UNIVERSITAS GADJAH MADA

KOMPLIKASI PNB

SUBTITLE HERE

Komplikasi PNB

- Infeksi
- Hematoma
- Cedera Saraf
- Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST)

Komplikasi PNB

- Infeksi lakukan secara anti-septik
- Hematoma →
  - Cegah insersi jarum berulang kali pd psn dgn terapi antikoagulan
  - Lakukan penekanan selama 5 menit jika terjadi punksi vaskular
- Cedera saraf → segera hentikan jika psn nyeri hebat saat obat AL disuntikkan

Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST)

1. Faktor yang Mempengaruhi LA di darah
2. Kategori Toksisitas
   - Reaksi Alergi
   - Toksisitas Jaringan
   - Toksisitas Sistemik
     - CNS
     - CVS
3. Pencegahan
4. Penatalaksanaan

LAST

- Salah satu komplikasi Regional Anestesia paling ditakuti adalah *local anaesthetic systemic toxicity* (LAST), yang diakibatkan **jumlah konsentrasi plasma LA berlebihan** oleh karena :
  - injeksi ke intravascular atau
  - absorbsi berlebihan dari LA selama dilakukan Regional Anestesi
- Kasus paling serius dari LAST, pada umumnya melibatkan LA long-acting, **bupivacaine**.
- Sekitar 90% episode dari LAST berupa toksisitas central nervous system (CNS). Kurang lebih setengahnya menjadi toksisitas cardiovascular system (CVS).
- Sekitar 10 % pasien muncul dengan toksisitas CVS saja, tanpa didahului toksisitas CNS.

FAKTOR MEMPENGARUHI LA DI DARAH

- 1. **Lokasi Penyuntikan**

Absorpsi agen LA tergantung pada suplai darah pada lokasi penyuntikan. Area vaskularisasi tinggi memiliki resiko lebih besar untuk terjadinya uptake.

Table 117-1 Rapidity of Absorption of Local Anesthetic Agents, Based on Route of Administration

Route of Administration	Rapidity of Absorption
Intravenous	*Fastest*
Intercostal	↑
Caudal epidural	↑
Lumbar epidural	↑
Brachial plexus	↑
Subcutaneous	*Slowest*

Faust, 2015

- 2. **Pemilihan Agen LA**

Injeksi LA dengan derajat tinggi tissue binding (etidocaine dan bupivacaine) atau volume distribusi besar (prilocaine) menghasilkan level darah lebih rendah, tetapi toksisitas juga dapat terjadi pada agen tersebut.

Table 6–1 • Physiochemical Properties that Influence Systemic Toxicity

Factor	Toxicity Relevance
Ionization	Neutral (not protonated) form more readily permeates the cell membrane, decreasing systemic absorption.
pH	Protonated LA more potently interacts with Na^+ channels (nerve, brain, cardiac) than neutral LA.
Lipophilicity	More lipophilic LAs permeate membranes more readily. They also bind more avidly to other lipid structures (e.g., myelin and meninges), decreasing systemic absorption.
Protein binding	Increased protein binding (practically the same thing as increased lipophilicity) reduces free fraction of LA. More lipid-soluble agents are more highly protein bound.
Side chains	Increasing side-chain length increases potency and slows biotransformation (also increases lipid solubility).
Vasoactivity	Local vasodilation (produced by all LAs save for cocaine and ropivacaine) increases systemic absorption.
Ester linkage	Rapid hydrolysis in plasma and rapid elimination (reduces systemic toxicity).
Stereospecificity	R(+)-isomer binds more avidly to cardiac Na^+ channel than S(–) isomer (increasing propensity for cardiotoxicity).

Adapted with permission from Groban L, Dobinski SV: Differences in cardiac toxicity among ropivacaine, levobupivacaine, bupivacaine, and lidocaine. Tech Reg Anesth Pain Manag 5:68–75, 2001.

Faust, 2015 in Complications in Regional Anesthesia, 2015

- **Dosis LA**

Semakin tinggi konsentrasi agen LA, semakin tinggi angka kejadian toksisitas.

Table 117-2 Maximum Dose and Duration of Commonly Used Local Anesthetic Agents

Agent	Maximum Dose (mg/kg)	Duration of Effect (h)
Esters		
Chloroprocaine	12	0.5-1
Procaine	12	0.5-1
Cocaine	3	0.5-1
Tetracaine	3	1.5-6
Amides		
Lidocaine	4.5*	0.75-1.5
Mepivacaine	4.5*	1-2
Prilocaine	8	0.5-1
Bupivacaine	3	1.5-8
Ropivacaine	3	1.5-8

*Maximum is 7 mg/kg if administered with epinephrine.

Faust, 2015

- 4. **Pemberian Vasoconstrictors**

Efek penambahan epinephirne atau phenylephrine ke agen LA tergantung pada suplai darah pada daerah injeksi dan vasoconstrictors . Pada umumnya, pemberian vasoconstrictors menurunkan puncak level darah dan meningkatkan waktu untuk tercapainya puncak level darah dari agen LA.

5. Metabolisme

Absorpsi dan delivery ke lokasi metabolisme (amides : liver, ester : plasma) adalah penting untuk metabolisme LA dapat terjadi.

Faust, 2015

TOKSISITAS

- Kategori efek toksik dari LA :

Lokal atau Sistemik	Lokal	Sistemik
Reaksi Alergi	Toksisitas jaringan	Cardiac / vascular Sistem saraf pusat Methemoglobin

- Efek samping LA dihubungkan dengan penggunaan obat-obat tertentu, seperti reaksi alergi – aminoesters dan methemoglobinemia – prilocaine.

Miller, 2015 & Longnecker, 2012

REAKSI ALERGI

- Alergi terhadap lokal anestesi : JARANG
- Gejala mulai dari iritasi kulit ringan s/d anafilaksis.
- Reaksi alergi lebih sering terjadi setelah paparan dengan **amino-esters** dibandingkan amino-amides.
- Amino-esters merupakan derivat **p-aminobenzoic acid**, dikenal sebagai alergenik.
- Sebagian besar reaksi alergi tidak benar-benar suatu alergi, melainkan suatu reaksi sistemik yang salah dianggap sebagai reaksi alergi.

Longnecker, 2012 & Miller, 2015

TOKSISITAS JARINGAN

- Toksisitas jaringan, terutama **myotoksisitas** dan **neurotoksisitas**, dapat disebabkan oleh semua lokal anestesi, terutama jika konsentrasi tinggi digunakan.
- Tanda dan gejala **neuropati** (misalnya, *transient neurologic symptoms, sindrom cauda equina*) telah dilaporkan terjadi setelah anestesi spinal dengan lidocaine 2% dan 5%.
- Resiko untuk terjadinya , *transient neurologic symptoms* setelah anestesi spinal dengan bupivacaine lebih rendah daripada dengan lidokain.

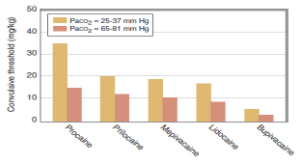
Longnecker, 2012

REAKSI TOKSIK SISTEMIK

- Reaksi Toksik Sistemik dari LA terjadi karena kejadian injeksi intravascular atau intratechal, atau pemberian dalam dosis besar.
- **Maximum Plasma Concentration dari LA (Cmax)** akibat dari injeksi intravaskular dipengaruhi oleh faktor :
  - Total dosis LA yang diinjeksikan
  - Kecepatan dan lokasi penyuntikan
  - Pemberian injeksi intravascular atau intra-arterial
  - Tension of carbon dioxide (PaCO2) dan pH.

Longnecker, 2012

- Status asam-basa dapat merubah aktivitas CNS dari LA.
- Peningkatan PaCO2 dari (20 – 40 mmHg) ke (65 – 81 mmHg) menurunkan ambang kejang dari bupivacaine kurang lebih 50%.
- Penurunan arterial pH juga menurunkan ambang kejang LA.



Longnecker, 2012

- **Peningkatan PaCO2** → meningkatkan CBF → peningkatan uptake LA ke otak.
- Difusi CO2 ke sel neuronal → menurunkan pH intrasel →memfasilitasi konversi *base form* ke *intracellular cationic form* of LA → tidak berdifusi dengan baik pada nerve membran → ion trapping → meningkatkan kejadian toksisitas CNS.
- **Hypercarbia + acidosis** → menurunkan plasma protein binding dari LA → meningkatkan proporsi *free drug* yang berdifusi ke otak.
- **Acidosis** → menurunkan persentase base form LA & meningkatkan *cationic form* LA → menurunkan diffusion rate ke sel neuronal.

Miller, 2015 & Longnecker, 2012

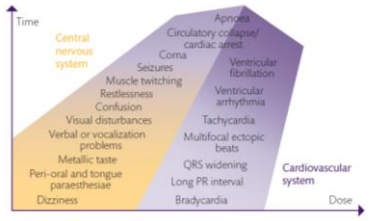


FIGURE 1.27 Symptoms and signs of local anaesthetic toxicity.

Adapted from Meier G & Buttner J. Regional anaesthesia. Pocket compendium of peripheral nerve blocks. 3rd edn. Munich: Acris Publishing Company, 2005.

CENTRAL NERVOUS SYSTEM TOXICITY

- **CNS lebih rentan terjadi toksistas LA dibandingkan CVS**, sehingga dosis dan level darah dari LA yang dibutuhkan untuk terjadinya toksisitas CNS biasanya lebih rendah dibandingkan dosis untuk terjadinya kollaps CV.
- **Gejala awal :**
  - **Subyektif** : Lightheadness, dizziness, gangguan visual (kesulitan untuk fokus) dan auditorik (tinitus), disorientasi.
  - **Obyektif** : shivering, muscular twitching, tremor. Melibatkan otot wajah dan bagian distal ekstremitas. Dapat berlanjut menjadi *generalized convulsions tonic-clonic*.
- Laporan gejala-gejala ini harus diikuti dengan **penghentian segera injeksi anestesi lokal**, dan pertimbangan kemungkinan terjadinya toksisitas CNS atau CVS.

Miller, 2015 dan Anaesthetic and Perioperative Complications, 2011

- **Eksitasi CNS** disebabkan oleh :
  - blokade dari jalur inhibisi korteks serebri oleh LA → peningkatan aktivitas eksitatorik → gambaran klinis eksitasi CNS : agitasi, kehilangan kesadaran dan kejang.
- Peningkatan plasma level LA lebih lanjut akan me-inhibisi neuron eksitatori → tanda awal dari **eksitasi CNS** akan diikuti oleh **depresi CNS**. Aktivitas kejang berhenti, berlanjut menjadi koma atau depresi napas dan bahkan cardiac arrest.

Miller, 2015 dan Anaesthetic and Perioperative Complications, 2011

CARDIOVASCULAR TOXICITY

- Toksisitas CVS dapat menyebabkan kolaps kardiovaskular dan kematian.
- Mekanisme terjadinya belum dapat dijelaskan secara lengkap, namun kemungkinan melibatkan aksi LA pada beberapa cardiac-voltage-gated dan ligand-gate channels, yang menyebabkan **gangguan elektrofisiologis dan inotropi negatif.**
- Sampai saat ini, toksisitas CVS memberi **prognosis yang buruk**, karena protokol resusitasi standar tidak efektif.
- Namun, bukti kuat dari laporan kasus dan penelitian hewan mendukung penggunaan **emulsi lipid** dalam pengobatan kolaps kardiovaskular dari LAST.

Locally Rooted, Globally Respected — Anesthetic and Perioperative Complications, 2011 — www.ugm.ac.id

- Pada umumnya, dosis LA yang lebih besar dibutuhkan untuk menghasilkan toksisitas CVS (dibandingkan dengan dosis yang dibutuhkan untuk menghasilkan toksisitas CNS).
- Sama seperti toksisitas CNS, semakin poten lipid-soluble LA memiliki kecenderungan lebih mudah terjadi toksisitas CVS.

Locally Rooted, Globally Respected — Barash, 2015 — www.ugm.ac.id

COMPARATIVE CARDIOVASCULAR TOXICITY

- Semua LA, terutama Bupivacaine mengakibatkan ***rapid CV depression***.
- Cardiotoksisitas bupivacaine berbeda dengan lidocaine
  - Rasio dosis yang dibutuhkan untuk *irreversible cardiovascular collapse (CC)* dan dosis untuk toksisitas CNS (kejang) → CC/CNS Ratio
    - Bupivacaine lebih rendah dari lidocaine
  - Ventricular arrhytmias dan fatal ventricular fibrillation
    - Lebih sering terjadi pada pemberian cepat IV Bupivacaine dibandingkan lidocaine
  - Resusitasi jantung lebih sulit setelah *bupivacaine-induced CV collapse.*

Locally Rooted, Globally Respected — Miller, 2015 — www.ugm.ac.id

- Toksisitas CVS karena LA dapat berupa **instabilitas hemodinamik** , karena :
  - Depresi myocardial
  - Direct arteriolar vasodilation
  - Melemahnya regulasi otonom sistem CVS
- Peningkatan konsentrasi plasma dari LA, dapat berakibat hipotensi, depresi myocard dan disritmia.
- Level toxic dari bupivacaine dapat berakibat kolaps cardiovasculer karena **malignant ventricula dysrhytmias**, yang biasanya resisten dengan protokol resusitasi tradisional.

- Efek cardiac LA :
  - Penurunan **laju depolarisasi** pada serabut Purkinje dan otot ventrikuler. Disebabkan karena penurunan ketersediaan kanal cepat natrium dalam membran jantung.
  - **Penurunan durasi aksi potensial dan effective refractory period.**
- Efek elektrofisiologi dari LA berbeda secara kualitatif.
  - Bupivacaine mendepresi rapid phase depolarisasi (Vmax) di serabut Purkinje dan otot ventricular > lidocaine.
  - Laju recovery blok bupivacaine lebih lambat dari lidocaine.
  - Lidocaine : antiarhytmic. Bupivacaine : **arrhytmogenic**.

- Konsentrasi tinggi LA di darah → memperpanjang waktu konduksi.
  - Pada EKG : pemanjangan interval PR dan durasi QRS complex.
- Konsentrasi ekstrim LA : depress aktivitas pacemaker spontan di sinus node
  - Pada EKG : sinus bradikardia dan sinus arrest.

PENCEGAHAN

- **Pengenalan dini** injeksi intravaskular adalah kunci penting pencegahan.

TABLE 50-4 Signs of Early Accidental Intravascular Injection

Early Signs	Late Signs
Light-headedness Tinnitus Blurred vision Perioral numbness	Muscle twitching Drowsiness Generalized tonic-clonic convulsions

- **Aspirasi** dilakukan sebelum penyuntikan LA. Aspirasi diulang pada setiap perubahan posisi jarum.
- Menggunakan **dosis efektif** minimum, yang dibutuhkan.
- Pemberian epinephrine atau isoproterenol dengan LA dapat membantu menyingkirkan injeksi intravascular.

Longnecker, 2012 dan Barash, 2015

ABSORBSI SISTEMIK LOKAL ANESTESI

Table 1. *Local anesthetic agents and the recommended maximum dose for infiltration and peripheral nerve blocks, based on a 70kg adult*

Local anaesthetic	Recommended maximum single dose
Lidocaine	300mg
Lidocaine with epinephrine	500mg
Prilocaine	600mg
Mepivacaine	400mg
Mepivacaine with epinephrine	500mg
Bupivacaine	225mg
Procaine	1000mg
Chloroprocaine	1000mg

PENATALAKSANAAN

1. **Aktifkan emergency**, panggil bantuan, ambil peralatan emergency, komunikasikan dengan tim bedah
2. Lakukan assessment awal, pastikan jalan napas adekuat, **support ventilasi dan oksigenasi dengan O2 100%** jika diperlukan.
3. Akses iv adekuat, **support sirkulasi** berikan vasopressor jika diperlukan
4. **Incremental dosing** : hentikan selama 15 – 30 detik tiap 3 – 5 ml.
5. Hentikan pemberian dari obat anestesi setelah diketahui adanya toksisitas

AAGBI Safety Guideline, 2010

5. Jika terdapat gejala awal dari kejang berikan

- ✓**Midazolam IV**, 0.5-1 mg bertahap
- ✓**Propofol IV**, 10-20mg (hati-hati dosis yang lebih tinggi dapat lebih menekan fungsi jantung)

AAGBI Safety Guideline, 2010

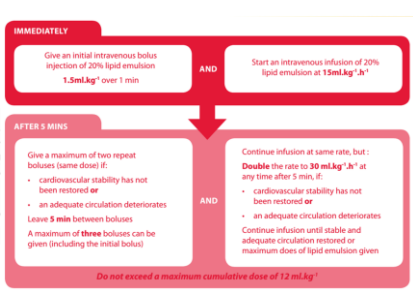
6. Jika kejang tidak teratasi dengan cepat

- ✓**Intubasi** dengan menggunakan **pelumpuh otot keja cepat**
- ✓Berikan **midazolam** dengan dosis tinggi
- ✓Berikan obat antikejang lain: **Phenitoin** IV, 10 mg/kg, diberikan perlahan (dapat menyebabkan hipotensi)
- ✓Berikan obat pelumpuh otot setelah jalan napas dilindungi untuk meminimalkan konsumsi O2 perifer dan asidosis yang dihasilkan selama kejang

LIPID EMULSION

- Pada uji binatang menunjukkan perbaikan hemodinamik pada bupivacaine-toxicity dengan pemberian intravascular lipid emulsion.
- Fungsi :
  - ***Remove* LA dari binding sites** (yang bertanggung jawab terhadap depresi cardiovascular)
  - Konsentrasi serial serum dari bupivacaine pada pemberian lipid emulsion menjadi menurun dengan cepat dibandingkan waktu paruh yang diprediksi.
  - Reverse inhibisi LA pada myocardial fatty acid oxydation, sehingga mengembalikan suplai ATP myocardial.

Longnecker, 2012



AAGBI Safety Guideline, 2010

UNIVERSITAS GADJAH MADA

THANK YOU

Mengakar Kuat Menjulang Tinggi