tercih edilmektedir. Penisin sağ ve solunda pudendal sinir (S2-S4) dorsal dallarına ayrılır ve bu sinirler simfizis pubisin altından geçerek duyuşal innervasyon sağlar. Dorsal penil bloklar daha yaygın olarak landmark denilen yer işareti teknikleri kullanılarak gerçekleştirilir. Hasta sırtüstü pozisyondayken, penis tabanına yakın sağ ve sol dorsal penil sinirlere blok uygulanabilir. Prilokain kısa etkili olması nedeni ile en sık kullanılan lokal anesteziklerdendir

Postoperatif Dönem

Servise gönderilen hastanın 1 saat sonra siyanozu olması ve periferik oksijen satürasyonunun %80'e düşmesi nedeni ile anestezi ekibine haber edildi. Fizik muayenede sistolik kan basıncı (KB) 90 mmHg, kalp atım hızı (KAH) 135 atım dk⁻¹, solunum hızı 36 nefes dk⁻¹ ve vücut ısısı 36.7 °C idi. Genel olarak iyi görünüyordu, normal bir uyanıklık ve etkileşim düzeyine sahipti. Santral siyanoz olduğu gözlemlendi ancak fizik muayenesinin geri kalanı normaldi. Alınan venöz kan pH'ı 7.29, parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂) 34 mmHg, parsiyel oksijen basıncı (pO₂) 41 mmHg ve bikarbonat (HCO₃) 16 mmol L⁻¹ idi; başvuru sırasında kan MetHb düzeyi %39.8 idi. Hastaya yapılan yüksek doz prilokaine bağlı methemoglobinemi teşhisi konuldu. Hemen maske ile %100 O₂ tedavisi başlan-

dı, buna rağmen santral siyanoz devam etti. Metilen mavisi olmadığı için tek doz askorbik asit (C vitamini) 100 mg kg⁻¹ verildi. MetHb seviyesi 2 saatte %39.8'den %29.6'ya düştü ve 6 saat sonra %15.3 idi. Metilen mavisi temin edilmesi üzerine intravenöz (iv) infüzyon yoluyla 1 mL kg⁻¹ doz⁻¹ %1'lik solüsyon şeklinde uygulandı. Metilen mavisi verildikten 1 saat sonra bakılan arteriyel kan gazında pH: 7.34, HCO₃⁻: 19.1 mEq L⁻¹, pCO₂: 35.5 mmHg, pO₂: 103 mmHg ve MetHb seviyesi %0.3 olarak bulundu. Bu sırada hastanın siyanozu tamamen düzelmisti. Yirmidört saat daha gözlemlendikten sonra siyanoz görülmeyen ve tüm vital bulguları stabil olan hasta taburcu edildi.

Lokal anestetik ilaçlar, çeşitli tıbbi ve cerrahi işlemler için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlar pediyatrik hastalarda da hem analjezi sağlamak hem de ağrıyı önlemede önemli rol oynamaktadır. Tüm farmakolojik ajanlarda ilaçların uygulanması ile yan etkiler meydana gelebilir. Bolus şeklinde verme veya sürekli infüzyon sırasında sistemik absorpsiyon ya da yanlışlıkla intravenöz enjeksiyon, yaşamı tehdit eden nörolojik ve kardiyak komplikasyonlarla birlikte lokal anestetik sistemik toksisitesine neden olabilir. Yayınlanmış LAST vakaları arasında LAST, en genç yaş gruplarında daha yaygın olarak rapor edilmiştir. Bir derlemede pediyatrik hastalar ve yenidoğanlar, bildirilen LAST vakaların %54'ünü ve üç yaşından küçük çocuklar bu vakaların %71'ini oluşturuyordu (1). Pediyatrik Rejyonel Anestezi Ağı (Pediatrik Rejyonel Anestezi Network, PRAN) 1000 infantta 0.2 LAST bildirdi (3). Yine yapılan bir derleme 12 aylıktan küçük hastalarda LAST raporlarının fazla olduğunu buldu (4). Yine bir çalışmada tüm vakaların toplam %76'sı penil sinir bloğu, kaudal ve lokal infiltrasyon anestezi alan çocuklardan oluşup bunların %37 si penil bloklar olduğu tespit edilmiştir (1). Fransız Dili Pediatrik Anestezistler Derneği (The French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists, ADARPEF) verilerinde bu oran %35 ve Gitman ve Barrington da ise (4) bu oranın %23 olduğu bulunmuştur (5). Yine penil bloklarla ilişkili bildirilen 11 LAST olayında, maksimum doz yani izin verilen dozun tam 5 katı kullandığını bildirmiştir (6).

LAST vakalarında, doz limitleri aşıldığında önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlandığından, kiloya dayalı doz limitlerine dikkat edilmesi gerekir (7). Organ sistemleri henüz yeterince gelişmediği için yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde karaciğer ve böbrek metabolizmasına ve klirensine bağlı olan amid lokal anestetikleri birikimi fazladır (8). Ayrıca lokal anestetiklerin bağlandığı α 1-asit glikoprotein plazma konsantrasyonları az olması nedeni ile serbest ilaç fraksiyonu artar. Bu nedenle en az toksik lokal anestetiklerin en düşük etkili dozunun kullanılması gerekmektedir.

LAST tedavisi genel olarak, hava yolunun güvence altına alınmasına, oksijenizasyonun, kardiyak arrest ve nöbetlerin tedavisine öncelik vermelidir. Lo-

kal anesteziklerin toksik etkilerini artıracığından asidozun önlenmesi gerekir. Santral sinir sistemi ve kardiyak toksisite için, nöbetler benzodiazepinlerle (diazepam 0.05 mg kg^{-1} iv bolus, bir kez tekrarlanabilir) kontrol etmeli ve kardiyak problemler güncel "Pediatrik İleri Yaşam Desteği ve Yenidoğan Resüsitasyon Programı,, protokolleriyle tedavi edilmelidir. Vazopressin, kalsiyum kanalı blokerleri, beta-adrenerjik blokerler ve lokal anesteziklerden kaçınılmalıdır. Epinefrin kullanılıyorsa doz $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'den az olmalıdır (4). Amiodaron, ventriküler aritmiler için tercih edilmelidir (9). LAST tedavisi için altın standart %20 lipid emülsiyonudur ($100 \text{ mL'de } 20 \text{ gram veya } 0.2 \text{ g mL}^{-1}$). Pediatrik hastalar için önerilen doz, başlangıç bolus dozu olarak 1.5 mL kg^{-1} ile başlar ve ardından 12 mL kg^{-1} 'i aşmayacak şekilde $0.25 \text{ mL kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ infüzyonla devam eder (10, 11). Lipid emülsiyonunun rolü, lokal anestezik (LA) moleküllerini bağlamak ve LA'nın dağılım hacmini hemen artırmaktır (12).

Türkiye'de yaygın olarak uygulanan sünnet operasyonlarında işlemden önce ağrıyı engellemek için genellikle prilokain kullanılır. Prilokainin bir metaboliti olan orto-toluidinin hemoglobin (Hb)'de normalde bulunan iki değerli demirin okside olmasına yol açarak üç değerli MetHb oluşturur. Methemoglobilin oksijene olan afinitesi normalden daha fazla olduğu için Hb oksijen dissosiyasyon eğrisi sola kayar. Dokulara oksijen sunumunu azalır, hipoksi ve laktik asidoza neden olur (13). Terapötik dozlarda bile ($1-2 \text{ mg kg}^{-1}$) prilokain genellikle siyanoz oluşturmayacak kadar düşük seviyelerde MetHb oluşumuna neden olur, ancak doz arttıkça methemoglobinemi riski artar (14). Çocukların methemoglobinemiye daha duyarlı olmasının ana nedenleri arasında MetHb'yi deokside eden nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)-sitokrom b5 redüktaz enziminin yetersiz formu sebep olur. Özellikle yenidoğan ve infantlarda MetHb redüktaz enzim aktiviteleri düşük olduğundan methemoglobinemi gelişme riski daha yüksektir (14). Üç aya kadar olan bebeklerin uygulama öncesi, sırası ve sonrasında MetHb konsantrasyonu açısından izlenmesi gerekir. Topikal uygulanan lidokain-prilokainin kullanımıyla ilişkili sistemik toksisite riskine ilişkin literatüre bakıldığında 3 aylıktan küçük çocuklarda yapılan araştırmanın hepsinde en yükseği %6.2 olmak üzere semptomsuz normalden yüksek MetHb seviyeleri olduğu tespit edildi (15).

MetHb düzeyi %20'nin altındaysa siyanoz gelişir, erişkinlerde neden olan ilaç durdurularak iyileşme sağlanabilir. Ancak yenidoğan ve bebeklerde tedavi gerekebilir. %35'in üzerine çıkarsa doku hipoksisine bağlı yorgunluk, taşikardi, solunum sıkıntısı, bulantı, kusma gibi sistemik semptomlar ortaya çıkar. Kan MetHb

düzeinin %55 ve üzerinde olduğu durumlarda letarji, stupor ve senkop oluşur, MetHb düzeyi %70'in üzerinde ise hiperbarik O₂ tedavisi ve kan değişimi gerekebilir ve tedavi uygulanmaz ise genellikle ölümlle sonuçlanır (16). Methemoglobinemi tedavisi oksijen ve intravenöz sıvılar ile destekleyicidir ve gerekirse 5 dakikada infüze edilen 1 ila 2 mg kg⁻¹ iv metilen mavisi veya askorbik asittir (17). Metilen mavisi maksimum doz olan 7 mg kg⁻¹ geçmeyecek şekilde her 30-60 dakikada bir tekrarlanabilir (18).

SONUÇ

Herhangi bir lokal anestezi uygulananırken sistemik toksite semptomlarına özellikle küçük çocuklarda dikkatli olunması gerekir. Yapılan bir çalışmada anestezi uzmanların genellikle önerilen maksimum dozun altındaki dozları, cerrahların ise önerilen maksimum dozu uyguladıklarını göstermektedir (1). Ultrason rehberliği olmadan veya lokal anestezi uzmanların önerilen maksimum doz kullanılarak uygulama eğiliminde bulunduğu için LAST ile ilişkili en yaygın hasta grubu bebeklerdir. Bu nedenle işleme başlamadan önce çocuğun ağırlığının ölçülmesi önemlidir. Tüm lokal anestezi uygulamaları minimum etkili dozu kullanmalıdır. Maksimum dozları da mutlaka bilinmelidir (Tablo 1) (10). Sonuç olarak klinisyenler, lokal anestezi ilaçların tüm risklerini, toksisitenin önlenmesi, tedavi ve aşırı doz veya herhangi bir komplikasyon durumunda yönetiminin bilmelidir.

Tablo 1. Önerilen Lokal Anestezi Dozları

Lokal Anestezi ilaç	Maksimum doz mg kg ⁻¹	Erişkinlerde maksimum toplam doz (mg)
2-Klorprokain	12	800 (adrenalinle beraber kullanımda - 1000)
Lidokain	4.5 (adrenalinle beraber kullanımda - 7)	200 (adrenalinle beraber kullanımda - 500)
Prilokain	6 (adrenalinle beraber kullanımda - 8)	400 (adrenalinle beraber kullanımda - 600)
Ropivakain	3	225
Bupivakain	2	150

* Adrenalin (epinefrin) yaygın olarak 5 µg/mL (1:200.000) veya 2.5 µg/mL (1:400.000) olarak kullanılır.

KAYNAKLAR

1. 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 Oct;46(10):909–14.
2. Rosen M. Anesthesia for ritual circumcision in neonates. *Paediatr Anaesth.* 2010 Dec;20(12):1124–7.
3. Walker BJ, Long JB, Sathyamoorthy M, Birstler J, Wolf C, Bosenberg AT, et al. Complications in Pediatric Regional Anesthesia: An Analysis of More than 100,000 Blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network. *Anesthesiology.* 2018 Oct;129(4):721–32.
4. Gitman M, Barrington MJ. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Review of Recent Case Reports and Registries. *Reg Anesth Pain Med.* 2018 Feb 1;43(2):124–30.
5. 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 Dec;20(12):1061–9.
6. Peripheral Nerve Blocks for Urologic Procedures [Internet]. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA). [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://www.asra.com/news-publications/asra-updates/blog-landing/asra-news/2018/11/06/peripheral-nerve-blocks-for-urologic-procedures>
7. Moore PA, Hersh EV. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. *Dent Clin North Am.* 2010 Oct;54(4):587–99.
8. Boretsky KR. A Review of Regional Anesthesia in Infants. *Paediatr Drugs.* 2019 Dec;21(6):439–49.
9. Wilder RT. Local anesthetics for the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am.* 2000 Jun;47(3):545–58.
10. 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 Sep;144(3):783–95.
11. Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. *Reg Anesth Pain Med.* 2018 Feb;43(2):150–3.
12. Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med.* 2010 Apr;35(2):188–93.
13. Liao Y-P, Hung D-Z, Yang D-Y. Hemolytic anemia after methylene blue therapy for aniline-induced methemoglobinemia. *Vet Hum Toxicol.* 2002 Feb;44(1):19–21.
14. Arslan D, Yildiz G, Şahin M. The Incidence of Methemoglobinemia Due to Prilocaine Use in Circumcision. *J Urol Surg.* 2019 Mar 14;6:38–41.
15. Tran AN, Koo JY. Risk of systemic toxicity with topical lidocaine/prilocaine: a review. *J Drugs Dermatol JDD.* 2014 Sep;13(9):1118–22.
16. Soeding P, Deppe M, Gehring H. Pulse-oximetric measurement of prilocaine-induced methemoglobinemia in regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2010 Oct;111(4):1065–8.
17. Chen BK, Cunningham BB. Topical anesthetics in children: agents and techniques that equally comfort patients, parents, and clinicians. *Curr Opin Pediatr.* 2001 Aug;13(4):324–30.
18. Cefalu JN, Joshi TV, Spalitta MJ, Kadi CJ, Diaz JH, Eskander JP, et al. Methemoglobinemia in the Operating Room and Intensive Care Unit: Early Recognition, Pathophysiology, and Management. *Adv Ther.* 2020 May;37(5):1714–23.