T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Alkin ÇOLAK

ANESTEZİ VE DİĞER CERRAHİ BRANŞ HEKİMLERİNİN LOKAL ANESTEZİ TOKSİSİTESİ VE TEDAVİSİ HAKKINDAKİ BİLGİ DÜZEYLERİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ezginur ERCAN

EDİRNE-2023

TEŞEKKÜR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince kazandığım mesleki bilgi ve becerimde emeği geçen değerli Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Dilek MEMİŞ ve tüm değerli hocalarıma, bana desteğini esirgemeyen aileme şükranlarımı sunmayı borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER **4**
LOKAL ANESTEZİKLER **4**
Tanım ve Tarihçe **4**
Klinik Farmakoloji **5**
Etki Mekanizması **6**
Fizikokimyasal Özellikler **8**
LOKAL ANESTEZİ TOKSİSİTESİ **9**
Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi (LAST) **9**
Sistemik Toksisite **12**
Santral Sinir Sistemi **12**
Kardiyovasküler Sistem **13**
Solunum Sistemi **14**
Alerjik Reaksiyonlar **14**
Kas İskelet Sistemi **14**
Hematolojik Sistem **15**
TEDAVİ VE LİPİT EMÜLSİYONU **15**
GEREÇ VE YÖNTEMLER **18**
BULGULAR **20**
TARTIŞMA **28**
SONUÇLAR **34**
ÖZET **37**
SUMMARY **38**
KAYNAKLAR **39**
EKLER **48**

SİMGE VE KISALTMALAR

AABGI : Association of Anesthetists of Great Britain and Ireland
AHA : Amerikan Kalp Derneği
AMPK : Aktive Edilmiş Protein Kinaz
ASRA : Amerikan Rejyonel Anestezi ve Ağrı Tıbbı Komitesi
f : Frekans
FDA : Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
Fe : Demir
FiO_2 : Alınan Havanın Oksijen Yüzdesi
HCl : Hidroklorik Asit
ILE. : İntravenöz lipit emülsiyonu
İM : İntramuskuler
İV : İntravenöz
K : Potasyum
kg : Kilogram
KVS : Kardiyovasküler Sistem
LA : Lokal Anestezik
LAST : Lokal Anestezik Sistemik Toksisite
mg : Miligram
mL : Mililitre
n : Katılımcı Sayısı
Na : Sodyum
PABA : Para-aminobenzoik Asit

PaO_2 : Arteriyel Oksijen Basıncı

pKa : Asidik İyonlaşma Sabiti

PSS : Periferik Sinir Sistemi

SSS : Santral Sinir Sistemi

Vb. : Ve benzeri

GİRİŞ VE AMAÇ

Lokal anestezikler, cerrahi başta olmak üzere klinik pratikte en yaygın kullanılan ilaçlar arasındadır. Cerrahlar neredeyse 100 yıl önce diş çekimi için enjekte edilen kokain gibi lokal anestezikleri kullanmışlardır. Kokainin bağımlılık yapıcı özellikleri ve ölümcüllüğü, daha güvenli seçenekler arayışına girilmesine ve bunların geliştirilmesine yol açmıştır. Lignokain bu geliştirilen yeni anestezikler arasındadır. Lokal anestezikler, çeşitli tekniklerle (topikal, infiltrasyon, bölgesel) uygulanarak motor ve ağrı duyusu bloğu için özel sinir yollarını etkilemek amacıyla kullanılmaktadır (1). Genel olarak esterler (kokain, benzokain, prokain vb.) ve amidler (lignokain, bupivakain, ropivakain vb.) olarak sınıflandırılmaktadırlar. Ayrıca etki süresine göre de (kısa, orta veya uzun etkili) gruplandırılmaktadırlar. Ayrıca epinefrin gibi bir vazokonstriktör ile kombinasyon halinde bulunabilmektedirler. Bu da etki süresini artırmakta ve hemostazı desteklemektedir (2).

Amidler, esterlere kıyasla alerjik reaksiyon eğilimi nedeniyle daha popüler hale gelmiştir. Çünkü hızlı anestezi etkisi gösterirler. Lokal anestezikler, temel olarak voltaj kapılı sodyum kanallarında sodyum girişini inhibe ederek etki ederler, böylece aksiyon potansiyelini kesintiye uğratarak iletimin engellenmesine ve dolayısıyla nöron blokajının oluşmasına neden olurlar (3). Lokal anestezikler genellikle doğru teknik ve doz hesaplama ile kullanıldığında güvenlidir. Ancak uygun olmayan bir yaklaşımla lokal ve sistemik yan etkilere neden olabilirler. Yaygın lokal belirtiler arasında enfeksiyon, hematom, parestezi ve alerjik reaksiyonlar bulunmaktadır (4; 5).

Lokal anestezik sistemik toksisite (LAST), genellikle 1000 hastada 1 insidansla nadir görülse de, hastaların ciddi morbidite ve mortalite ile karşılaşmalarına neden olduğu için önem verilmesi gereken bir komplikasyondur. Gelişen lokal anestezik sistemik toksisite riskini etkileyen faktörler tür, enjekte edilen bölge, teknik ve dozdur. Aşırı doz, hipotansiyon, bradikardi, apne, hipoksi ve nöbetlere yol açabilmektedir. Biotransformasyon karaciğerde, eliminasyon ise böbreklerde gerçekleşmektedir. Bu nedenle karaciğer ve böbrek profillerini bozabilmektedir. (6; 7)

Lokal anestezik sistemik toksisite belirtilerinin başlangıcı genellikle 1-5 dakika arasında olmaktadır. En erken belirtiler arasında ağız çevresinde uyuşukluk, metalik tat, oryantasyon kaybı ve baş dönmesi yer almaktadır. Bunu nöbetler, solunum depresyonu, bilinç kaybı, ritim bozuklukları, dolaşım çökmesi ve sonunda kardiyak arrest ve ölüm izlemektedir (8; 9). Anestezi sürecinin yönetilmesinde cerrahi ekibin titiz takibi hayati önem taşımaktadır. Anında müdahale, lokal anestezik uygulamasının durdurulması, solunum yolunun korunması, %100 oksijen ile birlikte intravenöz erişim sağlanması, nöbetler için farmakoterapi başlatılması ve kardiyovasküler desteğin sağlanması gerekmektedir. İleri kardiyak destek protokolü, kardiyak arrestın başladığı anda uygulanmaktadır. AABGI (Association of Anesthetists of Great Britain and Ireland) güvenlik yönergelerine göre lipid emülsiyon, dramatik sonuçlar üretebileceği için hasta resüsitasyonunda hemen uygulanmalıdır. Ayrıca lipid emülsiyon terapisinin belirgin etkiler göstermesi bir saate kadar sürebilmektedir (10).

Tıbbi uygulamalarda lokal anestezikler, ağrının kontrol edilmesi ve cerrahi işlemlerin rahatça gerçekleştirilmesi amacıyla yaygın bir şekilde kullanılan önemli ilaçlardır. Bu ilaçların etkin ve güvenli bir şekilde kullanımı, sağlık profesyonellerinin geniş bir yelpazedeki cerrahi ve ağrı yönetimi durumlarında yeterli bilgiye sahip olmalarını gerektirir. Ancak lokal anestezi toksisitesi gibi potansiyel komplikasyonlar, bu ilaçların kullanımını riskli hale getirebilir. Lokal anesteziklerin doz aşımı veya yanlış uygulanması sonucu ortaya çıkan lokal anestezi toksisitesi, ciddi ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durum olabilir. Lokal anestezi toksisitesi, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde çeşitli semptomlara neden olabilir. Bu semptomlar arasında ajitasyon, konvülsiyonlar, kalp ritminde bozukluklar ve solunum yetmezliği bulunabilir. Lokal anestezi toksisitesinin etkileri hızlı bir şekilde gelişebilir ve zamanında müdahale gerektirir. Bu nedenle, lokal anestezi toksisitesinin önlenmesi, erken tanınması ve etkili tedavisi büyük önem taşır. Bu nedenle, lokal anestezi toksisitesi ve tedavisi hakkında tıpta uzmanlık seviyesindeki hekimlerin bilgi düzeyini anlamak ve değerlendirmek, hastaların güvenliğini ve sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmak açısından büyük önem taşır.

Bu çalışmanın temel amacı, anestezi ve diğer cerrahi branş hekimlerinin lokal anestezi toksisitesi ve tedavisi konusundaki bilgi düzeylerini araştırmaktır. Lokal anestezi toksisitesi riskinin farkında olmanın ve gerektiğinde etkili bir şekilde müdahale edebilmenin, hasta güvenliğini artırmada kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu tez, hekimlerin lokal anestezi toksisitesi ve tedavisi hakkındaki mevcut bilgi düzeylerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

LOKAL ANESTEZİKLER

Tanım ve Tarihçe

Lokal anestezinin kökenleri, genellikle sinir blokajı üretme çabalarının erken dönemleriyle iç içe geçmiştir. 1845 yılında Francis Rynd (1801-1861), nöraljik ağrıyı hafifletme amacıyla periferik sinirleri morfin çözeltisine maruz bırakma işlemini tanımlayarak bu alandaki ilk girişimlerden birini gerçekleştirmiştir (11). Birkaç yıl sonra, 1848'de İskoçyalı obstetrisyen James Simpson (1811-1870), sıvılar ve buharları kullanarak uyuşukluk oluşturan deneyler gerçekleştirmiş ve bu durumu yanlışlıkla lokal anestezi olarak tanımlamıştır (12).

1853'te Alexander Wood (1817-1884), iğneyi hipodermik şırınga ile birleştirerek morfini dokulara enjekte etmeyi düşünmüştür. Lokal enjeksiyon tekniklerini kullanarak nöraljiyi tedavi etme girişimi başarısız olmuştur. Ancak bir ilacı lokal olarak enjekte etme fikri kavramsallaşmıştır. Yaklaşık beş yıl sonra Benjamin Ward Richardson (1828-1896), sinir sıkıştırma, elektrik, sıcaklık gibi yöntemleri kullanarak lokal anestezi oluşturmaya çalışmıştır ve sonunda eter spreyinin geliştirilmesi ile başarı sağlamıştır (13). Bununla birlikte, 19. yüzyılın ortalarına gelindiğinde, *Erythroxylon coca* adlı koka yaprağının çiğnenmesiyle ortaya çıkan sistemik etkilerin haberi Avrupa'ya yayılmıştır. 1860 yılında Alman kimyager Albert Niemann (1834-1861), Göttingen Üniversitesi'nde koka yaprağından bir alkaloit çıkararak arındırmıştır. Bu bileşik kokaindir ve Niemann, bitki alkaloitinin etkisini onaylamak amacıyla tozun tadına baktıktan sonra dil uyuşukluğunun meydana geldiğini belirtmiştir. Kokain daha sonra morfin

bağımlılığını tedavi etmek için kullanılmıştır. Bu haberi alan Avusturyalı psikolog Sigmund Freud (1856-1939) haberden etkilenerek arkadaşı Carl Koller (1857-1944) adına başvuruda bulunmuştur. Koller, yetenekli bir göz hastalıkları uzmanı olarak, kokainin göze topikal olarak uygulandığında lokal anestezi ürettiğini fark etmiştir (14). Koller'ın kendisi, hayvanlar ve meslektaşları üzerinde yaptığı deneysel sonuçlar, 15 Eylül 1884 tarihinde lokal anestezinin başlangıcını ifade ederek bilimsel toplulukla paylaşılmıştır (15). Ayrıca kokainin infiltrasyon, spinal ve intravenöz anestezi gibi bazı önemli bölgesel tekniklerde de kullanıldığı bilinmektedir (16; 17; 18).

Modern lokal anesteziklerin geliştirilmesi İsveç'te devam etmiştir ve hala kullanımda olan uzun etkili lokal anestezikler mepivakain ve bupivakain, takip eden on yıl içinde geliştirilmiştir (19). Kısa süre sonra klinik olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Diğer uzun etkili lokal anesteziklerle aynı dönemde sentezlenmelerine rağmen, daha az toksik olan ropivakain ve levobupivakain, sırasıyla 1996 ve 2000'lerin başında klinik uygulamaya sunulmuştur (20).

Klinik Farmakoloji

Lokal anestezikler, lipofilik ve hidrofilik bölgeler arasındaki bağlama tipine göre esterler ve amidler olarak ayrılabilen amin molekülleridir. Her iki tip lokal anestezik de lipofilik ve zayıf bazlardır ve pKa değerleri (moleküllerin yarı ayrıştığı pH) yaklaşık 8'dir. Bu nedenle, asidik bir ortamda moleküller iyonlaşır ve hidrofilisiteleri artar.

Klinik kullanım için hidrofilisitelerini ve çözünürlüklerini artırmak amacıyla, lokal anestezikler genellikle hidroklorit tuzları olarak formüle edilir. Lokal anesteziklerin temel işleme mekanizması, voltaj kapılı sodyum kanallarının blokajıdır. Bu kanallar, örneğin aksonlar ve kardiyomiyositler gibi hücre zarında bulunur (21). Lokal anestezik varlığı, iyon kanalı gözeneklerini tıkar ve Na+ iyonlarının hızlı akışını hücreye engelleyerek membran depolarizasyonunu önler. Bu sodyum kanallarındaki bağlanma yeri, hücre zarının iç tarafında bulunur (22). Lokal anesteziklerin bağlanma yeri olan bu sodyum kanallarına ulaşabilmek için lipofilik yüksüz formda hücre zarını geçmeleri gerekir. Hücreye girdikten sonra, lokal anestezikler asidik hücre içi ortam nedeniyle iyonlaşırlar ve sodyum kanalına bağlanabilirler (21). Bu sırada kanallar açık veya inaktif durumdadır ve bu nedenle açık aktivasyon kapısından erişilebilirler (21; 22). Sodyum kanalının dinlenme durumunda lokal anesteziklerin kanala afinitesi daha düşüktür. Çünkü bupivakain dışında aktivasyon kapısı kapalıdır (23).

Sistemik absorpsiyonun ardından lokal anestezikler çoğunlukla serum proteinlerine bağlanır (24). Bağlı olmayan ilaç fraksiyonu, ilaç bağlama proteinleri doyduğunda artan toplam ilaç konsantrasyonu ile artar (25). İlaç aktivitesi, sistemik toksisite de dahil olmak üzere, çoğunlukla bağlı olmayan konsantrasyonuna bağlıdır ve lokal anestezikler arasında yaklaşık %5 ile %45 arasında değişir (26). Amid lokal anestezik ajanlarının sadece küçük bir yüzdesi değişmeden atılır (27; 28). Metabolizma genellikle karaciğerde sitokrom P450 bağımlı karışık fonksiyon oksidaz sistemi tarafından gerçekleşir (29; 30).

Metabolizmanın ardından farklı metabolitler değişen miktarlarda idrara salınır (27). İdrar pH'ının asidifikasyonu, değişmemiş ajanların atılım miktarını artırır (31). Amid lokal anesteziklerinin nispeten kısa terminal eliminasyon yarı ömürleri vardır ve lidokain için 1.6 saat ile bupivakain için 2.7 saat arasında değişir. Amid tipi lokal anesteziklere kıyasla, ester tipi lokal anestezikler hızla plazma psödokolinesterazları, kırmızı kan hücreleri ve karaciğer esterazları tarafından hidrolize edilir (32). Bu nedenle, yarı ömürleri son derece kısadır. Örneğin, kloroprokainin tüm kan içinde yarı ömrü sadece 21-25 saniyedir (33). Hidroliz dağılım fazından önce başladığı için, büyük dozlarda kullanıldığında bile LAST riski önemli ölçüde düşüktür (34). Amid tipi ajanlar gibi, ester tipi lokal anesteziklerin metabolitleri de idrara salınır (33).

Etki Mekanizması

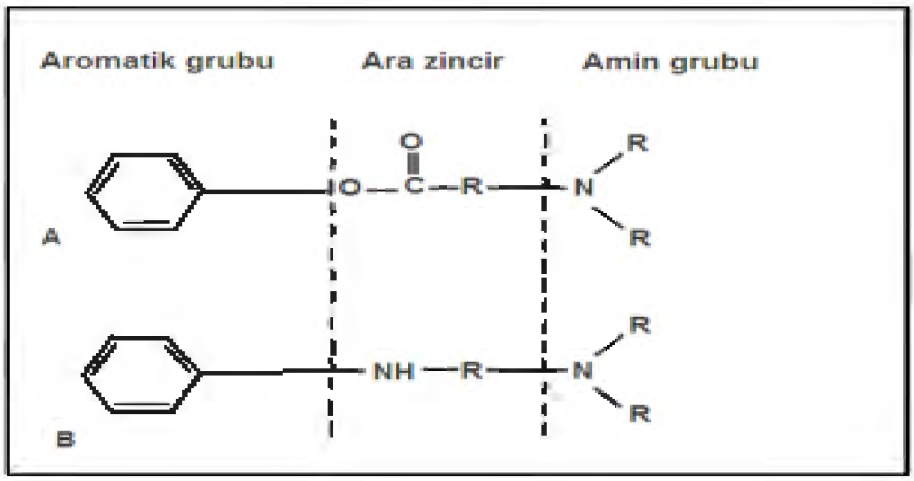
Lokal anestezik ajanlar, periferik sinir sistemi (PSS) ve santral sinir sistemi (SSS) sinirlerini engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Elektriksel uyarıların sinir lifleri boyunca iletilmesi, temelde sinyal iletimini oluşturan bir süreçtir (35). Elektriksel uyarının iletimi ve sürekliliği, hücre membranı üzerindeki yarı geçirgen yapı nedeniyle oluşan iyon dengesizliği ile sağlanır. Sinirlerde yaklaşık olarak -60 mV ile -70 mV arasında değişen membran istirahat potansiyeli, özellikle intrasellüler ve ekstrasellüler K+ ve Na+ konsantrasyonları arasındaki farktan kaynaklanır. İyonik gradient, Na+ (yüksek ekstrasellüler, düşük intrasellüler) ve K+ (yüksek intrasellüler, düşük ekstrasellüler) için sinir içindeki Na+ / K+ pompası tarafından elde edilir. Dinlenme durumunda, sinirler potasyum sızıntı kanalları sayesinde potasyum iyonlarına sodyum iyonlarından daha geçirgendir ve sürekli olarak sinir hücresi içinden dışarıya K+ iyonları kaçar. Duyusal sinirlerin distal uçlarındaki reseptörler, çeşitli mekanik, kimyasal ve ısı stimuliyle uyaranları algılayarak elektriksel akıma dönüştürülür, bu da membran depolarizasyonuna yol açar. Bu oluşan uyarı eşik değerini aştığında, voltaj kapılı Na+ kanalları aktivasyon gösterir ve Na+ iyonları hızla hücre içine girer. Na+ iyonlarının hücre içine girişiyle

artan depolarizasyon, daha fazla Na+ kanalının açılmasını ve daha fazla Na+ iyonunun hücre içine girmesini tetikler (36).

Her voltaj kapılı sodyum kanalı, bir α alt birimi ve birden fazla yardımcı β alt biriminden oluşan bir yapıya sahiptir (37). Voltaj kapılı Na+ kanalları, sinir hücresi zarının dış yüzeyi ile aksoplazma arasında iletişim kurarlar. Lokal anestezikler, α alt biriminin özel bir bölgesine bağlanarak voltaj kapılı Na+ kanallarının aktivasyonunu inhibe eder, bu da kanalın membran depolarizasyonuyla ilişkili Na+ girişini engeller. Na+ kanalının blokajı, uyarı iletimini yavaşlatır, aksiyon potansiyelinin büyüklüğünü ve hızını azaltır, eksitasyon eşiği ve uyarı iletimi ileri düzeyde artar. Yeterli miktarda lokal anesteziğe bağlı Na+ kanalı fraksiyonuyla, aksiyon potansiyeli oluşturulamaz ve uyarı iletimi engellenir. Lokal anestezikler, açık veya inaktif durumda olan kanala dinlenim durumundakinden daha yüksek bir affinitiye sahiptir. Açık veya inaktif kanallara veya her ikisine birden lokal anestezik bağlanması, sinir uyarımını kolaylaştırır. Bu olaya kullanım-bağımlı blok adı verilir. Başka bir ifadeyle, lokal anestezik inhibisyonu hem voltaj bağımlı hem de frekans bağımlıdır ve hızlı sinir liflerinde yavaş depolarize olanlara kıyasla daha fazla etkilidir (38). Sinir liflerinin lokal anesteziklerle inhibisyon duyarlılığı, akson çapı, miyelinlenme derecesi ve diğer anatomik ve fizyolojik faktörlere bağlı olarak değişir. Küçük çaplı lifler lokal anesteziklere daha duyarlıdır. Büyük ve hızlı ileten Aα lifleri, daha küçük ve daha yavaş ileten Aδ liflere göre daha az duyarlıdır. Aynı şekilde büyük miyelinsiz lifler, küçük miyelinsiz liflere göre daha az duyarlıdır. Küçük miyelinsiz C lifleri ise büyük miyelinsiz liflere göre lokal anesteziklere karşı göreceli olarak daha dirençlidir (39). Spinal sinirlerdeki lokal anestezik inhibisyonu genellikle otonomik > duyusal > motor sırasını izler, ancak kararlı durumda duyusal anestezi varsa tüm lifler inhibe olur.

Fizikokimyasal Özellikler

Lokal anesteziklerin klinik etkinlikleri, fizikokimyasal özelliklerine dayandığı kabul edilmektedir (40). Bu özellikler, etki gücü ve etki süresini belirleyen faktörlerdir. Tüm lokal anestezikler kimyasal olarak üç bölümden oluşur.



Şekil 1. Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapısı

1. Hidrofobik aromatik halka, lipid çözünürlüğünü arttıran bir bileşen olarak işlev görür. Lipid çözünürlüğündeki artış, sinir liflerine difüzyonu kolaylaştırır. Bu özellik, lokal anesteziğin etki potansiyeli ve süresi ile ilişkilendirilir. Sinir membranları ve bağ dokusu membranları lipoprotein yapıya sahiptir. Yüksek yağda erirlik özelliğine sahip olan lokal anestezikler, membranı daha rahat geçer ve daha az moleküle ihtiyaç duyar. Lokal anesteziklerin yağda erirlik sıralaması bupivakain-tetrakain>lidokain-mepivakain>prokain şeklindedir (41).

2. Hidrofilik tersiyer amin grubu, lokal anestezik maddenin suda veya yağda çözünme yeteneğini belirler.

3. Bağlantıyı sağlayan yapı, bir ester veya amid zinciridir (42). Ara zincirin kimyasal yapısı, lokal anesteziklerin ester veya amid gruplarına ayrılmasının temelini oluşturur (43).

Lokal anestezikler genellikle zayıf bazik özellik gösterirler ve suda oldukça az çözünürler. Enjekte edilen lokal anestezikler, genellikle HCl asidi ile birleştirilerek hafif asidik hidroklorit tuz formunda ve suda çözünebilir halde piyasaya sürülürler (44). Taşiflaksi, yani

tekrarlayan dozlarda etkinliğin hızla azalması durumu, asidik lokal anestezik solüsyonunun yerel ekstrasellüler tamponlama kapasitesinin tükenmesi sonucu meydana gelir. İyonizasyon, lokal anesteziklerin temel bir özelliğidir. Fizyolojik pH seviyelerinde, tersiyer amin grupları pozitif yük taşır. Lokal anesteziklerin pKa değeri, iyonize olmuş suda çözünen form ile noniyonize yağda çözünen formunun eşit olduğu pH değerini ifade eder. Bu pKa değeri, lokal anesteziklerin etki başlangıcını belirleyen bir faktördür. İyonize form, reseptör proteinine bağlanarak sodyum kanallarından sodyum iyonlarının geçişini engellerken, noniyonize form sinir membranından geçişten sorumlu olur (38).

Lokal anesteziklerin pKa değerleri genellikle 7,6 ile 8,9 arasında değişir. Ortam pH değerini lokal anesteziğin pKa değerine yaklaştırmak, lipitte çözünen nötral formun miktarını artırarak sinir membranından geçişi hızlandırır ve etki başlangıcını hızlandırabilir. Ancak, enfekte dokularda gibi asidik ortamlarda, nötral formun iyonize forma oranı düşer ve bu da etki başlama süresinin gecikmesine neden olur. Ortamın alkalize edilmesi, pH değerini pKa'ya yaklaştırarak iyonize formu azaltır ve diffüze olabilen bazik formu artırır. Bu da lokal anesteziklerin hedef dokuya ulaşma miktarını artırır. Öte yandan, solüsyonun asitleştirilmesi ile pH ile pKa arasındaki fark artar, bu da iyonize formun artmasına ve difüzyonun azalmasına yol açar (45).

Lokal anesteziklerin plazma konsantrasyonu arttıkça proteinlere bağlanma oranı azalır. Bu durumda serbest form miktarı artar ve bu da etkinlik ve toksisite riskini artırır. Plazma pH'ı düştükçe, proteinlere bağlı lokal anestezik miktarı azalır (46). Lokal anestezik toksisitesi nedeniyle meydana gelen kardiyak arrest durumlarında, metabolik asidozun derinleşmesi ile birlikte proteine bağlı lokal anestezik formunun azalması, ilaç toksisitesinin artmaya devam etmesine neden olur (47).

LOKAL ANESTEZİ TOKSİSİTESİ

Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi (LAST)

LAST, lokal anesteziklerin ciddi bir komplikasyonudur (48). Genellikle yanlışlıkla yüksek dozda lokal anestezik uygulaması veya lokal anestezik maddenin intravenöz veya intraarteriyel yolla uygulanması sonucunda hızla sistemik dolaşıma geçmesi nedeniyle meydana gelir. LAST, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sisteme etki ederek çeşitli bulgulara yol açabilir. Bu nedenle, herhangi bir tür lokal anestezik uygulaması sırasında LAST'un önlenmesi ve tedavisi için gerekli hazırlıkların yapılması gerekmektedir (49).

Tüm lokal anestezikler lokal ve sistemik toksisite yoluyla zarar verme potansiyeline sahiptir. Lokal toksisite, enjeksiyon sırasında lokal anestezik bileşiklerine maruz kalan dokuların hasar görmesini ifade eder (50). Lokal anesteziklerin uygulandığında en çok etkilediği iki doku türü kaslar ve sinirlerdir. Bazen lokal doku toksisitesi, enjeksiyon sırasında hastanın kötü konumlanması veya iğne, kateter veya prosedürden kaynaklanan travmadan kaynaklanabilir. Bununla birlikte, tüm LA'ların miyotoksik ve nörotoksik ajanlar olduğu bilinmektedir (51).

Lidokainin spinal enjeksiyonunun geçici radiküler irritasyona ve cauda equina sendromuna neden olduğu bulunmuştur (52). Tüm lokal anestezikler tarafından kaslara verilen zarar doza bağlıdır ve histopatolojik değişiklikler, hiperkontrakte miyofibrillerin belirgin bir deseni, sarkoplazmik retikulumun lityum dejenerasyonu, miyosit ödemi ve kalsifiye nekrozunu takip eder. Hücresel kalsiyumun bozulması kas lifleri için maksimum zarara yol açmaktadır (50; 53).

Lokal anestezikler aynı zamanda sistemik toksisiteyi de üretebilirler, bu genellikle yanlışlıkla intravasküler enjeksiyon veya aşırı doz sonucu sistemik absorpsiyondur (54). Sistemik dolaşımdaki konsantrasyonlar toksik eşiklere ulaşırsa, lokal anestezikler kalp ve beyin hücrelerinin iyon kanallarını inhibe ederler. Kan-beyin bariyeri gibi anatomik engeller, merkezi sinir sistemi içine absorpsiyonu sınırlamaya yardımcı olur. Lokal anestezik kaynaklı sistemik toksisitenin klinik belirtileri dil uyuşması, baş dönmesi, kulak çınlaması, akut uyarılma, düşük sesle konuşmadır. Bunlar uyuklama, bilinç kaybı, nöbetler, kardiyorespiratuvar çöküş ve ölüm şeklinde ilerler (55). Hızlı bir bolus intravenöz enjeksiyon durumunda, belirtilerin başlangıcı dakikalar içinde meydana gelebilir (56). Sistemik toksisite, aminoesterler için periferde hızlı metabolizma nedeniyle daha az görülür. Ancak, klinik olarak ilgili lokal anestezikler genellikle daha yavaş metabolize olan aminoamidlerdir. Bu nedenle, aminoamidlerin neden olduğu sistemik toksisitenin önlenmesinin en iyi yolu, uygulama sırasında tekrarlayan enjeksiyon aspirasyonu, amaçlanan dozun dikkatli artan şekilde uygulanması, sürekli hasta izlemi veya sistemik dolaşıma kolayca absorbe olmayan lokal anestezi bileşiklerinin geliştirilmesi olacaktır (57).

Lokal anestezikler ester veya amid yapısına sahiptir ve lipid ve su ortamlarına karşı ilgi gösterirler. Bu amfipatik kimyasal özellik, bu anesteziklerin sitoplazmik ve hücresel membranları geçebilmesine olanak tanır. Lokal anestezikler yüklü hedeflerle etkileşime girer, bunlar arasında yapısal proteinler ve sinyal sistemleri bulunur. Kimyasal özellikleri nedeniyle

lokal anestezikler, özellikle kalp ve beyin gibi birçok dokuda çeşitli toksik etkiler üretebilme potansiyeline sahiptirler (58).

Tüm lokal anesteziklerin belli bir ölçüde benzer toksisiteleri vardır. Ancak, toksisitenin yoğunluğu, kimyasal yapıya göre lokal anestezikler arasında değişir. Ester tipi lokal anestezikler, amid tipi lokal anesteziklerle karşılaştırıldığında daha fazla alerji oluşturma eğilimine sahiptir. Lokal anesteziklerin farmakolojik ve toksikolojik etki alanları gerilim kapılı sodyum kanalları olsa da, birçok alternatif hedefin diğer hedefler olarak kabul edildiği düşünülmektedir. Anestezide bupivakainin güçlü toksisiteye sahip olduğu bilinmektedir. Hem metabotropik hem de iyonotropik sinyal iletimini keser. Bupivakainin toksisitesi, yüksek aerobik talep ve hipoksiye düşük toleransa sahip dokularda daha belirgin görülür. Lokal anestezik toksisitesinin klinik belirtileri nöbetler, kalp ritim bozuklukları ve hipotansiyondur. Bu klinik özelliklerden yola çıkarak, lokal anestezik toksisitesinin mitokondriyal işlev bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir (59).

Çeşitli klinik formlarda uygulanan bölgesel anestezinin sistemik lokal anestezik toksisitesi ile ilişkili insidans oranlarını belirleyen birkaç kohort çalışması bulunmaktadır (60). Çoğu çalışmada ciddi toksisite vakalarının oranları, kardiyak olaylarla birlikte nöbetli nöbetler veya nöbetsiz, epidural analjezi için yaklaşık 1:10.000 ve periferik sinir blokları için yaklaşık 1:1000'dir (59). Bu kohort verileri, böyle risklerin olası olduğunu düşündürse de, birçok karıştırıcı faktörün bulunması nedeniyle bilimsel yorum yapmanın zor olduğu dikkate alınmalıdır. Örneğin, spinal anesteziyi takiben oluşan kalp durması, vazodilatatif reaksiyon ve şiddetli hipotansiyon sonucu ortaya çıkabilir. Epidural anesteziyi takiben hemen oluşan kalp durmasının insidansı, servikal veya torasik otonom sinyal blokajına bağlı şiddetli sempatoliz gibi fiziksel reaksiyonlar nedeniyle benzer şekilde karıştırılabilir olabilir. Ancak, nöbetlerin ardından gelişen yüksek yüzdeyle kardiyak durmaların lokal anesteziklerin sistemik toksisitesi tarafından provoke edildiği düşünülmektedir (61). Bu toksik olaylar, ilacın doğrudan vasküler alanlara enjekte edilmesi veya çevresel dokulardan emilimi sonucu meydana gelir. Doğrudan vasküler alana enjekte edildiğinde, belirtiler birkaç dakika içinde ortaya çıkar. Buna karşın çevresel dokulardan emilim durumunda belirtiler birçok dakika veya hatta saatlerce gecikebilir.

Birçok epidemiyolojik çalışma çoğunlukla tek merkezde incelemiş olsa da, lokal anestezik toksisitesinin birçok vakası kliniklerde veya poliklinik cerrahi merkezlerinde meydana gelmektedir. Ciddi bir endişe kaynağı, potansiyel olarak toksik reaksiyonları provoke edebilecek anesteziklerin sıklıkla anestezi uzmanı olmayan kişiler tarafından verilmesidir. Bu

durum, lokal anestezikle ilişkili komplikasyonların yanlış teşhis edilmesi veya bildirilmemesinin kaçınılmaz olduğu anlamına gelmektedir. Tümesan analjezi için lidokain toksisitesi tarafından provoke edilen, özellikle liposuction için uygulanan birkaç ölümcül lokal anestezik toksisitesi vakasının ardından soruna yönelik farkındalık artmıştır. En fazla dikkat çeken rapor 1999 yılında yayımlanan ve ölümcül vakaları bildiren rapor olmuştur (62). Uygun acil tedavinin mümkün olmadığı yerlerde, özellikle anestezi uzmanının dahil olmadığı kliniklerde hala böyle ölümcül olaylar meydana gelebilmektedir. Son zamanlarda, büyük cilt alanlarına uygulanan lokal anestezik içeren epidermal riski de söz konusudur. Özellikle cilt bant gibi gereçlerle hava almayacak şekilde sarıldığında sistemik olarak emilebilmekte ve serum lokal anestezik konsantrasyonunda toksik seviyelere neden olabilmektedir (63).

Lokal anestezik toksisitesi riski bazı özel hastalarda yüksek olduğundan, zayıf veya akut hasta olan hastalarda, küçük çocuklarda veya ileri yaşlı hastalarda, karaciğer hastalığı ve/veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda düşük doz kullanımı önerilmektedir (61).

Sistemik Toksisite

Santral Sinir Sistemi

Santral sinir sistemi, lokal anestezik toksisitesine karşı duyarlı bir bölgedir. Lokal anestezik maddeler kolayca kan-beyin bariyerini aşabilirler (64). Santral sinir sistemi toksisitesi, genellikle sistemik emilim veya yanlışlıkla intravasküler enjeksiyon sonucunda meydana gelir. Ayrıca, yüksek miktarlarda lokal anestezik kullanımı nedeniyle plazma düzeylerinin hızla yükselmesi sonucu da ortaya çıkabilir (65). Lokal anesteziklerin plazma düzeylerini etkileyen faktörler şunlardır (66):

a) Kullanılan madde miktarı, konsantrasyon, doz ve etkinlik

b) Kullanılan lokal anestezik türü

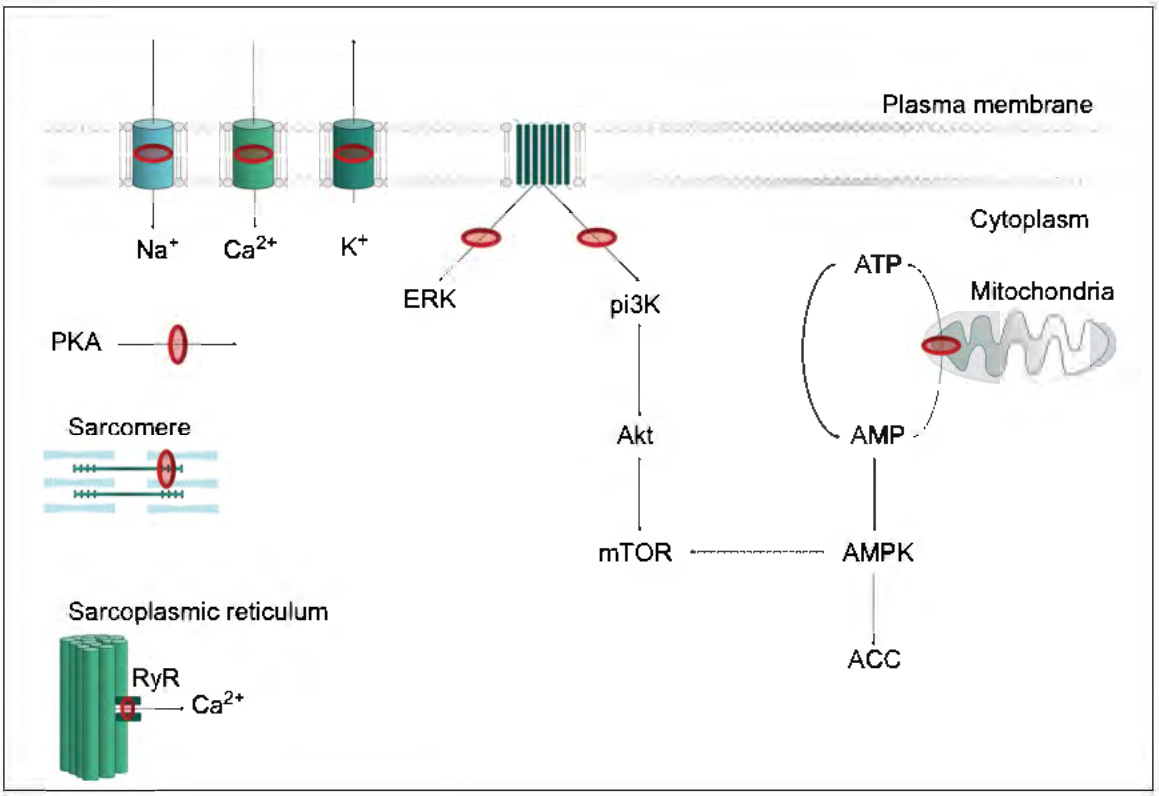
c) Enjekte edilen bölgenin damarlanma durumu

d) Katkı maddeleri; vazokonstriktörler, lokal anestezi miktarını azaltarak plazma düzeyini düşürebilirler.

Hızla yükselen plazma düzeyi, hem santral sinir sisteminde hem de kardiyovasküler sistemde önce uyarı fazını, ardından inhibisyon fazını gösterir. Eğer plazma düzeyi çok hızlı

yükselirse, uyarı fazını atlayarak doğrudan inhibisyon fazına geçebilir. Santral sinir sistemi toksisitesinin erken döneminde, ağız çevresinde uyuşma, dilde karıncalanma, kulak çınlaması, baş dönmesi gibi belirtiler görülebilir. Uyarıcı belirtiler arasında ajitasyon, huzursuzluk, konuşma hızının artması, sinirlilik ve kötü hisler bulunur. Geç dönem belirtilerinde, görüş bulanıklığı, bilinç kaybı, kas kasılmaları gözlemlenirken ilerleyen vakalarda nöbetler, solunumun baskılanması ve ölüm riski olabilir (67).

Kardiyovasküler Sistem



Şekil 2. Lokal Anestezik Sistematik Toksisiteye Katkıda Bulunan Temel Hücresel Hedefler

Yukarıda bahsedilen çok sayıdaki lokal anestezik moleküler hedef, KVS'de karmaşık toksik özellikler üretir, bu da iletim bozuklukları, miyokard disfonksiyonu ve periferik vasküler tonun değişkenliği gibi etkileri içerir. Temel etkilerin muhtemelen ritim bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir ve diğer KVS etkileri ikincil olarak ortaya çıkar. Normal iletim, özellikle His demetinde doğrudan sodyum kanal blokajı ile bozulur. Dinlenme membran potansiyelini daha negatif bir seviyeye çekerek, aksiyon potansiyeli yayılması engellenir ve PR, QRS ve ST aralıkları uzar. Yeniden giriş taşiaritmiler ve bradiaritmiler meydana gelir, bunlar QT aralığını uzatarak daha fazla potasyum kanal blokajı ile kötüleştirilebilir. Miyokard disfonksiyonunun çeşitli katkı mekanizmaları vardır. Kalsiyum kanalı ve Na+–Ca2+ değişim

pompası blokajı, hücresel kalsiyum depolarını azaltır ve bu nedenle kontraktiliteyi azaltır. Akt ve AMPK'nın kesilmesinin, bu da insülin tarafından sürülen hücresel glikoz metabolizmasını kesmesinin sonucunda, intrasellüler adenozin trifosfat rezervlerinin azalması ve siklik adenozin monofosfat üretiminin bozulmasının net sonucu olarak miyokard kontraktilitesi azalır. Lokal anesteziklerin doğrudan pH ile ilişkili baskılayıcı etkisi, baroreseptörlerin nöronal kontrol mekanizmaları üzerinde uygulanır, aynı zamanda sistemik vasküler ton üzerinde olumsuz etki yapar (68).

Solunum Sistemi

Lidokain, hipoksiye verilen cevabı baskılayabilir. İnterkostal ve frenik sinirlerin felci veya medüller solunum merkezinin doğrudan lokal anesteziklere maruz kalması, solunum durmasına yol açabilir. Bunun yanı sıra, bronşiyal düz kaslarda gevşemeye neden olabilir. Entübasyon sonucu oluşan refleks bronkokonstrüksiyonunu engellemek için intravenöz lidokain (1,5 mg/kg) kullanmak etkili olabilir (69).

Alerjik Reaksiyonlar

Lokal anesteziklere bağlı olarak gelişen immünolojik reaksiyonlar oldukça nadirdir. Bu reaksiyonlar genellikle Tip 1 veya Tip 4 immün aracılı hipersensitivite reaksiyonları şeklinde olabilir. Tip 1 hipersensitivite reaksiyonları, immunglobulin E aracılı reaksiyonlar olarak bilinir. Bu tür reaksiyonlarda anafilaksi meydana gelebilir, ki bu durum potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur ve acil müdahale gerektirir. Ancak, bu tür reaksiyonların görülme sıklığı oldukça düşüktür. Tip 4 hipersensitivite reaksiyonları ise T lenfositler aracılı geç tip reaksiyonlarıdır. Semptomlar genellikle enjeksiyondan 12-48 saat sonra ortaya çıkar. Bu tür reaksiyonlarda en yaygın semptom temas dermatiti olarak bilinirken, daha az sıklıkla kaşıntı, papül, vezikül ve dermal eritem gibi belirtiler görülebilir. Hipersensitivite reaksiyonlarının önemli nedenlerinden biri PABA'ya bağlı amino ester ajanlardır. Ayrıca lokal anestezik içerisinde bulunan koruyucu maddelerden metabisülfit ve metilparaben de alerjik reaksiyonlara yol açabilirler (70).

Kas İskelet Sistemi

Lokal anesteziklер, doza bağlı olarak kaslarda toksik etki gösterebilen maddelerdir. Bu etkiler, kas hücresindeki RNA'nın amino asilasyonunu engelleyerek ve protein sentezini bozarak meydana gelir. Bu durum, miyofibril hiperkontraksiyonuna, litik dejenerasyona,

ödeme ve hücresel ölüme (nekroz) neden olabilir. Kasların yeniden yapılması genellikle 3-4 hafta sürebilir (71).

Hematolojik Sistem

Lidokain, trombositlerin bir araya gelmesini ve trombozu hafifçe engelleyerek pıhtılaşmayı hafifletirken, fibrinolizi artırır. Prilokainin parçalanması sonucu oluşan o-toluidin, Fe+2 değerli hemoglobini Fe+3 değerli methemoglobine okside eder. Lokal anestezik olarak kullanılan sprey formundaki benzokain de methemoglobinemiye yol açabilir. Methemoglobin seviyesi 3-5 mg/dl'yi aştığında, hastada siyanoz görülebilir ve kan rengi çikolata rengine döner. Methemoglobinemi genellikle 24 saat içinde kendiliğinden düzelir. Ancak ciddi dolaşım bozukluğu veya anemi durumunda, intravenöz olarak metilen mavisi verilerek tedavi edilebilir (72).

TEDAVİ VE LİPİT EMÜLSİYONU

Tedavinin temelini, hava yolu kontrolü ve solunumun desteklenmesi şeklindedir. Nöbetleri durdurmak için tercih edilen yöntem, intravenöz benzodiazepinler veya küçük bir propofol dozu kullanmaktır. Daha önceden benzodiazepinlerin kullanılması, nöbet eşiğini yükseltebilir; ancak aşırı sedasyon solunum hızını düşürebilir ve asidoza neden olabilir, bu da serbest ilaç miktarını artırabilir (73). ASRA 2010 yılında lokal anestezik sistemik toksisite yönetimi için bir kılavuz yayınladı ve 2012 ve 2017 yıllarında revize etti. Bu kılavuz, önlemler arasında en düşük etkili dozun kullanımını, adrenalin ile test dozu uygulamayı ve her enjeksiyondan önce aspire ederek ilacın verilmesini önerir. Lokal anestezik toksisitesinin tedavisinde, solunum yolu sağlanması, nöbet durumunda benzodiazepinle tedavi önerilir. Lokal anestezik, kalsiyum kanal blokeri, beta bloker ve vazopressin gibi ilaçların kullanımından kaçınılması gerektiğini vurgular. Kardiyak arrest gelişirse ileri yaşam desteği sağlanmalı, verilen adrenalin dozu azaltılmalı, lipid emülsiyon tedavisi uygulanmalı ve yanıt alınamazsa kardiyopulmoner bypass düşünülmelidir (74).

%20 lipid infüzyonu, ilk kez 1962 yılında parenteral beslenme için güvenli bir şekilde kullanılan intravenöz lipit emülsiyonudur. Lipid emülsiyonu başlıca soya yağı, gliserol, yumurta fosfolipidi, omega-3 ve omega-6 esansiyel yağ asitlerinden oluşmaktadır. Intralipid %20, genellikle 5 günden uzun süreli parenteral beslenme gerektiren hastalar için ve esansiyel yağ asitleri ve kalori kaynağı olarak kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış bir lipit emülsiyonudur. Bu ürün, %20 soya yağı, %1.2 yumurta sarısı fosfolipid, %2.25 gliserin ve

enjeksiyonluk su içerir. Ana yağ asidi bileşenleri arasında linoleik asit, oleik asit, palmitik asit ve stearik asit bulunmaktadır (75).

Weinberg ve ark. (76), intravenöz lipid infüzyonlarının sadece sıçanlarda bupivakain dozunu arttırmakla kalmayıp, aynı zamanda bupivakain intravenöz bolus doz uygulamalarından sonra sağkalımı artırdığını gözlemlemiştir. Bu gözlem sonucu, daha insanlara yakın bir tür modeli olarak köpekler üzerinde de test edilmiş ve bupivakain ile indüklenen kardiyak arrest sonrasında lipid solüsyonu infüzyonunun resüsitasyon sonucu sağkalımı artırdığı tespit edilmiştir (77). Rosenblatt ise 2006 yılında ILE'nin klinikte başarılı bir şekilde uygulandığını ve yapılan birçok çalışmanın da bupivakain, levobupivakain ve ropivakain kardiyotoksisitesi için ILE kullanımını desteklediğini belirtmiştir (78; 79).

İntravenöz lipid emülsiyonu, İngiltere'de 2007'de ve ABD'de 2008'de lokal anestezik kaynaklı kardiyotoksisitenin yönetimi için güvenlik kılavuzlarına dahil edildi (80). 2010 yılında, Amerikan Rejiyonal Anestezi ve Ağrı Tıbbı Derneği (ASRA), ILE tedavisinin solunum yolu yönetimi ve erken kardiyopulmoner resüsitasyonun önemini vurgulayan bir uygulama kılavuzu yayınladı (81). Aynı yıl, Amerikan Kalp Derneği (AHA) de ileri yaşam desteği kurallarının özel durumlar bölümünde lokal anesteziklere bağlı kardiyak arrest için lipit emülsiyonunun kullanılmasını önerdi (82). ILE'nin kardiyotoksisiteyi tedavi etme mekanizması tam olarak açıklanmamış olsa da, in vitro çalışmalarda bir "lipit havuzu" oluşturarak dolaşımdaki lipofilik toksini bağladığı düşünülmektedir. Bu sayede geniş bir intravasküler lipit havuzu, serbest toksin miktarını azaltarak molekül bağlayarak etki gösteriyor gibi görünmektedir (83).

İngiltere ve İrlanda Anestezi Uzmanları Derneği (AAGBI), LAST'a bağlı kardiyak arrest geliştikten sonra, %20 lipid emülsiyonunun kullanımını önermektedir. Bu öneriye göre, ilk olarak büyük bir başlangıç intravenöz bolus enjeksiyonu olarak 1.5 mL/kg %20 lipit emülsiyonu verilmelidir. Ardından, 15 mL/kg/saat'lik bir infüzyon hızı kullanılarak tedavi devam etmelidir. Bu süreç boyunca kardiyopulmoner resüsitasyon devam etmelidir. Eğer spontan dolaşım veya düzelme 5 dakika içinde gerçekleşmezse, her 5 dakikada bir iki ilave doz (1.5 mL/kg) daha verilebilir ve intravenöz infüzyon hızı 30 mL/kg/saat'e iki katına çıkarılmalıdır. Toplamda üç bolus verilebilir ve toplam 12 mL/kg doz aşılmamalıdır. ASRA kılavuzları, bir ek bolus önerisini içermesi bakımından farklıdır ve hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra, 10 dakika boyunca maksimum 10 mL/kg dozunda infüzyonun devam etmesini önermektedir (80; 81).

İntravenöz lipid infüzyonları, mononükleer beyaz hücrelerin sitokin üretimini etkileyerek kandida enfeksiyonu riskini artırabilir. Ayrıca periferik yoldan ILE uygulaması tromboflebiti tetikleyebilir. Uzun süreli tedavi, retiküloendotelyal sistem fonksiyonunda bozulma ve inflamatuar yanıtlarda değişikliklere yol açabilir. Özellikle soya fasulyesi yağı içeren ILE, alerjik reaksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli alerjik yanıtlara neden olabilir. Yağ partikülleri 5 mikrondan büyükse pulmoner, splenik, plasental ve serebral yağ embolisine yol açabilir. Ayrıca 100 mg/kg/saat'ten daha yüksek dozlarda uygulandığında pulmoner hipertansiyona ve warfarin direncine yol açma potansiyeli vardır (84; 85). Lipit emülsiyon tedavisinin komplikasyonları arasında tromboflebit, pulmoner, splenik, plasental ve serebral yağ embolisi, pulmoner hipertansiyon ve pankreatit bulunmaktadır. Uzun süreli tedavi sırasında inflamatuvar yanıtlar değişebilir. Kısa süreli kullanımda ise yenidoğanlarda ve yetişkinlerde geçici olarak PaO2/FiO2 düşüşü ve alerjik reaksiyon potansiyeli gibi riskler bulunmaktadır (86).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Lokal anestezik toksisitesi; ağızda metalik tat, ağız çevresinde uyuşma, kulak çınlaması, kötüleşme hissi, konuşma bozukluğu, çift görme gibi bulgularla başlayabilir. Müdahale edilmediği takdirde mental depresyon, koma, apne, kardiyak arreste kadar gidebilen bulgular görülebilir. Toksisite geliştiğinde erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Toksisite tedavisinde; enjeksiyonun sonlandırılması, hava yolu kontrolünün sağlanması, konvülziyon gelişiminin önlenmesi, kardiyak toksisite durumunda lipid solüsyonlarının kullanılması önerilmektedir. Tedavi kılavuzu, sık kullanılan lokal anesteziklere karşı toksisite geliştiğinde belirtilerin erken fark edilip müdahale edilmesi amacıyla çıkarılmıştır.

Lokal anestezik kullanımının nadir görülen ancak ölümcül olabilen komplikasyonu LAST olup toksisitesinin belirtilerinin bilinmesi tedaviye erken başlamak, kardiyak toksisiteyi önlemek ve ölüm dahil olmak üzere tüm olumsuz sonuçlardan kaçınmak için önemlidir. Toksisite tedavisinde, hava yolu kontrolünün sağlanması, konvülsiyon gibi semptomların tedavisi ve son yıllarda kardiyak toksisitenin tedavisinde lipit solüsyonlarının kullanılması önerilmektedir.

Araştırmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ameliyathanesinde görevine devam eden anestezi ve diğer branşlardan hekimlerin lokal anestezik toksisitesi hakkında bilgi düzeylerinin ölçülmesini amaçladık. Çalışmaya katılanların lokal anestezi toksisitesi hakkındaki bilgi düzeyleri 16 soruluk bir anket ile ölçüldü. Anket soruları daha önceden yapılan çalışmalar dikkate alınarak hazırlandı.

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma için öncelikle 28.08.2023 tarih ve TÜTF-GOBEK 2023/302 protokol nolu Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Ek-1) alındı.

Etik kurul onayı alındıktan sonra Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ameliyathanesinde çalışan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 104 hekim çalışmaya alındı. Katılan hekimlere lokal anestezi toksisitesi ve tedavisi hakkındaki bilgi düzeyini ölçmek için hazırlanan 16 soruluk bir anket sunuldu. (Ek-2) Lokal anestezik ilaçları kullanan anestezi ve cerrahi branş hekimleri çalışmaya dahil edildi.

Örneklem 2 grup olarak incelendi: Grup 1'de anestezi hekimleri, Grup 2'de diğer cerrahi branş hekimleri bulundu.

Çalışmada veri toplama aracı olarak anket yöntemi kullanıldı. Anket soruları daha önceden yapılan çalışmalar dikkate alınarak hazırlandı. Çalışma gönüllülük esasına bağlı kalınarak yürütüldü. Önceden çalışma ile ilgili bilgi verilip yazılı onayları alınan, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde cerrahi branşlarda çalışan gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Anket gönüllü katılımcılara yazılı olarak verildi ve sakin bir dinlenme odasında, gizliliğin korunmasına dikkat edilerek anket doldurma işlemi gerçekleştirildi. Anket, katılan herkesin anlayabileceği şekilde hazırlandı ve 16 adet sorudan oluşturuldu. Yaklaşık olarak 10-15 dk. sürmesi planlandı. İlk birkaç soru demografik bilgiler ilgili olup sonraki sorular lokal anestezik toksisitesi ve tedavisi hakkındaki bilgi ve deneyimlerini ölçmeye yöneliktir. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Veriler anestezi ve diğer cerrahi branş hekimleri için frekans analiziyle gruplara ayrılarak sunuldu.

BULGULAR

Araştırmamıza Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesinde görev yapmakta olan asistan hekimler dahil edilmiştir. Fakültemizde görev yapmakta olan 139 cerrahi branş asistan hekimi vardır. Bunların toplam 104'ü çalışmaya dahil edilmiştir.

Anestezi hekimlerinin %46,2'si erkek, %53,8'i kadındır. Bu hekimlerin %94,9'u 25-35 yaş, %2,6'sı 35-45 yaş, %2,6'sı 45-55 yaş aralığındadır. Ayrıca %17,9'u bir yıldan az, %53,8'i 1-3 yıl, %28,2'si 3-5 yıl çalışma süresine sahiptir.

Diğer branşlardan hekimlerin ise %69,2'si erkeklerden, %30,8'i kadınlardan oluşmaktadır. Yaş dağılımına göre, %83,1'i 25-35 yaş aralığındayken, %15,4'ü 35-45 yaş aralığındadır. Hekimlerden 55 yaş ve üstü katılımcıların oranı %1,5'tir. Çalışma süresine göre, diğer branşlardan hekimler arasında %23,1'i bir yıldan az, %47,7'si 1-3 yıl, %26,2'si 3-5 yıl, %3,1'i 5 yıl üzeri çalışma süresine sahiptir

Tablo 1. Kişisel Bilgiler

	Anestezi (n=39)		Diğer (n=65)	
	f	**%**	**f**	**%**
Cinsiyet				
Erkek	18	46,2	45	69,2
Kadın	21	53,8	20	30,8
Yaş				
25-35	37	94,9	54	83,1
35-45	1	2,6	10	15,4
45-55	1	2,6	0	0
55 ve üstü	0	0	1	1,5
Çalışma süresi				
1 yıldan az	7	17,9	15	23,1
1-3 yıl	21	53,8	31	47,7
3-5 yıl	11	28,2	17	26,2
5 yıl üzeri	0	0	2	3,1

Araştırma sonuçlarına göre katılımcılardan anestezi hekimlerinin %79,5'i LA eğitimi almıştır. En sık kullandıkları LA ajanları lidokain (%97,4), bupivakain (%87,2) şeklindedir. LA kullanım sıklıkları haftada 2'den fazladır (%53,8). Bunu her gün kullanım (%28,2), haftada 1 kullanım (%17,9), ayda 1 kullanım (%2,6) izlemektedir. En sık LA uygulama şekli spinaldir (%69,2). Bunu subkutan ve İV (%64,1), epidural (%56,4), İM (%23,1), topikal (%12,8) izlemektedir.

Anestezi dışındaki branşlardan hekimlerin %53,8'i LA eğitimi aldığını belirtmektedir. En sık kullandıkları LA ajanları lidokain (%89,2), bupivakain (%43,1), prilokain ve proparakaindir (%3,1). LA kullanım sıklıkları haftada 2'den fazla (%46,2), haftada 1 (%38,5), her gün (%12,3), ayda 1 (%3,1) şeklindedir. En sık LA uygulama şekli subkutan (%92,3), topikal (%27,7), İM (%26,2), İV ve intranazal (%4,6), epidural ve spinaldir (%3,1).

Tablo 2. Lokal Anesteziye (LA) Yönelik Bulgular

	Anestezi (n=39)		Diğer (n=65)	
	f	**%**	**f**	**%**
LA eğitimi				
Evet	31	79,5	35	53,8
Hayır	7	17,9	28	43,1
Hatırlamıyorum	1	2,6	2	3,1
En sık kullanılan LA ajanı				
Bupivakain	34	87,2	28	43,1
Lidokain	38	97,4	58	89,2
Prilokain	0	0	2	3,1
Proparakain	0	0	2	3,1
LA kullanım sıklığı				
Her gün	11	28,2	8	12,3
Haftada 2'den fazla	21	53,8	30	46,2
Haftada 1	7	17,9	25	38,5
Ayda 1	1	2,6	2	3,1
Yılda 1	0	0	0	0
En sık LA uygulama şekli				
Subkutan	25	64,1	60	92,3
İM	9	23,1	17	26,2
Topikal	5	12,8	18	27,7
İV	25	64,1	3	4,6
İntranazal	0	0	3	4,6
Epidural	22	56,4	2	3,1
Spinal	27	69,2	2	3,1
Diğer	0	0	0	0

Anestezi branşında görev yapan hekimlerden toksisite önlemlerinden hangilerini bildikleri sorulmuştur. %97,4'ü monitorizasyon, %94,9'u uygun dozda kullanma, %66,7'si adrenalin test dozu, %53,8'i aralıklı enjeksiyon, %53,8'i aspirasyon, %43,6'sı USG kullanımı, %2,6'sı hepsi yanıtını vermiştir.

Anestezi dışındaki branşlardan hekimlerin toksisite önlemlerine verdikleri yanıtlar %40 monitorizasyon, %90,8 uygun dozda kullanma, %15,4 adrenalin test dozu, %41,5 aralıklı enjeksiyon, %73,8 aspirasyon şeklindedir. Anestezi branşında görev yapan hekimlerin %10,3'ü LA toksisitesi ile karşılaştıklarını belirtmişlerdir. Anestezi dışındaki branşlarda görev yapan hekimlerde bu oran %9,2'dir.

Anestezi branşından hekimlerin LA toksisitesi erken bulguları hakkında verdikleri yanıtlar incelenmiştir. Alerji yanıtını verenlerin oranı %38,5, hipotansiyon %66,7, anafilaksi %33,3, aritmi %64,1, dilde metalik tat %84,6, tinnitus %61,5, diğer %7,7 olarak belirtilmiştir. Diğer branşlardan hekimlerin yanıtları %56,9 alerji, %64,6 hipotansiyon, %55,4 anafilaksi, %50,8 aritmi, %58,5 dilde metalik tat, %38,5 tinnitus şeklindedir. "Diğer" yanıtını veren hekim olmamıştır.

Anestezi hekimleri LA toksisitesi geç bulgularından kardiyak arrest %76,9, hepatotoksisite %66,7, şuur kaybı %53,8, iskemi %41, enfeksiyon %12,8 ve diğer bulgular %5,1 olarak belirtmişlerdir. Diğer branşlardan hekimler kardiyak arrest %69,2, hepatotoksisite %66,2, şuur kaybı %50,8, iskemi %40, enfeksiyon %13,8 şeklindedir.

Tablo 3. Toksisiteye Yönelik Bulgular

	Anestezi (n=39)		Diğer (n=65)	
	f	**%**	**f**	**%**
Toksisite önlemi				
Monitorizasyon	38	97,4	26	40,0
Uygun dozda kullanma	37	94,9	59	90,8
Adrenalin test dozu	26	66,7	10	15,4
Aralıklı enjeksiyon	21	53,8	27	41,5
Aspirasyon	21	53,8	48	73,8
USG kullanımı	17	43,6	0	0
Hepsi	1	2,6	0	0
Bilgim yok	0	0	0	0
LA toksisitesi ile karşılaşma				
Evet	4	10,3	6	9,2
Hayır	33	84,6	57	87,7
Hatırlamıyorum	2	5,1	2	3,1
LA toksisitesi erken bulguları				
Alerji	15	38,5	37	56,9
Hipotansiyon	26	66,7	42	64,6
Anafilaksi	13	33,3	36	55,4
Aritmi	25	64,1	33	50,8
Dilde metalik tat	33	84,6	38	58,5
Tinnitus	24	61,5	25	38,5
Diğer	3	7,7	0	0
LA toksisitesi geç bulguları				
Kardiyak arrest	30	76,9	45	69,2
Hepatotoksisite	26	66,7	43	66,2
Şuur kaybı	21	53,8	33	50,8
İskemi	16	41,0	26	40,0
Enfeksiyon	5	12,8	9	13,8
Diğer	2	5,1	0	0

Anestezi branşından hekimler LA toksisitesi tedavisine ilişkin olarak %12,8 metilen mavisi kullanımı, %38,5 antihistaminik kullanımı, %82,1 yüzde 20 lipit tedavisi, %74,4 KPR, %79,5 destek tedavisi derken, %10,3'ü bilgim yok demiştir. Diğer branşlardan hekimlerin %27,7'si metilen mavisi kullanımı, %53,8'i antihistaminik kullanımı, %41,5'i yüzde 20 lipit tedavisi, %72,3'ü KPR, %63,1'i destek tedavisi demiştir. Hekimlerin %16,9'u ise "bilgim yok" seçeneğini işaretlemiştir.

Anestezi branşından hekimlerde %20 lipit solüsyonu kullanıldığını duyma oranı %84,6'dır. Hekimlerin %20,5'i hastanede %20 lipit solüsyonu bulunduğunu ifade ederken %51,3'ü bulunmadığını, %28,2'si ise bu konuda bilgilerinin olmadığını belirtmiştir. Anestezi hekimlerinin %2,6'sı %20 lipit solüsyonu kullandıklarını ifade etmiştir.

Anestezi dışındaki branşlardan hekimlerde %20 lipit solüsyonu kullanıldığı duyma oranı %55,4'tür. Hekimlerden %7,7'si %20 lipit solüsyonunun hastanelerinde olduğunu belirtirken %30,8'i olmadığını, %61,5'i bilgilerinin olmadığını ifade etmişlerdir. Bu gruptaki hekimlerin hiçbiri %20 lipit solüsyonu kullanmamıştır.

Tablo 4. Tedaviye Yönelik Bulgular

	Anestezi (n=39)		Diğer (n=65)	
	f	**%**	**f**	**%**
Tedavi				
Metilen mavisi kullanımı	5	12,8	18	27,7
Antihistaminik kullanımı	15	38,5	35	53,8
%20 lipit tedavisi	32	82,1	27	41,5
KPR	29	74,4	47	72,3
Destek tedavisi	31	79,5	41	63,1
Bilgim yok	4	10,3	11	16,9
%20 lipit solüsyonu kullanıldığını duyma				
Evet	33	84,6	36	55,4
Hayır	5	12,8	20	30,8
Hatırlamıyorum	1	2,6	9	13,8
%20 lipit solüsyonu hastanenizde var mı?				
Evet	8	20,5	5	7,7
Hayır	20	51,3	20	30,8
Bilgim yok	11	28,2	40	61,5
%20 lipit solüsyonu kullandınız mı?				
Evet	1	2,6	0	0
Hayır	38	97,4	65	100,0

Aşağıda Tablo 5 ile anestezi hekimleri ve diğer branş hekimlerinin LAST hakkındaki bilgi düzeyleri genel olarak karşılaştırılmıştır. Genel karşılaştırma yapılabilmesi için önlemler, erken bulgular, geç bulgular, tedavi ve %20 lipit solüsyonunu duyma kapsamında verilen yanıtların ortalamaları sunulmuştur.

Tablo 5'te görüldüğü üzere her grupta anestezi hekimlerinin bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Toksisite önlemleri kapsamında anestezi hekimlerinin genel olarak bilgi durumları %51,6 oranındadır. Diğer branş hekimlerinde ise bu oran %32,6'dır. Erken bulgular kapsamında anestezi hekimlerinin bilgi düzeyleri %50,9; diğer branş hekimlerinin bilgi düzeyleri %46,3 oranındadır. Geç bulgularda ise anestezi hekimlerinde bu oran %42,7 iken diğer branş hekimlerinde %40'tır. Tedavi kapsamında anestezi hekimlerinin bilgi düzeyi oranı %57,4 iken diğer branş hekimlerinde bu oran %51,6'dır. En büyük fark %20

lipit solüsyonunu duyma grubunda ortaya çıkmıştır. Anestezi hekimlerinin duyma oranı %84,6 iken diğer branş hekimlerinde bu oran %55,4'tür. Yapılan analizlere göre anestezi hekimlerinin toksisite önlemleri ve %20 lipit solüsyonunu duyma konularındaki bilgi düzeyleri diğer branş hekimlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksektir (p<,05)

Tablo 5. Anestezi Hekimleri ve Diğer Branş Hekimlerinin Bilgi Düzeyleri Oranlarının Genel Olarak Karşılaştırılması

	Anestezi (n=39)	**Diğer (n=65)**	**p**
Önlemler	%51,6	%32,6	,044
Erken Bulgular	%50,9	%46,3	,380
Geç Bulgular	%42,7	%40	,438
Tedavi	%57,4	%51,6	,420
%20 Lipit Solüsyonunu Duyma	%84,6	%55,4	,002

TARTIŞMA

LAST oldukça nadir görülen bir toksisite olmakla beraber önlenmesi için hekimlerin önemli ölçüde bilgi sahibi olması gereken bir konudur. Çalışmamızda, anestezi ve diğer branşlardan hekimlerin LAST hakkındaki bilgi düzeylerini ele almayı amaçladık. Araştırmamıza katılan anestezi hekimlerinin %46,2'si erkek, %53,8'i kadındır. Anestezi dışındaki branşlarda görevli hekimlerin %69,2'si erkeklerden, %30,8'i kadınlardan oluşmaktadır. Buran'ın (87) araştırmasında katılımcıların %73,1'i erkek, %26,9'u kadın olarak tespit edilmiştir. Sert'in (88) çalışmasında ise erkek hekimlerin oranı %49,8 bulunurken kadın hekimlerin oranı %50,2 tespit edilmiştir.

Anestezi hekimlerinin %94,9'u 25-35 yaş, %2,6'sı 35-45 yaş, %2,6'sı 45-55 yaş aralığındadır. Anestezi branşı dışındaki branşlardan hekimlerin %83,1'i 25-35 yaş aralığındayken, %15,4'ü 35-45 yaş aralığındadır. Hekimlerden 55 yaş ve üstü katılımcıların oranı %1,5'tir. Lokal anestezi toksisitesi ile ilgili yapılan bir araştırmada katılımcı hekimlerin %65,6'sı 25-34 yaş aralığında tespit edilmiştir (87). Bir diğer araştırmada ise katılımcı hekimlerin yaş ortalaması 29,99 olarak saptanmıştır (88).

Anestezi hekimlerinin %17,9'u bir yıldan az, %53,8'i 1-3 yıl, %28,2'si 3-5 yıl çalışma süresine sahiptir. Anestezi dışında çalışan hekimlerin %23,1'i bir yıldan az, %47,7'si 1-3 yıl, %26,2'si 3-5 yıl, %3,1'i 5 yıl üzeri çalışma süresine sahiptir. Benzer bir araştırmada hekimlerin %39,4'ünün 5 yıl üzerinde çalışma süresine sahip olduğu, %31,9'unun 2-5 yıl süredir çalıştığı, %20'sinin ise 6 ay-2 yıl süredir çalıştığı belirlenmiştir (87). Kılınç'ın (89) çalışmasında ise hekimlerin çalışma süreleri %82 oranında 2-5 yıl, %16 oranında 1-2 yıl, %2 oranında 0-6 ay olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya katılan anestezi hekimlerinin %79,5'i LA eğitimi almışken anestezi dışındaki branşlardan hekimlerde bu oran %53,8'dir. Turhan ve ark.(90) çalışmasında hekimlerin LA eğitimi alma durumları sorgulanmıştır. Araştırma sonuçlarına göre hekimlerin yalnızca %29,7'si LA eğitimi almıştır. Bu çalışmada da bizim araştırmamıza benzer şekilde anestezi branşından hekimlerde oranın daha yüksek olduğu saptanmıştır. Başaranoğlu ve ark. (91) araştırmalarında LA eğitimi alma oranını %34,3 olarak bulmuşlardır. Sert'in (88) araştırmasında katılımcıların %57,6'sının LA eğitimi aldığı görülmektedir. Buran'ın (87) çalışmasında bizim araştırmamıza benzer şekilde LA eğitimi aldığını belirten hekimlerin oranı %55,6'dır. Bu çalışmada da anestezi hekimlerinin diğer hekimlere kıyasla daha yüksek düzeyde eğitim alma oranlarına sahip oldukları görülmüştür.

Anestezi hekimlerinin en sık kullandıkları LA ajanları lidokain (%97,4), bupivakain (%87,2) şeklindedir. Anestezi branşı dışındaki branşlardan hekimlerin en sık kullandıkları LA ajanları lidokain (%89,2), bupivakain (%43,1), prilokain ve proparakaindir (%3,1). Bir araştırmada bizim bulgularımıza benzer şekilde en sık kullanılan LA ajanı lidokain olarak saptanmıştır (91). Araştırma görevlileriyle yürütülen bir çalışmada da en sık kullanılan ajanlar sırasıyla lidokain, prilokain ve bupivakain olarak belirlenmiştir (92). Anestezi teknikerlerine en sık kullanılan LA ajanlarının sorulduğu bir araştırmada ajanlar sırasıyla bupivakain, lidokain ve prilokain olarak belirlenmiştir (88). Anestezi hekimleri ile gerçekleştirilen bir araştırmada ise en sık kullanılan LA ajanları sırasıyla lidokain, bupivakain ve prilokain olarak tespit edilmiştir (89). Araştırma sonuçlarımız literatürle paralellik göstermektedir.

Anestezi hekimlerinin LA kullanım sıklıkları haftada 2'den fazladır (%53,8). Bunu her gün kullanım (%28,2), haftada 1 kullanım (%17,9), ayda 1 kullanım (%2,6) izlemektedir. Anestezi dışındaki branşlardan hekimlerin LA kullanım sıklıkları haftada 2'den fazla (%46,2), haftada 1 (%38,5), her gün (%12,3), ayda 1 (%3,1) şeklindedir. Kılınç'ın (89) araştırmasında hekimlerin LA kullanım sıklıkları %81,4 oranında her gün, %15,6 oranında haftada 3'ten fazla, %3 oranında ayda bir olarak belirlenmiştir. Buran'ın (87) çalışmasında ise LA kullanım sıklığı sırasıyla her gün, haftada 2'den fazla, haftada bir olarak tespit edilmiştir.

Anestezi hekimlerinin en sık LA uygulama şekli spinaldir (%69,2). Bunu subkutan ve İV (%64,1), epidural (%56,4), İM (%23,1), topikal (%12,8) izlemektedir. Anestezi dışındaki branşlardan hekimlerin En sık LA uygulama şekli subkutan (%92,3), topikal (%27,7), İM (%26,2), İV ve intranazal (%4,6), epidural ve spinaldir (%3,1). Bir araştırmada hekimlerin en sık yaptıkları nöroaksiyel teknik tek doz spinal anestezi olarak saptanmıştır (89). Sert'in (88)

yaptığı araştırmada da LA uygulama şekli en sık spinal olarak belirtilmiştir. Farklı branşlardan hekimlerin katıldığı bir araştırmada ise en sık kullanılan LA uygulama yolu subkutan olarak saptanmıştır (87). Araştırma bulgularımız literatürle paralellik göstermektedir.

Anestezi hekimlerin %97,4'ü toksisite önlemlerinden monitorizasyon, %94,9'u uygun dozda kullanma, %66,7'si adrenalin test dozu, %53,8'i aralıklı enjeksiyon, %53,8'i aspirasyon, %43,6'sı USG kullanımı, %2,6'sı hepsi yanıtını vermiştir. Anestezi dışındaki branşlardan hekimlerin toksisite önlemlerine verdikleri yanıtlar %40 monitorizasyon, %90,8 uygun dozda kullanma, %15,4 adrenalin test dozu, %41,5 aralıklı enjeksiyon, %73,8 aspirasyon şeklindedir. Bir araştırmada toksisite önlemlerinden monitorizasyon %29,4, aspirasyon testi uygulaması %10,8, epinefrin ile test dozu uygulaması %15,7, uygun dozda kullanma %65,7, aralıklı enjeksiyon yapma %17,6 oranında tespit edilmiştir (92). Bir başka araştırmada ise önlemlerden en sık belirtilenleri uygun dozda kullanım (%81,9) ve monitorizasyon (%63,1) olmuştur (87). USG kullanımı, toksisitenin azaltılmasına katkı sağlayabilecek bir yöntem olarak son dönemlerde öne çıkmaktadır (93). USG kullanımının periferik sinir bloğunda toksisite gelişmesi riskini önemli ölçüde düşürdüğünü ortaya koyan araştırmalar literatürde mevcuttur (94; 95; 96).

Araştırmamızda en sık kullanılan toksisite önlemi anestezi hekimlerinde monitorizasyon, diğer branş hekimlerinde uygun dozda kullanma olarak belirlenmiştir. Lokal anestezi toksisitesinin önlenmesinde en önemli uygulamaların başında monitorizasyon gelmektedir. Uygulama öncesinde mutlaka monitorizasyon yapılmalıdır. Böylece toksisite kapsamında erken tanı mümkün olabilmektedir (7). Uygun dozda kullanım da oldukça önemlidir. Ajanın yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşması sonucunda toksisite ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle doğru doz kullanımı özellikle komplikasyonları ve toksisite riskini en aza indirme açısından önem taşımaktadır (97).

Anestezi hekimlerinin %10,3'ü LA toksisitesi ile karşılaştıklarını belirtmişlerdir. Anestezi dışındaki branşlardan hekimlerde bu oran %9,2'dir. Urfalıoğlu ve ark. (98) tarafından yapılan araştırmada uzmanlık alanları farklı hekimlerin LAST ile karşılaşma oranları %13,4 olarak tespit edilmiştir. Karasu ve ark. (92) tarafından yapılan çalışmada ise bu oran %6,1'dir. Kılınç'ın (89) çalışmasında anestezi hekimlerinin LAST ile karşılaşma oranları %43,71 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Sert'in (88) yaptığı araştırmada bu oran anestezi teknikerleri için %14,7 olarak saptanmıştır. Başaranoğlu ve ark. (91) tarafından yapılan çalışmada ise hekimlerin toksisite ile karşılaşma oranı %20,7'dir. Araştırmamızda toksisite ile karşılaşma

oranları literatürdeki çalışma bulgularına kıyasla daha düşük saptanmıştır. Bu durum araştırmamızın tek merkezde gerçekleştirilmesi ve hekimlerin LA eğitimi alma oranlarının diğer çalışmalara göre daha yüksek olması ile ilişkili olabilir.

Anestezi hekimlerinin LA toksisitesi erken bulguları hakkında verdikleri yanıtlar incelenmiştir. Alerji yanıtını verenlerin oranı %38,5, hipotansiyon %66,7, anafilaksi %33,3, aritmi %64,1, dilde metalik tat %84,6, tinnitus %61,5, diğer %7,7 olarak belirtilmiştir. Anestezi dışındaki branşlardan hekimlerin LA toksisitesi erken bulguları hakkında yanıtları %56,9 alerji, %64,6 hipotansiyon, %55,4 anafilaksi, %50,8 aritmi, %58,5 dilde metalik tat, %38,5 tinnitus şeklindedir. "Diğer" yanıtını veren hekim olmamıştır. Anestezi hekimlerinde sıralama dilde metalik tat, hipotansiyon, aritmi, tinnitus, alerji, anafilaksi ve diğer bulgulardır. Diğer branşlardan hekimlerde ise bu sıralama hipotansiyon, dilde metalik tat, alerji, anafilaksi, aritmi, tinnitus şeklindedir. Sert'in (88) araştırmasında hekimler sırasıyla alerji, hipotansiyon, huzursuzluk bulgularını ifade etmişlerdir. Bizim araştırmamıza benzer şekilde Kılınç'ın (89) çalışmasında erken dönem bulgularından en sık belirtilen bulgu dilde metalik tat olmuştur. Bir diğer araştırmada benzer şekilde en sık belirtilen bulgular aritmi, anaflaksi şeklindedir (87).

Anestezi hekimleri LA toksisitesi geç bulgularından kardiyak arresti %76,9, hepatotoksisiteyi %66,7, şuur kaybını %53,8, iskemiyi %41, enfeksiyonu %12,8 ve diğer bulguları %5,1 olarak belirtmişlerdir. Anestezi branşı dışındaki hekimlerin LA toksisitesi geç bulgular hakkında yanıtları kardiyak arrest %69,2, hepatotoksisite %66,2, şuur kaybı %50,8, iskemi %40, enfeksiyon %13,8 şeklindedir. Benzer bir araştırmada geç bulgular sırasıyla kardiyak arrest ve şuur kaybı olarak belirtilmiştir (88). Kılınç'ın (89) çalışmasında da benzer şekilde hekimler geç dönem LA toksisitesi bulgularına ilk sırada kardiyak arresti ifade etmişlerdir. Bir araştırmada belirtilen bulgular hepatotoksisite ve kardiyak arrest şeklindedir (87).

Anestezi hekimleri LA toksisitesi tedavisine ilişkin olarak %12,8 metilen mavisi kullanımı, %38,5 antihistaminik kullanımı, %82,1 yüzde 20 lipit tedavisi, %74,4 KPR, %79,5 destek tedavisi derken, %10,3'ü bilgim yok demiştir. Tedaviye yönelik bilgilerde anestezi dışındaki branşlardan hekimlerin %27,7'si metilen mavisi kullanımı, %53,8'i antihistaminik kullanımı, %41,5'i yüzde 20 lipit tedavisi, %72,3'ü KPR, %63,1'i destek tedavisi demiştir. Hekimlerin %16,9'u ise "bilgim yok" seçeneğini işaretlemiştir. Buran'ın (87) yaptığı araştırmada en sık belirtilen yöntemler sırasıyla semptomatik yaklaşım, %20 lipid infizyonu, kardiyopulmoner resüsitasyon, antihistaminik kullanımı, metilen mavisi kullanımı şeklindedir.

Anestezi hekimlerinin %20 lipit solüsyonu kullanıldığını duyma oranı %84,6'dır. Bu oran anestezi dışındaki branşlardan hekimlerde %55,4'tür. Sert'in (88) çalışmasında anestezi teknikerlerinin %20 lipit solüsyonu kullanılacağını bilme oranı %36,8 bulunmuştur. Buran'ın (87) çalışmasında ise hekimlerin %38,1'i hiçbir bilgiye sahip olmadıklarını, %25,6'sı duyduklarını ama hatırlamadıklarını, %17,5'i bildiğini ama dozu hatırlamadığını, %18,1'i tedaviyi tamamen bildiklerini belirtmişlerdir. İngiltere'de anestezi hekimleriyle gerçekleştirilen bir araştırmada hekimlerin %55'i LA toksisitesine bağlı kardiyovasküler kollaps ile ilgili bir yönergelerinin olduğunu, bu yönergelerin ise sadece %40'ının lipit tedavisinden bahsettiğini belirtmişlerdir (99). Başaranoğlu ve ark. (91) tarafından yapılan araştırmada da hekimlerin %65,7'sinin lipit solüsyonunu hiç duymadıkları saptanmıştır. Ancak bu oran anestezi hekimleri arasında %70,4 bulunmuştur. Lipit solüsyonu ile tedavide kardiyak arrest gelişen ve gelişmeyen LA toksisitesi olgularında, bulgularda ciddi düzelme olduğu ortaya konulmuştur (92; 98). Foxall ve ark. (78) çalışmasında da LA toksisitesi gelişen bir hastada arrest gelişmeden önce lipit infüzyonu tedavisiyle kalp ritminin sinüse döndürülebildiği belirlenmiştir. Bu durum lipit solüsyonu hakkında bilgi düzeyinin artırılması gerektiğini ön plana çıkarmaktadır.

Anestezi hekimlerinin %20,5'i hastanede %20 lipit solüsyonu bulunduğunu ifade ederken %51,3'ü bulunmadığını, %28,2'si ise bu konuda bilgilerinin olmadığını belirtmiştir. Anestezi dışındaki branşlarda görevli hekimlerin %7,7'si %20 lipit solüsyonunun hastanelerinde olduğunu belirtirken %30,8'i olmadığını, %61,5'i bilgilerinin olmadığını ifade etmişlerdir. Bir araştırmada hekimlerin %31,9'u hastanelerinde %20 lipit solüsyonu bulunduğunu belirtmiştir. Buna karşın bulunma durumunu bilmediklerini belirtenler %63,7 oranında olup, bu oran oldukça yüksektir (87). Danimarka'da gerçekleştirilen bir çalışmada, hekimlerin %65'inin lipit solüsyonu tedavisini bildiği ortaya konulmuştur (100). Almanya'da gerçekleştirilen bir çalışmada ise hastanelerin %66'sında %20 lipit solüsyonu varlığı belirtilmektedir (101). Araştırmamızda anestezi hekimlerinin %2,6'sı %20 lipit solüsyonu kullandıklarını ifade etmiştir. Anestezi dışındaki branşlardaki hekimlerden hiçbiri, %20 lipit solüsyonunu kullanmamıştır. Kılınç'ın (89) çalışmasında hekimlerin %41,9'unun LA toksisitesi gelişen hastalarda lipit solüsyonu kullandıkları ortaya konulmuştur. Bizim araştırmamızda oranın oldukça düşük olması LA toksisitesi ile karşılaşma oranının da çok düşük olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Araştırmamızda, anestezi hekimlerinin LAST hakkındaki bilgi düzeyleri genel olarak diğer branş hekimlerinden yüksek tespit edilmiştir. Bu durum oldukça beklenen bir sonuç olmakla beraber, diğer çalışmalarda da karşımıza çıkmaktadır. Buran'ın (87) araştırmasında,

genel bilgi düzeyi en yüksek grup anestezi hekimleri olarak saptanmıştır. Başaranoğlu ve ark. (91) tarafından yapılan çalışmada da anestezi hekimlerinin LAST hakkındaki bilgi düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Karasu ve ark. (92) tarafından yapılan çalışmada da anestezi hekimlerinde bilgi düzeyi daha fazladır. Araştırma bulgularımız literatürle uyumludur. Bu sonuç anestezistlerin lokal anestezikleri daha fazla kullanmalarıyla ve diğer branşların toksisite belirtilerini çok iyi tanımamalarıyla ilişkilendirilebilir. Bunun yanında anestezistlerin eğitim süreçlerinde lokal anestezikler hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaları da önemli bir faktördür. Anestezi hekimleri beklendiği üzere diğer branşlara kıyasla daha fazla uygulama sıklığına sahiptirler. Bunun yanında sürekli mesleki gelişim de anestezistlerde lokal anesteziklere yönelik bilgi düzeyi kapsamında önem taşımaktadır. Ayrıca lokal anestezi toksisitesi anestezistlerin yönetmesi gereken risklerden biridir ve bu durum da anestezistlerin bilgi düzeylerinin daha yüksek olmasını sağlamıştır.

SONUÇLAR

Lokal anestezik sistemik toksisitesi (LAST), ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen önemli bir komplikasyondur. Lokal anestezi toksisitesi riskinin farkında olmanın ve gerektiğinde etkili bir şekilde müdahale edebilmenin, hasta güvenliğini artırmada kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada amacımız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde görev yapmakta olan anestezi ve diğer cerrahi branş hekimlerinin lokal anestezi toksisitesi ve tedavisi konusundaki bilgi düzeylerini araştırmaktır. Elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

Anestezi hekimlerinin;

- %46,2'si erkek, %53,8'i kadındır.
- %94,9'u 25-35 yaş, %2,6'sı 35-45 yaş, %2,6'sı 45-55 yaş aralığındadır.
- %17,9'u bir yıldan az, %53,8'i 1-3 yıl, %28,2'si 3-5 yıl çalışma süresine sahiptir.
- %79,5'i LA eğitimi almıştır.
- En sık kullandıkları LA ajanları lidokain (%97,4), bupivakain (%87,2) şeklindedir.
- LA kullanım sıklıkları haftada 2'den fazladır (%53,8). Bunu her gün kullanım (%28,2), haftada 1 kullanım (%17,9), ayda 1 kullanım (%2,6) izlemektedir.
- En sık LA uygulama şekli spinaldir (%69,2). Bunu subkutan ve İV (%64,1), epidural (%56,4), İM (%23,1), topikal (%12,8) izlemektedir.
- Hekimlerin %97,4'ü toksisite önlemlerinden monitorizasyon, %94,9'u uygun dozda kullanma, %66,7'si adrenalin test dozu, %53,8'i aralıklı enjeksiyon, %53,8'i aspirasyon, %43,6'sı USG kullanımı, %2,6'sı hepsi yanıtını vermiştir.
- %10,3'ü LA toksisitesi ile karşılaştıklarını belirtmişlerdir.
- LA toksisitesi erken bulguları hakkında verdikleri yanıtlar incelenmiştir. Alerji yanıtını verenlerin oranı %38,5, hipotansiyon %66,7, anafilaksi %33,3, aritmi %64,1, dilde metalik tat %84,6, tinnitus %61,5, diğer %7,7 olarak belirtilmiştir.
- LA toksisitesi geç bulgularından kardiyak arrest %76,9, hepatotoksisite %66,7, şuur kaybı %53,8, iskemi %41, enfeksiyon %12,8 ve diğer bulgular %5,1 olarak belirtmişlerdir.

- LA toksisitesi tedavisine ilişkin olarak %12,8 metilen mavisi kullanımı, %38,5 antihistaminik kullanımı, %82,1 yüzde 20 lipit tedavisi, %74,4 KPR, %79,5 destek tedavisi derken, %10,3'ü bilgim yok demiştir.
- %20 lipit solüsyonu kullanıldığını duyma oranı %84,6'dır.
- Hekimlerin %20,5'i hastanede %20 lipit solüsyonu bulunduğunu ifade ederken %51,3'ü bulunmadığını, %28,2'si ise bu konuda bilgilerinin olmadığını belirtmiştir.
- %2,6'sı %20 lipit solüsyonu kullandıklarını ifade etmiştir.

Anestezi dışındaki branşlarda görevli hekimlerin;

- %69,2'si erkeklerden, %30,8'i kadınlardan oluşmaktadır.
- %83,1'i 25-35 yaş aralığındayken, %15,4'ü 35-45 yaş aralığındadır. Hekimlerden 55 yaş ve üstü katılımcıların oranı %1,5'tir.
- %23,1'i bir yıldan az, %47,7'si 1-3 yıl, %26,2'si 3-5 yıl, %3,1'i 5 yıl üzeri çalışma süresine sahiptir.
- %53,8'i LA eğitimi aldığını belirtmektedir.
- En sık kullandıkları LA ajanları lidokain (%89,2), bupivakain (%43,1), prilokain ve proparakaindir (%3,1).
- LA kullanım sıklıkları haftada 2'den fazla (%46,2), haftada 1 (%38,5), her gün (%12,3), ayda 1 (%3,1) şeklindedir.
- En sık LA uygulama şekli subkutan (%92,3), topikal (%27,7), İM (%26,2), İV ve intranazal (%4,6), epidural ve spinaldir (%3,1).
- Toksisite önlemlerine verdikleri yanıtlar %40 monitorizasyon, %90,8 uygun dozda kullanma, %15,4 adrenalin test dozu, %41,5 aralıklı enjeksiyon, %73,8 aspirasyon şeklindedir.
- LA toksisitesi ile karşılaştıklarını belirtenlerin oranı %9,2'dir.
- LA toksisitesi erken bulguları hakkında yanıtlar %56,9 alerji, %64,6 hipotansiyon, %55,4 anafilaksi, %50,8 aritmi, %58,5 dilde metalik tat, %38,5 tinnitus şeklindedir. "Diğer" yanıtını veren hekim olmamıştır.
- LA toksisitesi geç bulgular hakkında yanıtlar kardiyak arrest %69,2, hepatotoksisite %66,2, şuur kaybı %50,8, iskemi %40, enfeksiyon %13,8 şeklindedir.

- Tedaviye yönelik bilgilerde hekimlerin %27,7'si metilen mavisi kullanımı, %53,8'i antihistaminik kullanımı, %41,5'i yüzde 20 lipit tedavisi, %72,3'ü KPR, %63,1'i destek tedavisi demiştir. Hekimlerin %16,9'u ise "bilgim yok" seçeneğini işaretlemiştir.
- %20 lipit solüsyonu kullanıldığı duyma oranı %55,4'tür.
- %7,7'si %20 lipit solüsyonunun hastanelerinde olduğunu belirtirken %30,8'i olmadığını, %61,5'i bilgilerinin olmadığını ifade etmişlerdir.
- Hekimlerden hiçbiri, %20 lipit solüsyonunu kullanmamıştır.

ÖZET

Bu araştırmada, lokal anestezi toksisitesi ve tedavisi hakkında hekimlerin bilgi düzeyleri anestezi ve diğer cerrahi branş hekimleri kapsamında değerlendirilmiştir. Bu amaç kapsamında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde görevli anestezi ve diğer branş hekimlerinden veri toplanmıştır. Hekimler iki gruba ayrılmış, 16 soruluk bir anket uygulanmıştır. Elde edilen veriler analiz edilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre anestezi branşındaki hekimlerin lokal anestezi toksisitesi hakkındaki genel bilgi düzeyleri, diğer cerrahi branş hekimlerinin bilgi düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca anestezi hekimlerinin lokal anestezik toksisitesi erken bulguları, geç bulguları, tedavi yöntemleri, %20 lipit solüsyonu hakkındaki bilgi düzeyleri de diğer cerrahi branş hekimlerine kıyasla daha yüksektir. Anestezi hekimlerinin, diğer hekimlere kıyasla lokal anestezik eğitimi alma oranları da daha fazla bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anestezi hekimleri**,** Lokal anestezi**,** Lokal anestezik toksisitesi

ANESTHESIA AND OTHER SURGICAL SPECIALISTS' LEVELS OF KNOWLEDGE ABOUT LOCAL ANESTHETIC TOXICITY AND TREATMENT

SUMMARY

In this study, the levels of knowledge of physicians regarding local anesthetic toxicity and treatment were evaluated within the scope of anesthesia and other surgical specialties. For this purpose, data were collected from anesthesia and other specialty physicians working at the Trakya University Faculty of Medicine. The physicians were divided into two groups, and a 16-question survey was administered. The obtained data were analyzed. According to the research results, the general knowledge levels of physicians in the field of anesthesia about local anesthetic toxicity were found to be significantly higher than those of physicians in other surgical specialties. Additionally, the knowledge levels of anesthesia physicians about early symptoms, late symptoms, treatment methods, and 20% lipid solution related to local anesthetic toxicity were also higher compared to physicians in other surgical specialties. The rates of anesthesia physicians receiving local anesthetic education were found to be higher than those of other physicians.

Keywords: Anesthesia physicians, Local anesthesia, Local anesthetic toxicity

KAYNAKLAR

1. Jung RM, Rybak M, Milner P, Lewkowicz N. Local anaesthetics and advances in their administration-an overview. J Pre Clin Res 2017; 11(1): 94-101.

2. Christie LE, Picard J, Weinberg GL. Local anaesthetic systemic toxicity. BJA Educ 2015; 15(3): 136-142.

3. Morau D, Ahern S. Management of local anaesthetic toxicity. Int Anesthesiol Clin 2010; 48(4): 117-140.

4. Mulroy MF, Hejtmanek MR. Prevention of local anesthetic systemic toxicity. Region Anesth Pain Med 2010; 2(35): 177-180.

5. Muller SH, Diaz JH, Kaye AD. Intralipid emulsion rescue therapy: emerging therapeutic indications in medical practice. J La State Med Soc: Official Organ Louisiana State Med Soc 2016; 168(3): 101-103.

6. Vasques F, Behr AU, Weinberg GA. Review of local anesthetic systemic toxicity cases since publication of the american society of regional anesthesia recommendations: to whom it may concern. Region Anesth Pain Med 2015; 40(6): 698-705.

7. Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). Region Anesth Pain Med 2010; 35(2): 188-193.

8. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. Region Anesth Pain Med 2010; 35(2): 152-161.

9. El-Boghdadly K. Local anaesthetic systemic toxicity: continuing professional development. Can J Anaesth 2016; 63(3): 330-349.

10. Kelly B, Conrad E. Toxicity of local anaesthetic agents. Curr Anaesth Crit Care 2013; 3(1): 25-30.

11. Rynd F. Neuralgia–introduction of fluid to the nerve. Dublin Med Press. 1845;13(167):19.

12. Simpson JY. Local Anaesthesia: Notes on Its Artificial Production by Chloroform, &c., in the Lower Animals, and in Man. Prov Med Surg J. 1848;12(14):365-371.

13. Richardson B. On local anaesthesia and electricity. Med. Times and Gazette. 1858;17:262.

14. Arthur GR, Strichartz GR. Local anesthetics. Springer-Verlag. 1987.

15. Leonard M. Carl Koller: mankind's greatest benefactor? The story of local anesthesia. J Dent Res. 1998;77(4):535-538.

16. Schleich CL. Zur Infiltrationsanästhesie. Therapeutish Monathefte. 1894;8.

17. Bier A. A new method for local anaesthesia in the extremities. Ann Surg. 1908;47(780):2.

18. Bier A. Versuche über cocainisirung des rückenmarkes. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 1899;51(3-4):361-369.

19. af Ekenstam B, Egnér B, Pettersson G. Local anesthetics I. N-alkyl pyrrolidine and N-alkyl piperidine carboxylic acid amides. Acta Chem Scand. 1957;7:1183–1190.

20. Whiteside JB. Reversal of local anaesthetic induced CNS toxicity with lipid emulsion. Anaesthesia. 2008;63:203–204.

21. Hille B. Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. J Gen Physiol. 1977;69:497–515.

22. Catterall WA. Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. J Physiol. 2012;590:2577–2589.

23. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. Anesthesiology. 1985;62:396–405.

24. Mazoit J-X, Dalens BJ. Pharmacokinetics of local anaesthetics in infants and children. Clin Pharmacokinet. 2004;43:17–32.

25. Tucker GT, Boyes RN, Bridenbaugh PO, Moore DC. Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma: I. Relationships between binding, physicochemical properties, and anesthetic activity. Anesthesiology. 1970;33:287–303.

26. Tucker GT, Mather LE. Pharmacology of local anaesthetic agents. Pharmacokinetics of local anaesthetic agents. Br J Anaesth. 1975;47 (Suppl.):213–224.

27. Boyes RN. A review of the metabolism of amide local anaesthetic agents. Br J Anaesth. 1975;47 (Suppl.):225–230.

28. Keenaghan JB, Boyes RN. The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea pigs, dogs and man. J Pharmacol Exp Ther. 1972;180:454–463.

29. Imaoka S, Enomoto K, Oda Y, Asada A, Fujimori M, Shimada T, Fujita S, Guengerich FP, Funae Y. Lidocaine metabolism by human cytochrome P450s purified from hepatic microsomes: comparison of those with rat hepatic cytochrome P-450s. J Pharmacol Exp Ther. 1990;255:1385–1391.

30. Oda Y, Furuichi K, Tanaka K, Hiroi T, Imaoka S, Asada A, Fujimori M, Funae Y. Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450. Anesthesiology. 1995;82:214–220.

31. Friedman GA, Rowlingson JC, DiFazio CA, Donegan MF. Evaluation of the analgesic effect and urinary excretion of systemic bupivacaine in man. Anesth Analg. 1982;61:23–27.

32. Tucker GT. Pharmacokinetics of local anaesthetics. Br J Anaesth. 1986;58:717–731.

33. O'Brien JE, Abbey V, Hinsvark O, Perel J, Finster M. Metabolism and measurement of chloroprocaine, an ester-type local anesthetic. J Pharm Sci. 1979;68:75–78.

34. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. Reg Anesth Pain Med. 2004;29:564–575.

35. Young B, Woodford P, O'Dowd G. Wheater's Functional Histology E-Book: A Text and Colour Atlas: Elsevier Health Sciences; 2013.

36. Hodgkin AL, Katz B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. The Journal of physiology. 1949;108(1):37-77.

37. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. Neuron. 2000;26(1):13-25.

38. Morgan GE, Mikhail MS. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology: McGraw-Hill Education; 2018.

39. Rosenberg P, Heinonen E. Differential sensitivity of A and C nerve fibres to long-acting amide local anaesthetics. British journal of anaesthesia. 1983;55(2):163-7.

40. Strichartz GR, Sanchez V, Arthur R, Chafetz R, Martin D. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measuring octanol: buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. Anesth Analg. 1990, 71:158-70.

41. Keçik Y. Temel Anestezi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2012: 121-30.

42. Altın H. Kardiyak otonom nöropatili diyabetik sıçanlarda bupivakain ile indüklenen asistoli tedavisi için lipid infüzyonunun resüsitasyona etkisi. Uzmanlık Tezi. Denizli, 2014.

43. Kocamanoğlu Sİ, Sarıhasan B. Lokal anestezikler: yeni bir lokal anestezik; levobupivakain. O.M.Ü. Tıp Dergisi. 2007, 24(1):27-36.

44. Terlemez A. İrrevesibl pulpitisli mandibuler molar dişlerde anestezi başarısı üzerine preoperatif analjezik ilaçların etkisi. Doktora Tezi, Konya, 2013.

45. Blondeau F, Daniel NG. Exraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. J Can Dent Assoc. 2007, 73:325.

46. Hadzic A. New York Anestezi Okulu. Hadzic Periferik Sinir Blokları ve Ultrason Eşliğinde Rejyonel Anestezi için Anatomi, ikinci baskı, Güneş Tıp Kitapevi. 2013, 6:82-83.

47. Liu SS. Local anesthetics and analgesia. In Ashburn MA, Rice LJ (eds): The Management of Pain, pp 141-170. New York, Churchill Livingstone Inc. 1977.

48. Ciechanowicz S, Patil V. Lipid Emulsion for Local Anesthetic Systemic Toxicity. Anesthesiology Research and Practice. 2012: 11.

49. Neal JM, Bernards CM, Hadzic A, Hebl JR, Hogan QH, Horlocker TT, et al. ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications in Regional Anesthesia and Pain Medicine. Regional anesthesia and pain medicine. 2008;33(5):404-15.

50. Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. Reg Anesth Pain Med, 2004;29(4): 333-340.

51. Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2003;17(1):111-136.

52. Hutter CD. The Woolley and Roe case. A reassessment. Anaesthesia. 1990;45(10):859-864.

53. Zink W, Graf BM. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21(5):645-650.

54. Tetzlaff JE. Clinical pharmacology of local anesthetics. Butterworth-Heinemann; 2000.

55. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain (Vol. 494). Lippincott Williams & Wilkins; 1998.

56. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. Reg Anesth Pain Med. 2010;35(2):181-187.

57. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. Reg Anesth Pain Med. 2002;27(6):556-561.

58. Schwartz DR, Kaufman B. Local Anesthetics In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10th edn New York: McGraw-Hill Education, 2015.

59. Verlinde M, Hollmann MW, Stevens MF, Hermanns H, Werdehausen R, Lirk P. Local anesthetic-induced neurotoxicity. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17: 339.

60. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd annual report. Clin. Toxicol. (Phila.) 2015; 53: 962–1147.

61. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. Reg Anesth Pain Med 2012; 37: 16-18.

62. Rao RB, Ely SF, Hoffman RS. Deaths related to liposuction. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1471–5.

63. Kapitanyan R, Su M. Local anesthetic toxicity. In. Medscape, Tarabar A (ed). Http://emedicine.medscape.com/article/1844551-treatment#showall.

64. Garfield J, Gugino L. Central effects of local anesthetic agents. Local anesthetics: Springer; 1987. p. 253-84.

65. Buckenmaier CC, Bleckner LL. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia. Drugs. 2005;65(6):745-59.

66. Drasner K. Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2010;35(2):162-6--6.

67. Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie. 2010;57(4):368-80.

68. Watanabe Y, Dohi S, Iida H, Ishiyama T. The effects of bupivacaine and ropivacaine on baroreflex sensitivity with or without respiratory acidosis and alkalosis in rats. Anesth Analg. 1997;84(2):398–404.

69. Adamzik M, Groeben H, Farahani R, Lehmann N, Peters J. Intravenous lidocaine after tracheal intubation mitigates bronchoconstriction in patients with asthma. Anesthesia & Analgesia. 2007;104(1):168-72.

70. Ring J, Franz R, Brockow K. Anaphylactic reactions to local anesthetics. Anaphylaxis. 2010;95:190- 200.

71. Borgeat A, Aguirre J. Update on local anesthetics. Current Opinion in Anesthesiology. 2010;23(4):466-71.

72. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. Anesthesia & Analgesia. 2009;108(3):837-45.

73. Asher Y. Hadzic's Peripheral Nerve Blocks and Anatomy for Ultrasound-guided Regional Anesthesia, Second Edition. Anesthesiology. 2013;119(2):493.

74. Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. Regional anesthesia and pain medicine. 2018;43(2):150-3.

75. Corman SL, Skledar SJ. Drug Information Rounds: Use of Lipid Emulsion to Reverse Local Anesthetic–Induced Toxicity. Annals of Pharmacotherapy. 2007;41(11):1873-7.

76. Weinberg MDGuy L, VadeBoncouer MDT, Ramaraju MDGopal A, Garcia-Amaro MDMarcelo F, Cwik PMichael J. Pretreatment or Resuscitation with a Lipid Infusion Shifts the Dose-Response to Bupivacaine-induced Asystole in Rats Anesthesiology. 1998;88(4):1071-5.

77. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. Regional anesthesia and pain medicine. 2003;28(3):198-202.

78. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman J, Bedforth N. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid®. Anaesthesia. 2007;62(5):516- 8.

79. Süzer MA, Özhan MÖ, Eşkin MB, Atik B, Çaparlar C. Lipit infüzyonu kullanılarak başarıyla tedavi edilen bir lokal anestezik toksisitesi. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2011;39:159-63.

80. AS Guideline. Management of Severe Local Anesthetic Toxicity. London: The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland. 2010.

81. Gabrielli A, O'Connor MF, Maccioli GA. Anesthesia advanced circulatory life support. Committee on Critical Care Medicine. 2008.

82. 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.

83. Zausig YA, Graf BM, Zink W. Is it "lipid sink," hemodilution, or both? Critical care medicine. 2009;37(10):2863.

84. Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. Regional anesthesia and pain medicine. 2002;27(6):568-75.

85. Brull SJ. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. LWW; 2008.

86. Morau D, Ahern S. Management of local anesthetic toxicity. International anesthesiology clinics. 2010;48(4):117-40.

87. Buran S. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Çalışan Cerrahi Bölüm Doktorlarının Lokal Anestezikler ve Toksisitesi Hakkındaki Bilgileri. Uzmanlık Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2018.

88. Sert S. Anestezi Teknikerlerinin Lokal Anestezik Toksisitesi ve Tedavisi Hakkındaki Bilgi Düzeyleri: Anket Çalışması. Uzmanlık Tezi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, 2021.

89. Kılınç S. Türkiye'de Anesteziyoloji ve Reanimasyon Hekimlerinin Lokal Anestezik Toksisitesi İle İlgili Farkındalık ve Hazırlık Düzeyleri. Uzmanlık Tezi. Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2019.

90. Turhan SC, Ozcelik M, Koza EA, Adaklı B, Okten F. Aksiller brakial pleksus blokajı sonrası gelişen levobupivakain toksisitesi. Turkiye Klinikleri J Anest Reanim 2014; 12: 110-3.

91. Başaranoğlu G, Teker MG, Saidoğlu M, Muhammedoğlu L, Haluk NÖ. Lokal anestezik kullanan hekimlerin toksisite ve intralipid tedavisi hakkında bilgileri.Turk J Anaesthesiol Reanim 2010;38:262-7.

92. Karasu D, Yılmaz C, Özgünay ŞE, Dayıoğlu M, Baytar Ç, Korfalı G. Lokal Anestezikler ve Toksisitesi Hakkında Araştırma Görevlilerinin Bilgi Düzeyleri. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2016;44:201-5.

93. Felice KL, Schumann HM. Intravenous lipid emulsion for local anesthetic toxicity: a review of the literature. Journal of Medical Toxicology. 2008;4(3):184-91.

94. Orebaugh SL, Kentor ML, Williams BA. Adverse outcomes associated with nerve stimulator-guided and ultrasound-guided peripheral nerve blocks by supervised trainees: update of a single-site database. Regional anesthesia and pain medicine. 2012;37(6):577.

95. Sites BD, Taenzer AH, Herrick MD, Gilloon C, Antonakakis J, Richins J, et al. Incidence of local anesthetic systemic toxicity and postoperative neurologic symptoms associated with 12,668 ultrasound-guided nerve blocks: an analysis from a prospective clinical registry. Regional Anesthesia & Pain Medicine, 2012;37(5):478-82.

96. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. Anesthesiology. 1997;87(3):479-86.

97. Doğan AB, Öksüz G, Güler AG, Karakaya AE. Çoğunluğun farkında olmadığı tehlike: Lokal anestezi komplikasyonları, Çoc. Cer. Derg., 2018;32(3):103-7.

98. Urfalıoğlu A, Urfalıoğlu S, Öksüz G. The knowledge of eye physicians on local anesthetic toxicity and intralipid treatment: Questionnaire study. TJO. 2017;47(6):320-5.

99. Williamson RM, Haines J. Availability of lipid emulsions in obstetric anaesthesia in the UK: a national questionnaire survey. Anaesthesia 2008;63(4):385-8.

100. Jensen-Gadegaard P, Skjonnemand M, Damgaard-Jensen J, Gottschau B. Limited knowledge of lipid rescue therapy in local anaesthetic systemic toxicity. Danish medical bulletin. 2011;58(1):A4226.

101. Rosenthal G, Wetsch W, Neumann T, Padosch S, Böttiger B, Marcus H. Local anesthetic toxicity: Who is ready for lipid resuscitation? Der Anaesthesist. 2016;65(4):267-73.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU/ Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU/ ONAYIBAŞVURU/ BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2023/302	
	PROTOKOL ADI	Anestezi ve Diğer Cerrahi Branş Hekimlerinin Lokal Anestezi Tekniktesi ve Tedavisi Hakkındaki Bilgi Düzeyleri	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Alkın ÇOLAK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez: Ulusal	Çok Merkez: Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:12/32** **Tarih:28.05.2023** Fakültemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Alkın ÇOLAK'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Ezgimur ERCAN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin görüşülüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekanı	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilgki
**Toplantıda Bulunma

Ek 2

Anket soruları

1) Cinsiyetiniz?

- ☐ Erkek
- ☐ Kadın

2) Kaç yaşındasınız?

- ☐ 25-35
- ☐ 35-45
- ☐ 45-55
- ☐ 55 üstü

3) Çalışma sürenizi lütfen işaretleyiniz.

- ☐ 1 yıldan az
- ☐ 1-3 yıl
- ☐ 3-5 yıl
- ☐ 5 yıldan fazla

4)Hangi cerrahi branşta görev yapıyorsunuz

☐ Anestezi	☐ Genel cerrahi	☐ Kalp ve damar cerrahisi
☐ Üroloji	☐ Kulak burun boğaz	☐ Göğüs cerrahisi
☐ Ortopedi	☐ Göz hastalıkları	☐ Kadın doğum
☐ Çocuk cerrahisi	☐ Beyin cerrahisi	☐ Plastik cerrahi

5) Çalıştığınız süre içerisinde veya öncesinde lokal anestezikler hakkında eğitim aldınız mı?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☐ Hatırlamıyorum

6) En sık hangi lokal anestezik ajanları tercih ediyorsunuz?
(Birden fazla madde işaretlenebilir.)

- ☐ Bupivakain
- ☐ Lidokain,
- ☐ Prilokain
- ☐ Diğer ..... (Lütfen etken madde ismini yazınız)

7)Lokal anestezik kullanım sıklığınız nedir?

- ☐ Her gün
- ☐ Haftada ikiden fazla
- ☐ Haftada bir
- ☐ Ayda bir
- ☐ Yılda 3

8)En sık tercih ettiğiniz lokal anestezik uygulama şekli nedir? (birden çok cevaplı soru)

- ☐ Subkutan
- ☐ intramüsküler
- ☐ Topikal
- ☐ İntravenöz
- ☐ İntranazal
- ☐ Epidural
- ☐ Spinal
- ☐ Diğer

9)Lokal anestezik toksisitesini önlemek için hangi önlemleri alıyorsunuz? (birden çok cevaplı soru)

- ☐ Monitorizasyon
- ☐ Uygun dozlarda kullanma
- ☐ Adrenalin ile test dozu
- ☐ Aralıklı enjeksiyon
- ☐ Aspirasyon
- ☐ Ultrasonografi kullanımı
- ☐ Bilgim yok

10)Çalıştığınız süre içerisinde hiç lokal anestezik toksisitesi ile karşılaştınız mı?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☐ Hatırlamıyorum

11) Lokal anestezik toksisitenin erken dönem bulguları nelerdir? (birden çok cevaplı soru)

- ☐ Allerji
- ☐ Hipotansiyon
- ☐ Anaflaksi
- ☐ Aritmi
- ☐ Dilde metalik tat
- ☐ Tinnitus
- ☐ Diğer

12) Lokal anestezik toksisitenin geç dönem bulguları nelerdir? (birden çok cevaplı soru)

- ☐ Kardiyak arrest
- ☐ Hepatotoksisite
- ☐ Şuur kaybı
- ☐ İskemi
- ☐ Enfeksiyon
- ☐ Diğer

13) Çalıştığınız kurumda lokal anestezi toksisitesi geliştiğinde tedavide neler yapılabilir lütfen işaretleyiniz. (Birden fazla madde işaretlenebilir.)

- ☐ Metilen mavisi kullanımı
- ☐ Antihistaminik kullanımı
- ☐ % 20 lipid tedavisi
- ☐ Kardiyopulmoner resüsitasyon
- ☐ Destek tedavisi
- ☐ Bu konu hakkında yeterli bilgim yok.

14)Lokal anestezi toksisitesi tedavisinde % 20 lipid solüsyonu kullanımını daha önce duydunuz mu?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☐ Hatırlamıyorum

15)% 20 lipid solüsyonu çalıştığınız kurumda var mı?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☐ Bilgim yok

16)Daha önce Lokal anestezi toksisite tedavisinde % 20 lipid solüsyonu kullandınız mı?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır