

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNDE  
ÇALIŞAN CERRAHİ BÖLÜM DOKTORLARININ LOKAL  
ANESTEZİKLER VE TOKSİSİTESİ HAKKINDAKİ BİLGİLERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Sibel BURAN**

**TRABZON - 2018**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNDE  
ÇALIŞAN CERRAHİ BÖLÜM DOKTORLARININ LOKAL  
ANESTEZİKLER VE TOKSİSİTESİ HAKKINDAKİ BİLGİLERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Sibel BURAN**

**Tez Danışmanı**

**Dr. Öğr. Üyesi Davut DOHMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Ali AKDOĞAN**

**TRABZON - 2018**

## ÖNSÖZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerilerin yanında insani değerler kazanmama katkıda bulunan tüm saygıdeğer hocalarıma;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Ana Bilim Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Can ŞENEL başta olmak üzere, Prof. Dr. Nesrin ERCİYES'e, Prof. Dr. Ahmet EROĞLU'na, Prof. Dr. İbrahim ÖZEN'e, Prof. Dr. Erdem Nail DUMAN'a, Prof. Dr. Hülya ULUSOY'a, Prof. Dr. Engin ERTÜRK'e, Doç. Dr. Müge KOŞUCU'ya, Doç. Dr. Bahanur ÇEKİÇ'e Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Salih ÇOLAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Sedat SAYLAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Ersagun TUĞCUGİL'e

Ayrıca tezimin her aşamasında yardımcı olan saygıdeğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Davut DOHMAN'a ve Öğr. Gör. Dr. Ali AKDOĞAN'a;

Eğitimimin her aşamasında yardımlarını eksik etmeyen Doç. Dr. Şükran GEZE SAATÇI'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet BEŞİR'e

Eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum tüm uzmanlarıma, asistan ve anestezi teknisyeni arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakım hemşire ve personellerine;

Her daim yanımda olan, yetişip bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan annem, babam ve abim'e;

Uzmanlık tezimi yazmamda en az benim kadar uğraş ve sabır göstermiş olan eşime ve oğluma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sibel BURAN

## ÖZET

### KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNDE ÇALIŞAN CERRAHİ BÖLÜM DOKTORLARININ LOKAL ANESTEZİKLER VE TOKSİSİTESİ HAKKINDAKİ BİLGİLERİ

Lokal anestezi ajanlar, aşırı dozda kullanılması ya da yanlış uygulanması halinde toksik (zehirleyici) olabilir. Düzgün şekilde uygulandığında bile, hastalar lokal anestetiklerin istenmeyen etkileri ile karşılaşabilirler. Yaygın olarak kullanılan lokal anesteziğin endikasyon, kontrendikasyon, yan etki ve komplikasyonları ile bunların tedavisi hakkında ilacı kullanan doktorların bilgi, deneyim ve davranışları hayati öneme sahiptir.

Lokal anesteziğin yoğun olarak kullanıldığı hastanemizde lokal anestezi toksisitesi hakkında, ilacı kullanan hekimlerin toksisite belirtilerini ve toksisite durumunda ne yapacaklarını yeterli olarak bilip bilmediğini araştırmak, konu hakkındaki duyarlılığın artırılmasına katkıda bulunmaktır. Ayrıca, bu çalışmayla hastanemiz hekimlerini yeni resüsitasyon klavuz olan intralipid tedavisinden haberdar etmeyi ve yaygın olarak kullanılan lokal anestezi ve toksisitesi hakkında hekimlerin bilgi düzeylerini incelemek ve lokal anestezi hakkında farkındalığı arttırmak amaçlı yaptık.

Bu anket çalışması; üniversite etik kurulu görüşü ve Tıp fakültesi hastanesinde çalışan doktorların yazılı kabul onamları alındıktan uygulanmıştır. Tek merkezli olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde görev yapan hekimlerin çalışmaya katılımları gönüllük esasına ve onamlarının alınmasına dayandırıldı. 205 hekimden 160'ına anketimiz gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hekimlerin branş dağılımı: 44 anestezi, 11 beyin cerrahi, 7 göğüs cerrahi, 17 kadın doğum, 13 kulak burun boğaz 7 pediatrik cerrahi, 9 üroloji, 4 kalp damar cerrahi, 16 genel cerrahi, 4 göz, 18 ortopedi, 6 plastik cerrahi, 4 girişimsel radyoloji şeklinde idi.

Katılımcıların % 42,5'u lokal anestezi her gün kullanmaktaydı ve %33,1'i bu konu ile ilgili hiçbir eğitim almamıştı. Eğitim alma durumlarına göre branş doktorları arasında anestezi uzmanları istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (%86,3). Ankette sorulan 12 adet lokal anestezi ile alakalı genel bilgi sorusundan katılımcıların 110(%68,8)'u 6 ve üzeri doğru yapmıştır. Bölümler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ankete katılan hekimlerden 33 (% 20,6)'ü daha önce lokal anestezi toksisitesiyle karşılaştıklarını belirtti. Lokal anestezi toksisitesinde %20 lipid kullanımını katılımcıların %38,1'i duymamıştı. %20 lipid kullanımını duyan katılımcılar (%30) ise uzman ve hocalarından duymuşlardı. Hastanemizde %20 lipid solüsyonu olmasına rağmen %31,9 katılımcı bunu biliyordu.

K.T.Ü. Farabi hastanesi cerrahi branşlar bünyesinde yaptığımız bu anket çalışması lokal anestezi ve LATS (lokal anestezi toksisite sendromu) hakkında genel bir öngörünün olduğu ancak her branşın lokal anestezi ilaçları çok kullanmasına rağmen bu konuda verilen eğitimin yetersiz olduğu gösterdi. Birçok

Çalışmada gösterildi ki anesteziştlerin diğer cerrahi branşlara göre lokal anestezişler ve toksisitesi hakkındaki bilgileri ciddi farkla üstündür.

Sonuç olarak hastanemizdeki çalışmamıza katılan doktorların lokal anesteziş toksisitesi hakkında %76'sı kendilerini yeterli görmüyor ve eğitim almak istiyor. Lokal anestezi toksisitesi nadir görülse de her alanda yaygın kullanıma sahip. Bu nedenle hekimlerin lokal anestezi ilaçları hakkında genel bilgi, maksimum doz, yan etkiler, toksisite belirtileri ve toksisite durumunda gerekli tedavi hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Bu konuda daha çok eğitim planlanıp bu durumun farkındalığının arttırılması amalanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Lokal anesteziş, lokal anesteziş toksisitesi, intralipid tedavisi.

## **SUMMARY**

### **INFORMATION ON LOCAL ANESTHETICS AND TOXICITY OF DOCTORS IN SURGICAL DEPARTMENT OF KARADENIZ TECHNICAL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY HOSPITAL**

Local anesthetics are often used for surgical interventions on small areas and anesthesia applications not only by anesthesiologists but also by other surgical branch physicians. Toxicity may occur due to the administration of local anesthesia or administration at high doses.

This study intends to analyze physicians' knowledge regarding local anesthetics and toxicity, to show that local anesthetic toxicity is possible, and to draw attention to the symptoms that need to be taken into consideration and the precautions that need to be taken in the face of anesthetic toxicity and, most importantly, to increase awareness about the use of 20% lipid infusion for treatment in cases of local anesthetic toxicity.

185 out of 205 physicians working in the surgical branches of our hospital and presumed to be administering local anesthetics were surveyed as part of the study. 160 doctors from 9 surgical branches completed the survey. The mean age of the participants was 31.3. Most participants were from the anesthesia clinic which had a participation rate of 27.5%. Of the 160 participants included in the study, 108 (67.5%) were research assistants, 47% (29.4%) were faculty members and the remaining 5 (3.1%) were expert medical practitioners. 63 of the participants (39.4%) had been working in the medical profession for more than 5 years. While 42.5% of the participants administered local anesthetics every day, 33.1% had not received any training in the area. On the basis of their training status, it was the anesthesiologists among specialist doctors who were the most trained in anesthetics with a statistically high rate of 86.3%. Out of 12 questions in the survey regarding local anesthetics, 110 of the participants (68.8%) gave correct answers to six questions and above. There was no significant difference between departments.

33 of the surveyed physicians (20.6%) who responded stated that they had experienced a case of local anesthetic toxicity previously. The most frequent answer to the question in early findings concerning local anesthetic toxicity was anaphylaxis (74.4%) and arrhythmia (77.5%) while hepatotoxicity (63.1%) was the most frequent answer to the question in late clinical findings. In the treatment of local anesthetic toxicity, symptomatic treatment was cited as the most common form of treatment by 112 (70%) of the participants.

38.1% of the participants were not aware of the use of a 20% lipid solution for treating cases of local anesthetic toxicity while those who were aware of it (30%) had learnt about it from experts or their medical superiors. Although a 20% lipid solution was available in our hospital, only 31.9% of the participants knew about this.

To conclude: Although local anesthetic toxicity is rare, it frequently occurs in clinical practice. Therefore, physicians should have general knowledge regarding local anesthetic drugs, maximum doses, side effects, toxicity symptoms and the required treatment in the case of toxicity. We also think local anesthetic toxicity

should be included in annual training programs and practical applications by other clinical branches that apply local anesthetic drugs as we currently do at our Anesthesiology and Reanimation Clinic and physicians should be given appropriate guidance.

**Key Words:** Local anesthetic drug, local anesthetic toxicity, intralipid treatment



# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ .....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ .....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
GRAFİKLER DİZİNİ .....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Lokal Anestezikler .....	3
2.1.1. Lokal Anestezinin Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.1.2. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması.....	4
2.1.3. Lokal Anesteziklerin Fizikokimyasal Özellikleri .....	5
2.1.4. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği .....	9
2.1.4.1. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetik Özellikleri .....	9
2.1.5. Lokal Anesteziklerin Klinik Farmakolojisi .....	11
2.1.6. Lokal Anesteziklerin Sistemik Etkileri ve Sistemik Toksisitesi.....	13
2.1.6.1. Santral Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem .....	14
2.1.6.2. Alerjik Reaksiyonlar .....	15
2.1.6.3. Solunum Sistemi .....	15
2.1.6.4. Kas-İskelet Sistemi .....	15
2.1.6.5. Gebelik ve Lokal Anestezik İlaç Toksisitesi .....	16
2.1.6.6. Hematolojik Sistem.....	16
2.2. İntralipid ve tedavisi .....	16
3. MATERYAL VE METOD .....	18
3.1. Araştırmanın Amacı.....	18
3.2. Evren ve Örneklem .....	18
3.3. Veri Toplama Araçları .....	18
3.4. Verilerin Analizi .....	19
4. BULGULAR.....	20



4.1. Demografik Bulgular .....	20
4.1.1. Yaş Dağılımı .....	20
4.1.2. Cinsiyet Dağılımı .....	21
4.1.3. Görev Dağılımı .....	21
4.1.4. Branş Dağılımı .....	22
4.1.5. Çalışma Süreleri .....	23
4.2. Lokal Anestezikler Hakkında Genel Bilgiler .....	23
4.2.1. Lokal Anestezikler Hakkında Eğitim Alınması .....	23
4.2.2. Tercih Edilen Lokal Anestezik Türü .....	25
4.2.3. Lokal Anesteziklerin Kullanım Yolları .....	25
4.2.4. Lokal Anestezikleri Kullanım Sıklığı .....	26
4.2.5. Lokal Anestezik Kullanımından Önce Test Doz Uygulaması .....	27
4.2.6. Lokal Anestezikler Hakkında Genel Bilgiler .....	27
4.3. Lokal Anestezik Toksisitesi .....	28
4.3.1. Lokal Anestezik Toksisitesi ile Karşılaşma .....	28
4.3.2. Toksikite Bulguları .....	29
4.4. Tedavi Yönetimi .....	30
4.4.1. Tedavide Yapılacaklar .....	30
4.4.2. Toksikite İçin Önlem .....	31
4.4.3. %20 Lipid Hakkındaki Bilgi Düzeyi .....	32
4.4.4. %20 Lipid Kullanımı Hakkındaki Bilgi Edinme Yöntemi .....	33
4.4.5. %20 Lipid Solüsyonu Varlığı .....	34
4.4.6. Lokal Anestezik Farmakolojisi ve Toksisitesi Hakkında Yeterlilik .....	35
4.4.7. Lokal Anesteziklerle İlgili Eğitim İsteği .....	36
5. TARTIŞMA .....	37
6. SONUÇ .....	42
7. KAYNAKLAR .....	43
8. EKLER .....	48

## KISALTMALAR DİZİNİ

- LATS** : Lokal anestezi toksisite sendromu  
**ASRA** : Amerikan Rejyonel Anestezi ve Ağrı Derneği  
**IVLE** : İntravenöz lipid emülsiyonu  
**GPBR** : G protein bağımlı reseptör  
**PABA** : Para amino benzoik asit  
**SSS** : Santral sinir sistemi  
**KVS** : Kardiyo vasküler sistem  
**MAC** : Minimum alveolar konsantrasyon  
**EDTA** : Etilen diamine tetraasetat  
**IVLS** : İntra venöz lipid solüsyonu

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Sinir Liflerinin Klasifikasyonu.....	5
Tablo 2. Ester ve Amid Grubu Lokal Anesteziklerin Farkları .....	6
Tablo 3. Lokal Anesteziklerin Etki Başlangıç Hızı, Anestezi Potansiyeli, Etki Süresi ve Maksimum Dozları .....	12
Tablo 4. Lokal Anesteziklerin pKa, Proteine Bağlanma Yüzdesi ve Toksikite Dereceleri.....	12
Tablo 5. Katılımcıların Yaşa Göre Dağılımı .....	20
Tablo 6. Katılımcıların Cinsiyetine Göre Dağılımı .....	21
Tablo 7. Katılımcıların Çalışma Süresine Göre Dağılımı .....	23
Tablo 8. Katılımcıların Lokal Anestezikler Hakkında Eğitim Alımlarının Dağılımı.....	24
Tablo 9. Katılımcıların Lokal Anestezikler Hakkında Eğitim Alanların Branş Dağılımı .....	25
Tablo 10. Katılımcıların Tercih Ettikleri Lokal Anesteziklerin Dağılımı .....	25
Tablo 11. Test Dozu Uygulayan Katılımcıların Dağılımı .....	27
Tablo 12. Katılımcıların Lokal Anestezik Toksikitesi ile Karşılaşma Durumu .....	29
Tablo 13. Katılımcıların Tedavide Seçtikleri Yöntem Dağılımı .....	30
Tablo 14. Katılımcıların Toksikiteye Önlem Amaçlı Tercih Dağılımı.....	31
Tablo 15. Katılımcıların %20 Lipid Tedavisi Hakkındaki Bilgi Düzeyi Dağılımı.....	32
Tablo 16. Katılımcıların %20 Lipid Kullanımı Hakkında Bilgi Edinme Dağılımları .....	33
Tablo 17. Katılımcıların Lipid Solüsyonunun Hastanedeki Varlığını Bilgi Dağılımı.....	34

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapısı ..... 6



## GRAFİKLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Grafik 1. Katılımcıların Yaşa Göre Dağılımı .....	20
Grafik 2. Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı .....	21
Grafik 3. Katılımcıların Görev Dağılımı .....	22
Grafik 4. Katılımcıların Branşlarına Göre Dağılımı.....	22
Grafik 5. Katılımcıların Lokal Anestezikler Hakkında Eğitim Durumu Dağılımı.....	24
Grafik 6. Katılımcıların Branşlara Göre Eğitim Alma Yüzdeleri.....	24
Grafik 7. Katılımcıların Lokal Anestezik Uygulama Yollarının Dağılımı.....	26
Grafik 8. Katılımcıların Lokal Anestezik Kullanım Sıklığı Dağılımı .....	26
Grafik 9. Katılımcıların Test Doz Uygulama Dağılımı .....	27
Grafik 10. Katılımcıların Genel Bilgilerde Başarı Oranı Dağılımı .....	28
Grafik 11. Katılımcıların Lokal Anestezik Toksikitesi ile Karşılaşma Durumu .....	29
Grafik 12. Katılımcıların Toksikite Durumunda Görülebilecek Bulgulara Verdikleri Cevapların Oranı.....	30
Grafik 13. Katılımcıların Tedavide Seçtikleri Yöntem Dağılımı .....	31
Grafik 14. Katılımcıların Toksikiteye Önlem Amaçlı Tercih Dağılımı.....	32
Grafik 15. Katılımcıların %20 Lipid Tedavisi Hakkındaki Bilgi Düzeyi Dağılımı.....	33
Grafik 16. Katılımcıların %20 Lipid Kullanımı Hakkında Bilgi Edinme Dağılımları .....	34
Grafik 17. Katılımcıların Lipid Solüsyonunun Hastanedeki Varlığının Bilgi Dağılımı.....	35
Grafik 18. Katılımcıların Lokal Anestezi Farmakolojisi ve Toksikitesi Hakkında Kendini Yeterli Bilgiye Sahip Görmesi Hakkındaki Dağılım.....	35
Grafik 19. Katılımcıların Eğitim Almayı İsteklerinin Dağılımı .....	36

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lokal anestezipler küçük alanlara yapılan cerrahi müdahalelerde ve anestezi uygulamalarında sadece anestezipler tarafından değil, diğer cerrahi branş hekimleri tarafından da sık olarak kullanılan ilaçlardır.

Lokal anestezipler, sinir lifleriyle uygun konsantrasyonda temas ettiklerinde bu liflerdeki impuls iletimini geri dönecek şekilde bloke eden ilaçlardır ve sadece sinir lifi membranını değil, uyarılabilir tüm hücre membranlarını doza bağımlı olarak etkilerler. Gene olarak güvenli olmakla birlikte, lokal anestezi ajanlar, aşırı dozda kullanılması ya da yanlış uygulanması halinde toksik (zehirleyici) olabilir. Düzgün şekilde uygulandığında bile, hastalar lokal anestetiklerin istenmeyen reaksiyonları ile karşılaşabilirler.

Lokal anestezi kullanan ajanların proteine bağlanması, yağda çözünürlüğü, pH, enjeksiyon yapılan alanın vaskülaritesi ve çözünürlük sabiti (pKa) gibi parametreler hem anesteziyi hem de sistemik toksisiteyi etkileyen temel faktörlerdir (1). Lokal anesteziplerin yaygın kullanımı nedeniyle toksisite belirtileri ve toksisite durumunda yapılacakların bilinmesi yaşamsal önem taşır (2).

Lokal anesteziplerin toksik dozlarının inotropik fonksiyonlara, sodyum, potasyum ve klor iyonlarının akışını düzenleyen kanallara, otonomik sinir sisteminin düzenlenmesine ve adenosin trifosfat oluşumu için gereken enzimatik işlemlere etki ederek hücresel mekanizmaların sürecini bozduğu bildirilmiştir (3).

Lokal anestezi toksisitesinde hasta ilk olarak genellikle ağızda metalik tat, kulak çınlaması, görme bozukluğu, sersemlik, tremor ve baş dönmesi gibi durumlardan yakınır. İlerleyen dönemde konvülsiyonlar ve kardiyak aritmiler (bradi ya da taşiaritmi) ortaya çıkabilir. Son dönemde ise apne, koma, kardiyak arrest ve ölüm gelişebilir (4).

Gelişen toksisitenin tedavisinde erken müdahale çok önemlidir. Öncelikle ilaç enjeksiyonuna son verilmeli, hava yolu kontrolü sağlanmalıdır. Lokal anestezi toksisitesinde hedef organ genellikle santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem olduğu için konvülsiyonların kontrolü ve kardiyovasküler destek sağlanmalıdır.

Lokal anesteziplerin kardiyak toksisitesinde konvansiyonel resusitasyon uygulamalarına ek olarak intralipid kullanımı etkili ve yeni bir tedavi seçeneği olarak

kullanılmaktadır (5). Lokal anestezi ajanlarla oluşan kardiyotoksisitede lipid infüzyonlarının etkisi birçok çalışmada ispatlanmıştır (6,7). Ayrıca literatürde etkinliği olgu sunumlarıyla desteklenmiştir (8,9).

Büyük Britanya ve İrlanda anestezi cemiyeti 2007'deki kılavuzunda lokal anestezi toksisitesini intralipid tedavisi ilk kez yer aldı (10). 2010 yılında ise Amerikan Rejyonel Anestezi ve Ağrı Derneği (ASRA) lokal anestezi toksisitesi (LAST) tedavi algoritması çıkardı ve İnalipid Emülsiyon (ILE) infüzyon tedavisine yer verdi (11).

Bizde alışmamızda sorduğumuz sorular ile lokal anestezi toksisitesinin karşılaşılabilir bir durum olduğunu, bu durumun farkına varılabilmesi için dikkat edilmesi gereken semptomlara, dikkatsiz fazla veya yanlış infüzyona karşı engel olma açısından alınması gereken önlemlere ve en önemlisi LAST ile karşılaşıldığında tedavi için %20 lipid infüzyonunun kullanımı hakkında duyarlılığın artırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Lokal Anestezikler

#### 2.1.1. Lokal Anestezinin Tanımı ve Tarihçesi

Anestezi, ağrılı uyarıların sinir yollarıyla taşınmasının reversibl olarak bloke edilmesidir. Sinirlerde impulsların doğmasına ve sinir lifi boyunca ilerlemesine veya sinir uçlarında uyarıların şekillenmesine geçici olarak engel olan kimyasal maddelere lokal anestezik ismi verilir (12).

Klinik yoğunluklarda uygulandıklarında bu etkileri geri dönüşümlü olup, sinir lifi ve hücrelerinde herhangi bir hasar olmaksızın sinir fonksiyonu tamamen geri döner (13). Lokal anesteziklerin etki mekanizması; aksiyon potansiyellerini düzenleyen voltaj bağımlı sodyum kanallarının iletimini engelleyerek, aksonal aksiyon potansiyelinin bloğu yoluyla gerçekleşmektedir. Antiinflatuar etkileri ise G protein bağımlı reseptörler (GPBR) ile etkileşerek oluşur (14).

Sinir hücrelerindeki  $Na^+$  kanalları membran bağı proteinler olup bir alfa ve bir veya iki beta alt üniteden oluşmaktadır. Lokal anesteziklerin çoğunluğu bu reseptörlerin alfa ünitesine bağlanıp  $Na^+$  iyonlarının hücre içine geçişine engel olurlar ve hücre boyunca depolarizasyon dalgalarının iletimini ve üretimini önlerler (15,16). Buna bağlı olarak sinir liflerinde ve diğer uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar, aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar veya onu tamamen ortadan kaldırırlar, refrakter periyodu uzatırlar, uyarı eşiğini yükseltirler, uyarı iletim hızını düşürürler ve yeterli konsantrasyonda ilaç uygulanmışsa iletimi tam olarak bloke ederler. Yüksek konsantrasyonda hariç nöronun istirahat potansiyelini etkilemezler (17).

Lokal anesteziklerin tümü etkisi ilk fark edilen kokainden köken alır. Kokain, erythroxyllum coca bitkisinin yapraklarından elde edilen bir alkaloiddir (18).

Yüzyıllar boyu Peru ve Bolivya yerlileri, “Erythroxyllon Coca” yapraklarını çiğneyerek, yorgunluklarını gidermeye ve iştahlarını kesmeye çalışmışlardır. O zaman, yaprakların çiğnenmesi ile ağız mukozasında gelişen uyuşma bir yan etki



olarak düşünölmüştür (19). Kokainin alışkanlık yapıcı ve toksik etkileri fark edildikten sonra, diğer lokal anestezipler sentezlenmiştir.

Bunların önemlileri prokain (1905), lidokain (1948) ve bupivakain (1960) olmuştur. Prokain 1905'te Einhorn tarafından bulunan ve yaygın olarak kullanılan ilk sentetik lokal anestezipl olup lidokainin kullanımına kadar standart lokal anestezipl olmuş ve halen de diğer lokal anesteziplerin etkinlikleri ve toksisitesinin kıyaslanmasında referans olarak kullanılmaktadır (19,20).

1963 yılında piyasaya sunulan bupivakain günümüzde de uzun etkili amid grubu lokal anestezipl olarak yaygın kullanımda olmakla beraber terapötik indeksinin küçük olması, kardiyak toksisitesinin yüksek ve resüsitasyona dirençli olması yeni uzun etkili lokal anestezipl arayışlarını sürdürmüş ve 1990 civarında ropivakain ve 1999'da bupivakainin daha güvenilir olan S (-) izomeri levobupivakainin kullanıma girmesine yol açmıştır (21).

Lokal anestezipln gelişiminde 1845'te Rind'in hipodermik iğneyi, 1850'de Pravaz ve Wood'un şırıngayı keşfinin de önemi büyüktür (22).

### **2.1.2. Lokal Anesteziplerin Etki Mekanizması**

Sinir iletimi bir sinir membranı üzerinde farklı iyonların ( $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$ ) küçük miktarlarda hızlı hareketi ile oluşan elektrik sinyalinin yayılımıdır.  $\text{Na}^+$  (yüksek ekstrasellöler, düşük intrasellöler) ve  $\text{K}^+$  (yüksek intrasellöler, düşük ekstrasellöler) için iyonik gradient sinir içindeki  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pompası ile elde edilir. İstirahat durumunda sinir membranı  $\text{K}^+$  iyonlarına  $\text{Na}^+$  iyonlarından daha geçirgendir ve sinir hücresi içinden dışarıya sürekli  $\text{K}^+$  iyon kaçıışı vardır.

Sensorial sinirlerin distal uçlarındaki reseptörler tarafından değişik mekanik, kimyasal ve ısı stimuluslarının algılanarak elektrik akımına çevrilmesi membran depolarizasyonuna neden olur. Oluşan bu depolarizasyon eşik değerin üzerine çıkarsa voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  kanallarının aktivasyonu ile  $\text{Na}^+$  iyonları hızla hücre içine girer.  $\text{Na}^+$  iyonlarının sinir hücresi içine girişi ile artan depolarizasyon, daha fazla  $\text{Na}^+$  kanalının açılması ve daha fazla  $\text{Na}^+$  iyonunun içeriye girişi ile sonuçlanır.

Üç alt üniteden oluşan protein yapısındaki voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  kanalları, sinir membranının dış yüzeyi ile aksoplazma arasında iletişimi sağlarlar. Lokal

anestezikler bu kanalların  $\alpha$  alt ünitesine bağlanırlar ve  $\text{Na}^+$  iyonunun hücre içine akışını engelleyerek sinir impulslarının oluşumunu ve iletimini engellerler.  $\text{Na}^+$  kanal açıklığına bağlanarak kanal aktivasyonu ile oluşan yapısal değişiklikleri inhibe ederler ve  $\text{Na}^+$  kanal bloğunu oluştururlar (23).

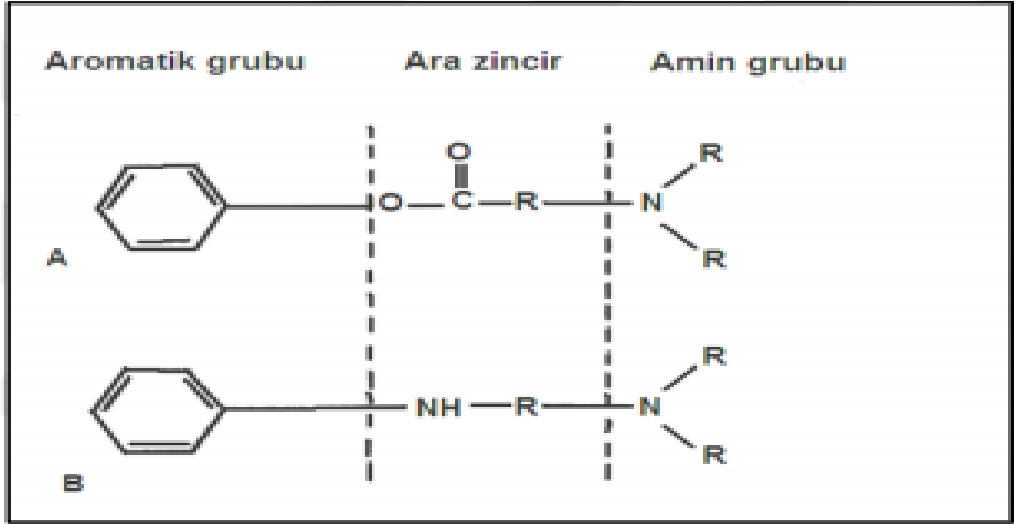
Lokal anesteziklerin açık veya inaktif durumdaki kanala istirahat durumundakinden daha fazla afiniteleri vardır. Açık veya inaktif kanallara ya da ikisine birden lokal anestezik bağlanması depolarizasyonla kolaylaştırılır. Bir lokal anestezik bağı olan Na kanalı fraksiyonu sık depolarizasyonla artar. Bu fenomene kullanım-bağımlı blok adı verilir. Bir başka ifade ile lokal anestezik inhibisyonu hem voltaj hem de frekans bağımlıdır ve hızlı sinir liflerinde oluştuğunda yavaş depolarize olanlardan daha büyüktür (24).

**Tablo 1. Sinir Liflerinin Klasifikasyonu**

Tip	Miyelinizasyon	Çap	İleti Hızı (m/sn)	Lokal Anestezik Etki	Fonksiyon
A $\alpha$	Miyelinli	12-20 $\mu\text{m}$	70-120	+	Motor & proprioception
A $\beta$		5-12 $\mu\text{m}$	30-70	++	Dokunma & Basınç
A $\gamma$		3-6 $\mu\text{m}$	15-30	++	Motor
A $\delta$		2-5 $\mu\text{m}$	12-30	+++	Ağrı, sıcaklık & Dokunma
B	Miyelinli	1-3 $\mu\text{m}$	3-15	++++	Preganglionik Otonomik
C	Miyelinsiz	0.4-1.2 $\mu\text{m}$ 0.3-1.3 $\mu\text{m}$	0.5-2 0.7-2.3	++++	Ağrı & Refleks Cevap Postganglionik Sempatik

### 2.1.3. Lokal Anesteziklerin Fizikokimyasal Özellikleri

Lokal anesteziklerin klinik etkinlikleri fizikokimyasal özelliklere dayanmaktadır (25). Bu özellikler etki gücünü ve etki süresini belirler. Tüm lokal anestezikler kimyasal olarak üç kısımdan oluşurlar (Şekil 1).



Şekil 1. Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapısı

1. **Hidrofobik aromatik halka**, lipid çözünürlüğünü arttıran bölümdür. Lipid çözünürlüğünün artması sinir kılıflarına difüzyonu kolaylaştırır. Bu özellik lokal anestezinin potensi ve etki süresi ile ilişkilidir. Sinir membranlarının ve bağ dokularının membranları lipoprotein yapıdadır. Yağda erirliği yüksek olan lokal anestezikler membrandan daha kolay geçer ve daha az moleküle ihtiyaç duyar. Lokal anesteziklerin yağda erirlik sıralaması bupivakain-tetrakain>lidokain-mepivakain>prokaindir (26).

2. **Hidrofilik tersiyer amin grup**, lokal anestezinin suda veya yağda çözünür yapıda bulunmasını belirler.

3. **Bağlantıyı sağlayan yapı**, ester ya da amid yapıda bir zincirdir (27). Ara zincirin yapısı, lokal anesteziklerin ester ve amid grubu olarak sınıflandırılmasının temelini oluşturur (18).

Tablo 2. Ester ve Amid Grubu Lokal Anesteziklerin Farkları

	Ester Grubu	Amid Grubu
Metabolizma	Plazma kolinesterazı tarafından hızlı	Karaciğerde yavaş
Sistemik toksisitesi	Daha az	Daha fazla
Alerjik reaksiyon	Daha fazla	Nadiren ortaya çıkar
Stabilite	Stabil değildir. Işık, ısı vb. etkilenirler	Stabildir
Etki başlangıcı	Yavaş	Hızlı (orta- çok hızlı)
PKa	Nötr pH'dan (7,4) yüksektir	Nötr pH'dan (7,4) düşüktür

I- Amid grubu lokal anestezipler: Artikain, bupivakain, dibukain, etidokain, levobupivakain, lidokain, mepivakain, prilokain ve ropivakaindir.

II- Ester grubu lokal anestezipler: Kokain, klorprokain, tetrakain, benzokain ve prokaindir.

III- Alkoller: Etil alkol, aromatik alkollerdir.

IV- Diğerleri: Holokain, quinoline deriveleri, eucupirindir (20).

Lokal anesteziplerin fizikokimyasal özellikleri, aromatik halkanın substitüsyonuna, ara zincirdeki bağın tipine ve amin nitrojene bağlı alkil gruplarına göre belirlenir (18). Amino ester bağlı lokal anesteziplerin prototipini prokain, amino amid bağlı lokal anesteziplerin prototipini lidokain oluşturur (28). Bu iki grup fizikokimyasal özellikleri açısından belirgin farklılıklar gösterir.

Amino ester yapılı lokal anestezipler solüsyonda stabil olmamalarına karşın amino amid yapılı olanlar stabil ajanlardır. Bunun sonucu olarak, amino ester lokal anesteziplerin solüsyonları amino amid yapılı olanlarınkinden daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve yüksek sıcaklıklara daha duyarlıdır. Amino ester yapılı lokal anestezipler plazmada kolinesterazlar tarafından hidrolize edilmektedir. Amino amid yapılı olanlar ise karaciğerde enzimatik biyotransformasyona uğramaktadır.

Ester yapılı lokal anesteziplerin metabolizması sonucu ortaya çıkan para amino benzoik asit (PABA), az sayıda da olsa alerjik reaksiyona neden olabilmektedir (13,25). Amid yapılı olanlar bu enzimler tarafından parçalanmadıkları, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından parçalandıkları için gerek lokal gerek sistemik etkileri ester yapılı olanlardan daha uzun etkilidir (13). Ester ve amid grubu lokal anesteziplerin farkları Tablo 2’de görölmektedir (20).

Lokal anestezipler hem bazik hem de asidik yük taşıdıkları için amfoterik özellik gösterirler ve bu nedenle değişik pH değerlerinde çözünme özelliğine sahiptirler. Lokal anesteziplerin potensleri hidrofobik yapılara penetrasyon yeteneğini belirleyen yağda çözünürlük özellikleri ile paraleldir. Genelde, etki gücü ve lipofilik özellik moleköldeki toplam C atomundaki artışa paralel olarak artar. Etki gücü aromatik halkaya (2-klor prokain ve prokain), ester bağı (prokain ve prokainamid) ve tersiyer amin nitrojene (etidokain ve lidokain) geniş alkil grubu ilavesiyle artar (18).

Lokal anestezipler esasen zayıf bazik karakterlidir. Suda çok az çözünürler. Enjekte edilen lokal anestezipler piyasada; HCl asitle birleştirilmiş, suda çözünebilir, hafif asidik hidroklorit tuz formunda bulunurlar (29).

Taşiflaksi-hızlı gelişen tolerans: tekrarlanan dozlarda etkinliğin hızla azalması- asidik lokal anestezi solüsyonu tarafından lokal extrasellüler tamponlama kapasitesinin tüketilmesiyle açıklanmaktadır.

İyonizasyon: Lokal anestezipler zayıf bazlardır. Fizyolojik pH'ta tersiyer amin grubunda pozitif yük taşırlar. Lokal anesteziplerin pKa değeri iyonize suda çözünür formu ile noniyonize olan yağda çözünür formunun eşit olduğu pH değeridir (16). pKa değeri lokal anesteziplerin etki başlangıç hızını belirleyen faktördür. İyonize form reseptör proteinine bağlanarak sodyum kanallarından sodyum iyonlarının geçişini engellerken, noniyonize form sinir membranından geçişten sorumludur (16).

Lokal anesteziplerin pKa'sı 7,6-8,9 arasındadır. Ortam pH değerinde lokal anesteziğin pKa değerini düşürmek, lipitte eriyen nötral formun miktarını artırıp sinir membranından geçişi ve etki başlangıcını hızlandıracaktır. Bununla birlikte enfekte dokularda olduğu gibi ortam asidik ise, nötral formun iyonize forma oranı düşeceği için etki başlama süresi gecikecektir. Solüsyonu alkalize etmek, aynı ortam pH'sını pKa'ya yaklaştırmak, iyonize formu azaltarak diffüze olabilen bazik formu arttırmaktadır. Böylece hedefe ulaşabilen lokal anestezi miktarı artmaktadır. Solüsyonun asitleştirilmesi ile pH ile pKa arası fark artırılarak iyonize form çoğalmakta ve difüzyon azalmaktadır (30).

Ortam pH'sının bazikleşmesi yağda erirliğin artmasına ve sinir membranına girebilecek lokal anestezi miktarının çoğalmasına neden olur (22). Bu yüzden klinik kullanımda lokal anestezi solüsyonuna sodyum bikarbonat eklenmektedir (27).

Ester türü lokal anesteziplerin pKa değerleri (8,5-8,9), amid türlerine (7,6-8,1) göre daha yüksektir ve fizyolojik pH düzeyinde daha fazla iyonize olurlar.

Proteine bağlanma: Lokal anesteziğin etki süresi ile ilişkilidir; çünkü bağlı olmayan serbest formu farmakolojik aktiviteye sahip değildir. Proteine yüksek afinitesi olan lokal anestezi sinir membranına daha uzun süre bağlı kalır ve etki süresi uzar (5,31). Proteine yüksek derecede bağlanma; etki süresinin artması, etki gücünün artması ve yağda erirliğinin artması ile korelasyon gösterir. Voltaj bağımlı

sodyum kanalı protein yapıda olmasına karşın, proteine bağlanma voltaj bağımlı sodyum kanalına artmış afinite ile korelasyon göstermez (26).

Lokal anestezikler esas olarak albümin ve alfa-1 asit glikoproteine bağlanır. Lokal anestezikler zayıf baz olduklarından öncelikle alfa-1-asit glikoproteine bağlanırlar. Lokal anestezikler albümine düşük afinite-yüksek kapasite ve alfa-1 asit glikoproteine yüksek afinite-düşük kapasite gösterir. Yani, alfa-1 asit glikoproteine bağlanma kapasitesi doyduğunda, artan doz albümine bağlanmaktadır (32). Lokal anesteziklerin plazma konsantrasyonu arttıkça proteinlere bağlanma oranı da azalır. Dolayısıyla serbest formu arttıkça etkinlik ve toksisite riski de artar (30). Plazma pH'ı düştükçe proteinlere bağlı lokal anestezik miktarı azalır (15). Lokal anestezik toksisitesi sonucu oluşan kardiyak arrestlerde metabolik asidoz derinleştikçe proteine bağlı lokal anestezik formu azalacağından ilaç toksisitesi artmaya devam edecektir (15,33).

#### **2.1.4. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği**

Lokal anesteziklerin plazma konsantrasyonunu, enjeksiyon yerinden emilim hızı, dokuda dağılım hızı ve lokal anesteziğe özgü eliminasyon hızı belirler (27). Lokal anesteziklerin farmakokinetik özellikleri, istenilen klinik etkilerden ziyade, eliminasyon ve toksisitenin daha önemli bir belirleyicisidir (34).

##### **2.1.4.1. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetik Özellikleri**

a) Absorbsiyon: Lokal anesteziğin emilim oranı ve hızı; ilaçların lipid çözünürlüğü ve proteine bağlanma özelliğine, solüsyonun pH'sına, enjekte edildikleri bölgeye, bölgenin damarlanma miktarına, emilim için gerekli yüzey alanına ve beraberinde vazokonstriktör bulunup bulunmamasına bağlıdır (35).

Geleneksel olarak lokal anestezik mukoz membranlara (örnek; oküler konjunktiva) uygulanır veya çeşitli doku ve kompartmanlara enjekte edilir. Çoğu mukoz membran lokal anestezik penetrasyonuna zayıf bariyer oluşturur, etkinin başlaması hızlıdır. Lokal anestezikler sağlam ciltten emilemezler. Sağlam ciltten emilebilmeleri için yüksek su konsantrasyonuna sahip olmalıdırlar. Lokal anesteziğin

analjezik etkisini sağlayan, lipid çözünürlüğü yüksek olan bir baz içermesidir (36). Enjektelerde lokal anesteziğin sistemik absorpsiyonu kan akımına bağlıdır, kan akımını belirleyen faktörler de şunlardır;

1. Enjeksiyon bölgesi: Yüksek perfüzyonlu dokularda alım daha hızlı ve tam olmaktadır. Emilim hızı bölgeye göre şu şekilde sıralanmaktadır; trakeal>interkostal>kaudal>paraservikal>epidural> brakial plexus>siyatik> subkutan (7).

2. Vazokonstrüktörlerin varlığı: Epinefrin veya daha az sıklıkla fenilefrin veya norepinefrin ilavesi uygulama bölgelerinde vazokonstrüksiyona neden olur. Sistemik absorpsiyonun azalması etki süresini uzatır ve toksik yan etkileri sınırlar. Vazokonstrüktörlerin etkileri kısa-orta etkili ajanlarda daha belirgindir. Örneğin; infiltrasyon anestesisinde orta etki süreli lidokaine epinefrin ilavesi anestezi süresini en az %50 uzatırken, uzun etkili bupivakaine epinefrin ilavesinin belirgin bir etkisi yoktur.

3. Lokal anestezi ajanları: Yüksek doku bağımlı lokal anestezi (etidokain) daha yavaş absorbe olurlar (18). Ayrıca lokal anesteziğin vazodilatatör etkileri vardır ve bunun derecesi absorpsiyon hızını etkiler.

b) Dağılım: Sistemik emilimden sonra lokal anesteziğin dağılımı hızla gerçekleşmektedir. Organ perfüzyonuna, dağılım katsayısına ve proteine bağlanma oranına bağlı olarak değişir. Lokal anesteziğin sistemik emilimden sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada lokal anesteziğin büyük bir kısmı sekestre olur ve diğer organların büyük miktarda lokal anesteziyle karşılaşması önlenir. Ester yapılı lokal anesteziğin plazma ve eritrosit içindeki kolinesterazla hızla hidrolize olurken, amid yapılı lokal anesteziğin karaciğerde aromatik hidrosilasyon, dealkilasyon ve amid hidrolizi yolu ile yıkılıp; yıkım ürünleri de böbrekle atılır. Kolinesteraz eksikliği, karaciğer kan akımının azalması, siroz ve konjestif kalp yetmezliği lokal anesteziğin eliminasyonunu uzatır (27).

Dağılım, aşağıdaki faktörlerle belirlenen organ uptake'ine bağlıdır:

1. Doku perfüzyonu: Çok kanlanan organlar (beyin, akciğer, karaciğer, böbrek ve kalp) başlangıçtaki hızlı uptake'den ( $\alpha$ -fazı) etkilenir, sonraki daha yavaş redistribüsyon ( $\beta$ -fazı) orta düzeyde kanlanan (kas ve yağ gibi) dokularda gerçekleşir (18).

2. Doku/kan partision katsayısı: Güçlü plazma proteinlere bağlanma özelliği anestetikler kanda tutmaya çalışırken yüksek yağda çözünürlük doku uptake'ini kolaylaştırır.

3. Doku kütlesi: Geniş kütlesi nedeniyle kas, lokal anestetikler için büyük bir rezervuardır (18).

c) Metabolizma ve Atılım: Lokal anestetikler yapılarına göre farklılıklar gösterirler.

1. Esterler: Ester yapılı lokal anestetikler öncelikle pseudokolinesterazlarca (plazma veya butiril kolinesteraz) metabolize edilir. Suda eriyebilen aminoalkoller veya karboksilik asite dönüştürülür. Bu metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir. Ester hidrolizi çok hızlıdır ve suda çözünen metabolitleri idrarla atılır. Diğer ester anestetiklerinden farklı olarak kokain kısmi olarak karaciğerde metabolize olur ve kısmen de değişmeden atılır (18).

2. Amidler: Amid yapısındaki lokal anestetikler karaciğerde mikrozomal enzimlerce metabolize edilirler. Metabolize olma hızı preparatlara göre değişir (prilokain>lidokain>ropivakain>levobupivakain>bupivakain), fakat tümü ester hidrolizinden daha yavaştır. Prilokain metabolitleri (O-tolidin deriveleri) yüksek doza bağlı (>10 mg/kg veya erişkinde >600 mg) birikebilir ve hemoglobini (Hgb) methemoglobine (met-Hgb) dönüştürebilir. Genelde lokal anestetik spreylerinde bulunan benzokain de methemoglobinemiyeye neden olabilir. Belirgin met-Hgb'in tedavisi metilen mavisinin (1-2 mg/kg %1'lik solüsyondan 5 dakikadan uzun sürede) iv verilmesidir. Met-Hgb'i (Fe+3), Hgb'e (Fe+2) indirger. Tedavide askorbik asit de kullanılabilir (18).

### **2.1.5. Lokal Anestetiklerin Klinik Farmakolojisi**

Etki başlangıcı, lipitte çözünürlük ve pKa gibi birçok faktöre bağlıdır. Sinir membranı lipoprotein yapısında olduğu için lokal anestetik ilacın etkinliğini belirleyen en önemli faktör yağda eriyebilmesidir. Ancak klinik etkinliğin değerlendirilmesinde ilacın vazodilatasyon yapması ve dokudaki dağılımı da önemlidir (20).



**Tablo 3. Lokal Anesteziklerin Etki Başlangıç Hızı, Anestezi Potansiyeli, Etki Süresi ve Maksimum Dozları**

	Anestezik Madde	Başlangıç	Potansiyel	Etki Süresi	Maksimum Doz (mg/kg)
Amid grubu	Lidokain	Hızlı	Orta	Orta	5
	Mepivakain	Yavaş	Orta	Orta	5
	Bupivakain	Yavaş	Yüksek	Uzun	2
	Levobupivakain	Yavaş	Yüksek	Uzun	2,5
	Ropivakain	Yavaş	Orta	Uzun	2,5
	Prilokain	Hızlı	Orta	Orta	5
	Artikain	Hızlı	Orta	Orta	7
Ester grubu	Kokain	Yavaş	Yüksek	Uzun	1,5
	Prokain	Yavaş	Düşük	Kısa	8
	Tetrakain	Yavaş	Orta	Orta	1,5

Lokal anestezikler sinir membranında sodyum kanalları içindeki protein reseptörlerine bağlanmaktadır. Ajanın membran proteinlerine afinitesi ve bağlanma yeteneği etki süresini belirleyen en önemli etken olmaktadır. Tablo 3'te lokal anesteziklerin etki sürelerine göre sınıflaması görülmektedir.

Diferansiyel blok, bir lokal anestezik ilacın duyuşal ve motor lifleri farklı derecede etkilemesi sonucu ortaya çıkar. Özellikle bupivakainde belirgin olan bu durum, hastada motor blok oluşturmadan veya minimum motor blokla analjezi sağlama imkanı verir. Diferansiyel sinir bloğunun klinik önemi lokal anesteziklerin düşük konsantrasyonları kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. Lokal anesteziklerin molekül ağırlığı, pKa değerleri, proteine bağlanma yüzdesi ve toksisite dereceleri Tablo 4'te belirtilmiştir (20).

**Tablo 4. Lokal Anesteziklerin pKa, Proteine Bağlanma Yüzdesi ve Toksisite Dereceleri**

	Anestezik Madde	Molekül Ağırlığı	pKa	Proteine Bağlanma (%)	Toksisite
Amid grubu	Lidokain	234	7,7	64	Düşük
	Mepivakain	246	7,9	77	Düşük
	Bupivakain	288	8,1	95	Yüksek
	Levobupivakain	288	8,1	96	Orta
	Ropivakain	274	8,1	94	Orta
	Prilokain	220	7,9	55	Düşük
	Artikain	321	7,8	95	Düşük
Ester grubu	Kokain	303	8,7	98	Çok yüksek
	Prokain	236	8,9	6	Düşük
	Tetrakain	264	8,2	76	Orta

Lokal Anestezik Ajanlarda Aranılan Özellikler:

- Düşük yoğunlukta etkin olabilmeli
- Dokulara penetrasyonu iyi olmalı
- Etki başlama zamanı hızlı olmalı
- Etki süresi uzun olmalı
- Düşük sistemik toksisitesi olmalı
- İritan olmamalı
- Etkisi geri döndürülebilmeli ve kolay sterilize edilebilmelidir (5).

Lokal anestezikler etkinlikleri ve etki süreleri yönünden de üç gruba ayrılabilirler:

1. Zayıf güçte - Kısa etkili - Procaine (Novokain)
2. Orta etkinlikte - Orta etki süreli - Lidocaine (Aritmal), Prilocaine (Citanest)
3. Güçlü ve uzun etkili - Bupivakain (Marcaine), Levobupivakain (Chirocaine)

#### **2.1.6. Lokal Anesteziklerin Sistemik Etkileri ve Sistemik Toksisitesi**

Lokal anestetik ajanlara karşı gelişen sistemik reaksiyonların %99'unda neden ilacın yüksek kan seviyesidir. Bu ise yüksek volüm ve konsantrasyonda lokal anestezik gerektiren epidural blok ve periferik sinir bloğu gibi uygulamalarda meydana gelir. Genelde neden yanlışlıkla yapılan intravasküler enjeksiyonlar, hızlı sistemik emilim veya yüksek doz ilaç kullanılması sonucu oluşan yüksek kan konsantrasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (37).

Toksisitenin önlenmesinde; uygulanacak dozu yavaş verme, intravasküler enjeksiyondan kaçınma (dikkatli ve sık aspirasyon), erken toksisite bulgularının dikkatle gözlenmesi ve görüldüğünde hemen enjeksiyonun durdurulması, baş/boyun bloklarında özel dikkat (karotid/vertebral arter) gösterilmesi önem taşır. Bir gösterge olarak her ajanın maksimal güvenli dozlarına dikkat edilmeli, fakat daha önemli olarak enjeksiyon yeri, hastanın genel durumu ve birlikte genel anestezi uygulanması göz ardı edilmemelidir (18).

Tedavide en önemli nokta lokal anestezi uygulanacak her durumda mutlaka resüsitasyon olanaklarının hazır durumda bulundurulmasıdır. Sistemik toksisite geliştiğinde temel yaşam desteği (ABC) uygulanmalı, konvülsiyonlar benzodiazepin veya tiopentalle tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler kollapsın tedavisi de alfa/beta adrenerjik agonistlerle (efedrin, epinefrin gibi) sağlanmalıdır. Fibrilasyon gelişiminde kullanılmak üzere defibrilatör de hazır olmalıdır (18). Toksikite tedavisinde ise hava yolu kontrolü sağlanması, konvülsiyon gibi oluşabilecek semptomların tedavisi ve %20 lipid solüsyonu kullanılmaktadır (1).

### **2.1.6.1. Santral Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem**

Lokal anesteziye bağlı ortaya çıkan SSS toksisitesinde erken dönemde ağız çevresinde uyuşma, dilde metalik tat, kulak çınlaması, sersemlik hissi; geç dönemde bulanık görme, bilinç kaybı, kas kasılmaları; ileri dönemde ise konvülsiyon ve solunum durması görülebilir. Hipoksi, hiperkapni ve asidoz varlığı konvülsiyon oluşumunu kolaylaştırmaktadır (37).

İyatrojenik olarak lokal anesteziğin dolaşıma yüksek dozda verilmesi ile lokal anestezi toksisitesi gelişebilir. Hedef organ genellikle santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistem (KVS)'dir. Lokal anestezi etkisine karşı SSS'nin KVS'e nazaran daha hassas olması nedeniyle baş dönmesi ve tinnitus gibi SSS bulguları KVS bulgularından önce ortaya çıkar. KVS toksisitesinin ilk belirtileri SSS eksitasyon fazı ile ilintilidir ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkar (1).

İntravenöz lidokain (1-2 mg/kg) serebral kan akımını düşürür ve intrakranial kompliyansı azalmış hastalarda entübasyona bağlı intrakranial basınç yükselmesini önler. Lidokain ve prokain infüzyonu volatil anesteziğin MAC'unu %40'a kadar düşürür. Kokain SSS'ini stimüle eder ve genelde öforiye neden olur. Yüksek dozu huzursuzluk, bulantı, titreme, konvülsiyon ve solunum yetmezliğine yol açar. Periferik sinir toksisitesi açısından ise yüksek volümde prokain yanlılıkla spinal aralığa verilirse uzamış nörolojik defisit yol açar. Bu nöral toksisitenin nedeni klorprokain ve koruyucu olarak sodyum bisülfat yerine kullanılan, bir antioksidan olan disodyum etilendiamin tetraasetat (EDTA) kombinasyonunun düşük pH seviyesine sahip olması olabilir (18).

Bunun yanında ester yapılı lokal anesteziiklerle amid yapılı lokal anesteziiklerin merkezi sinir sistemi üzerinde yol açtıkları toksisite bulguları birbirinden farklıdır. Örneğın ester yapıllılar genellikle uyarıcı ve öförik semptomlarla toksisite bulguları vermeye başlarken, amid yapıllılar sedasyon ve amnezi oluşturmaya meyillidirler (30).

#### **2.1.6.2. Alerjik Reaksiyonlar**

İlaç reaksiyonları immünolojik ve immünolojik olmayan olarak ikiye ayrılır. İmmünolojik reaksiyonlar tüm ilaç reaksiyonlarının %5-10'udur ve IgE aracılıklı alerjik reaksiyonları içerir. İmmünolojik olmayan reaksiyonlar ise idiyosenkratik intolerans, ilaç toksisitesi, aşırı doz ve yalancı alerjik reaksiyonları içerir. Alerjik reaksiyonlar genelde hafiftir, ancak anjioödem şeklinde de olabilir. Anjioödem ortalama %15 oranında görülür ve kadınlarda daha sıktır. Genellikle yüz bölgesinde başlar ve mukozalarda devam eder. Larinks ödemeine bağlı olarak ölüme neden olabilir. Lokal anesteziikler farmakolojik etkileri ve içeriklerinde bulunabilen vazokonströktör maddeler ve sülfidler nedeniyle alerjik reaksiyonlara neden olabilirler (37).

#### **2.1.6.3. Solunum Sistemi**

Lidokain hipoksik cevabı (düşük PCO<sub>2</sub>'e solunumsal yanıt) deprese eder. Frenik ve interkostal sinir paralizisi veya doğrudan lokal anesteziiklerin medüller solunum merkezini deprese etmesi apneye neden olabilir. Bronşiyal düz kaslarda gevşeme yapar. İntravenöz lidokain (1,5 mg/kg) entübasyona bağlı bronkokonstrüksiyon refleksini bloke etmede etkili olabilir (18).

#### **2.1.6.4. Kas-İskelet Sistemi**

Lokal anesteziikler iskelet kasına direkt enjekte edildiklerinde miyotonik etki gösterirler. Miyofibril hiperkontraksiyonu, litik dejenerasyon, ödem ve nekroza

ilerler. Geri dönüş genellikle 3-4 hafta sonra olur. Birlikte steroid veya epinefrin enjeksiyonu miyonekrozu kötüleştirir (18).

#### **2.1.6.5. Gebelik ve Lokal Anestezik İlaç Toksisitesi**

Gebelikte dolaşımdaki alfa-1-asit glikoprotein düzeyi normale göre düşüktür. Bu nedenle lokal anesteziklerin serbest formları daha yüksek oranda bulunacağından kullanılan ilaç dozlarına dikkat etmek gerekmektedir (38).

#### **2.1.6.6. Hematolojik Sistem**

Lidokain hematolojik sistemde pıhtılaşmayı azaltır ve fibrinolizi artırır. Prilokainin karaciğerde metabolizması sonucu ortaya çıkan o-toluidin, hemoglobini methemoglobine okside eder. Uygulanan prilokain miktarı ile oluşan methemoglobinemi derecesi arasında doz-cevap ilişkisi vardır. Lokal anestezik spreyler içinde sıklıkla kullanılan benzokain de methemoglobine sebep olabilir. Methemoglobin 3-5 mg/dl' den fazla olduğunda hasta siyanotik ve kan çikolata rengindedir. Genelde 600 mg prilokain uygulanması, klinik olarak belirgin methemoglobinemi gelişmesine yol açar. Methemoglobinemi 24 saat içinde spontan olarak kaybolur. Ancak ağır dolaşım bozukluğu veya anemi durumunda intravenöz metilen mavisi verilerek tedavi edilebilir (26).

#### **2.2. İntralipid ve tedavisi**

Tıpta güvenle kullanılan ilk intravenöz lipid emülsiyon (İVLE) %20 İntralipid olup, yaklaşık 1962 yılından beri parenteral nutrisyon amacıyla güvenle kullanılmaktadır. Ticari bir preparat olan %20 İntralipid 1 litrede 200 g soya yağı, 12 g yumurta fosfolipidi ve 22 g anhidroz gliserol içerir. Omega 3 ve 6 yağ asitleri kaynağı ve total enerji içeriği 2000 kCal olan bir solüsyondur (39).

Lipid emülsiyon uygulamasında yağ embolisi genellikle 1µ' dan büyük yağ damlacıklarında görülen bir yan etkidir ve lokal anestezik toksisitesinde kullanımında herhangi bir vaka bildirilmemiştir (40). Alerjik reaksiyon ve

tromboflebit diğer akut görülen yan etkilerken gecikmiş reaksiyonlar; splenomegali, karaciğer fonksiyonlarında azalma, pulmoner hipertansiyon, trombositopeni olarak sıralanabilir **(41)**.



### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Araştırmanın Amacı**

Bu çalışma için KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kuruldan 19/11/2017 tarih ve 24237859-650 sayı numarası ile onay alındıktan sonra, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çalışan cerrahi bölüm doktorlarının yaygın olarak kullanılan lokal anestezipler ve toksisitesi hakkında bilgi düzeylerini incelemek ve intralipid tedavisi hakkında farkındalığı arttırmak amaçlanmıştır.

#### **3.2. Evren ve Örneklem**

Çalışmanın evrenini Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çalışan cerrahi bölüm doktorları oluşturmaktadır. Çalışmaya 215 cerrahi branş hekimi katılmış olup, 55'i çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymadıkları için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma 160 kişi ile gerçekleştirilmiştir.

#### **3.3. Veri Toplama Araçları**

Çalışmada veri toplama aracı olarak anket yöntemi kullanılmıştır. Anket konuyla ilgili olarak daha önce yapılan çalışmalar dikkate alınarak anket soruları hazırlanmış olup çalışmanın amacına uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu anket çalışması; üniversite etik kurul onayı ve hekimlerin yazılı kabul onamları alındıktan sonra üniversitemiz cerrahi bölüm doktorlarına uygulanmıştır. Tek merkezli olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde görev yapan hekimlerin çalışmaya katılımları gönüllük esasına ve onamlarının alınmasına dayanmıştır. Lokal anestezipler ve toksisitesinin önemi ve tedavisi hakkında farkındalıkları ölçülecek olan katılımcıların bilgi düzeyleri dört bölümde incelenmiştir (EK 1).

Hazırlanan anketin birinci bölümünde katılımcıların yaş, branş, deneyim yılı, akademik kariyer özellikleri soruldu.

Anketin ikinci bölümünde lokal anestezi hakkında genel bilgiler, kullanma sıklıkları, kullanmayı tercih ettikleri yollar, test dozu uygulayıp uygulamadıkları soruldu.

Anketin üçüncü bölümünde lokal anestezi toksisitesi ile karşılaşmışlar, karşılaşmadıkları, erken ve geç dönem toksisite bulguları hakkındaki bilgileri, toksisite ile karşılaşmamak için önlem alıp almadıkları soruldu.

Anketin dördüncü bölümünde ise lokal anestezi toksisitesinin tedavisi, %20 lipit kullanımı hakkındaki bilgileri ve bu konu hakkındaki eksiklerinin olup olmadığını fark edip eğitim almak isteyip istemedikleri soruldu.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriteri: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi cerrahi branş doktoru olmak

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriteri:

1. Anket formunu doldurmak için onamlarının olması
2. Çalışmaya katılmak istememesi.

### **3.4. Verilerin Analizi**

Yapılan çalışmadan elde edilen verilerin analizi K.T.Ü. Farabi Hastanesi lisanslı programı Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL) Version 23.0 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi uygulanarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ve yüzde dağılımlar verilmiştir.



## 4. BULGULAR

Yapılan çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda tablolar ve grafikler halinde verilmiştir.

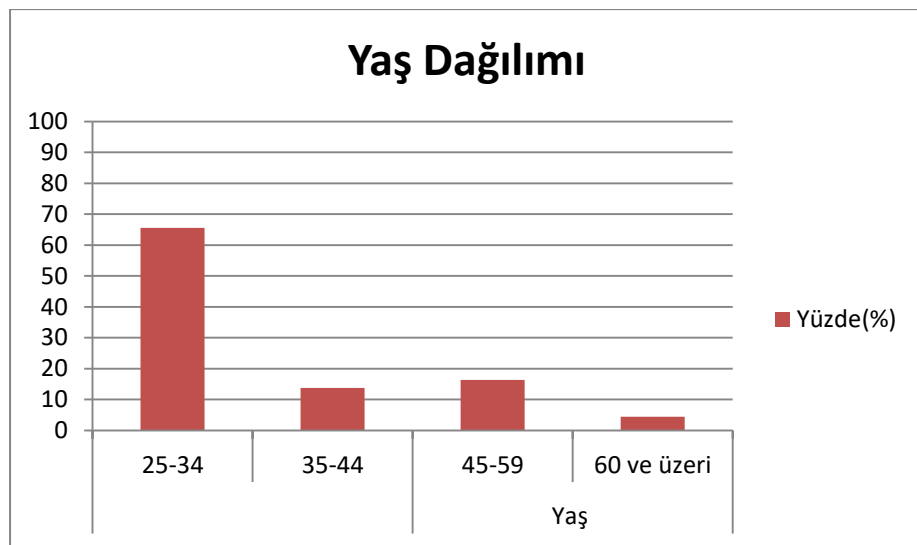
### 4.1. Demografik Bulgular

#### 4.1.1. Yaş Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaşa göre dağılımları Tablo 5 ve Grafik 1'de özetlenmiştir. Katılımcıların 105'i (%65,6) 25-34 yaş arasında, 22'si (%13,8) 35-44, 26'sı (%16,3) 45-59 yaş arasında iken geri kalan 7'si ise (%4,4) 60 yaş ve üzerindedir.

Tablo 5. Katılımcıların Yaşa Göre Dağılımı

	N	Yüzde (%)
Yaş		
25-34	105	65,6
35-44	22	13,8
45-59	26	16,3
60 ve üzeri	7	4,4
Toplam	160	100,0



Grafik 1. Katılımcıların Yaşa Göre Dağılımı

#### 4.1.2. Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya toplam 160 kişi dahil edilmiş olup katılımcıların cinsiyete göre dağılımları Tablo 6 ve Grafik 2’de özetlenmiştir. Katılımcılardan 117’si (%73,1) erkek 43’ü de (%26,9) bayan cinsiyettedir.

**Tablo 6. Katılımcıların Cinsiyetine Göre Dağılımı**

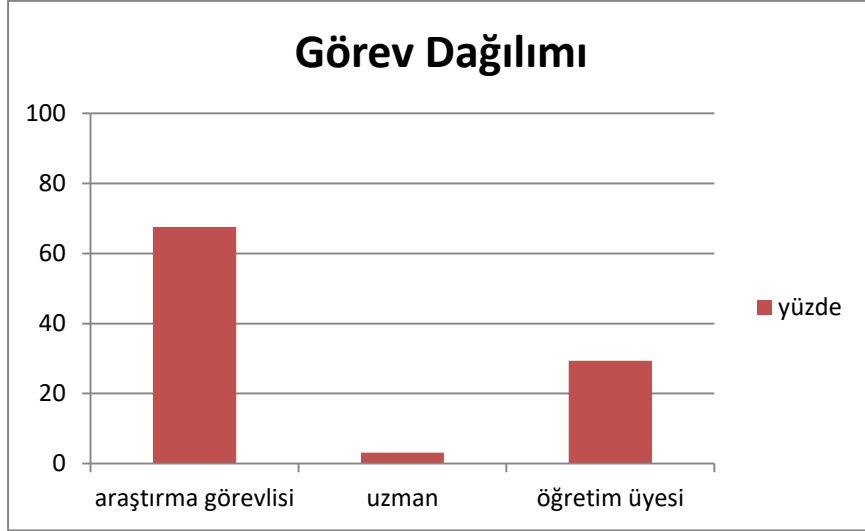
		<b>n</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Cinsiyet	Erkek	117	73,1
	Kadın	43	26,9
	Toplam	160	100,0



**Grafik 2. Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı**

#### 4.1.3. Görev Dağılımı

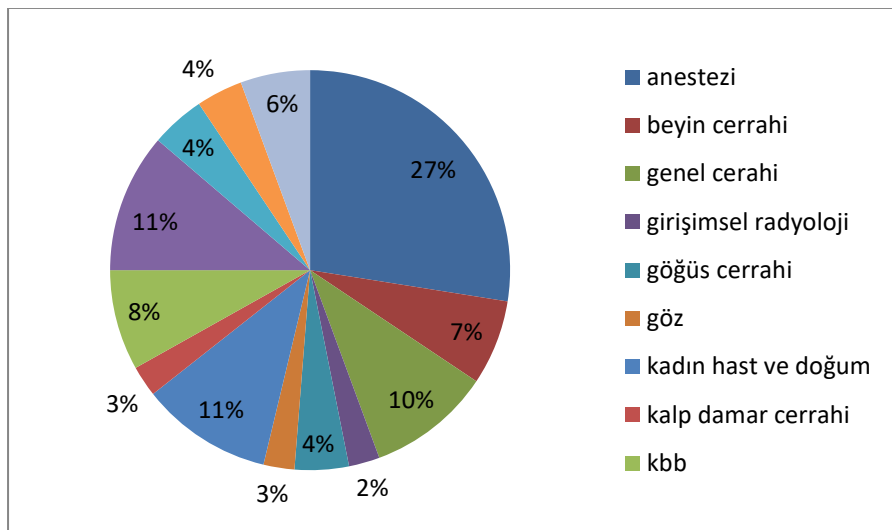
Çalışmaya dahil edilen katılımcıların görev dağılımı Grafik 3’te özetlenmiştir. 160 katılımcıdan 108’i (%67,5) araştırma görevlisi, 47’si (%29,4) öğretim üyesi ve geri kalan 5’i de (%3,1) uzmandı.



**Grafik 3. Katılımcıların Görev Dağılımı**

#### 4.1.4. Branş Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların branşlarına göre dağılımı Grafik 4'te özetlenmiştir. 160 katılımcıdan 44'ü (%27,5) anestezi, 11'i (%6,9) beyin cerrahi, 7'si (%4,4) göğüs cerrahi, 17'si (%10,6) kadın doğum, 13'ü (%8,1) kbb, 7'si (%4,4) pediatrik cerrahi, 9'u (%5,6) üroloji, 4'ü (%2,5) kalp damar cerrahi, 16'sı (%10) genel cerrahi, 4'ü (%2,5) göz, 18'i (%11,3) ortopedi, 6 'sı (%3,8) plastik cerrahi, 4'ü(%2,5) girişimsel radyoloji idi.



**Grafik 4. Katılımcıların Branşlarına Göre Dağılımı**

#### 4.1.5. Çalışma Süreleri

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların çalışma sürelerine göre dağılımları Tablo 7’de özetlenmiştir. 160 katılımcıdan 14’ü (%8,8) 6 aydan kısa süredir çalışmakta, 32’si (%20) 6 ay- 2 yıl arasında çalışma zamanı var, 51’i (%31,9) 2-5 yıl arasında çalışmış, 63’ü (%39,4) ise 5 yıldan uzun süredir çalışıyor.

**Tablo 7. Katılımcıların Çalışma Süresine Göre Dağılımı**

	n	Yüzde(%)	
Çalışma Süresi	6 aydan kısa süredir	14	8,8
	6ay-2 yıl	32	20
	2 yıl-5 yıl	51	31,9
	5 yıl ve daha fazlası	63	39,4
	Toplam	160	100,0

#### 4.2. Lokal Anestezikler Hakkında Genel Bilgiler

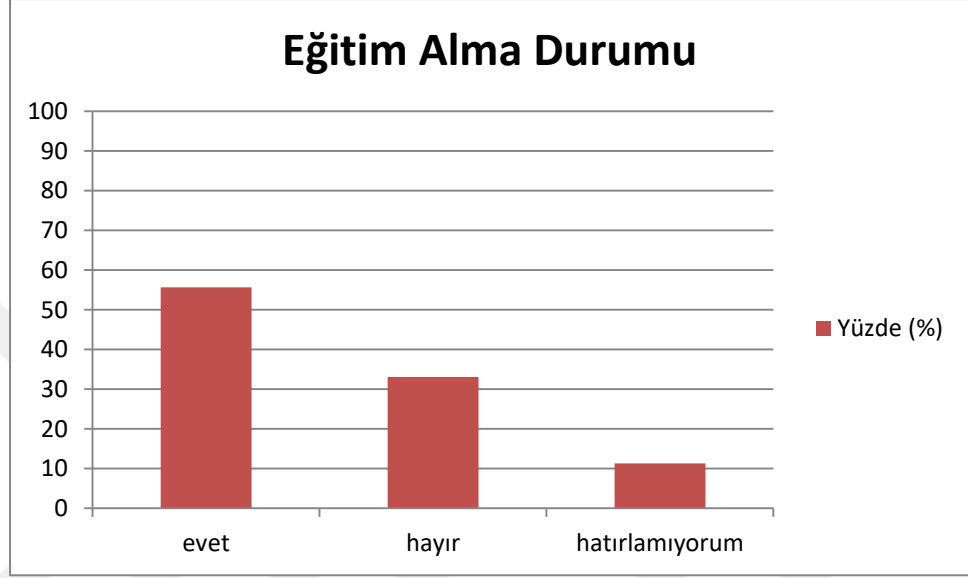
##### 4.2.1. Lokal Anestezikler Hakkında Eğitim Alınması

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların lokal anestezikler hakkında eğitim alıp almadıkları Tablo 8 ve Grafik 5’de, eğitim alanların branş dağılımı ise Tablo 9 ve Grafik 6’da özetlenmiştir. 160 katılımcıdan 89’u (%55,6) lokal anestezikler hakkında eğitim aldıklarını, 53’ü (%33,1) hiç eğitim almadıklarını, 18’i (%11,3) ise hatırlamadıklarını ifade ettiler.

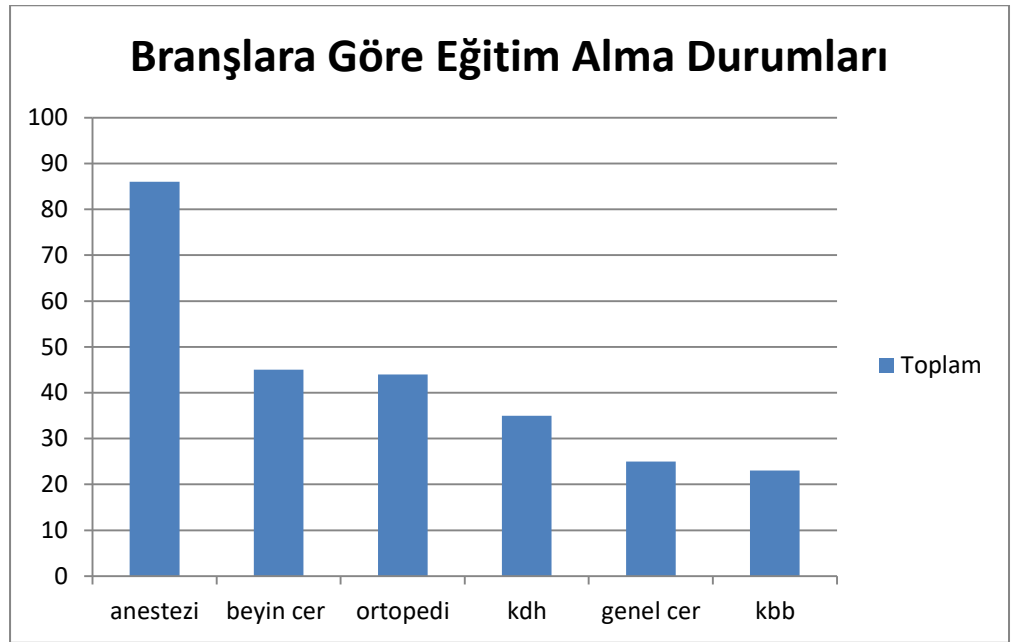
Eğitim alanların %86’sı anestezi, %45’i beyin cerrahı, %44’ü ortopedist, %35’i kadın doğum ve hastalıkları bölümünden, %25’i genel cerrah, % 23’ü KBB bölümünden idi. Çalışmamızda anestezi doktorlarının diğer branş doktorlarına göre eğitim alma düzeyleri istatistiksel olarak  $p < 0.001$  olarak anlamlı farklı olduğu bulunmuştur.

**Tablo 8. Katılımcıların Lokal Anestezikler Hakkında Eğitim Alınmalarının Dağılımı**

		<b>n</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Lokal anestezikler hakkında eğitim	Evet	89	55,6
	Hayır	53	33,1
	Hatırlamıyorum	18	11,3
	Toplam	160	100,0



**Grafik 5. Katılımcıların Lokal Anestezikler Hakkında Eğitim Durumu Dağılımı**



**Grafik 6. Katılımcıların Branşlara Göre Eğitim Alma Yüzdeleri**

**Tablo 9. Katılımcıların Lokal Anestezikler Hakkında Eğitim Alanların Branş Dağılımı**

		<b>n</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Lokal anestezikler hakkında eğitim alanların branş dağılımı	Anestezi	38	86
	Beyin cerrahi	5	45
	Ortopedi	8	44
	Kadın hastalıkları ve doğum	6	35
	Genel cerrahi	4	25
	Kbb	3	23

#### 4.2.2. Tercih Edilen Lokal Anestezik Türü

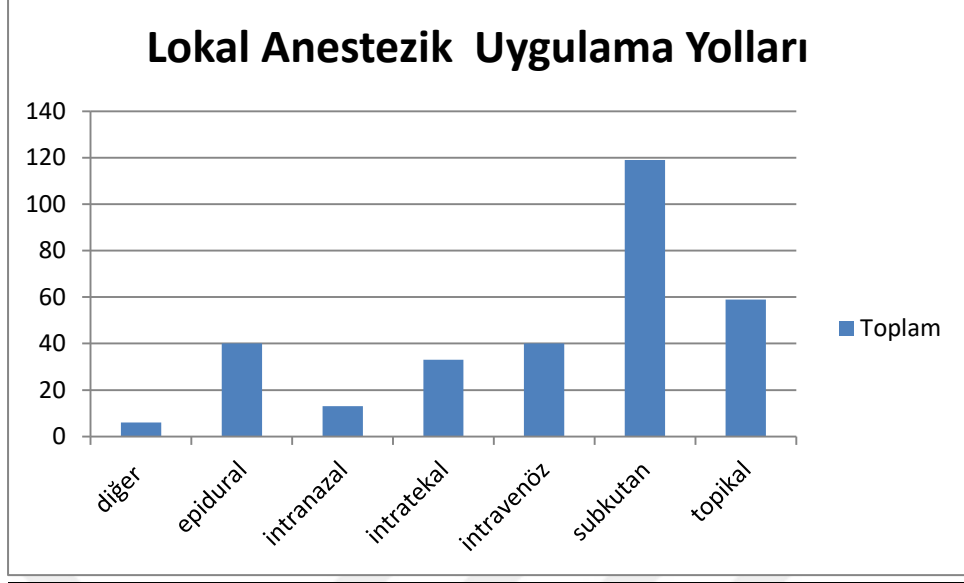
Çalışmaya dahil edilen katılımcıların tercih ettikleri lokal anestezik türü Tablo 10’da özetlenmiştir. 160 katılımcının 80’i (%50) bupivakain tercih ederken 89’u (%55,6) prilokain, 84’ü (%52,5) lidokain, 73’si (45,6) lidokain+adrenalin ve 3’ü (%1,9) diğer lokal anestezikleri tercih etmiş.

**Tablo 10. Katılımcıların Tercih Ettikleri Lokal Anesteziklerin Dağılımı**

		<b>n</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Tercih edilen lokal anestezikler	Bupivakain	80	50
	Prilokain	89	55,6
	Lidokain	84	52,5
	Lidokain+adrenalin	73	45,6
	Diğer	3	1,9
	Toplam	160	100.0

#### 4.2.3. Lokal Anesteziklerin Kullanım Yolları

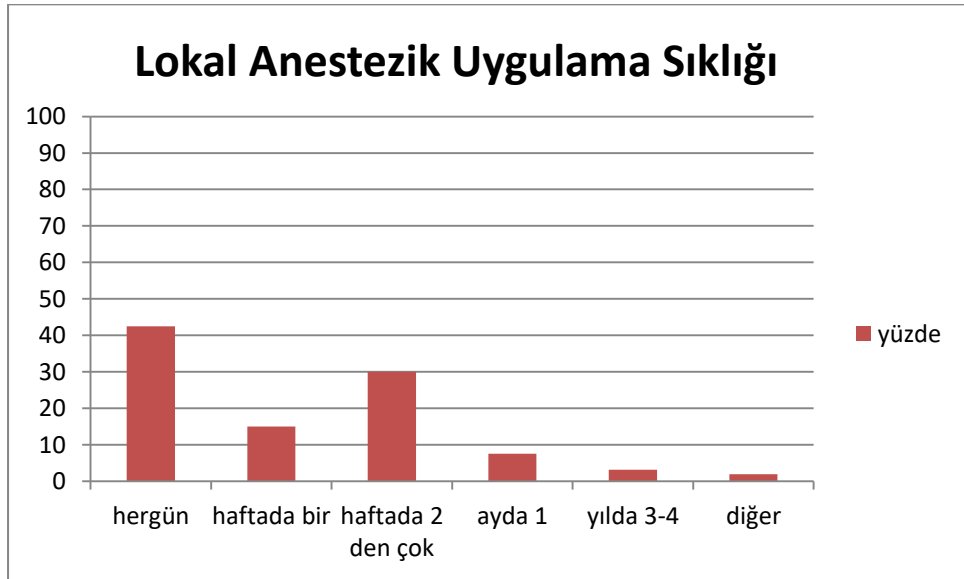
Çalışmaya dahil edilen katılımcıların tercih ettikleri lokal anestezik kullanım yolları Grafik 7’de özetlenmiştir. 160 katılımcıdan 119’u (% 74,4) lokal anestezikleri subkutan/intramuskuler yolla kullanmayı tercih ederken 59’u (%36,9) topikal, 40’ı (%25) epidural, 40’ı (%25) intravenöz, 33’ü(%20,6) intratekal, 13’ü(%8,1) intranasal yöntemi ve 6 kişi (%3,8) ise diğer yöntemleri kullandığını belirtti.



**Grafik 7. Katılımcıların Lokal Anestezik Uygulama Yollarının Dağılımı**

#### 4.2.4. Lokal Anestezikleri Kullanım Sıklığı

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların lokal anestezikleri kullanım sıklığı Grafik 8’de özetlenmiştir. 160 katılımcıdan 68’i (%42,5) her gün kullanıyor, 24’ü (%15) haftada bir, 48’i (%30) haftada ikiden çok, 12’si (%7,5) ayda bir, 5’i (%3,1) yılda üç-dört kez ve 3 kişi (%1,9) de diğer sıklıkta kullandıklarını belirtti.



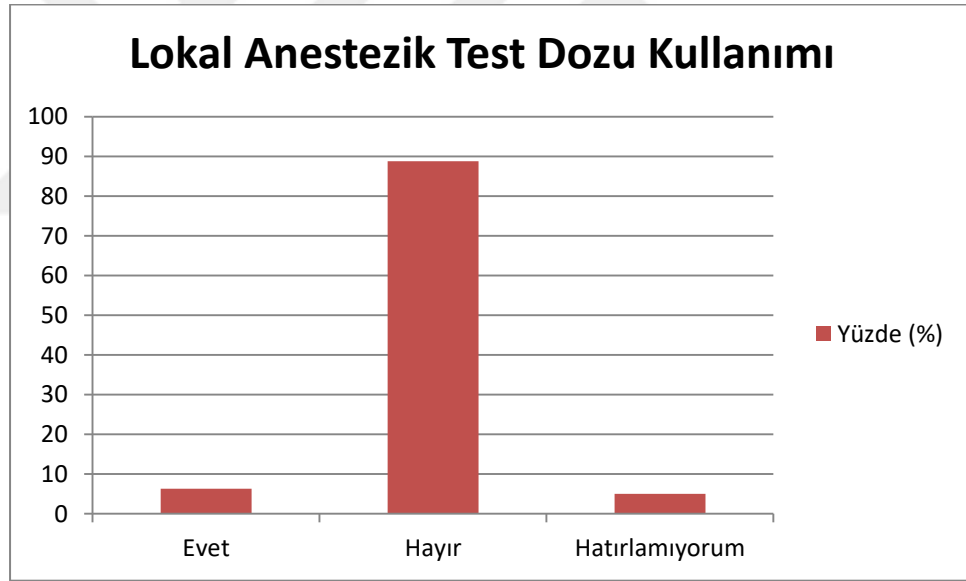
**Grafik 8. Katılımcıların Lokal Anestezik Kullanım Sıklığı Dağılımı**

#### 4.2.5. Lokal Anestezik Kullanımından Önce Test Doz Uygulaması

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların lokal anestezik kullanım öncesi test dozu uygulama oranları Tablo 11 ve Grafik 9’da özetlenmiştir. 160 katılımcıdan 142 kişi (%88,8) test doz uygulamadıklarını belirtirken sadece 10’u (%6,3) test doz kullandığını 8 kişi (%5) ise hatırlamadığını belirtti.

**Tablo 11. Test Dozu Uygulayan Katılımcıların Dağılımı**

		n	Yüzde (%)
Test doz kullanımı	Evet	10	6,3
	Hayır	142	88,8
	Hatırlamıyorum	8	5
	Toplam	160	100,0



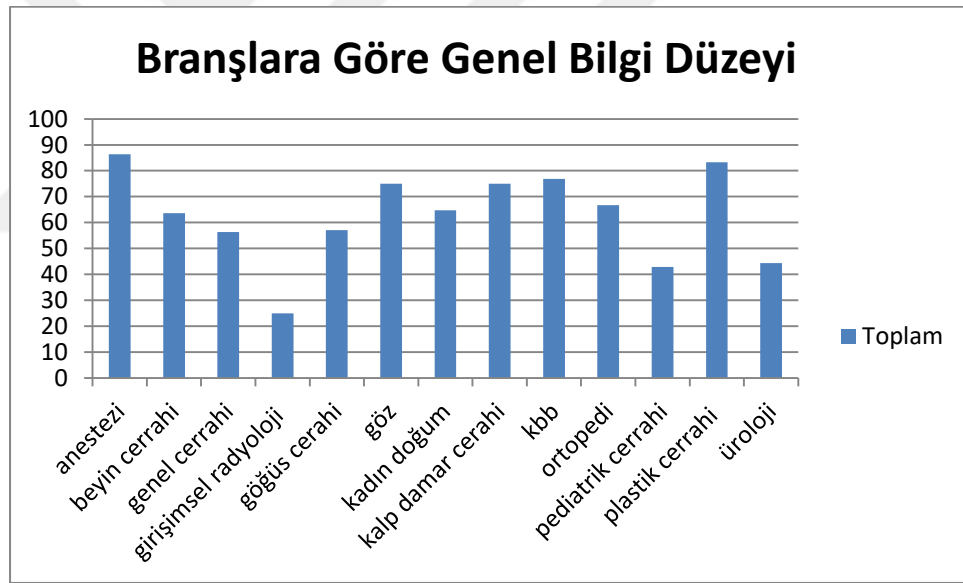
**Grafik 9. Katılımcıların Test Dozu Uygulama Dağılımı**

#### 4.2.6. Lokal Anestezikler Hakkında Genel Bilgiler

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların lokal anestezikler hakkında genel bilgileri değerlendirilmesi Grafik 10’da özetlenmiştir. 160 katılımcıdan 50’si (%31,3) sorulan 12 genel bilgi sorusundan 6’dan az doğru yapmış olup 110 kişi (%68,8) ise 6 ve üzeri doğru cevap vermiştir. 6 doğrudan az yapanları başarısız 6 ve



üzeri doğru cevap verenleri başarılı kabul edildiğinde bu katılımcıları branşları ile incelersek; 44 anesteziistin 38'i (%86,4) başarılı,6'sı (%13,6) başarısız olmuştur. 11 beyin cerrahının 7'si (%63,6) başarılı, 4'ü (%36,4) başarısız, 7 göğüs cerrahından 4'ü (%57,1) başarılı, 3'ü (%42,9) başarısız, 17 kadın doğumcudan 11'i (%64,7) başarılı, 6'sı (%35,3) başarısız,13 kbb cerrahından 10'u (%76,9) başarılı,3'ü (%23,1) başarısız,7 çocuk cerrahından 3'ü (%42,9) başarılı,4'ü (%57,1) başarısız, 9 üroloğun 4'ü (%44,4) başarılı, 5'i(%55,6) başarısız, 4 kalp damar cerrahının 3'ü (%75) başarılı, 1'i (%25) başarısız, 16 genel cerrahdan 9'u (%56,3) başarılı,7'si(%43,8) başarısız, 4 göz cerrahından 3'ü (%75) başarılı, 1'i (25) başarısız, 18 ortopedistten 12'si (%66,7) başarılı, 6'sı (%33,3) başarısız, 6 plastik cerrahımdan 5'i (83,3) başarılı, 1'i(%16,7) başarısız, 4 girişimsel radyologdan 1'i (%25) başarılı olurken 3'ü (%75) başarısız olmuştur.



**Grafik 10. Katılımcıların Genel Bilgilerde Başarı Oranı Dağılımı**

### 4.3. Lokal Anestezik Toksisitesi

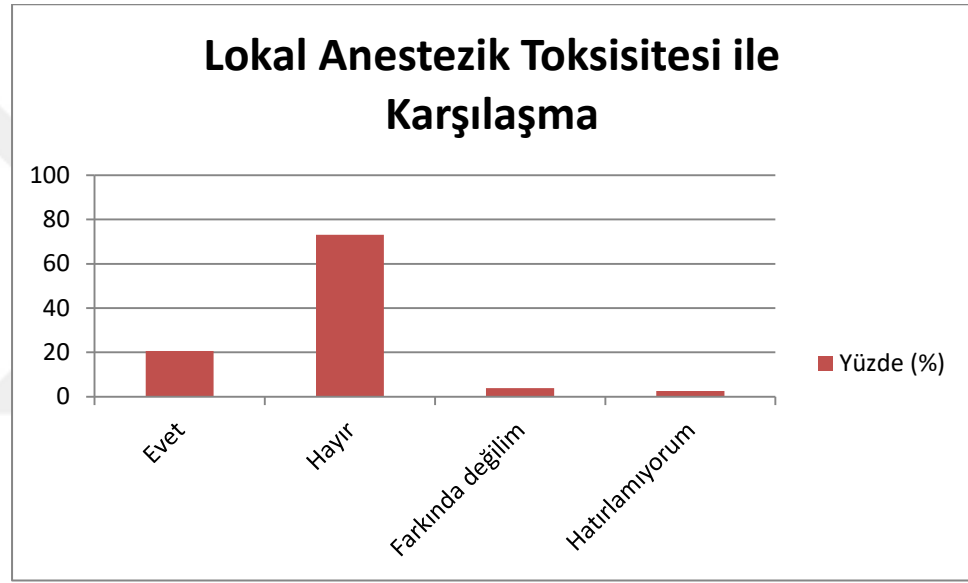
#### 4.3.1. Lokal Anestezik Toksisitesi ile Karşılaşma

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların lokal anestezik ile karşılaşma oranları Grafik 11'de özetlenmiştir. 160 katılımcıdan 33'ü (%20,6) lokal anestezik toksisitesi ile karşılaşmış, 117'si (%73,1) toksisite ile karşılaşmamış, 6'sı (%3,8) farkında

değilken 4'ü (%2,5) ise toksisite ile karşılaşmış karşılaşmadığını hatırlamıyor (Tablo 12; Gfarik 11)

**Tablo 12. Katılımcıların Lokal Anestezik Toksikitesi ile Karşılaşma Durumu**

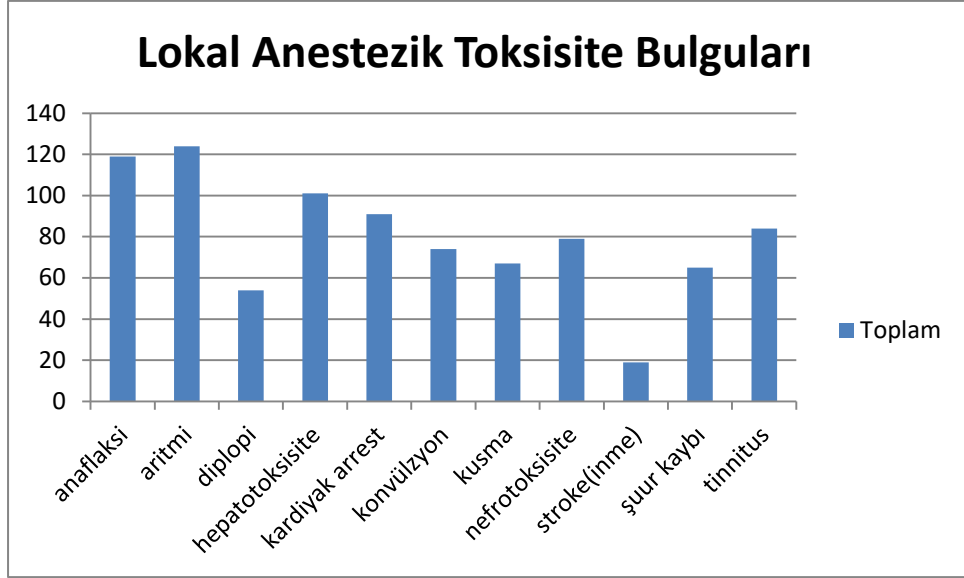
		<b>n</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Toksosite ile karşılaşma	Evet	33	20,6
	Hayır	117	73,1
	Farkında değilim	6	3,8
	Hatırlamıyorum	4	2,5
	Toplam	160	100,0



**Grafik 11. Katılımcıların Lokal Anestezik Toksikitesi ile Karşılaşma Durumu**

#### **4.3.2. Toksikite Bulguları**

Lokal anestezik toksisitesi bulgularından görülenleri sorguladığımızda çalışmaya dahil edilen 160 katılımcıdan 119'u (%74,4) anflaksi görülebileceğini, 124'ü (%77,5) aritmi, 67'si (%41,9) kusma, 54'ü (%33,8) diplopi, 84'ü (%52,5) tinnitus, 74'ü (%46,3) konvülzyon, 101'i (%63,1) hepatotoksosite, 65'i (%40,6) şuur kaybı, 91'i (%56,9) kardiyak arrest, 79'u (%49,4) nefrotoksosite, 19'u (%11,9) stroke bulgularının olabileceğini belirtti.



**Grafik 12. Katılımcıların Toksikite Durumunda Görülebilecek Bulgulara Verdikleri Cevapların Oranı**

#### 4.4. Tedavi Yönetimi

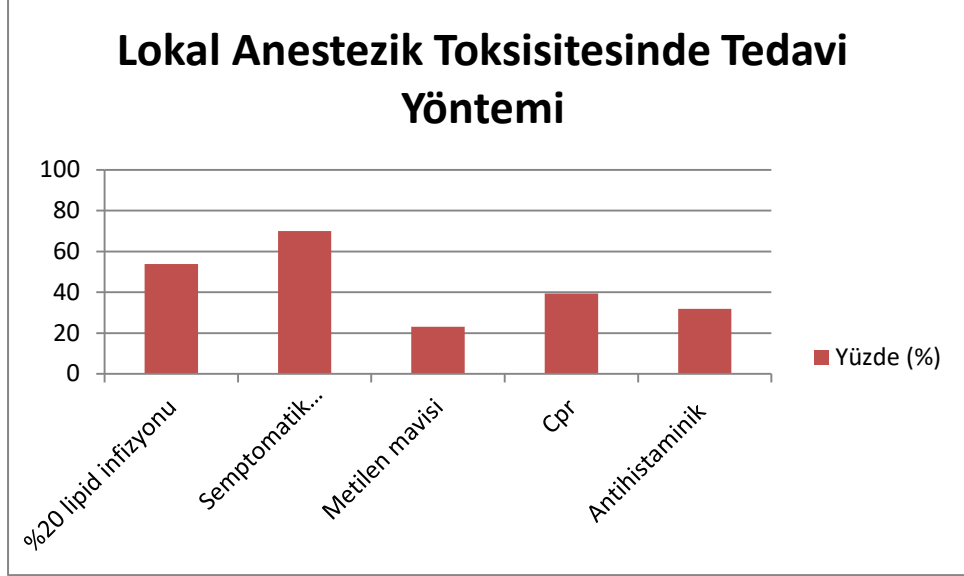
##### 4.4.1. Tedavide Yapılacaklar

Lokal anestezik toksitesi ile karşılaşıldığında seçilen tedavi seçenekleri için çalışmaya dahil edilen katılımcıların tedavide tercih ettikleri yöntem Tablo 13 ve Grafik 13’de özetlenmiştir. 160 katılımcıdan 86’sı (%53,8) %20 lipid infüzyonunu, 112’si (%70) semptomatik yaklaşımı, 37’si (%23,1) metilen mavisini, 63’ü (%39,4) cpr 1, 51’i (%31,9) antihistaminik tedaviyi tercih etti.

**Tablo 13. Katılımcıların Tedavide Seçtikleri Yöntem Dağılımı**

	n	Yüzde (%)
Tedavi		
%20 lipid infüzyonu	86	53,8
Semptomatik yaklaşım	112	70
Metilen mavisi	37	23,1
<b>KPR</b>	63	39,4
Antihistaminik	51	31,9
<b>Toplam</b>		

KPR: Kardiyopulmoner Resüsitasyon



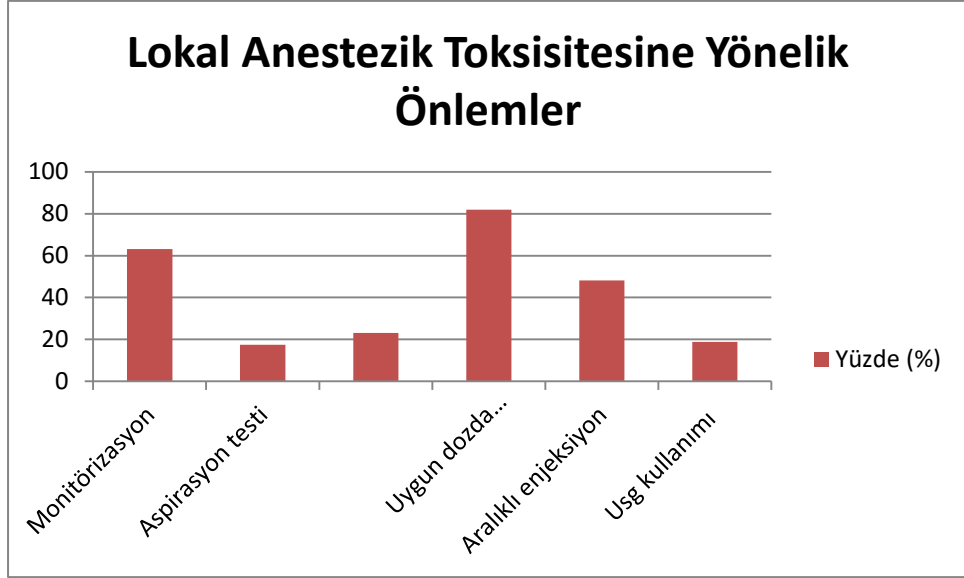
**Grafik 13. Katılımcıların Tedavide Seçtikleri Yöntem Dağılımı**

#### 4.4.2. Toksikite İçin Önlem

Katılımcılara lokal anestezi toksisitesini önlemek için aldıkları önlemleri sorduğumuzda katılımcıların verdikleri cevaplar Tablo 14 ve Grafik 14'te özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 160 katılımcıdan 101'i (%63,1) monitörizasyonu tercih ederken 28'i (%17,5) aspirasyonu, 37'si (%23,1) epinefrin ile test dozu, 131'i (%81,9) uygun dozda kullanım, 77'si (%48,1) aralıklı enjeksiyon uygulayarak, 30 kişi (%18,8) ise usg kullanımı ile önlem aldığını belirtti.

**Tablo 14. Katılımcıların Toksikiteye Önlem Amaçlı Tercih Dağılımı**

	n	Yüzde (%)	
Önlem için tercih edilenler	Monitörizasyon	101	63,1
	Aspirasyon testi	28	17,5
	Epinefrin ile test dozu	37	23,1
	Uygun dozda kullanım	131	81,9
	Aralıklı enjeksiyon	77	48,1
	Usg kullanımı	30	18,8
	Toplam		



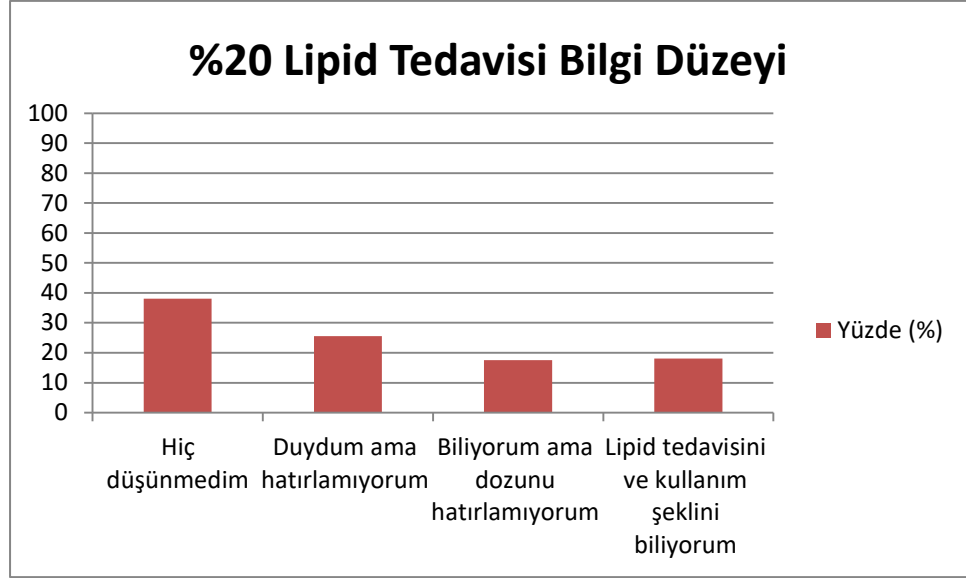
**Grafik 14. Katılımcıların Toksikiteye Önlem Amaçlı Tercih Dağılımı**

#### 4.4.3. %20 Lipid Hakkındaki Bilgi Düzeyi

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların %20 lipid hakkındaki bilgi düzeyleri Tablo 15 ve Grafik 15'te özetlenmiştir. 160 katılımcıdan 61'i (%38,1) bu konu hakkında hiç düşünmediğini belirtirken 41'i (%25,6) duydum ama hatırlamıyorum, 28'i (%17,5) biliyorum ama dozunu hatırlamıyorum, 29'u (%18,1) lipid tedavisini ve kullanım şeklini biliyorum şeklinde cevapladı.

**Tablo 15. Katılımcıların %20 Lipid Tedavisi Hakkındaki Bilgi Düzeyi Dağılımı**

	N	Yüzde (%)	
%20 lipid kullanımı hakkındaki bilgi düzeyi	Hiç düşünmedim	61	38,1
	Duydum ama hatırlamıyorum	41	25,6
	Biliyorum ama dozunu hatırlamıyorum	28	17,5
	Lipid tedavisini ve kullanım şeklini biliyorum	29	18,1
	Toplam	160	100,0



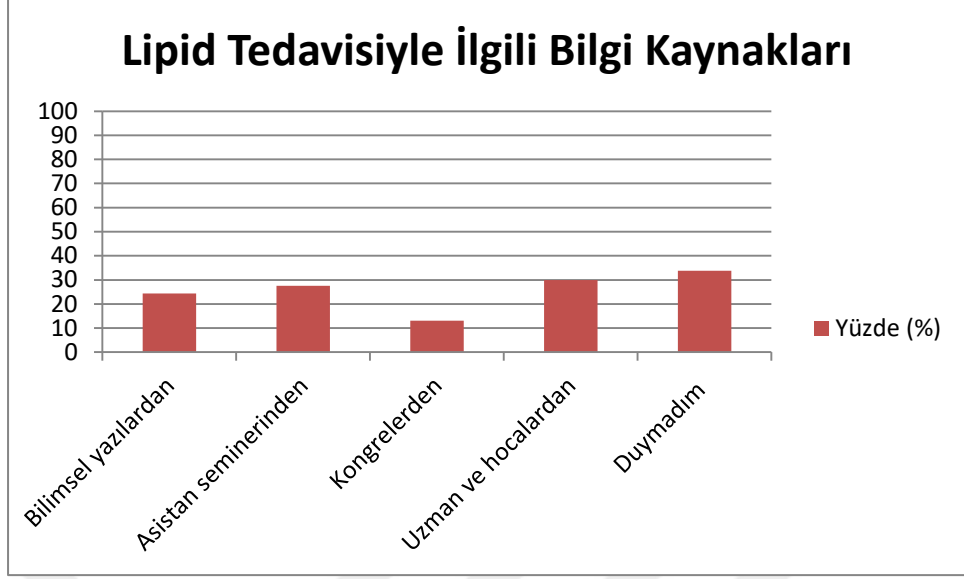
**Grafik 15. Katılımcıların %20 Lipid Tedavisi Hakkındaki Bilgi Düzeyi Dağılımı**

#### 4.4.4. %20 Lipid Kullanımı Hakkındaki Bilgi Edinme Yöntemi

Katılımcılara %20 lipid kullanımını nereden duyduğunuza diye sorduğumuzda verdikleri cevapları Tablo 16 ve Grafik 16’da özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 160 katılımcıdan 39’u (%24,4) bilimsel yazılardan okudum, 44’ü (%27,5) asistan seminer konularından öğrendim, 21’i (%13,1) kongre seminerlerinden öğrendim, 48’i (%30) uzmanlarımdan veya hocalarımdan öğrendim diye cevaplarırken 54 kişi (%33,8) ise hiç duymadığımı ifade etti.

**Tablo 16. Katılımcıların %20 Lipid Kullanımı Hakkında Bilgi Edinme Dağılımları**

		n	Yüzde (%)
Lipid tedavisi hakkında edinilen bilgi	Bilimsel yazılardan	39	24,4
	Asistan seminerinden	44	27,5
	Kongrelerden	21	13,1
	Uzman ve hocalardan	48	30
	Duymadım	54	33,8
Toplam		160	100,0



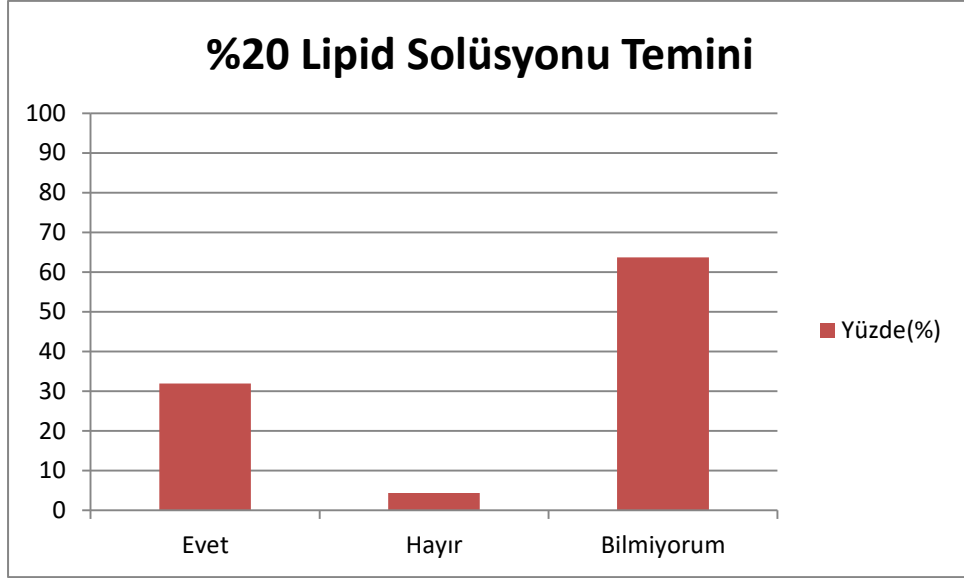
**Grafik 16. Katılımcıların %20 Lipid Kullanımı Hakkında Bilgi Edinme Dağılımları**

#### 4.4.5. %20 Lipid Solüsyonu Varlığı

Katılımcılara %20 lipid solüsyonunun hastanemizde var mı diye sorduğumuzda çalışmaya katılanlardan aldığımız cevaplar Tablo 17 ve Grafik 17’de özetlenmiştir. 160 katılımcının 51’i (%31,9) hastanemizde var şeklinde cevap verirken 7’si (%4,4) olmadığını 102’si (%63,7) ise bilmediğini ifade etti.

**Tablo 17. Katılımcıların Lipid Solüsyonunun Hastanedeki Varlığını Bilgi Dağılımı**

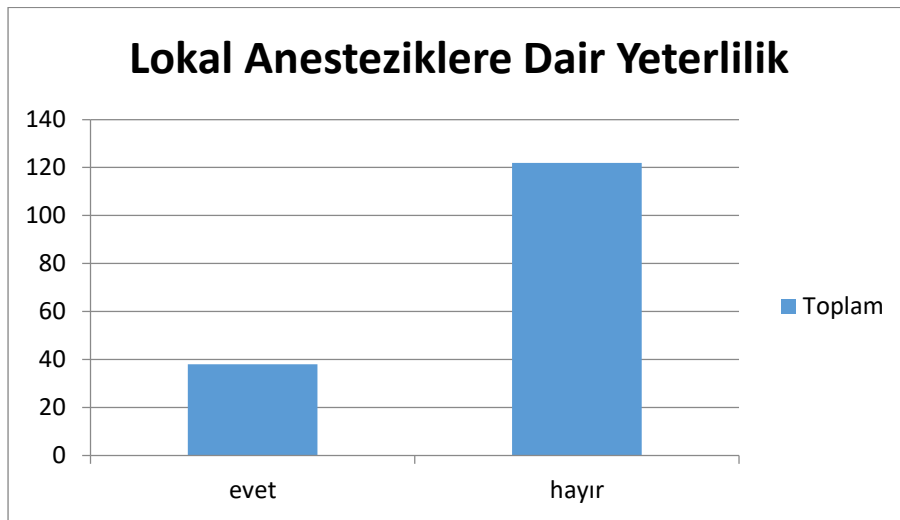
		<b>n</b>	<b>Yüzde (%)</b>
%20 lipid solüsyonu hastanemizde var mı?	Evet	51	31,9
	Hayır	7	4,4
	Bilmiyorum	102	63,7
	Toplam	160	100,0



**Grafik 17. Katılımcıların Lipid Solüsyonunun Hastanedeki Varlığının Bilgi Dağılımı**

#### 4.4.6. Lokal Anestezik Farmakolojisi ve Toksikitesi Hakkında Yeterlilik

Çalışmaya katılan katılımcıların lokal anestezik farmakolojisi ve toksisitesi hakkında yeterliliklerini sorguladığımızda aldığımız cevapları Grafik 18’de özetledik.160 katılımcıya testin sonunda lokal anestezi farmakolojisi ve toksisitesi konusunda yeterli bilgiye sahip misiniz diye sorduğumuzda 38’i (%23,8) evet derken 122’si (76,3) kendini yeterli görmedi.

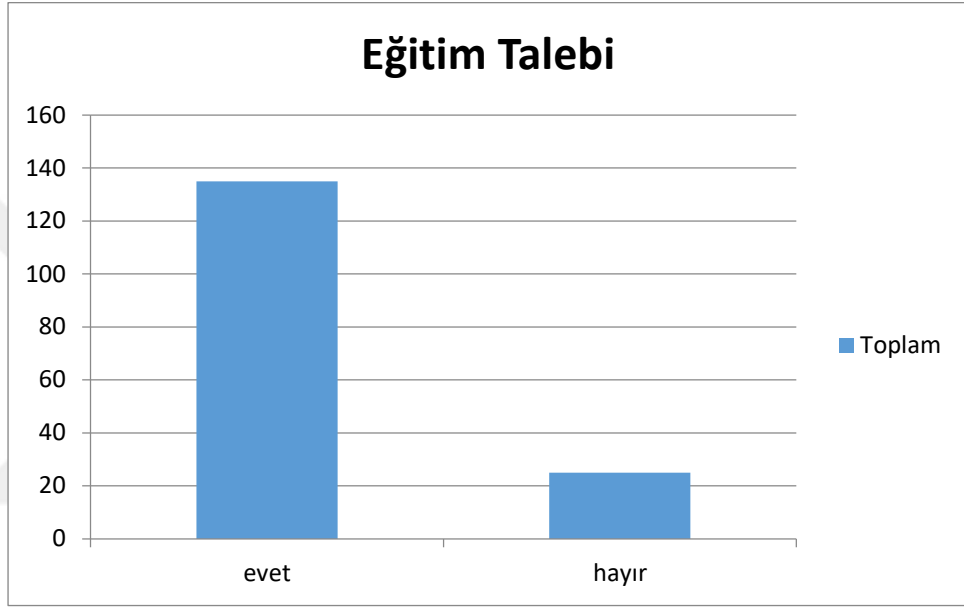


**Grafik 18. Katılımcıların Lokal Anestezi Farmakolojisi ve Toksikitesi Hakkında Kendini Yeterli Bilgiye Sahip Görmesi Hakkındaki Dağılım**



#### 4.4.7. Lokal Anesteziklerle İlgili Eğitim İsteği

Çalışmaya katılan katılımcıların test sonunda lokal anesteziklerle ilgili eğitim isteyip istemediğini sorguladığımızda aldığımız cevapları Grafik 19’da özetledik.160 katılımcıya testin sonunda lokal anestezikler hakkında yeni bir eğitim almak ister misiniz diye sorduğumuzda 135’i (%84,4) yeni bir eğitim almak isterken 25’i (%15,6) eğitim almak istemedi.



**Grafik 19. Katılımcıların Eğitim Almayı İsteklerinin Dağılımı**

## 5. TARTIŞMA

K.T.Ü Tıp Fakültesi Farabi hastanesi cerrahi branş hekimleri bünyesinde yaptığımız bu anket çalışması lokal anestezi ve LATS hakkında genel bir öngörünün olduğu ancak her branşın lokal anestezi ilaçları çok kullanmasına rağmen bu konuda verilen eğitimin yetersiz olduğunu gösterdi. Katılımcıların lokal anestezi hakkında genel bilgileri tıp eğitimi döneminde aldığı gerek teorik gerekse pratik eğitimden bir birikim olsa da hekimlerin büyük bir kısmının özellikle toksisite ile karşılaştıklarında tedavi yönetimine dair eksiklik olduğu kanaatine varılmıştır.

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışan araştırma görevlilerine lokal anestezi hakkında yapılan anket çalışmasında katılımcıların lokal anestezi genel bilgileri hakkında eğitim alma oranı %29,7 olarak bulunmuştur (42). Bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi uzman hekim ve öğretim üyesi gibi mesleğinde tecrübeli kişilerin çalışmaya dahil edilmemesinden dolayı eğitim oranının düşük olduğunu düşünmekteyiz. Aynı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer branşlara göre Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD doktorlarının eğitim görme oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum bizim çalışmamızdaki yüksek eğitim oranlarını da açıklamaktadır.

Başaranoğlu ve arkadaşlarının araştırma görevlileri, uzman ve pratisyen hekimler üzerinde yaptığı benzer bir çalışmada eğitim alma oranı %34,3 olarak bulunmuştur (43). Bu çalışmada benzer şekilde anestezi hekimlerinin eğitim oranı diğer branş hekimlerine göre yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda eğitim oranının bu çalışmaya göre yüksek bulunmasını ise ankete katılan hekimlerin bu konuda daha deneyimli olan anestezi hekimleri sayısının nispeten yüksek olmasının katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

Son yıllarda özellikle USG'nin klinik kullanıma girmesiyle rejyonel anestezi yöntemleri sık kullanılmaya başlanmıştır. Lokal anestezi hem rejyonel anestezi hemde postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaptığımız çalışmamızda hekimlerin bu kadar sık kullandıkları lokal anestezi hakkında teorik ve pratikte eksik oldukları temel tıp eğitimi sonrasındaki süreçlerde bu konunun göz ardı edilmiş olduğu düşünülmüştür. Bölümümüzce her yıl

mutlaka eğitim programına alınan ve klinik uygulamada önemi vurgulanan bu konunun diğer branşlar tarafından çok önemsenmediği ve eğitim programına alınmadığı belirlenmiştir.

Çalışmamıza katılan hekimlere yöneltilen sorular ile lokal anestezi seçiminde dengeli bir dağılım olmasına rağmen toksik dozları hakkında yeterli bilgileri olmadığını, katılımcıların %68'inin her gün lokal anestezi kullanmasına rağmen sadece %12'sinin test doz uyguladığını belirtmiştir. Katılımcıların verdiği cevaplar değerlendirildiğinde LATS'ı önleyebilmek için alınan önlemlerde aralıklı enjeksiyon ve uygun dozda kullanım önemli görülürken istenmeden intraarteriyel enjeksiyonu önlemede test dozu ve aspirasyon uygulaması tercih etmediklerini belirtmişlerdir

Lokal anesteziklerin lokal ve rejyonel anestezide yüksek dozda kullanılmasının ya da yanlışlıkla damar içine veya intratekal verilmesinin toksik reaksiyonlar için risk oluşturduğu bilinmektedir. Özellikle son yıllarda USG'nin klinik uygulamada daha çok kullanılmasıyla artan periferik sinir bloklarında kullanılan klavuz noktalarının damar yapılarına komşu olmasından dolayı bu ilaçların yanlışlıkla damar içine verilmesi lokal anestezi toksisitesine gelişimine sebep olabilmektedir (44). Bu gibi durumların engellenmesi için 2008 yılında Felice ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede şu yöntemlerin kullanılması önerilmektedir: (a) lokal anestezinin yavaş ve aralıklı uygulanması, (b) sık aspirasyon yapılması, c) lokal anestezikler ile beraber düşük doz epinefrin kullanılarak kalp hızı ve kan basıncında oluşan değişikliklerin gözlenmesidir (31).

LATS gelişiminde bulgular genellikle erken ve geç dönem bulguları diye ikiye ayrılmakla birlikte, klinik her zaman bu sırayla oluşmayabilir. Genellikle SSS'ne ait ağızda metalik tat, perioral uyuşma, tinnitus, fenalaşma hissi, konuşma bozukluğu gibi non-spesifik bulgular ilk olarak görülürken, bunu konvülsiyon ve olayın ilerlemesiyle koma ile solunum depresyonu izler. KVS bulguları her aşamada stimülasyon (hipertansiyon, taşiaritmi) belirtilerinden, depresyon (hipotansiyon, kardiyak arrest) bulgularına kadar geniş bir spektrumda görülebilir (5).

Bizim kliniğimizde olduğu gibi genel olarak rejyonel anestezinin en sık uygulandığı bölüm Ortopedi ve Travmatoloji olduğundan dolayı lokal anestezi toksisitesi gibi komplikasyonların görülme olasılığı daha fazladır. Literatür

incelendiğinde buna paralel sonuçlar çıkmış ve Acil Tıp Kliniği, Ortopedi ve Travmatoloji'ne ait çok sayıda toksisite vaka sunumları görülmüştür (45,46) . Bizim çalışmamızda lokal anestezi toksisitesi ile en çok karşılaşan katılımcılar Anesteziyoloji ve Reanimasyon doktorları olmasına rağmen bölümler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu sonuçta göstermiştir ki lokal anestezi ve toksisitesi konusunda uygulayıcı olan tüm hekimlerin bilgi sahibi olması gerekmektedir.

Başaranoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anestezi uzmanları grubunda lokal anestezi toksisitesi ile karşılaşma ve lipid dışı tedavileri kullanma sıklığı, diğer branşlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum anestezi uzmanlarının lokal anestezi kullanmalarıyla ya da diğer branşların toksisite belirtilerini çok iyi tanımamaları ile ilişkili olabilir şeklinde yorumlanmıştır (47). Bizim çalışmamızda ise katılımcıların %73'ü daha önce toksisite ile karşılaşmadığını belirtirken, toksisitenin erken dönem bulgularından anaflaksi, aritmi ve konvüziyonun daha çok görüleceğini, geç dönem bulgularda ise kardiyak arrest ve nefrotoksisitenin daha çok görüleceğini düşünmüşlerdir.

Ayrıca periferik blok sonrasında olası lokal anestezi toksisitesinin geç dönemde de görülebileceği, klinik bulguların silik seyredebileceği ve hastaların postoperatif dönemde dikkatli bir şekilde takip edilmesi gerektiği akıldan çıkarılmamalıdır. İncesöz ve arkadaşları bildirdikleri bir olgu sunumunda postoperatif dönemde 7 saat sonra bulgu veren lokal anestezi toksisitesi bildirilmiştir (48).

Beşir'in yayınlanan bir derleminde ağız, diş ve çene cerrahisinde sık kullanılan lokal anesteziye bağlı ortaya çıkabilecek toksisiteye karşı klinik bulguların erkenden tanınarak, hızlıca müdahale edilmesini gerektiği, gerekli donanımın sağlanması vurgulanmıştır. Ayrıca toksisite tedavisi ile alakalı uluslararası rehberler doğrultusunda müdahalenin etkin bir şekilde yönetilmesinin morbidite ve mortalite azaltacağı belirtilmiştir (49).

Son yıllarda klavuzlarda lokal anestezi uygulanan hastalarda monitorizasyon ve intravenöz yol açılarak yakın takip yanında, LATS gelişen olgularda hava yolu kontrolü, %100 oksijen ile ventilasyon, konvüziyon tedavisi ve kardiyak arrest gelişiminde resusitasyon ile birlikte %20 IVLS kullanımının önemi üzerinde önemle

durulmaktadır (13,50). Bizim çalışmamızda katılımcıların %70'i semptomatik olarak yaklaşılması gerektiğini, %30'u antihistaminik kullanılabileceğini, %39,4'ünün kardiyopulmoner resusitasyon yapılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca lokal anestezi toksisitesini önlemek için katılımcıların %63.1 uygun monitorizasyon tercih ederken, %81.9'u uygun doz kullanılması gerektiğini ve %48.1'i ise aralıklı doz uygulanması gerektiğini belirtmiştir.

Son 15 yıldır lokal anestezi toksisitesi nedeniyle mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla yeni tedavi yönergeleri hazırlanmakta ve bu yönergelerde tedavide çok önemli yere sahip %20 lipid tedavisi içermektedir. 2007 yılında yayınlanan Büyük Britanya ve İrlanda Anestezistler Derneği lokal anestezi toksisitesi tedavisi resüsitasyon yönergesinde intralipid tedavisine yer vermiş hastanelerde bu yönergenin kullanılmasını önermiştir (51).

Williamson ve arkadaşları Birleşik Krallık'ta çalışan anestezistlere uyguladıkları bir anket çalışmasında, çalışmaya katılan 195 anestezistin %55'inin lokal anestezi toksisitesine bağlı gelişen kardiyovasküler kollaps için bir yönergeye sahip olduğunu, bu yönergelerin de yalnızca %40'ının lipid tedavisini içerdiğini saptamıştır (48).

Birçok merkezde erken müdahale amacıyla lipid solüsyonlarının acil müdahale ilaçları içerisine alınmasına dair çalışmalar başlatılmıştır (51).

Başaranoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LATS ile ilgili IVLS tedavisini tüm branş hekimlerinde %65,7'si hiç duymadığını belirtirken aynı çalışmada anestezistlerin bu tedaviden haberdar olma oranı %70,4 bulunmuştur (47). Karasu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %67,4 oranında tedavi hakkında bilgileri olmadığını belirttikleri halde %76,9 oranında anestezi asistanları eğitim aldıklarını belirtmişken diğer branş hekimlerinin hiçbir eğitim almadıkları tespit edilmiştir (42). Urfaloğlu ve arkadaşlarının göz hekimleri üzerinde yaptığı benzer çalışmada ise %20 oranında LATS da IVLS verme seçeneği işaretlendiği gösterilmiş (11). Bizim çalışmamızda ise %33,8'i hiç duymadığını belirtirken %63,7'si hastanemizde lipid solüsyonu varlığını bilmemektedir.

Olası bir toksisite gelişiminde %20 IVLS'nin 1.5 mL/kg bolus şeklinde başlanıp, 15 mL/kg/st infüzyon olarak idamesi ile birlikte, belirtilerin düzelmemesi halinde bolus dozun iki kez daha tekrarlanması ile toplam 10 mL/kg maksimum doza

kadar uygulanması önerilmektedir (5) Yapılan literatür taramasında kardiyak arrest gelişen veya gelişmeyen LATS olgularında %20 IVSL tedavisi ile toksisite bulgularının hızla düzeldiği gösterilmiştir (1,52)

Lipit emülsiyonlarının Haloperidol, verapamil, sertralin, quetiapin, bupropion ve lamotriginin toksisitelerinde başarıyla uygulamalarından sonra herhangi bir komplikasyon bildirilmemesine rağmen; yağ metabolizması bozuklukları, anemi ve karaciğer hastalıklarında dikkatle kullanılması ve irritasyon ve kontaminasyonu önlemek için geniş çaplı bir venden uygulanması tavsiye edilmektedir (46,53).

Yapılan anket çalışmamızda intralipid emülsiyonu tedavisinden haberdar olan katılımcıların konuyu hocalarından ve seminerlerden duyduklarını ifade etmeleri konu hakkında eğitimin önemini bir kez daha göstermiştir. Ayrıca lokal anestezi konusundaki katılımcılardan %76,3'ü kendini bu konuda yeterli görmez iken %84,4'ü eğitim almak istediğini belirtmiştir.

Bu çalışma hastanemiz cerrahi branş hekimleri günlük pratiklerinde çok sık kullandıkları ve olası toksisitesinde ölümcül olabilecek lokal anestezi hakkında yeterince bilgi sahibi olmadıkları, tedavi yönergelerinin ve gerekli önlemlere dair bilgilerin yeterli olmadığını göstermiştir. Özellikle temel tıp eğitimi sonrasındaki süreçlerde bu gibi konularda eğitim olanaklarının artırılması olası ölümcül sonuçların azaltılması açısından çok önemli olacaktır.

Çalışmamızın tek merkezli olması, sadece cerrahi branş hekimlerinin çalışmaya katılması bu çalışmayı kısıtlayan nedenler arasındadır. Çok merkezli çalışmalar ve özellikle diş hekimliği gibi farklı uygulayıcılar ile çalışmaların daha geniş katılımlı yapılması gerektiği kanısındayız.

## 6. SONUÇ

Lokal anestezi toksisitesi nadir görülse de klinik uygulamalarda sık kullanılmaktadır. Bu nedenle uygulayıcı hekimlerin lokal anestezi ilaçları hakkında genel bilgi, maksimum doz, yan etkiler, toksisite belirtileri ve toksisite durumunda gerekli tedavi hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Ayrıca Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniğimizde olduğu gibi diğer lokal anestezi uygulayan klinik branşlarda yıllık eğitim programlarında ve pratik uygulamalarda bu konulara ve özellikle klavuzlara yer verilmelidir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Karasu D, Yılmaz C, Özgünay ŞE, Dayıoğlu M, Baytar Ç, Korfalı G. Lokal anestezi ve toksisitesi hakkında araştırma görevlilerinin bilgi düzeyleri. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2016, 44:201-5.
2. Ökten F, Hasdoğan M, Tarhan A. Bupivakain kardiyotoksisitesi ne derece önemlidir? *Anestezi Dergisi* 2010; 18: 189-93
3. Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2002; 27: 568-75
4. Odedra D, Lyons G. Local anaesthetic toxicity. *Current Anaesthesia & Critical Care.* 2010; 21: 52-54
5. 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
6. Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev.* 2006;25:139-45.
7. Weinberg GL, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:198-202.
8. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006;61:800-1
9. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology.* 2006 ;105:217-218
10. Gadegaard PJ, Skjonnemand M, Jensen JD, Gottschau B. Limited knowledge of lipid rescue therapy in local anaesthetic systemic toxicity. *Dan Med Bul* 2011; 58: 1-3.
11. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Review of Recent Case Reports and Registries. 2018 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000721>
12. Gulec S, Aydın Y, Uzuner K, Yelken B, Senturk Y. Effects of clonidine pretreatment on bupivacaine and ropivacaine cardiotoxicity in rats. *European Journal of Anaesthesiology.* 2004, 21:205-9.



13. Kayhan Z. Lokal anestezi. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004, 503-23.
14. Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS. Time-dependent inhibition of G-protein coupled receptor signaling by local anesthetics. *Anesthesiology*. 2004, 100:852-60.
15. Hadzic Admir. New York Anestezi Okulu. Hadzic Periferik Sinir Blokları ve Ultrason Eşliğinde Rejyonel Anestezi için Anatomi, ikinci baskı, Güneş Tıp Kitabevi. 2013, 6:82-83.
16. Morgan GE, Jr, Mikhail MS, Murray MJ, editors: *Clinical Anesthesiology*, New York: Lange Medical Books /McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2006, 14:263-275.
17. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2009, 12(1):680-694.
18. Kocamanoğlu Sİ, Sarıhasan B. Lokal anestezi: yeni bir lokal anestezi; levobupivakain. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*. 2007, 24(1):27-36.
19. Topuz C. Ortopedik vakalarda yapılan interskalen brakiyal pleksus bloğunda %0,5 levobupivakain ile %0,5 bupivakainin etkilerinin karşılaştırılması. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 2009.
20. Filiz Ö. Mandibula posterior bölge implant cerrahisinde levobupivakain ve artikainin lokal anestezi etkilerinin klinik olarak karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi*, Ankara, 2012.
21. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem*. 2001, 1:175-182.
22. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog*. 2006, 53:98-108.
23. GÜLDOĞUŞ F, ATICI Ş, DURMUŞ M, ŞENEL GÖ Anesteziyoloji ve Akut Ağrı (2016); *Lokal anestezi türki anesteziyoloji ve reanimasyon derneği*
24. Morgan&Mikhail Lokal anestezi. klinik anesteziyoloji. 5. Baskı güneş tıp kitapçevleri, 2015, 16:265.
25. 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.

26. Keçik Y. Lokal anestezipler. Temel Anestezi. Güneş Tıp Kitapevi. 2012, 121-30.
27. Altın H. Kardiyak otonom nöropatili diyabetik sıçanlarda bupivakain ile indüklenen asistoli tedavisi için lipid infüzyonunun resüsitasyona etkisi. Denizli, 2014.
28. Heavner JE. Local anesthetics. Current Opinion in Anaesthesiology. 2007, 20:336-42.
29. Terlemeş A. İrrevesibl pulpitisi mandibuler molar dişlerde anestezi başarısı üzerine preoperatif analjezik ilaçların etkisi. Doktora Tezi, Konya, 2013.
30. Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. J Can Dent Assoc. 2007, 73:325.
31. Mısırlıoğlu K. Sezeryan seksiyon operasyonlarında, spinal anesteziye kullanılan bupivakain ile levobupivakainin etkinliklerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
32. Denson D, Coyle D, Thompson G, Meyers J. Alpha 1-acid glycoprotein and albumin in human serum bupivacaine binding. Clin Pharmacol Ther. 1984, 35:409-15.
33. 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.
34. Liu S, Joseph RS, Jr. Local anesthetics. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. Clinical Anesthesia, 5. edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006, 453-71.
35. Strichartz GR, Berde CB. Local anesthetics. In: Miller RD, ed. Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Elsevier. 2010, 913-39.
36. Şahin Ş. Santral ve periferik sinir blokları el kitabı. Rejyonel Anestezi Derneği. 2004, 1- 2,112-117.
37. İnceöz H, Tural ZB, Babayiğit M, Kepek A, Horasanlı E. İnfraklavikuler blok sonrası geç dönemde gelişen lokal anestezi toksisitesi. Turk J. Anaesth Reanim. 2015, 43:199-201.
38. Erdine S. Rejyonel anestezi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi. 2008, 23-43.
39. Shah S, Gopalakrishnan, Apuya J, Shah S, Martin T. Use of intralipid in an infant with impending cardiovascular collapse due to local anesthetic toxicity. J anesth 2009; 23: 439-41

40. Gussow L. IFE as antidote: the next big thing? *Emergency Medicine News*. 2008; 30: 8-9
41. Brull SJ. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implication. *Anest Analg*. 2008; 106: 1337-9
42. 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
43. Başaranoğlu G, Teker MG, Saidoğlu M, Muhammedoğlu L, Haluk NÖ. Lokal anestezi kullanan hekimlerin toksisite ve intralipid tedavisi hakkında bilgileri. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2010;38:262-7
44. Ozer AB, Erhan OL. Sunnet olacak infantta lokal anestezi sistemik toksisitesi. *Ağrı* 2014; 26: 43-6.
45. Felice K, Pharm D, Schumann HM. Intravenous lipid emulsion for local anesthetic toxicity: A review of the literature. *Journal of Medical Toxicology*. September 2008;4(3):184-192. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03161199> PMID: 18821493
46. Lipid Rescue™ [Internet]. [updated 2010 April 10; cited 2011 October, 23] Guy Weinberg, MD. Available from: <http://lipidrescue.squarespace.com>
47. Systemic toxicity to local anesthesia in an infant undergoing circumcision Department of Anesthesiology and Reanimation, Firat University Faculty of Medicine, Elazığ, Turkey Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ Submitted
48. Williamson RM, Haines J. Availability of lipid emulsions in obstetric anaesthesia in the UK: a national questionnaire survey. *Anaesthesia* 2008;63(4):385-8.
49. Besir A. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Uygulamalarında Allerji ve Anafilaksi Müdahalesi. *Turkiye Klinikleri J Oral Maxillofac Surg-Special Topics* 2017;3(2):61-7
50. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose response to bupivacaine induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88(4):1071-1075. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199804000-00028> PMID:9579517
51. Faccenda KA, Finucane BT. Complications of regional anesthesia: incidence and prevention. *Drug Safety* 2001;24(6):413-422. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018200124060-00002> PMID:11368250

52. Urfalıoğlu A,Urfalıoğlu S, Öksüz G. The Knowledge of Eye Physicians on Local Anesthetic Toxicity and Intravenous Lipid Treatment: Questionnaire Study Turk J Ophthalmol 2017;47:320-325
53. Lokal anestezipler. Editörler: Morgan E, Mikhail MS, Murray MJ. Çeviri Editörleri: Tulunay M, Cuhruk H. Klinik Anesteziyoloji (Clinical Anesthesia). 4ncü Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri- Ankara; 2008. s.263-276.



## 8. EKLER

### “KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNDE ÇALIŞAN CERRAHİ BÖLÜM DOKTORLARININ LOKAL ANESTEZİKLER VE TOKSİSİTESİ HAKKINDAKİ BİLGİLERİ” BAŞLIKLİ ANKETE DAYALI TEZ ÇALIŞMASI

1) Yaşınız?

• 25-35 :	<input type="checkbox"/>
• 35-45 :	<input type="checkbox"/>
• 45-60 :	<input type="checkbox"/>
• >60 :	<input type="checkbox"/>

2) Cinsiyetiniz?

• erkek :	<input type="checkbox"/>
• kadın :	<input type="checkbox"/>

3) Göreviniz?

• araştırma görevlisi :	<input type="checkbox"/>
• uzman hekim :	<input type="checkbox"/>
• öğretim üyesi :	<input type="checkbox"/>

4) Branşınız?

• Anestezi ve reanimasyon	<input type="checkbox"/>	Kalp damar cerrahi	<input type="checkbox"/>
• Beyin cerrahi	<input type="checkbox"/>	Genel cerrahi	<input type="checkbox"/>
• Göğüs cerrahi	<input type="checkbox"/>	Göz	<input type="checkbox"/>
• Kadın has. ve doğum	<input type="checkbox"/>	Kalp damar cerrahi	<input type="checkbox"/>
• Kulak burun boğaz	<input type="checkbox"/>	Ortopedi	<input type="checkbox"/>
• Pediatrik cerrahi	<input type="checkbox"/>	Plastik cerrahi	<input type="checkbox"/>
• Üroloji	<input type="checkbox"/>	Girişimsel radyoloji	<input type="checkbox"/>

5) Ne kadar zamandır bu branşta çalışıyorsunuz?

• < 6 ay	<input type="checkbox"/>
• 6ay-2 yıl	<input type="checkbox"/>
• 2yıl -5 yıl	<input type="checkbox"/>
• 5 yıl ve daha fazlası	<input type="checkbox"/>

6) Lokal anestezi hakkında hiç eğitim aldınız mı?

• evet	<input type="checkbox"/>
• hayır	<input type="checkbox"/>
• hatırlamıyorum	<input type="checkbox"/>

7) Hangi lokal anestezi tercih ediyorsunuz? ( birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)

• bupivakain( marcain vb)	<input type="checkbox"/>
• prilokain ( citanest vb)	<input type="checkbox"/>
• lidokain ( aritmal vb)	<input type="checkbox"/>
• lidokain+adrenalin ( jetocain vb)	<input type="checkbox"/>
• diğer	<input type="checkbox"/>

8) Lokal anestezi hangi yolla kullanıyorsunuz? ( birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)

• subkutan/intramuskuler	<input type="checkbox"/>
• topikal	<input type="checkbox"/>
• epidural	<input type="checkbox"/>
• intravenöz	<input type="checkbox"/>
• intratekal	<input type="checkbox"/>
• intranazal	<input type="checkbox"/>
• diğer	<input type="checkbox"/>

9) Lokal anestezi hangi sıklıkla kullanıyorsunuz?

• hergün	<input type="checkbox"/>
• haftada bir kez	<input type="checkbox"/>
• haftada >2 kez	<input type="checkbox"/>
• ayda bir kez	<input type="checkbox"/>
• Yılda 3-4 kez	<input type="checkbox"/>
• diğer	<input type="checkbox"/>

10) Lokal anestezi uygulamadan önce test doz kullanıyor musunuz?

• evet	<input type="checkbox"/>
• hayır	<input type="checkbox"/>
• hatırlamıyorum	<input type="checkbox"/>

11) Lokal anesteziğin farmakolojik özellikleri ile ilgili sorular doğru yanlış şeklinde işaretleyiniz

	D	Y
1. lokal anesteziğin amid ve ester yapılı olmak üzere iki gruba ayrılır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. sodyum kanalları lokal anesteziğin etkinliği için ana hedeftir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. büyük miyelinsiz lifler küçük miyelinsiz liflerden daha az duyarlıdır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. lidokain ester yapılıdır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. prokain ester yapılıdır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. epinefrin eklenmesi analjezinin kalitesini artırır etki süresini uzatır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. lidokain maksimum dozu 3 mg/kg dır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. bupivakain intravenöz olarak uygulanabilir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. prilokain uzun etkili süreli bir lokal anesteziğdir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. yüksek yağda çözünürlüğü olan lokal anesteziğler daha uzun etki süresine sahiptir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12) Daha önce lokal anesteziğ toksisitesi ile karşılaştınız mı?

• evet	<input type="checkbox"/>
• hayır	<input type="checkbox"/>
• farkında değilim	<input type="checkbox"/>
• hatırlamıyorum	<input type="checkbox"/>

13) Lokal anesteziğ toksisitesinde görünen bulguları işaretleyiniz (birden fazla işaretleme yapılabilir)

Erken dönem bulguları

• Anafilaksi	<input type="checkbox"/>
• Aritmi	<input type="checkbox"/>
• Kusma	<input type="checkbox"/>
• Diplopi	<input type="checkbox"/>
• Tinnitus	<input type="checkbox"/>
• Konvülsyon	<input type="checkbox"/>

Geç dönem bulguları

• Hepatotoksite	<input type="checkbox"/>
• Şuur kaybı	<input type="checkbox"/>
• Kardiyak arrest	<input type="checkbox"/>
• Nefrotoksite	<input type="checkbox"/>
• Stroke (inme)	<input type="checkbox"/>

**14) Lokal anestezi toksisitesinde tedavi amaçlı aşağıdakilerden hangisini tercih edersiniz?**

• %20 lipit infüzyonu	<input type="checkbox"/>
• semptomatik yaklaşım	<input type="checkbox"/>
• metilen mavisi	<input type="checkbox"/>
• cpr( kardiyopuloner res.)	<input type="checkbox"/>
• antihistaminik	<input type="checkbox"/>

**15) Lokal anestezi toksisitesini önlemek için hangi önlemleri alıyorsunuz?**

• monitörizasyon	<input type="checkbox"/>
• aspirasyon testi	<input type="checkbox"/>
• epinefrin ile test dozu	<input type="checkbox"/>
• uygun dozda kullanım	<input type="checkbox"/>
• aralıklı enjeksiyon	<input type="checkbox"/>
• usg kullanımı	<input type="checkbox"/>

**16) Lokal anestezi toksisitesinde %20 lipit kullanımı hakkında neler biliyorsunuz?**

• hiç düşünmedim	<input type="checkbox"/>
• daha önce duydum ama hatırlamıyorum	<input type="checkbox"/>
• biliyorum ama dozunu hatırlamıyorum	<input type="checkbox"/>
• lipit tedavisini ve kullanım şeklini biliyorum	<input type="checkbox"/>

**17) % 20 lipit kullanımını nereden duydunuz?**

• bilimsel yazılardan okudum	<input type="checkbox"/>
• asistan seminer konularından öğrendim	<input type="checkbox"/>
• kongre seminerlerinden öğrendim	<input type="checkbox"/>
• uzmanlarımdan veya hocalarımdan öğrendim	<input type="checkbox"/>

**18) % 20 lipit solüsyonu hastanemizde var mı?**

• Evet	<input type="checkbox"/>
• Hayır	<input type="checkbox"/>
• Bilmiyorum	<input type="checkbox"/>



19) Lokal anestezi farmakolojisi ve toksisitesi konusunda yeterli bilgiye sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?

• Evet	<input type="checkbox"/>
• hayır	<input type="checkbox"/>

20) Verilen cevaplar sonucunda lokal anestezi konusunda yeni bir eğitim almak ister misiniz?

• Evet	<input type="checkbox"/>
• Hayır	<input type="checkbox"/>

