

Bölüm 14

LOKAL ANESTEZİK SİSTEMİK TOKSİSİTESİ YÖNETİMİ: GÜNCEL YAKLAŞIM

Halim ULUGÖL¹

GİRİŞ-TARİHÇE

Lokal anestezi sistemik toksisitesi (LAST) bağlı gelişen kardiyak arrest rejyonel anestezinin en ciddi ve ölümcül komplikasyonudur. Fakat bu durumun tedavisine yönelik prospektif randomize kontrollü çalışma etik dışı olup yapılamadığından, veriler ancak olgu sunumu ve hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Weinberg GL ve ark. 1998'de, bupivakain uygulanan ratlarda lipid emülsiyonları ile bulguların geri döndüğünü gösterdikleri çalışma bu alanda yapılmış ilk hayvan çalışmasıdır (1). Başarılı hayvan çalışmalarının ardından ilk klinik kullanım 2006'da Rosenblatt MA ve ark. tarafından yapılmıştır (2). Bu olguda bupivakain-mepivakain ile yapılan interskalen bloğun takiben gelişen kardiyak arrest, 20 dk boyunca tüm konvansiyonel CPR çabalarına rağmen geri döndürülemeyince 100 ml % 20 lipid emülsiyonu uygulandıktan sonra saniyeler içinde kalp ritmi geri dönmüş ve hasta 2,5 saat sonra bilinci yerine gelerek ekstübe edilmiştir. Takibinde hiçbir nörolojik sekel ve yan etki olmadan taburcu edilmiştir. Takip eden yıl içerisinde resusitasyona dirençli LAT olan 3 asistoli vakası da başarı ile geri döndürülebilmştir (3-5). Bu olgular ve geçmişteki veriler ışığında LAT'ta İV lipid emülsiyonu (ILE) kullanımını öneren ilk rehber 2007'da İngiltere-İrlanda Anestezistler Cemiyeti tarafından yayımlanmıştır. Cave G ve arkadaşları yayımladıkları derlemede takip eden 4 yılda lipid emülsiyonları ile tedavi edilen toplam 19 LAT vakası olduğunu bildirmişlerdir (6). Takip eden yıllarda başta Amerika Rejyonel Anestezi Cemiyeti (American Society of Regional Anesthesia: ASRA) olmak üzere birçok dernek yayımlanan vaka serilerine dayanarak güncel rehberler yayımlamıştır.

¹ Öğr. Gör. Dr., Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, halimulugol@yahoo.com.tr

LİPİD EMÜLSİYONLARI

İntravenöz lipid emülsiyonlarının klinikte üretim ve kullanım amacı parenteral nütrisyonel destektir. Bu amaçla değişik formulasyonları mevcuttur. Uzun zincirli trigliserid (long chain triglyceride-LCT), orta zincirli trigliserid (medium chain triglyceride-MCT) veya miks şeklinde preparatlar bulunmaktadır. Bildirilen olgularda LCT, MCT yada miks preparatlar kullanılarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak Ruan ve ark. insan serumu ile invitro ortamda yaptıkları çalışmada LCT/MCT kombinasyonundan tek başına LCT kullanımına göre daha iyi sonuçlar almışlardır (7). Bunun yanında Li ve ark. bupivakain verilen ratlarda uyguladıkları LCT ve LCT/MCT arasında fark bulamamışlardır (8). Lokal anestetik sistemik toksisitesinde en iyi lipid formulasyonun belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Piyasada bulunan lipid solüsyonları aşağıda gösterilmiştir; Bunlar;
- İntralipid® %10,20 ve 30 (Fresenius Kabi, Runcorn, UK)
- Liposyn II® %10-20 ve Liposyn III® %30 (Hospira, IL, USA)
- ClinOleic® %20 (Baxter Healthcare, Norfolk; UK)
- SMOFlipid® (Fresenius Kabi, Runcorn, UK)
- Omegaven® (Fresenius Kabi, Runcorn, UK)

LİPİD EMÜLSİYONLARI ETKİ MEKANİZMALARI

Mevcut veriler doğrultusunda İLE tedavisinin başlıca 3 mekanizma ile etki gösterebileceği söylenmiştir (9). Bunlar;

1. *Lipid Sink (Lipid çamuru) teorisi*: Lipid moleküllerinin lokal anestetikleri hızla bağlayarak absorbe etmeleri ile lokal anestetiklerin doku konsantrasyonunu azalttığı düşünülmektedir.
2. *Yağ Asiti Metabolizması*: Lipid moleküllerinin mitokondride azalmış olan enerji üretimini tersine çevirerek yeniden enerji üretimini sağlayabildikleri düşünülmektedir.
3. *Elektron kanalları*: Lipid moleküllerinin bloke olan kalsiyum ve sodyum kanallarını yeniden aktive ettikleri düşünülmektedir.

LİPİD EMÜLSİYONLARININ YAN ETKİLERİ

İntravenöz lipid emülsiyon tedavisinin uzun dönem yan etkileri ise nütrisyon destek tedavisi sırasındaki kayıtlardan ve olgu serilerindeki sonuçlardan elde edilmiştir. Bunlar allerjik reaksiyonlar, enfeksiyon ve hiperamilazemi gibi daha masum yan etkilerden akut pankreatit, venöz tromboembolizm, volüm yüklemesi ve kalp yetmezliği gibi ciddi tablolara kadar gidebileceğinden İLE kullanımı sırasında dikkatli olunması gereklidir (10).

GÜNCEL REHBERLER

Günümüzde LAT'ta İLE kullanımı Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA) (11), Amerikan Rejyonel Anestezi Cemiyetinin (ASRA) (12), Avrupa Resusitasyon Topluğunun (ERC) (13) ve İngiltere-İrlanda Anestezistler Cemiyetinin (AAGBI) (14) 2010'da yayımladıkları rehberler ile düzenlenmiştir. Konu ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışma yapmak etik dışı olduğundan rehberler olgu serileri ve klinik tecrübelerle dayanmaktadır. Rehber arasında büyük farklar olmamakla birlikte konuyu ayrıntılı inceleyen iki cemiyet olan ASRA ve AAGBI rehberleri Tablo-1 ve Tablo-2 özetlenmiştir.

Güncel rehberlerden sonra 5 yıl içerisindeki (2010-2015) LAT gelişen olgularını inceleyen derlemede, bu süre içinde 67 vaka bildirim yapıldığı, bunların %23'ünün interskalen blok, %16'sının epidural/kaudal blok ve %13'ünün penil blok sonrası görüldüğü belirtilmiştir (15). Yine bu derlemede toksisite belirtilerinin, ilaç uygulandıktan sonra saniyeler içinde görülebileceği gibi, vakaların %10'unda 60 dakikadan sonra görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca LAT gelişen olgularda, ultrasound eşliğindeki bloklarda vakaların sadece %10'unda ilk 1 dakikada toksisite belirtileri görülürken vakaların %73'ünde belirtiler 10 dakikadan sonra görülmüştür. Sinir stimülatörü kullanılanlarda ise vakaların %40'unda ilk 1 dakikada belirtiler görülmüştür.

Pediyatrik yaş grubunda da İLE kullanımı ile olumlu sonuçların alındığı, 14 vakalık olgu serisini inceleyen derlemede belirtilmiştir (16). Buradaki dozlar erişkin dozları ile benzer bulunmuştur. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada ise farklı kollardan aynı anda, non-toksik doz (0.5 mg/kg) bupivakain ve İLE'nin verildiği grupta kan bupivakain konsantrasyonunun, İLE verilmeyen gruba göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu tespit edilmiş (17). Yayımlanan olgularda İLE kullanımının LAT dışındaki ilaç (Trisiklik Antidepresan, kalsi-

yum kanal blokerleri, beta blokerler) toksisitelerinde de başarılı olduğu gösterilmiştir (18).

Lokal anestezi sistemik toksisitesi ile ilgili eğitim blogu olan www.lipidrescue.org web sitesinde güncel makaleler, olgu sunumları ve rehberlerin yanında tedavi rejimlerinin tartışıldığı forum platformu da bulunmaktadır.

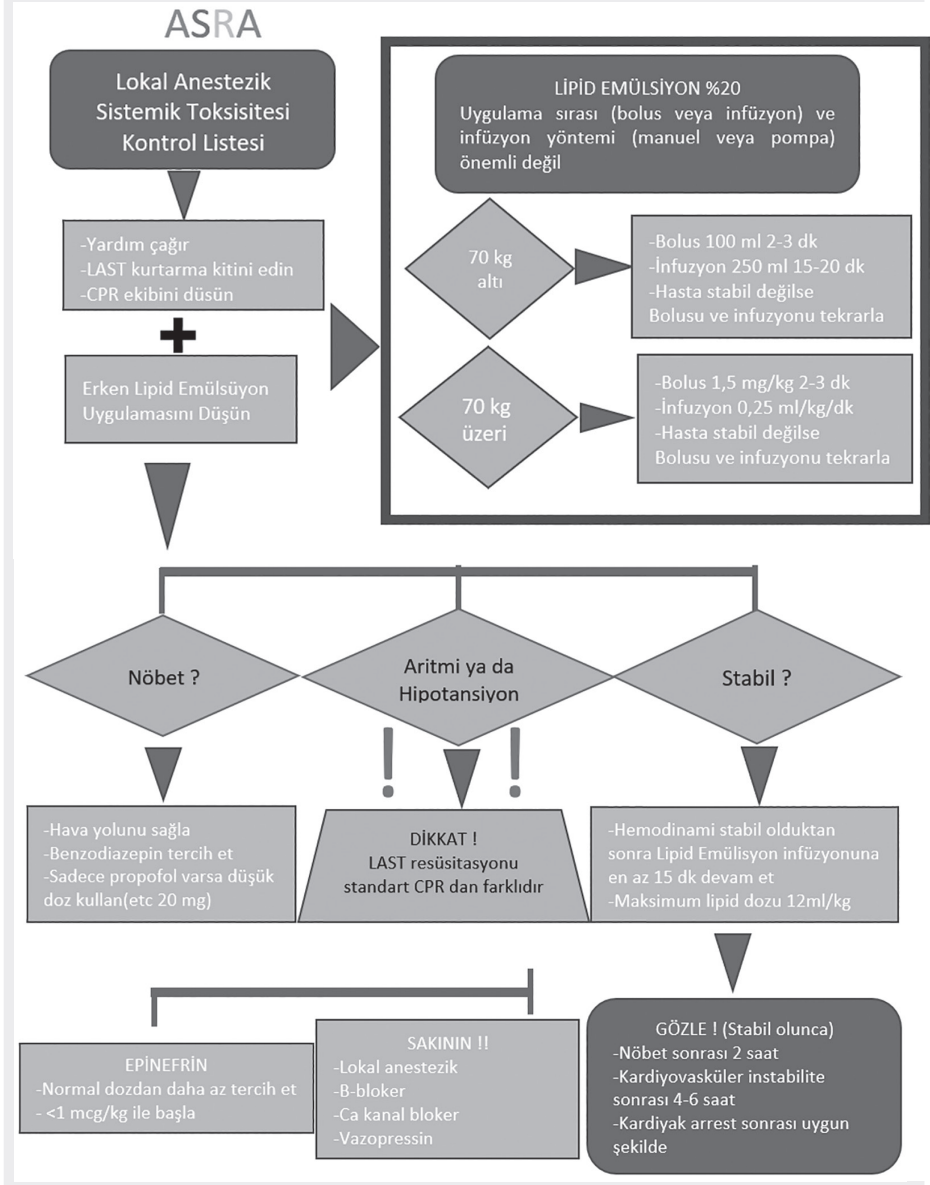
Intravenöz lipid tedavisi protokolü günümüze kadar olan olgu sunumlarından derlenmiş ve uygulanması önerilen tedavi rejimleridir. Hiçbir rehber altın standart bir tedavi protokolü sunmamaktadır. Olgularda doz aralığı konusunda özgür davranıldığı görülmüştür. Amerikan Rejyonel Anestezi Cemiyetinin 2021 de güncellediği LAST tedavi algoritması basitleştirilmiş şematik anlatımı ile ön plana çıkmaktadır (Tablo-1).

Güvenli bir rejyonel anestezi için;

- LAST'in ilaç yapıldıktan dakikalar/saatler sonra da görülebileceği akılda tutulmalı
- Blok yapılan odada mutlaka kolay ulaşılabilir konumda lipid emülsiyonu içeren set (Lipid Rescue Set) bulundurulmalı
- LAST tedavi algoritması görünür yerde hazırda olmalı
- Santral ve periferik sinir blokajı yapılan her odada klasik kardiyopulmoner resüsitasyon hazırlığı olmalı
- Rejyonel anestezi LAST geliştiğinde tanıyabilecek ve erken tedavisini yönetebilecek uzman ekip tarafından yapılmalı

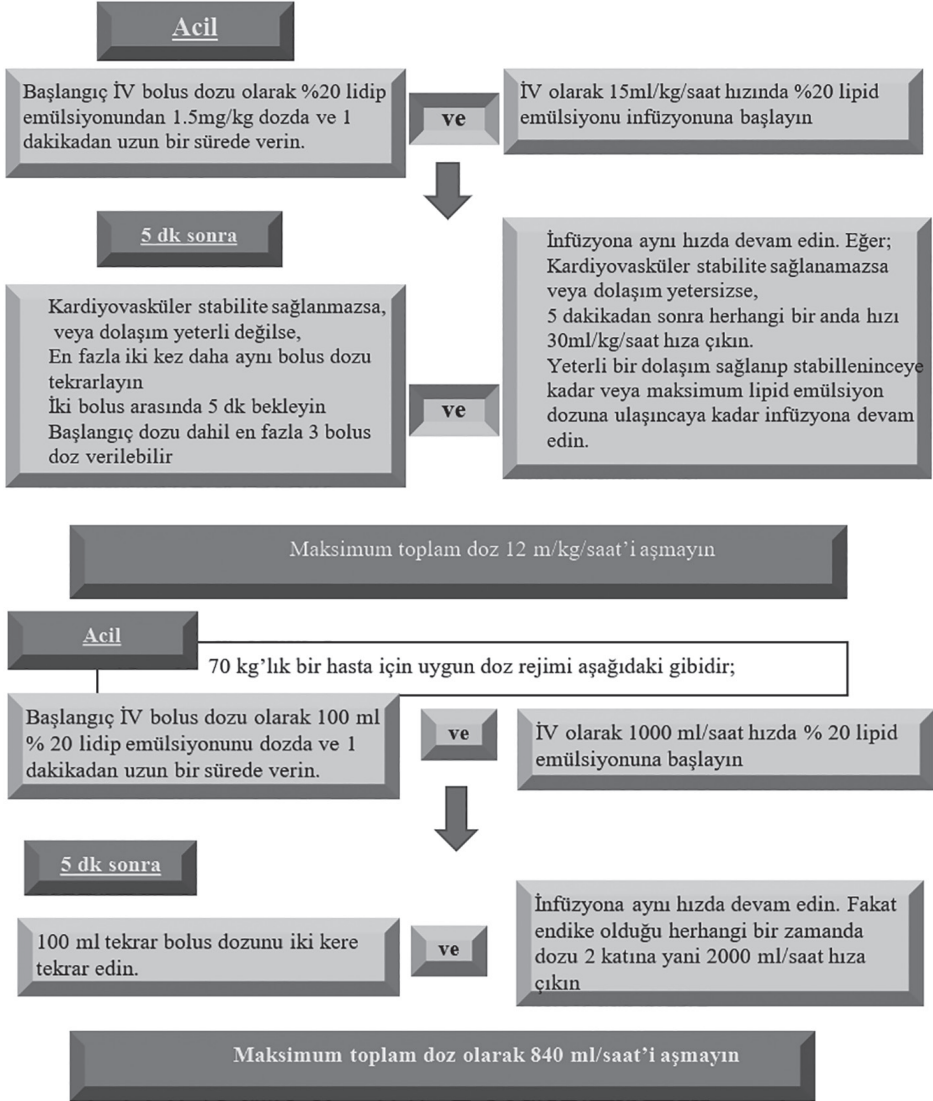
Keskin sınırlı doz rejimleri için ve altın standart tedavi protokolleri için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 1. Amerikan Rejyonel Anestezi ve Ağrı Derneği Lokal Anestezik Sistemik Toksikite Kontrol Listesi: 2020 sürümü



Tablo 2. İngiltere – İrlanda Anestezistler Derneği Güvenlik Kılavuzu Ciddi Lokal anestezi sistemik toksisitesinde Yönetim

<p>1 Farketme</p>	<p>Ciddi toksisite bulguları Mental durumda ani değişiklik, ciddi ajitasyon veya bilinç kaybı (tonik-klonik konvülsiyonlarla birlikte olan veya olmayan) Kardiyovasküler kollaps : Sinüs bradikardisi, ileti bozuklukları, asistoli ve ventriküler eritmilerin tümü görülebilir. Lokal anestezi sistemik toksisitesi, ilk enjeksiyondan sonraki herhangi bir zamanda çıkabilir</p>	
<p>2 Acil Yönetim</p>	<p>Lokal anestezi enjeksiyonunu durdurun. Yardım çağırın. Hava yolunu açık tutun, gerekirse bir endotrakeal tüp ile güvenliği sağlayın. %100 oksijen verin ve yeterli akciğer ventilasyonunu sağlayın. İV damar yolu açıklığını sağlayın. Nöbetleri kontrol altına alın. Tedricen artan dozlarda benzodiazepin, tiyopental veya propofol verilebilir. Kardiyovasküler durumu etraflıca değerlendirin. Analiz için kan alın fakat bu işlem nihai tedaviyi geciktirmesin.</p>	
<p>3 Tedavi</p>	<p>Kardiyovasküler arrest oluşmuşsa; Standart protokolleri kullanarak kardiyopulmoner resüsitasyona başlayın. Aritmilerin tedaviye çok dirençli olabileceğini hatırla tutarak aynı protokoller ile yönetimi sağlayın. Mevcut ise , kardiyopulmoner bypass düşünülebilir.</p> <p>İV lipid emülsiyonu verin Lipid emülsiyonuyla resüsitasyon süresince tedaviyi sürdürün. Lokal anestezikleri indüklediği kardiyak arrestin döndürülmesi 1 saatten uzun sürebilir. Lipid emülsiyonu kullanırken, propofol uygun bir ajan değildir. Lidokain antiaritmik amaçla kullanılmamalıdır.</p>	<p>Dolaşım arresti yoksa Hipotansiyon, bradikardi ve artimilerin tedavisi için geleneksel tedavi metodlarını kullanın. İV lipid emülsiyonu vermeyi düşünün Lipid emülsiyonu kullanırken propofol uygun bir ajan değildir. Lidokain antiaritmik amaçla kullanılmamalıdır</p>
<p>4 Takip</p>	<p>Yeterli düzeyde sağlanıncaya kadar, uygun ekipman ve deneyimli personelin bulunduğu bir kliniğe güvenli şekilde transferi sağlayın. İki gün boyunca amilaz ve lipaz takibini içeren düzenli klinik değerlendirme ile pankreatiti ekarte edin. Vakaları bildirin.</p>	



KAYNAKLAR

1. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pre-treatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*. 1998;88(4):1071-5.
2. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2006;105(1):217-8.

3. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*. 2006;61(8):800-1.
4. Spence AG. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology*. 2007;107(3):516-7.
5. McCutchen T, Gerancher JC. Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33(2):178-80.
6. Cave G, Harvey M, Graudins A. Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. *Emerg Med Australas*. 2011;23(2):123-41.
7. Ruan W, French D, Wong A, Drasner K, Wu AH. A mixed (long- and medium-chain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetic from human serum in vitro more effectively than a long-chain emulsion. *Anesthesiology*. 2012;116(2):334-9.
8. Li Z, Xia Y, Dong X, Chen H, Xia F, Wang X, et al. Lipid resuscitation of bupivacaine toxicity: long-chain triglyceride emulsion provides benefits over long- and medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology*. 2011;115(6):1219-28.
9. Waring WS. Intravenous lipid administration for drug-induced toxicity: a critical review of the existing data. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(4):437-44.
10. Hayes BD, Gosselin S, Calello DP, Nacca N, Rollins CJ, Abourbih D, et al. Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(5):365-404.
11. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S829-61.
12. 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):81-2.
13. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010;81(10):1219-76.
14. AAGBI Safety Guideline Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. Association of Anaesthetists. 2010.
15. 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.
16. Presley JD, Chyka PA. Intravenous lipid emulsion to reverse acute drug toxicity in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2013;47(5):735-43.
17. Litonius E, Tarkkila P, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia*. 2012;67(6):600-5.
18. Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology*. 2012;117(1):180-7.