Çoc. Cer. Derg. 2018;32(3):103-107
doi:10.5222/JTAPS.2018.103

Araştırma

Çoğunluğun farkında olmadığı tehlike: Lokal anestezi komplikasyonları

Ahmet Burak DOĞAN[1], Gözen ÖKSÜZ[2], Ahmet Gökhan GÜLER[1], Ali Erdal KARAKAYA[3]

[1]Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

[2]Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

[3]Özel Megapark Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

Öz

Amaç: *Bu çalışmada, çocuk cerrahisi pratiğinde oldukça sık kullanılan lokal anesteziklerin neden olduğu komplikasyonların farkındalığı amaçlanmıştır.*

Gereç ve Yöntem: *Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAREK) onayı alındıktan sonra elektronik ortamda oluşturulan anket formunun katılımcılara ulaştırılması ile gerçekleştirilmiştir. Çoğunluğu çocuk cerrahisi ve çocuk ürolojisi uzmanlarından oluşan katılımcılara, mesleki bilgileri ve demografik verileri yanında lokal anestezik kullanım pratikleri ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Elde edilen numerik veriler ortalama ± standart sapma, kategorik veriler ise sayısal değer ve yüzdeleri ile belirtilmiştir.*

Bulgular: *Anket çalışmamıza 84'ü (%84) çocuk cerrahisi uzmanı, 10'u (%10) çocuk ürolojisi uzmanı, 6'sı (%6) diğer branşlardan toplam 100 hekim katıldı. Lokal anestezikler içerisinde bupivakain 48 (%48) katılımcının ilk tercihi iken, lidokain 37 (%37), prilokain ise 11 (%11) katılımcının ilk tercihi olmuştur. En sık ciltaltı (%92) ve topikal (%37) yolla kullanılan lokal anestezikleri, 23 (%23) hekim her gün, 44 (%44) hekim ise haftada en az iki kez kullandığını belirtmiştir. Yalnızca 35 (%35) katılımcı daha önce lokal anestezi toksisitesi (LAT) ile karşılaşmış. LAT için en sık uygun doz hesabı ve (%68) ve monitörizasyon (%53) ile önlem alındığı belirtilirken, 72 (%72) katılımcı daha önce lipit tedavisini duymadıklarını belirtmişlerdir. İki katılımcı ise daha önce LAT nedeniyle lipit tedavisi uyguladıklarını belirtmiştir.*

Sonuç: *Lokal anestezinin sık olarak uygulandığı sahalarda bu konudaki gerekli önlemlerin alınması ve sağlık personelinin bu konuda eğitimi önem arz etmektedir. Çocuk cerrahisi eğitiminde bu konunun daha etkili vurgulanması farkındalığı ciddi düzeyde arıtacaktır.*

Anahtar kelimeler: *Lokal anestezi, toksisite, lipit tedavisi*

Abstract

The risk that many do not recognize: Complications of local anesthesia

Aim: *In this study, it was aimed to increase the people's awareness of the complications caused by local anesthetics which are used frequently in the practice of Pediatric Surgery.*

Material and Methods: *This study was conducted using the electronically created questionnaire forms which were filled in by the surgeons using local anesthetics after approval was obtained from Kahramanmaras Sütçü İmam University Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee (KAREK)l. Participants, most of whom were pediatric surgeons and pediatric urologists, were asked questions about their local anesthetic practices as well as professional information and demographic data. The numerical data were expressed as a mean ± standard deviation, and categorical data as numerical values and percentages.*

Results: *A total of 100 physicians attended to our study including 84 (84%) pediatric surgeons, 10 (10%) pediatric urologists, and 6 (6%) other specialists. Bupivacaine was the first choice of 48 (48%) participants. Lidocaine and prilocaine were the first choices of 37 (37%) and 11 (11%) participants, respectively. It was stated that local anesthetics were most commonly used subcutaneously (92%) and topically (37%). Twenty-three and 44 of the participants reported use of local anesthetics daily and twice weekly, respectively. Only 35 (35%) participants had previous local anesthetic toxicity (LAT). The most common measure for LAT was indicated as appropriate dose calculation (68%) and monitoring (53%). Seventy-two (72%) participants stated that they had never heard of lipid therapy before. Two (2%) participants previously performed lipid therapy in case of LAT.*

Conclusion: *It is essential to take the essential measures in the fields where the local anesthesia is frequently applied and to educate the medical staff. The more effective emphasis on LAT in Pediatric Surgery training will significantly increase the level of awareness.*

Keywords: *Local anesthesia, toxicity, lipid rescue*

Alındığı tarih: 08.09.2018
Kabul tarihi: 10.10.2018
Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Ahmet Burak Doğan, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Ad, Onikişubat 46100 Kahramanmaraş - Türkiye
e-mail: drkarden@gmail.com

Yazarların ORCID IDs bilgileri:
A.B.D. 0000-0003-1544-4598
G.Ö. 0000-0001-5197-8031
A.G.G. 0000-0003-4740-3512
A.E.K. 0000-0003-0241-7646

Giriş

Periferik sinir blokları rejyonel anestezi yöntemleri içerisinde en sık kullanılanlardan biri olup, birçok cerrahi girişimin ağrısız olarak yapılabilmesini sağlar. Lokal anestezik solüsyonun hedef doku periferik sinir veya sinir pleksusu yatağına enjekte edilmesiyle elde edilen analjezi, basitçe nöron hücre membranından sodyum transportunun engellenmesi ile meydana gelir [1]. Günümüzde sünnetin lokal anestezi altında yapılması yönünde artan talep, çocuklarda lokal anestezik kullanım sıklığını artırmıştır.

Her ne kadar nadiren rastlansa da yanlışlıkla sistemik dolaşıma veya doku boşluklarına yüksek dozlarda enjekte edilen lokal anestezikler ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bunlardan en önemlisi ve en sık mortalite nedeni olan lokal anestezik toksisitesi (LAT), doku yatağına güvenli sınırdan daha yüksek dozda enjekte edilen ilacın 20 ile 25 dk. içerisinde sistemik dolaşıma geçmesi ile ortaya çıkar [2]. Periferik sinir blokları sonrası insidansı 10 000 de 2-2,8 olarak belirtilmiştir [3]. Ana hedefi, vücutta kanlanmaları öncelikli olan santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistemdir (KVS). Daha duyarlı olan SSS, erken etkilenir ve ilk olarak huzursuzluk (ajitasyon, konfüzyon) ve tinnitus ile kendini gösterir. Sonrasında ağızda metalik tat, perioral uyuşma, konuşma bozukluğu, diplopi ve konvülziyon gibi non-spesifik bulgular gözlenir. Kardiyak toksisite genellikle daha sonra gözlenir ve taşikardi, bradiaritmi, yüksek veya düşük tansiyon, iletim blokları ortaya çıkarken, müdahale edilmediği taktirde derin kardiyovasküler kollaps ve asistol ile sonuçlanır [4]. LAT sonucu meydana gelen kardiyak arrest, geleneksel resüsitasyon müdahalesine oldukça dirençlidir ve bu durumda yaşam kurtarıcı olan %20'lik intravenöz lipit tedavisinin önemi birçok yazar ve öncü dernek tarafından ısrarla vurgulanmaktadır [5-7]. Dolaşıma verilen lipitlerin, lokal anestezikleri bağlayarak etkilerini bloke ettiklerine ve bu sayede mitokondriyal fonksiyonları iyileştirerek inotropik etki gösterdiklerine inanılmaktadır [8].

Ameliyathanelerde oluşabilecek lokal anestezi komplikasyonları yakın monitörizasyon sayesinde fark edilebilmekte, uygun ilaç tedavisi ve anestezi desteği ile erken dönemde bertaraf edilebilmektedir. Fakat aynı durum, uygun donanımın ve desteğin olmadığı mekanlarda söz konusu olmayabilir ve oluşabilecek istenmeyen sonuçlar, ağır yasal ve vicdani yükleri beraberinde getirebilir. Bu çalışmada, çocuk cerrahisi pratiğinde oldukça sık kullanılan lokal anesteziklerin neden olduğu komplikasyonların farkındalığı amaçlanmış ve lokal anestezi uygulanan yerlerde gerekli müdahale şartlarının oluşturulmasının önemi vurgulanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAREK) onayı alındıktan sonra elektronik ortamda oluşturulan anket formunun katılımcılara ulaştırılması ile gerçekleştirilmiştir. Çoğunluğu çocuk cerrahisi ve çocuk ürolojisi uzmanlarından oluşan katılımcılara, mesleki bilgileri ve demografik verileri yanında lokal anestezik kullanım pratikleri ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Elde edilen veriler SPSS 24 paket programı (SPSS® version 24.0; SPSS, Chicago, IL, USA) ile analiz edilmiş, numerik veriler ortalama ± standart sapma, kategorik veriler ise sayısal değer ve yüzdeleri ile belirtilmiştir.

Bulgular

Anket çalışmamıza 84'ü (%84) Çocuk Cerrahisi uzmanı, 10'u (%10) çocuk ürolojisi uzmanı, 6'sı (%6) diğer branşlardan toplam 100 hekim katıldı. Katılımcıların demografik verileri ve lokal anestezik tercih ve yaklaşımları Tablo 1'de verilmiştir. Bupivakaini 48 (%48) katılımcı ilk olarak tercih ederken, lidokaini 37 (%37) katılımcı ilk tercihi olarak belirtmiştir. Prilokain ise 11 (%11) katılımcının ilk tercihidir. Lokal anestezik doz ve komplikasyonları ile ilgili farkındalık düzeyi Tablo 2'de belirtilmiştir. Katılımcılar lokal anestezikleri en sık ciltaltı (%92) ve topikal (%37) yolla kullanırken, 23 (%23) hekim her gün, 44 (%44) hekim ise haftada en az iki kez lokal anestezik kullanmaktadır. Sadece 35 (%35) katılımcı daha önce LAT ile karşılaştığını belirtmiştir. Birinci sırada en sık karşılaşılan yan etki alerjik reaksiyon (%31) olup, huzursuzluk (%12) ve taşikardi (%12) daha az sayıda hekimin ilk sırada karşılaştığı yan etkilerdir. Katılımcılar LAT için en sık uygun doz hesabı ve (%68) ve monitörizasyon (%53) ile önlem almaktadırlar. Çalışmaya katılan 72 (%72) hekimin daha önce lipit tedavisinden haberdar olmadığı görülmüştür. İki katılımcı daha önce LAT nedeniyle lipit tedavisi uyguladığını belirtmiştir. Tedaviye dair farkındalık düzeyi Grafik 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların demografik verileri ve lokal anestezik tercih ve yaklaşımları.

Yaş grupları, n (%)	
25-30	4 (%4)
31-35	13 (%13)
36-40	24 (%24)
41-45	23 (%23)
46-50	12 (%12)
51-55	15 (%15)
56-60	5 (%5)
61-65	3 (%3)
Çalıştığı kurum, n (%)	
Üniversite hastanesi	35 (%35)
Devlet/dal hastanesi	29 (%29)
Özel hastane	21 (%21)
Sağlık Bakanlığı EAH*	14 (%14)
Özel muayenehane	1 (%1)
Unvan, n (%)	
Branş/yan dal uzmanı	58 (%58)
Dr. Öğr. Üyesi**	19 (%19)
Profesör	13 (%13)
Doçent	6 (%6)
Aile hekimi	3 (%3)
Meslekte çalıştığı yıl, n (%)	
0-2	5 (%5)
3-5	12 (%12)
6-10	22 (%22)
11-20	38 (%38)
>20	23 (%23)
Lokal anestezi eğitimi, n (%)	
Aldım.	35 (%35)
Almadım.	51 (%51)
Hatırlamıyorum.	14 (%14)

**EAH: Eğitim ve Araştırma Hastanesi*
***Dr. Öğr. Üyesi: Doktor Öğretim Üyesi*

Tartışma

Cerrahi müdahalelerin uyanık çocukta lokal anestezi eşliğinde yapılması çocuk cerrahisi pratiğinde pek kabul görmemektedir. Kullanımları büyük oranda ameliyat sonrası ağrıyı kontrol etmek içindir. Genel anestezi altında yapılan sünnetlerde dahi ameliyat sonrası analjezi elde etmek için dorsal penil blok veya kaudal blok uygulanmaktadır. Ayrıca ebeveynlerin "lokal sünnet" ısrarı lokal anestezi eşliğinde sünnet işlemini yaygınlaştırmıştır. Bu çalışma ile katılımcıların lokal anestezik komplikasyonları ile ilgili farkındalık düzeyinin ortaya konması amaçlanmıştır.

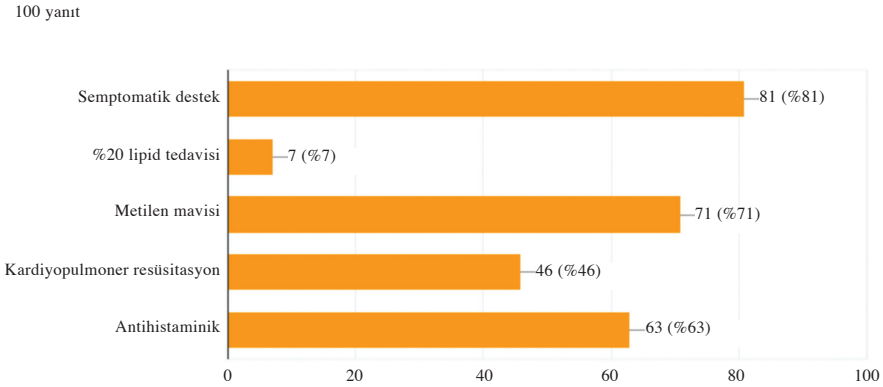
Neredeyse tamamını çocuk cerrahisi uzmanlarının oluşturduğu bu çalışmada katılımcılardan %67'sinin her gün veya haftada en az iki kez lokal anestezik uyguladıkları belirtilmiştir. Bu sıklığa rağmen, yalnızca %35'inin konu ile ilgili eğitim aldığı görülmüştür. Lokal anestezik ilaç kullanan hekimler arasında yapılan bir çalışmada, benzer şekilde, katılımcıların sadece %34,3'ünün daha önce bu konuda eğitim aldıkları görülmüştür [9]. Hatta bir çalışmada, anestezi asistanlarının dahi konuyla ilgili yetersiz bilgi düzeyi tespit edilmiştir [10]. Bu durum tıp eğitiminde lokal anestezikler ile ilgili geneli kapsayan bir problem olarak dikkati çekmektedir.

Tablo 2. Lokal anestezik doz ve komplikasyonları ile ilgili farkındalık düzeyi.

Farkındalık düzeyi	**1 (Fikrim yok)**	**2 (Az biliyorum)**	**3 (Biliyorum)**	**4 (Çok iyi biliyorum)**
Lokal anestezik dozları	4 (%4)	31 (%31)	43 (%43)	22 (%22)
Lokal anestezik kontraendikasyonları	5 (%5)	38 (%38)	39 (%39)	18 (%18)
Lokal anestezik komplikasyonları	5 (%5)	24 (%24)	48 (%48)	23 (%23)
Lokal anestezik maksimum dozları	8 (%8)	34 (%34)	37 (%37)	21 (%21)
Lokal anestezik yan etkileri	2 (%2)	26 (%26)	51 (%51)	21 (%21)
Lokal anestezik yan etkilerinin tedavisi	8 (%8)	35 (%35)	38 (%38)	19 (%19)

Tablo 3. Sık kullanılan lokal anestezi ajanların maksimum ciltaltı infüzyon dozları.

İlaç	**Adrenalinsiz preparat**		**Adrenalinli prepareat**	
	Maksimum doz (mg/kg)	**Maksimum doz (mg)**	**Maximum doz (mg/kg)**	**Maximum doz (mg)**
Lidocaine	5	350	7	500
Mepivacaine	5	350	7	500
Bupivacaine	2	175	3	225
Levobupivacaine	2	200	3	225
Ropivacaine	3	200	3	250
Prilokain	5	350	8	600



Grafik 1. Bilinen tedavi seçenekleri.

Lokal anestezik kullanımında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta uygun doz hesabıdır. Komplikasyonlar, ilacın yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşması sonucu ortaya çıkar. Dolayısıyla komplikasyonların büyük oranda uygun doz hesabıyla bertaraf edilebileceği açıktır. En sık kullanılan LA ilaçların maksimum ciltaltı infüzyon dozları Tablo 3'te verilmiştir [8].

Bir başka nokta, olası abartılı immün yanıt öyküsüdür. Çalışmamızda en sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında ilk sırada alerjik reaksiyonlar belirtilmiştir. Klinikte sık kullanılan amid yapılı lokal anestezikler de (artakain, lidokaini, prilokain, bupivakain, mepivakain, ropivakain, levobupivakain) alerjik reaksiyonlar daha nadirdir. Buna rağmen, işlem öncesi cilt test dozu her hastaya önerilmektedir [11]. Bu çalışmada, yalnızca 2 katılımcı (%2) işlem öncesinde test dozu uygulayarak yan etkilere karşı önlem aldığını belirtmiştir. Tedavide antihistaminikler, steroid ve adrenalin kullanımı yaygın olarak bilinir.

Adrenalin ile kombine edilmiş lokal anestezi preparatları, adrenalinin vazokonstrüksiyon etkisiyle ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir [12,13]. İlk başta kanamayı azaltsa da uzamış etkisi, uygulanan bölgede veya sünnet için kullanıldığında peniste nekroza yol açabilmektedir. Bu ciddi komplikasyonlar nedeniyle kullanımları azalmıştır. Buna rağmen çalışmamızda, 21 katılımcının işlemlerinde adrenalin ile kombine çeşitli LA preparatları öncelikle tercih etmeleri dikkat çekmiştir.

Bir diğer bilinen LA komplikasyonu anket çalışmamızda yer almayan methemoglobinemidir. Özellikle prilokain ve lidokain kullanımı sonrası oluşabilen bu tabloda, Fe^{+2} yüklü hemoglobin LA oksidatif etkisi ile Fe^{+3} yüklü hemoglobine, yani methemoglobine okside olur. Okside hemoglobinin yüksek oksijen affinitesi oksijeni dokulara bırakmasını zorlaştırdığı için dokularda oksijen açlığı ve hastada belirgin siyanoz ortaya çıkar [14]. İlk yapılması gereken etkenin kesilmesi ve oksijen tedavisi başlanmasıdır. Metilen mavisi infüzyonu, hiperbarik oksijen tedavisi veya kan değişimi tedavi seçenekleri arasındadır [15].

Ankete katılan hekimlerin %65'i LAT ile karşılaşmadıklarını veya bunu fark etmediklerini belirtmişlerdir. LAT düşündürecek bulgulardan şuur bulanıklığı, huzursuzluk ve taşikardi 12 (%12) katılımcı tarafından ilk sırada en sık karşılaştıkları bulgu olarak belirtilmiştir. Oysaki LAT kendini erken dönemde ağızda metalik tat, peri oral uyuşma, tinnitus, konuşma bozukluğu ve nihayetinde konvülziyon ve koma ile gösterebilirken, geç dönemde kardiyak stimülasyon (hipertansiyon, taşikardi) veya depresyon (bradiaritmi, hipertansiyon, kardiyak arrest) bulguları ile gösterebilir [8]. Erken bulguların bilinmesi ve fark edilmesi, erken müdahale ile komplikasyonların önlenmesi adına son derece önemlidir.

Çalışmamızda ve literatürde, en sık kullanıldığı belirtilen bupivakain, kardiyotoksik etki potansiyeli nedeniyle ile resüsitasyona dirençli kardiyak arrest oluşturduğu bilinen en riskli ajandır [8,16]. Klinik ve hayvan deneyleri ile kanıtlanan kardiyotoksisite nedeniyle yeni jenerasyon ropivakain ve levobupivakain sentezlenmiştir. Ameliyat sonrası ağrı kontrolünde yeni jenerasyon ajanların kullanımı tavsiye edilmesine rağmen, bupivakaine göre yüksek maliyetleri kullanımlarını sınırlandırmaktadır [1]. Çalışmamızda da muhtemel uzun etkisi ve uygun fiyatı nedeniyle en çok tercih edilen ajan bupivakain olmuştur. Bupiva-

kainin yüksek dozlarından kaçınılması ve mümkünse yeni jenerasyon alternatiflerinin tercih edilmesi son derece önemlidir.

Günümüzde anestezi kılavuzlarında lokal anestezi uygulanan hastalarda özetle monitörizasyon, intravenöz yol açılarak yakın takip, LATS gelişen olgularda hava yolu kontrolü, 100% O_2 ile ventilasyon, konvülziyonun durdurulması ve gerektiği taktirde kardiyopulmoner resüsitasyon ile birlikte 20%'lik intravenöz lipit kullanımı üzerinde önemle durulmaktadır [5,17]. LAT geliştiğinde, %20'lik intravenöz lipit solüsyonunun 1,5 ml/kg bolus dozundan sonra, saatte 15 ml/kg infüzyon dozunda idamesi ile birlikte, belirtilerin düzelmemesi halinde bolus dozun iki kez daha tekrarlanması ve gerekirse infüzyon dozunun iki katına çıkarılması ile yarım saatlik kümülatif dozun toplam 10 ml/kg'ı geçmeyecek şekilde uygulanması önerilmektedir [8].

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, farklı eğitim düzeyine sahip katılımcıların gruplandırılmamış ve grupların arası karşılaştırma yapılmamış olmasıdır. Muhtemelen eğitici pozisyonundaki katılımcıların olmadığı çalışmalarda daha dikkat çekici farkındalık sonuçları elde edilebilecek ve konunu önemi daha iyi vurgulanabilecektir.

LAT gelişimi nadir görülmekle birlikte geç müdahale edildiği zaman ölümcül olabilir. Lokal anestezinin sık olarak uygulandığı lokal sünnet sahalarında bu konudaki gerekli önlemlerin alınması ve sağlık personelinin bu konuda eğitimi önem arz etmektedir. Ayrıca çocuk cerrahisi eğitiminde bu konunun daha etkili vurgulanması farkındalığı ciddi düzeyde artıracaktır. Özellikle lokal anestezi uygulanan yerlerde gerekli resüsitasyon şartlarının ve %20'lik lipit solüsyonu bulundurulmasının sağlanması istenmeyen komplikasyonların önüne geçebilecektir.

Kaynaklar

1 Ökten F, Hasdoğan M, Ayşegül T. Bupivakain kardiyotoksisitesi ne kadar önemlidir? Anestezi Derg. 2010;18:189-93.

8. Felice K, Schumann H. Intravenous lipid emulsion for local anesthetic toxicity: a review of the literature. J Med Toxicol. 2008;4:184-91. https://doi.org/10.1007/BF03161199
9. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. Reg Anesth Pain Med. 2013;38:289-97. https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e318292669b
4. Dickerson DM, Apfelbaum JL. Local anesthetic systemic toxicity. Aesthet Surg J. 2014;34:1111-9. https://doi.org/10.1177/1090820X14543102
5. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL. American society of regional anesthesia and pain medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. Reg Anesth Pain Med. 2012;37:16-8. https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e31822e0d8a
6. Gosselin S, Morris M, Miller-Nesbitt A, Hoffman RS, Hayes BD, Turgeon AF, et al. Methodology for AACT evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. Clin Toxicol. 2015;53:557-64. https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1052498
7. Ciechanowicz SJ, Patil VK. Intravenous lipid emulsion - Rescued at LAST. Br Dent J. 2012;212:237-41. https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2012.187
8. El-Boghdadly K, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: Continuing Professional Development. Can J Anesth. 2016;63:330-49. https://doi.org/10.1007/s12630-015-0564-z
9. Basaranoğlu G, Teker MG, Saidoğlu L, Muhammedoğlu N, Haluk Ö. Lokal anestezik kullanan hekimlerin toksisite ve intralipid tedavisi hakkinda bilgileri. Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dern Derg. 2010;38:262-7.
10. Karasu D, Yılmaz C, Özgünay ŞE, Dayıoğlu M, Baytar Ç, Korfalı G. Knowledge of the research assistants regarding local anaesthetics and toxicity. Turkish J Anaesthesiol Reanim. 2016;44:201-5. https://doi.org/10.5152/TJAR.2016.53138
11. Trautmann A, Goebeler M, Stoevesandt J. Twenty years' experience with anaphylaxis-like reactions to local anesthetics: Genuine allergy is rare. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.005
12. Gul M, Kaynar M, Sekmenli T, Ciftci I, Goktas S. Epinephrine injection associated scrotal skin necrosis. Case Rep Urol. 2015;2015:1-3. https://doi.org/10.1155/2015/187831
13. Quétier F, van Teeffelen AJA, Pilgrim JD, von Hase A, ten Kate K. Catastrophic complication of the circumcision that carried out with local anesthesia contained adrenaline. Ecol Appl. 2015;25:1739-41. https://doi.org/10.1093/jahist/jav675
14. Günal E, Akkuş Y, Çiğşar G, Çiftçi H, Kahramanca Ş, Özdemir M. Methemoglobinemia incidence after the application of lidocaine for small surgical procedures. Agri. 2017;29:173-6. https://doi.org/10.5505/agri.2017.91328
15. Kuiper-Prins E, Kerkhof GF, Reijnen CGM, van Dijken PJ. A 12-day-old boy with methemoglobinemia after circumcision with local anesthesia (Lidocaine/Prilocaine). Drug Saf - Case Reports. 2016;3:1-4. https://doi.org/10.1007/s40800-016-0033-9
16. Urfalıoğlu A, Urfalıoğlu S, Öksüz G. The knowledge of eye physicians on local anesthetic toxicity and intravenous lipid treatment: Questionnaire study. Turkish J Ophthalmol. 2017;47:320-5. https://doi.org/10.4274/tjo.79446
17. G C, Harrop-Griffiths W, Harbey M, Meek T, Picard J, Short T, et al. AAGBI Safety Guideline: Management of Severse Local Anaesthetic Toxicity. Assoc Anaesth. 2010.