

# Aksiller Brakial Pleksus Blokajı Sonrası Gelişen Levobupivakain Toksisitesi

## Levobupivacaine Toxicity After Axillary Brachial Plexus Block: Case Report

Sanem ÇAKAR TURHAN,<sup>a</sup>  
Menekşe ÖZÇELİK,<sup>a</sup>  
Enise ARMAĞAN KOZA,<sup>b</sup>  
Barış ADAKLI,<sup>c</sup>  
Feyhan ÖKTEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

<sup>b</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
Erzurum Bölge Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Erzurum  
<sup>c</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
Konya Cihanbeyli Devlet Hastanesi,  
Konya

Geliş Tarihi/Received: 20.02.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.03.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Sanem ÇAKAR TURHAN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
sanemcakar@yahoo.com

**ÖZET** Lokal anesteziyelere karşı gelişen sistemik toksisite, genellikle intratekal enjeksiyon sonrası veya yanlışlıkla damar içine yapılan enjeksiyon sonrası gözlenen bir komplikasyon olmakla birlikte, son zamanlarda periferik sinir bloklarına karşı ilginin giderek artması ve blok sırasında yüksek doz ve volüm lokal anestetik kullanılması nedeni ile sistemik toksisite ile ilgili daha çok vaka bildirilmektedir. Son yıllarda ultrasonografi ve nörostimülatör kullanımının yaygınlaşmasıyla lokal ve rejyonel anestezi yöntemleri sırasında lokal anesteziyelere yanlışlıkla damar içine verilmesiyle gelişen toksik reaksiyonların insidansı %0,2'den 0,01'e düşmüştür. Ultrason eşliğinde uygulanan rejyonel anestezi uygulamalarının yaygınlaşmasıyla hedeflenen nöral yapı ve komşuluğundaki vasküler yapılar görüntülenebildiği için daha az konsantrasyonların uygulanabilmesine ve lokal anestezi yayılımının görüntülenebilmesine olanak sağlanmıştır. Bu olgu sunumunda, levobupivakain ve lidokain ile yapılan aksiller brakial pleksus bloğundan sonra gelişen santral sinir sistemi toksisitesi bildirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç toksisitesi; levobupivakain

**ABSTRACT** Systemic toxicity caused by local anesthetics is a complication that generally occurs after intrathecal injection or accidental intravenous injection. Reports about local anesthetic toxicity have been increased in the recent years due to the increased use of peripheral nerve blocks and the use of high dose and volume of local anesthetics. Recently, with the increased use of ultrasonography and neurostimulators, the incidence of toxic reactions that develop due to accidental intravascular injection of local anesthetics during local and regional anesthesia has decreased from 0.2% to 0.01%. As the target neural tissue and the surrounding vascular structures could be visualized well with the widespread use of ultrasound-guided regional anesthesia techniques, this enables less amount of local anesthetic use and visualisation of the local anesthetic distribution. In this case we present a case of central nervous system toxicity following ultrasonography and nerve stimulator guided axillary block with levobupivacaine and lidocaine.

**Key Words:** Drug toxicity; levobupivacaine

**Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2014;12(2):110-3**

**L**okal anesteziyelere karşı gelişen sistemik toksisite, genellikle intratekal enjeksiyon sonrası veya yanlışlıkla damar içine yapılan enjeksiyon sonrası gözlenen bir komplikasyon olmakla birlikte, son zamanlarda periferik sinir bloklarına karşı ilginin giderek artması ve blok sırasında yüksek doz ve volüm lokal anestetik kullanılması nedeni ile sistemik toksisite ile ilgili daha çok vaka bildirilmektedir. Uzun etkili lokal anesteziyelere (bupivakain, levobupivakain, ropivakain) gönüllülerde toksik doz sınırında kul-

lanıldığı toksisite çalışmaları ve bu konu ile ilgili yapılan hayvan deneylerinde levobupivakain ve ropivakainin bupivakaine göre daha az nörotoksik olduğu, konvülsiyon eşliğinin daha yüksek olduğu ve elektroensefalografi (EEG)'de daha az eksitasyona neden olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup> Ancak yüksek dozda ve damar içine hızla verildiğinde levobupivakainin daha toksik olduğunu gösteren hayvan çalışmalarına rastlanmaktadır.<sup>2</sup> Bu olgu sunumunda levobupivakain ve lidokain ile yapılan aksiller brakial pleksus bloğundan sonra gelişen santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi bildirilmektedir.

## OLGU SUNUMU

Yirmi iki yaşında 68 kilo ASA I erkek hastaya, radius başı deplase kırık tamiri nedeni ile operasyon planlandı. Hastanın öz geçmişinde yiyecek allerjisi dışında bir özellik yoktu. Preoperatif rutin tetkiklerinde sorun olmadığı belirlendi. Anestezi ekibi tarafından operasyonun aksiller yaklaşımla brakial pleksus bloğu ile yapılması planlandı. Hastaya operasyon odasında sedo-analjezi için intravenöz (iv) 100 µg fentanil ve 1 mg midazolam uygulandı. Brakial pleksus bloğunun ultrasonografi (USG) ve periferik sinir stimülatörü eşliğinde yapılması planlandı. Blok için 20 mL levobupivakain (Chirocaine %0,5 Abbott, ABD) ve 10 mL lidokain %2 (Aritmal %2, Osel, Türkiye) ile 30 mL solüsyon hazırlandı. Aksillanın steril hazırlığından sonra ultrason probu yerleştirilerek aksiller arter ve venin yeri tesbit edildi. Radial sinir bulunup bloke edildikten sonra median ve ulnar sinirler aranırken USG'de problem gelişti ve görüntü alınamadı. Uygulamaya sadece sinir stimülatörüyle devam edilmesi planlanırken stimülatörle blok uygulaması sırasında stimülatörde de bir temassızlık oluştu. Daha sonra USG çalıştı ve görüntü düzeldi. Median ve ulnar sinirlerin direkt görüntüsü elde edilerek iki sinir de bloke edilmeye çalışıldı. Uygulamalar sırasında lokal anestezi enjeksiyonundan önce aspirasyon yapılarak kontrol edilmesine rağmen ulnar sinire lokal anesteziğin tamamının enjeksiyonundan hemen sonra iğne geri çekildiğinde kateterde kan olduğu görüldü. Sadece 6-7 mL kadar (30-35 mg) lokal anesteziğin damar içine verildiği tahmin edildi. Kısa bir süre sonra hastanın kolla-

rında kasılmalar oluştu. Bu kasılmaların sistemik toksisitenin bulguları olabileceği düşünülerek hastaya maske ile %100 oksijen verilmeye başlandı. Hasta yeniden değerlendirildiğinde bilincinin bulanık olduğu, sorulara anlamsız yanıtlar verdiği saptandı. Bu esnada hemodinamik veriler değerlendirildiğinde hastanın kan basıncı 140/70 mmHg, nabızı 77 atım dakika<sup>-1</sup> ve periferik oksijen saturasyonunun %99 olduğu gözlemlendi. Hastaya 6 mg midazolam iv yolla uygulandı. 200 mg propofol, 20 µg remifentanil verilerek laringeal maske yerleştirildi. Hastaya %100 oksijen ile asiste ventilasyon uygulandı. Alınan arteriyel kan gazı örneğinde pH: 7,425, PO<sub>2</sub>: 341 mmHg, PCO<sub>2</sub>: 34,2 mmHg, SpO<sub>2</sub>: %99,5, Hb: 12,9 g/dL, MetHb: %1,3 olduğu gözlemlendi. Operasyonun yapılması karar verilerek anestezi idamesi için isofluran uygulandı. Anestezi idamesi sırasında 60 mg prednol, 10 mg desal ve 10 mg avil yapıldı. Operasyon süresince toplam 1500 mL %0,9 NaCl verildi. İndüksiyondan sonra hasta stabil hale geldi. Kan basıncı ve kalp atım hızı stabil seyretti. Operasyon süresince tüm bulgulara belirgin bir değişiklik saptanmadı. Yüz on dakika süren operasyon sonunda hasta sorunsuz derlendi. Hastanın anestezi sonrası kan gazı sonuçları normaldi. Ancak methemoglobin düzeyinin %2,6 olduğu görüldü. Hasta postoperatif yoğun bakımda monitörize edilerek takibe alındı. Yoğun bakımdaki kan gazı ölçümlerinde methemoglobin düzeyinin %2,9 olduğu görüldü. Methemoglobin düzeyi daha fazla yükselmeyen hasta sorunsuz olarak taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Son yıllarda USG ve nörostimülatör kullanımının yaygınlaşmasıyla lokal ve rejyonal anestezi yöntemleri sırasında lokal anesteziklerin yanlışlıkla damar içine verilmesiyle gelişen toksik reaksiyonların insidansı %0,2'den 0,01'e düşmüştür.<sup>3</sup>

Rasemik bupivakainin 1979 yılında ilk kez kardiyotoksik olduğu rapor edildikten sonra yeni lokal anestezikler üzerinde çalışılmış, ropivakain ve levobupivakain sentezlenmiştir.<sup>4</sup> Levobupivakainin bupivakainle benzer analjezik potense sahip olmasına karşın, daha az motor blok yaptığı ve kalp üzerine negatif etkilerinin (PR aralığı, QT mesafesi

uzaması, EKG değişiklikleri vs.) daha az olduğu bildirilmiştir. Bazı hayvan modellerinde levobupivakainin letal dozunun bupivakaine göre 1,6 kez daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup> Ropivakainin sistemik toksisite yapan dozunun bupivakaine göre çok yüksek olduğu bilinmesine rağmen çocukluğunda febril konvülsiyon hikâyesi olan bir hastada yanlışlıkla brakial pleksus blokajı için 300 mg verilmesiyle konvülsiyon gelişen bir olgu bildirmiştir.<sup>6</sup>

SSS ve kardiyovasküler sistem toksisitesi genellikle yanlışlıkla damar içine enjeksiyon, hızlı sistemik emilim veya rölatif olarak yüksek doz uygulamasına bağlı olarak gelişmektedir. Ancak bu olguda kasılmaların çok düşük dozla başlamış olması, muhtemelen uygulama yerinin üst ekstremitede olmasından kaynaklanmaktadır. Lokal anesteziyelere bağlı sistemik toksisite geliştiğinde ise lokal anestezi etkisine SSS'nin daha duyarlı olması nedeniyle genellikle toksisiteye ait ilk bulgular da SSS'ye ait olmaktadır.<sup>7</sup>

Levobupivakainin SSS toksisitesi esas olarak ilacın SSS'deki plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Lokal anestetiklerin sebep olduğu nöbetlerin nörofizyolojik odağı öncelikle amigdala sekonder olarak da hipokampustur. Nöbet aktivitesini oluşturan esas olarak jeneralize eksituar faz üstünlüğüdür. Lokal anestetiklerin esas etkiledikleri yer ise GABA-ilişkili klor kanallarıdır. GABA<sub>A</sub> reseptörleri üzerinde benzodiazepin ve barbitüratlar için bağlanma bölgeleri vardır, bunların klor kanalları üzerindeki geniş inhibisyonu ile nöbetler engellenir.<sup>8</sup>

Lokal anestetik toksisitesine bağlı gelişen nöbetlerin barbitürat enjeksiyonuyla tamamen kontrol edilebildiği ve düzelmenin nöbet süresi ile ters orantılı olduğu bildirilmektedir.<sup>3</sup> Bizim olgumuzda da nöbet gelişmesine rağmen hızlı midazolam ve propofol uygulaması ile tedavi sağlanmıştır.

SSS toksisitesinin erken klinik belirtileri hafif sersemlik, baş dönmesi, bulanık görme, kulak çınlamasıdır. Artan plazma konsantrasyonlarıyla yüz kaslarını içeren kas seğirmeleri, titremeler gözlenir, daha sonra ekstremitelerin distal kısımlarında da titremeler görülür. Kan ve beyin lokal anestetik seviyeleri artıkça jeneralize tonik-klonik reaksi-

yonlar ortaya çıkar.<sup>3</sup> Bizim olgumuzda üst ekstremitenin distalinde kasılmalar gelişmiş daha sonra proksimale yayılmaya başlayınca beklemeden benzodiazepin ile sedasyona başlanmış ve maske ile %100 oksijen uygulanmıştır. Lokal anestetik konsantrasyonlarının daha yüksek düzeylere çıkmasıyla hem inhibitör hem de eksitator yollarla inhibe olur ve SSS depresyonu, bilinç kaybı ve koma ortaya çıkar.<sup>3</sup> Bizim olgumuzda söz konusu bulguları oluşturacak dozda ilaç uygulanmamıştı ve hızlı tedavi ile olası kötü sonuçlar önlendi.

Uyanık koyunlarda yapılan bir çalışmada SSS toksisite riskinin bupivakain ile kıyaslandığında aynı dozlarda verilen levobupivakainle daha az olduğu gösterilmiştir. Ortalama konvülsiyon yapıcı dozun uyanık koyunlarda iv levobupivakain için 103 mg olduğu, iv bupivakain için 85 mg olduğu bildirilmektedir.<sup>4</sup> Bizim olgumuzda doz konvülsiyon eşiğinin altındaydı ve üstelik çok hızlı fark edilip müdahale edilmesi nedeniyle de konvülsiyon görülmedi.

Gönüllü insanlarda yapılan çalışmalarda da SSS toksisite riskinin bupivakaine kıyasla levobupivakainle daha az olduğu bildirilmiştir. İv uygulamanın yapıldığı farklı bir çalışmada klinik olarak anlamlı SSS semptomlarının oluşması için gereken ortalama dozun levobupivakin (56 mg) için bupivakainden (48 mg) daha fazla olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde 12 gönüllüde yapılan çift kör, randomize bir çalışmada, iv uygulanan 40 mg levobupivakin aynı dozda uygulanan bupivakaine göre EEG'de daha az SSS depresyonu değişikliğine neden olmuştur.<sup>5</sup> Bizim uyguladığımız doz da bildirilen eşik SSS toksisite dozu olan 56 mg ile uyumluydu.

USG eşliğinde uygulanan rejyonal anestezi uygulamalarının yaygınlaşmasıyla hedeflenen nöral yapı ve komşuluğundaki vasküler yapılar görüntülenebildiği için daha az konsantrasyonların uygulanabilmesine ve lokal anesteziğin yayılımının görüntülenebilmesine olanak sağlanmıştır. USG olmaksızın sinir stimülatörü ile uygulanan sinir blok uygulamalarında daha dikkatli olunması gerektiği bildirilmektedir. Bu gibi durumlarda doğru lokalizasyonda maksimum lokal anestetik konsantrasyonunun elde edilebilmesi için lokal anestetik

solüsyonunun daha hızlı verilme eğilimi vardır. Hastada toksisite belirtileri değerlendirilerek lokal anestetik uygulamasının artırılması önemlidir.<sup>3</sup> Bunun yanı sıra aralıklı olarak kan aspirasyonunun yapılması önemlidir. Bizim olgumuzda aralıklı olarak aspirasyon yapılırken sinirin lokalizasyonunda kullanılan cihazların arıza yapması sırasında iv uygulama yapılmış ve sistemik toksisite bulguları gözlenmiştir

Amerikan Rejyonel Anestezi Derneği'nin 2010 kılavuzunda lokal anestezi sistemik toksisitesinin tedavisinde hava yolunun sağlanması, oksijen desteği, dolaşım desteği ve lokal anesteziğin sistemik etkilerinin azaltılmasının öncelikli olduğu bildirilmiştir. Hastada nöbet gelişmesi durumunda hastanın zarar görmemesi ve asidozun önlenmesi için nöbet kontrolünün hızla sağlanması ve bunun için en uygun ilacın benzodiazepin olduğu bildirilmiştir.<sup>9</sup> Biz de olgumuzda hemen oksijen tedavisi yaptık ve hastaya genel anestezi verdik. Hemodinamik bulgularının stabil olması nedeniyle de operasyonunun sonlandırılmaması kararını verdik. Genel anestezi uygulanması yapılmayı belki SSS toksisitesine ait diğer bulguları gözleyebilirdik.

Bu olgu sunumunda, tahmini olarak 6-7 mL (30-35 mg) toksik sınırın çok altında levobupivakain dozuyla geliştiği düşünülen SSS toksisitesi tartışıldı. Levobupivakain daha az kardiyotoksik olduğu kabul edilmesine rağmen SSS toksisitesinin daha hızlı ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu olguda da lokal anesteziğin tamamı verilmemesine rağmen hastada kasılmalar gelişmiş ancak hızla tedavi edilerek hasta ağrısız uyanmış ve sorunsuz bir şekilde taburcu edilmiştir. Hasta uyandığında ağrısının olmaması enjeksiyonun doğru yerlere yapıldığını göstermektedir. SSS toksisitesi sırasında kardiyak toksisite veya instabilitesi gözlenmemiştir. Lokal anestetik toksisitesi multifaktöriyel olmasına rağmen, damar içine yanlışlıkla yüksek dozda verilmesi ile sistemik toksisite görülmesi olağandır.

Sonuç olarak, uzun etkili lokal anestetiklerin kardiyak ve SSS toksisite oluşturma eşikleri farklı olmasına rağmen hastaya ait kişisel farklılıkların toksisite eşikliğini değiştirebileceği ve uzun etkili lokal anestetiklerin en az toksik olanı kabul edilen levobupivakainin düşük dozlarının yanlışlıkla iv verilmesi yahut enjeksiyonun hızlı yapılmasında bile sistemik toksisite gelişebileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed* 2008;79(2):92-105.
2. Udelsmann A, Lorena SE, Girioli SU, Silva WA, Moraes AC, Andreollo NA. Hemodynamic effects of local anesthetics intoxication: experimental study in swine with levobupivacaine and bupivacaine. *Acta Cir Bras* 2008;23(1):55-64.
3. Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anaesth* 2010;57(4):368-80.
4. Burlacu CL, Buggy DJ. Update on local anesthetics: focus on levobupivacaine. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(2):381-92.
5. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(3):245-9.
6. Satsumae T, Tanaka M, Saito S, Inomata S. Convulsions after ropivacaine 300 mg for brachial plexus block. *Br J Anaesth* 2008;101(6):860-2.
7. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000;59(3):551-79.
8. Zink W, Graf BM. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(5):645-50.
9. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(2):152-61.