

Lipofilik Ajan Toksisitesinde Yeni Ufuklar

Current Aspects in Lipophilic Drug Toxicity

Afşin Emre Kayıpmaz, Betül Güllalp, Sibel Benli
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

İlk olarak amid grubu bir lokal anestetik olan bupivakain toksisitesi lipit emülsiyonları ile tedavi edilebilmiştir. Bu konuda yapılan hayvan çalışmaları "Yağda Çökme" teorisini desteklemiştir. Bu yolla, lipit emülsiyonları, dolaşımdaki yağda çözünbilme özelliğine sahip toksik maddeleri hapsederek, emülsiyon içerisinde çökmüş hale getirebilmektedir. Kalsiyum kanal blokörü, beta adren-erjik reseptör blokörü, selektif serotonin reuptake inhibitörü ve antipsikotik bazı ilaçların aşırı dozları ve organofosfat zehirlenmesinde lipit emülsiyonlarının yüz güldürücü olası sonuçları Acil Tıp'ta yerini almaktadır. İnsanlarda etik nedenlerden dolayı, deneysel, kontrollü çalışmalar yapılamıyor olsa da lipit emülsiyonlarının kullanımının, hayvan modellerindeki çalışmalarda ve literatüre geçen olgularda ciddi bir yan etki bildirilmeksizin olumlu sonuçları mevcuttur. Sonuç olarak acil servise lipofilik ajan zehirlenmesi ile getirilen ve özellikle standart yeniden canlandırma yöntemlerine cevap vermeyen hastalarda lipit emülsiyonlarının kullanımı umut vermektedir. (JAEM 2011; 10: 80-5)

Anahtar kelimeler: Emülsiyon, lipit

Alındığı Tarih: 04.06.2010 **Kabul Tarihi:** 08.11.2010

Abstract

Current Aspects in Lipophilic Drug Toxicity Initially, the toxicity findings of bupivacain, which is used as a local anesthetic of the amide group, could be treated by lipid emulsions. The animal studies in this issue supported the "Lipid Sink" theory. By this method, lipid emulsions act by sinking the lipophilic toxic substances by locking on these in the emulsion as a deposit. Lipid emulsions are used in the overdose of calcium channel blockers, beta adrenergic receptor blockers, selective serotonin re-uptake inhibitors, some anti-psychotic drugs and organophosphate poisoning, with satisfactory recovery of patients in Emergency Medicine. Experimental, controlled human studies could not be performed due to ethic issues, but the usage of lipid emulsions were the main treatment of resuscitation without any severe side effects in the animal studies and the cases published in the literature. Consequently, the lipid emulsions are the current agents in lipophilic drug toxicity, even in unresponsive patients managed with traditional cardiopulmonary resuscitation modalities in Emergency Department. (JAEM 2011; 10: 80-5)

Key words: Emulsion, lipid

Received: 04.06.2010

Accepted: 08.11.2010

Giriş

1997 yılında Weinberg ve arkadaşları, 22mg bupivakain ile lokal anestezi uyguladıkları bir hastada ciddi ventriküler aritmi ve bradikardi ile karşılaşmıştır (1). Bu olaydan sonra yaptıkları çalışmada hastada ciddi karnitin defekti ve isovalerik asidemi olduğunu saptamışlardır. Bu da araştırmacılar tarafından bupivakain hassasiyeti ile karnitin defekti arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren kanıt olarak değerlendirilmiştir. 2000 yılında yayınlanan bir çalışmalarında da, bupivakainin, karnitin bağlı mitokondriyal lipit transportunu kesintiye uğrattığını bulmuşlardır (2). Bupivakain toksisitesi üzerine çalışmalarını sürdürdükleri süre içinde rat modellerinde, ilginç ve beklenmedik bir biçimde, lipit tedavisinin, bupivakainin asistoliye yol açan dozunu yükselttiğini tespit etmişlerdir (3). Bu tespit, bupivakainin de üyesi olduğu lokal anestetiklerin toksisitesi başta olmak üzere, verapamil (4-6), klomipramin (7), propranolol (8), bupropion (9), lamotrijin (9), sertraline (10), ketiapin (10), haloperidol (11) ve organofosfatlar (12) gibi lipofilik ajanların toksisitelerinde de lipit tedavisinin kullanımına ışık tutmuştur.

Lokal Anestezik Toksisitesi

Lokal anestetikler periferik sinir blokajında, kaudal ve spinal aneste- zilerde kullanılan başlıca ajanlardır (13). Bu ajanlar, rejijyonel anestezide de özellikle operasyon bölgesinde iskelet kası paralizisi, duyuusal aneste- zi ve otonom sinir blokajı yapmalarından dolayı tercih edilirler (17).

Lokal anestetikler kimyasal olarak esterler ve amidler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Esterlere başlıca iki örnek prokain ve klo- roprokaindir. Bu iki ajan plazma kolinesterazları tarafından yıkıldıkları için kısa etkilidir. Mepivakain, lidokain, bupivakain, ropivakain ve levobupivakain gibi amidlerse karaciğer tarafından metabolize edilir. Bu nedenle daha uzun etkilidir. Lipitte yüksek oranda çözünen lokal anestetiklerin etkinlikleri ise daha güçlüdür (16, 18).

Bupivakain ve ropivakainin etkisi göreceli olarak yavaş başlangıç- lı ve uzun sürelidir. Bu özelliği nedeniyle uzun süreli rejijyonel aneste- zi istenen durumlarda ideal ajanlardır (18).

Ropivakain ve levobupivakain ise bupivakaine göre daha az kar- diyotoksiktir. Bu nedenle bu iki ajanın altta yatan kardiyak patolojisi olan hastalarda kullanım avantajı bulunmaktadır (18, 19).

Lokal anestezipler ampifilik moleküllerdir. Bundan dolayı hem lipofilik hem de hidrofilik etkinlikleri bulunmaktadır. Lokal anesteziplerin bu etkinliklerinden dolayı kalp, beyin ve iskelet kası dokusuna rahatça girebildiği gösterilmiştir (20).

Lokal anesteziplerin toksik dozlarının ise inotropik fonksiyonlara, sodyum, potasyum ve klor iyonlarının akışını düzenleyen kanallara, otonomik sinir sisteminin düzenlenmesine ve adenosin trifosfat oluşumu için gereken enzimatik işlemlere etki ederek hücrel mekanizmaların sürecini bozduğu bildirilmiştir (20).

Lokal Anestezi Toksisitesinde Lipit Emülsiyonları

Lokal anestezi toksisitesinde hasta, başlangıçta, kulak çınlaması, görme bozukluğu, 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 (13).

Tedaviye kısa sürede başlanmazsa ölüme kadar ilerleyebilen bu toksite sürecinde, lipit emülsiyonlarının başarıyla kullanımına dair ilk olgu 2006 yılında Rosenblatt ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Burada olguya, bupivakain ve mepivakain ile brakial plexus bloğu uygulanmıştır. İlaçların uygulanmasından sonra hastada kardiyak arrest gelişmiştir. Hastaya 20 dakika süreyle resüsitasyon uygulanmış ancak hiçbir yanıt alınamamıştır. Bu süre sonrasında hastaya bir lipit emülsiyonu olan %20'lik Intralipid'in (Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç) 100ml'si intravenöz yoldan uygulanmıştır. Lipit tedavisinin başlangıcından kısa bir süre sonra hemodinamik parametreler normale dönmeye başlamıştır (21).

2006 yılında Litz ve arkadaşları, 84 yaşındaki bir kadın hastada yanlılıkla %0.5'lik yerine %1'lik ropivakainin 40 ml'sinin enjekte edilmesinden sonra baş dönmesi ve sersemlik yakınmalarının başladığını bildirmiştir. Bu yakınmaların başlangıcından 15 dakika sonra ise hastada kardiyak arrest gelişmiştir. 10 dakika süreyle kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmış ancak başarısızlıkla sonuçlanmıştır. 10. dakikada hastaya %20'lik Intralipid'in 100 ml'si bolus olarak uygulanmış; 10 ml/dk hızından da infüzyona devam edilmiştir. 200ml Intralipid uygulamasının ardından hastada spontan elektriksel aktivite ve kardiyak output eski haline dönmüştür (22).

Lipit emülsiyonlarının yukarıda sözü geçen kardiyak arrest olgularında kullanımı dışında pre-arrest bir durumda başarıyla kullanımı ilk defa Foxall ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. 75 yaşındaki kadın hastada, levobupivakain ile posterior lomber plexus bloğu sonrasında nöbet, EKG değişiklikleri ve kardiyovasküler kollaps ortaya çıkmıştır. Bunun üzerine hastaya, levobupivakain uygulamasından 4 dakika sonra, %20'lik lipit emülsiyonunun 100 ml'si, 5 dakikanın üzerinde bir zaman diliminde infüze edilmiştir. İnfüzyonun başlangıcından 10 dakika sonra kalp hızı, arteriyel kan basıncı ve EKG morfolojisi normale dönmüş ve bu sayede cerrahi girişime devam edilebilmiştir (23).

Posterior lomber plexus bloğuyla diz cerrahisi yapılacak 13 yaşındaki kız çocuğunda, lidokain ve ropivakain uygulamasının 15 dakika sonrasında 150/dk hızında, geniş QRS'li ventriküler taşikardi ortaya çıkmıştır. Bu sürede 88/45 mmHg olan arteriyel kan basıncı 120/92 mmHg'ya yükselmiş; pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu ise %99'dan %92'ye gerilemiştir. Lokal anestezi toksisitesinden kuşulanılması üzerine 150 ml (3 ml/kg), %20'lik lipit emülsiyonu (Medialipid %20, Braun, Germany) 3 dakikanın üzerinde bir zaman diliminde infüze edilmiştir. İnfüzyonun başlangıcından 2 dakika sonra, kalp hızı 100/dk'ya, arteriyel kan basıncıysa 100/48 mmHg'ya

gerilemiştir. Oksijen saturasyonu ise %97'ye yükselmiştir. Bu noktadan sonra cerrahi girişim, ek lokal anestezi uygulanmasına gerek duyulmaksızın devam etmiştir. Hasta postoperatif ikinci gün, hiçbir sekel kalmaksızın taburcu edilmiştir (24).

Altmış yaşındaki bir diğer erkek hastada, mepivakain ve bupivakainle supraklavikular brakial plexus bloğunun 5 dakika sonrasında kardiyovasküler kollaps gelişmiştir. 10 dakika süreyle yapılan kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt alınamamıştır. Hastaya %20'lik Liposyn III (Hospira, Inc. Lake Forest, IL) 250 ml/30dk hızından infüzyon başlanmıştır. 26 ile 37. dakikalar arasında hastada hemodinamik stabilite elde edilmiş ve resüsitasyon sonlandırılmıştır. Daha sonrasında hasta cerrahi yoğun bakım ünitesine alınmış; 3 gün sonra da taburcu edilmiştir. Warren ve arkadaşları, bildirdikleri bu olguda hemodinamik parametrelerin, Rosenblatt ve arkadaşlarının yukarıda sözü geçen olgusuna göre daha geç düzeldiğini belirtmiştir; aradaki farkın da bolus yerine infüzyon uygulamasının tercih edilmiş olmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür (25).

Litz ve arkadaşları, 2008 yılında bildirdikleri bir olguda, 91 yaşındaki erkek hastaya %1'lik mepivakain (30 ml) ve %1'lik prilokain (10 ml) ile infraklavikular plexus bloğu uygulamıştır. Uygulamadan 5 dakika sonra hasta ajite olmuş ve baş dönmesinden yakınmış; hemen sonrasında da sözel uyarılara yanıtsız hale gelmiştir. Bunun yanı sıra hastada bigemine supraventriküler ekstrasistol ortaya çıkmıştır. Lokal anestezi toksisitesinden kuşulanılması üzerine hemen %20'lik lipit emülsiyonu 1 ml/kg'dan bolus uygulanmıştır. Toplamda 100 ml olacak şekilde 3 dakika sonra bolus tekrarlanmıştır. Eş zamanlı olarak 14ml/dk hızından da infüzyona başlanmıştır. İlk lipit uygulamasından sonraki 5 dakika içinde santral sinir sistemi bulguları, 15 dakika içerisinde de kardiyak toksite bulguları ortadan kalkmıştır. Bu olguyu, yukarıda sıralanan diğer olgulardan farklı kılan, ilk kez ardışık lokal anestezi plazma konsantrasyonlarının ölçülmüş olmasıdır. Mepivakain ve prilokainin plazma konsantrasyonları hem lipit emülsiyonu uygulamasının öncesinde hem de uygulamadan sonraki 20. ve 40. dakikalarda ölçülmüştür. Her iki anestezi için de önceden bildirilen toksik doz eşiği 5 mikrogram/ml iken, mepivakain düzeyleri, 3 ölçümde sırasıyla 4.08, 2.30 ve 1.73 mikrogram/ml olarak tespit edilmiştir. Prilokain düzeyleri ise 0.92, 0.35 ve 0.24 mikrogram/ml olarak ölçülmüştür. Bu değerlerden yola çıkarak her iki ilacın plazma konsantrasyonun, Weinberg'in "Yağ Çökme" teorisini destekleyecek biçimde 20 dakika içerisinde yarıya düştüğü bildirilmiştir (26).

Yukarıda sözü geçen olgulardan farklı olarak Marwick ve arkadaşlarının 33 yaşındaki erkek hastasında lokal anesteziplere bağlı kardiyotoksite, lipit kurtarma tedavisinden 40 dakika sonra tekrarlamıştır. Hastaya, bupivakainle brakial plexus bloğu uygulandığı esnada yanlılıkla intravasküler uygulama yapılmış; bu uygulamadan sonra da hastada önce konvülsiyonlar, hemen ardından da asistoli ortaya çıkmıştır. Hasta 500 ml %20'lik lipit emülsiyonunun 150 mililitresi, 90 saniyenin üzerinde bir zamanda uygulanarak resüsite edilmiştir. Spontan dolaşım döndükten 30 dakika sonra da kalan 350ml hastaya infüze edilmiştir. İnfüzyon tamamlandıktan 40 dakika sonra, kardiyak toksite bulguları (sinüs taşikardisi, sık multifokal ventriküler ekstrasistoller, kısa süreli ventriküler taşikardi) yinelemiştir. Hastaya ek lipit emülsiyonu verilmesi gündeme gelmiş olsa da hazırda başka emülsiyon bulunmayışından ve yeni bir emülsiyonun edinilmesi saatler alacağından dolayı ek doz verilememiştir. Tedaviye 200 ml %5 dekstrozu içinde, 30 dakikanın üzerinde gidecek şekilde 300 mg amiodaron ile devam edilmiştir. Amiodaron infüzyonunun tamamlanmasın-

dan 1 saat sonra aritmiler ortadan kalkmıştır. Sistemik toksisite belirtilerinin başlangıcından 5 saat sonra hasta ekstübe edilmiştir. Hastada, amilaz konsantrasyonu, uygulanan lipid emülsiyonu sonrası 608 IU/L gibi yüksek bir düzeye ulaşmış olsa da herhangi bir pankreatit belirtisi ortaya çıkmamıştır. Hasta 4 gün sonra da taburcu edilmiştir. Bu hastada toksisite bulgularının yinelenmesinin, birkaç nedene bağlı olabileceği ileri sürülmüştür: Birincisi, redistribüsyon ve metabolizma sonucunda lipid emülsiyonunun serum konsantrasyonu düşmüştür. İkincisi, bupivakainin yarılanma ömrünün, halen kullanılan diğer lokal anestetiklere göre daha uzun olması şeklinde yorumlanmıştır. Üçüncü ve son olarak da hastadaki hepatik disfonksiyon ve zayıf perfüzyon, uzamış etkiden sorumlu tutulmuştur (27).

Intravenöz lipid emülsiyonları, propofol formülasyonunda ve hiperalimentasyonda uzun süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte literatürde, emülsiyonların lipid kurtarma tedavisinde kullanımının güvenli olup olmadığı konusu netlik kazanmamıştır (28).

Weinberg ve arkadaşları 2003 yılında 12 köpek modeli üstünde bir çalışma yapmıştır. Deneyde kullanılan köpeklere, öncelikle izofluranla genel anestezi uygulanmış, ardından da her birine intravenöz yoldan 10 mg/kg bupivakain verilmiştir. Kardiyak toksisite bulgularının ortaya çıkmasının ardından her köpeğe 10 dakika süreyle kardiyak masaj yapılmış ancak yanıt alınamamıştır. Bu aşamada köpeklerden 6 tanesine, 4 ml/kg bolus sonrasında 0.5 ml/kg/dk hızından infüze edilecek şekilde %20'lik lipid emülsiyonu uygulanmıştır. Kalan 6 köpeğe ise serum fizyolojik infüze edilmiştir. Lipid emülsiyonu uygulanan 6 köpeğin tamamında, infüzyonun başlangıcından 5 dakika sonra normal sinüs ritmi elde edilmiştir. Infüzyon başlangıcından 10 dakika sonraysa köpeklerdeki miyokard aktivitesinin, ortalama arteriyel basıncı 30mmHg'nin üzerinde tutabilecek seviyeye ulaştığı gözlenmiştir. Kan basıncı, kalp hızı ve EKG ise infüzyon başlangıcından 30 dakika sonra normale dönmüştür. Diğer yandan serum fizyolojik uygulanan gruptaki 6 köpeğin hiçbirinden kardiyak masaja yanıt alınamamıştır. Miyokard dokusunun oksijen basıncı (PmO₂) ve pH (pHm) değerleri de lipid emülsiyonu verilen grupta anlamlı iyileşme göstermiştir (14).

Aynı ekibin bu çalışmadan 5 yıl önce yaptığı bir başka çalışmasında, resüsitasyonda lipid emülsiyonu kullanımının, bupivakainin 10 saniyelik bir zaman diliminde uygulanan hızlı bolusu için, LD50 değerini %50 arttırdığı gösterilmiştir (3).

Büyük Britanya ve İrlanda Anestezistler Birliği, 2007 yılında yayınladığı lokal anestetik toksisitesi yönetimi kılavuzunda lipid emülsiyonlarının kullanımına yer vermiştir (15).

2008 yılında da Amerikan Yoğun Bakım Anestezistleri Derneği, Amerikan Anestezistler Derneği Yoğun Bakım Komitesi ve Birleşik Krallık Resüsitasyon Konseyi yayınladıkları protokollerinde lipid emülsiyonu kullanımına yer vermiştir (29, 30).

Literatürde, propofolün lipid kurtarma tedavisinin bir bileşeni olmadığı ısrarla belirtilmektedir. Her ne kadar propofol, %10'luk lipid emülsiyonu içerisinde formülize ediliyor olsa da, propofolün lipid emülsiyonu yerine geçemeyeceği bildirilmiştir (28). Propofolün düşük dozlarının, lokal anestezi toksisitesinin erken evrelerinde ortaya çıkabilecek nöbet aktivitesini bastırabileceği öngörülse de kardiyak toksisiteye dair herhangi bir kanıtın varlığında propofol kullanımının kontrendike olduğu bildirilmiştir (28, 31).

Güncel yaklaşımda lipid emülsiyonlarının, lokal anestetik yan etkilerinin gözlenmeye başladığı aşamada, hastada kardiyak arrest gelişmesine fırsat verilmeksizin kullanılması ön plana çıkarılmıştır (31).

Lipofilik Diğer Ajanların Toksisitesinde Lipit Emülsiyonları Verapamil

Fenilalkilamin türevi lipofilik bir kalsiyum kanal blokörüdür. Yüksek dozda kardiyak dekompanzasyon yapabileceği bildirilmiştir.

Young ve arkadaşları, 32 yaşındaki dirençli şok gelişen bir olguda 13.44 gram verapamil toksisitesi tespit etmiştir. Uygulanan diğer destek tedavilerin yanı sıra hastaya %20'lik lipid emülsiyonundan 100 mililitre, 20 dakikanın üzerinde bir zaman diliminde uygulanmıştır. Ayrıca yaklaşık 12 saat boyunca 0.5ml/kg/saat hızından lipid infüzyonuna devam edilmiştir. İntravenöz lipid emülsiyonu başlanmasının ardından hasta, verapamile bağlı tedaviye dirençli şoka dramatik yanıt vermiştir (4).

Bu konuda Tebutt ve arkadaşları rat modelleri üstünde bir çalışma yapmıştır. 30 rata, 37.5mg/kg/saat hızından verapamil infüzyonu uygulanmıştır. Infüzyon başlangıcından 5 saat sonra iki gruba ayrılan ratlardan ilk gruba 12.4 ml/kg'dan %20'lik lipid emülsiyonu, ikinci gruba ise 12.4 ml/kg'dan %0.9'luk serum fizyolojik uygulanmıştır. Sonuç olarak lipid emülsiyonunun, hem yaşamda kalım oranını arttırdığı hem de verapamilin ortalama letal dozunu iki katına çıkarttığı saptanmıştır (5).

Bania ve arkadaşları da 14 köpek modelini kapsayan çalışmada, her köpeğe saatte 6 mg/kg'dan başlayıp saatte 2 mg/kg'a düşecek şekilde verapamil uygulamıştır. Toksisite geliştikten sonra köpeklere atropin ve kalsiyum klorid başlanmıştır. Bu tedaviyi alan köpekler 2 gruba ayrılmış; yarısına serum fizyolojik, diğer yarısına da 7 mg/kg'dan %20'lik lipid emülsiyonu uygulanmıştır. Sonuçta intravenöz lipid emülsiyonuyla standart resüsitasyon yöntemlerinin birlikte kullanımının, ortalama arteriyel basıncı ve yaşam oranını, standart resüsitasyon yöntemlerine göre arttırdığı gösterilmiştir (6).

Klomipramin

Lipitte çözünebilen bir antidepresandır. Doz aşımında ciddi kardiyak depresan aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir.

Harvey ve Cave, bu konu hakkında 30 tavşan modeli üzerinde bir çalışma yapmıştır. Tavşanlara saatte 320mg/kg klomipramin infüze edilmiştir. Hedef ortalama arteriyel basınç, başlangıç basıncının %50'si olarak belirlenmiştir. Bu değere ulaşıldığında, kontrol grubundaki tavşanlara 12 ml/kg'dan %0.09'luk sodyum klorür, standart tedavi grubundaki tavşanlara 3 ml/kg'dan %8.4'lük sodyum bikarbonat ve test grubundaki tavşanlara 12 ml/kg'dan %20'lik lipid emülsiyonu uygulanmıştır. Deneyin 2. fazındaysa 8 tavşana, ortalama arteriyel basınç 25 mmHg oluncaya kadar saatte 240 mg/kg dozundan klomipramin infüze edilmiştir. Kurtarma tedavisi olarak tavşanların yarısına 2 ml/kg'dan %8.4'lük sodyum bikarbonat, diğer yarısına 8 ml/kg'dan %20'lik lipid emülsiyonu verilmiştir. Kardiyovasküler kollaps ortaya çıkan tavşanlara kardiyak masaj ve adrenalin uygulanmıştır. Sonuç olarak ortalama arteriyel basınçtaki düzelmede lipid emülsiyonu ile serum fizyolojik grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Aynı şekilde lipid emülsiyonu ile sodyum bikarbonat grubu arasında da anlamlı fark saptanmıştır. Yine ortalama arteriyel basınçtaki en iyi iyileşme oranı lipid emülsiyonu alan grupta gözlenmiştir. Deneyin ikinci fazında lipid emülsiyonu ile tedavi edilen tüm tavşanlarda spontan dolaşım elde olunmuştur. Sodyum bikarbonat ile tedavi edilen gruptaysa nabızsız elektriksel aktivite gözlenmiş ve 10 dakikalık resüsitasyona yanıt alınamadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, lipid emülsiyonunun, sodyum bikarbonatla karşılaştırıldığında, klomipramin bağlı hipotansiyonu hızlı ve tam olarak düzelttiği saptanmıştır. Ayrıca ciddi klomipramin toksisitesinde, kardiyovasküler kollapsın önlenmesini sağladığı bildirilmiştir (7).

Propranolol

Yağda yüksek oranda çözünen bir non-selektif beta blokördür. Lokal anestezi özelliği de bulunmaktadır.

Harvey ve Cave, klomipraminin yanı sıra propranolol üzerine de bir çalışma yapmıştır. 20 Yeni Zelanda beyaz tavşanına, başlangıç ortalama kan basıncının %60'ına ulaşıncaya kadar dakikada 4.2 mg propranolol infüze edilmiştir. Hemen ardından tavşanların yarısına 4 dakikadan uzun bir zaman diliminde 6 ml/kg'dan %20'lik lipit emülsiyonu; diğer yarısına 6 ml/kg'dan %0.9'luk serum fizyolojik çözeltisi uygulanmıştır. 15. dakikaya kadar 2.5 dakikalık aralıklarla tavşanların kalp hızı ve ortalama arteriyel basınçları kaydedilmiştir. 15 dakikada en yüksek ortalama arteriyel basınç, lipit emülsiyonu alan grupta kaydedilmiştir. Sonuç olarak, tavşan modellerinde, propranolola bağlı hipotansiyonun lipit emülsiyonu ile düzeldiği gösterilmiştir (8).

Bupropion ve Lamotrijin

Bupropion bir unisiklik aminoketon antidepresandır. Yüksek oranda lipofiliktir. Norepinefrin, dopamin ve serotoninin geri alım inhibitörü olma özelliği taşır (9).

Lamotrijinse, voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke eden bir feniltiazin derivativesidir. Düşük oranda lipofiliktir. Başlıca antikonvülan etki için kullanılmakla birlikte bipolar bozuklukta da sıklıkla kullanılmaktadır (9).

Sirianni ve arkadaşlarının 2008 yılında bildirdiği bir olguda, 17 yaşındaki kız, olay yerindeki boş ilaç kutuları göz önünde bulunduğunda, 7.95 grama kadar bupropionu ve 4 grama kadar lamotrijini özkıyım amaçlı içim sonrasında nöbet aktivitesi ve kardiyovasküler kollapsla getirilmiştir. 70 dakika boyunca uygulanan resüsitasyon başarısız olmuştur. Bu esnada %20'lik lipit emülsiyonundan 100ml intravenöz yoldan bolus tarzında uygulanmıştır. Uygulamadan yalnızca 1 dakika sonraysa etkin ve devam eden nabız elde edilmiştir. Daha sonrasında hastada akut akciğer hasarı ortaya çıkmasına rağmen, kardiyovasküler aktivitenin hızlı bir şekilde düzeldiği ve hastanın tama yakın nörolojik fonksiyona kavuştuğu bildirilmiştir. Hastanın trigliserid, bupropion ve lamotrijin seviyeleri seri olarak ölçülmüştür. Bunun sonucunda bupropion konsantrasyonunun serum trigliserid konsantrasyonu ile paralel azaldığı; daha az lipofilik bir ajan olan lamotrijininse trigliserid düzeyiyle, artma ya da azalma yönünde bir paralellik göstermediği belirlenmiştir (9).

Sertralin ve Ketiapin

Finn ve arkadaşlarının, 61 yaşındaki erkek olgusunda, hasta özkıyım amacıyla bir selektif serotonin reuptake inhibitörü olan sertralini ve bir antipsikotik olan ketiapini oral yoldan almıştır. Resüsitasyonun başlangıcından çok kısa bir süre sonra uygulanan intravenöz lipit emülsiyonunun, hastanın bilincinde anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir (10).

Haloperidol

Butirifenon türevi bir antipsikotiktir. Weinberg ve arkadaşları tarafından bildirilen bir olguda, 45 yaşında kadın hasta, hastaneye çarpıntı ve göğüs ağrısı yakınmalarıyla başvurmuştur. Hastanın özgeçmişinde anksiyete, depresyon, tedavisiz hipertansiyon, opioid kötüye kullanımı ve sigara öyküsünün olduğu not edilmiştir. Sublingual nitroglicerlin, intravenöz ketolarak, morfin ve nalbufin verilmesine rağmen hastanın yakınmaları ve ileri derecede ajite hali düzelmemiştir. Bunun üzerine 5 mg haloperidol, intravenöz yoldan hızlı bir şekilde uygulanmıştır. Uygulamadan sonraki dakikalar içinde hastada nabızsız ventriküler

taşikardi gelişmiştir. Uygulanan resüsitasyona yanıt alınamaması üzerine, 13. dakikada hastaya %20'lik lipit emülsiyonundan 250ml uygulanmıştır. 2 dakika içerisinde supraventriküler ritim, palpabil nabızla birlikte geri dönmüştür. Bilinci kısa süre içerisinde düzelen hasta, mekanik ventilasyonun başlangıcından 18 saat sonra tamamen uyanık ve oryante biçimde ekstübe edilmiştir (11).

Organofosfat Zehirlenmeleri

Organofosfatlı tarım ilaçlarının büyük bir kısmı, yağda kolaylıkla çözünebilir bileşiklerdir. Yağda çözünen diğer ajanlarda olduğu gibi organofosfat zehirlenmelerinde de lipit emülsiyonlarının kullanımı, potansiyel olarak yararlı gözükmektedir.

Kandan zehirli moleküllerin ayrılmasında kullanılan bir diğer yararlı yöntemin de ekstrakorporeal kan purifikasyonu; özellikle de kömür tanecikli hemoperfüzyon olduğu bildirilmiştir.

Çin'den Yaguang Zhou ve arkadaşları, Asya'nın özellikle kırsal kesimlerinde yılda yaklaşık 200.000 insanın ölümüne yol açtığı belirtilen organofosfat zehirlenmesi olgularında, kömür tanecikli hemoperfüzyonla lipit emülsiyonunun birlikte kullanılmasını öngören bir hipotez ortaya atmıştır. 2 basamaklı bu tedavi yönteminde ilk etapta, mümkün olan en kısa zamanda lipit emülsiyonunun devreye sokulması planlanmıştır. İkinci adımda kömür tanecikli hemoperfüzyonun başlatılmasıyla, organofosfat bileşiklerinin dokulara dağılımı olmadan kandan temizlenmesi amaçlanmıştır. Zhou ve arkadaşları bu hipotezin avantajlarından ilkinin, toksik maddelerin izolasyonu ve arındırılmasıyla organofosfatlı tarım ilaçlarının hastaya olan zararlı etkilerinin azaltılması olduğunu ifade etmiştir. Bir diğer avatajın kullanılacak antidotların dozunun ve böylece yan etkilerinin azalması olacağını belirtmiştir. Bunun yanı sıra oral alımı olmayan hastada, bu yöntemlerle ciddi bir yağ asidi varlığının ortaya çıkacağını ve bunun da hastanın enerji ihtiyacının karşılanmasında kullanılabileceğini öngörmüştür (12).

Lipit Emülsiyonlarının Etki Mekanizması

Bugün için lipit emülsiyonlarının etkinliğini açıklamakta kullanılan en olası teori "Yağda Çökme" teorisidir. Lipit molekülleri, lipofilik ilaçları bağlar. Bu özelliklerinden dolayı lipit emülsiyonlarının, dolaşımdaki yağda çözünen toksik maddeleri hapsedip, emülsiyon içerisinde çökmesini sağladığı ileri sürülmektedir (12, 31).

Weinberg ve arkadaşları, lipit emülsiyonlarının etki mekanizması üzerine izole rat kalbi üstünde de çalışmıştır. Bu çalışmanın sonucunda bupivakainle ortaya çıkan kardiyak arrest durumunda, lipit tedavisinin iyileşmeyi hızlandırdığı bulunmuştur. Aynı zamanda bu tedavinin kardiyak dokudaki bupivakain içeriğinin azaltılmasına ve dokunun bupivakainden temizlenmesine yardımcı olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, lipit tedavisinin etkinliğini ortaya koymakta ve "Yağda Çökme" teorisini desteklemektedir. Bunların yanı sıra lipit tedavisinin, bupivakainin etkisi altında kalmış kalp üzerine pozitif inotrop ve kronotrop etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (48).

Lipit Emülsiyonlarıyla Tedavi

Weinberg moderatörlüğünde yayın yapan LipidRescue adlı internet sitesinde yer alan kılavuza göre lipit emülsiyonları, şu şekilde kullanılmalıdır: Kardiyak arrest varlığında %20'lik lipit emülsiyonu kilograma 1.5ml olacak şekilde bolus tarzında uygulanmalıdır. Ardından dakikada 0.25ml/kg hızından infüzyona geçilmelidir. Dolaşım yeniden sağlanıncaya kadar, toplamda en fazla 3ml/kg olacak şekilde, 3-5 dakikada bir bolus tekrarlanmalıdır. İnfüzyon tedavisinin hızı ise, dolaşım

stabil olana kadar, dakikada 0.5ml/kg'a kadar yükseltilebilir. Toplamda en fazla kilograma 8ml dozunda olacak şekilde önerilmektedir (32).

Kullanıma Hazır Durumdaki Lipit Emülsiyonları

%20 Intralipid (Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç)'in yanı sıra %20 Liposyn III (Hospira, Inc. Lake Forest, Illinois, USA) ve %20 Medialipid (Braun, Kronberg, Germany)'in de başarıyla kullanımı rapor edilmiştir.

Lipit Emülsiyonlarının Yan Etkileri

İnsanlarda lipit emülsiyonlarının kullanımına dair prospektif ve plasebo-kontrol grubu gibi çalışmaların etik nedenlerden dolayı hiç-bir zaman yapılamayacağı açıktır (33).

Hemodinamik açıdan stabil olmayan, kardiyak arrest durumundaki bir hastada lipit emülsiyonları kullanılırken yarar-zarar oranının göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmektedir (31).

Lipit emülsiyonları, paraneural nutrisyon amacıyla da kullanıldığından dolayı olası yan etkiler üstüne bir çok çalışma mevcuttur (33, 36). Örneğin lipit emülsiyonlarının monositlerden Candida bağımlı sitokin üretimini modüle ettiği; bunun da artmış Candida enfeksiyonu riski taşıdığı rapor edilmiştir (35). Periferik intravenöz uygulama esnasında tromboflebit riski taşıdığı bildirilmiştir (37).

Lipit emülsiyonlarının retiküloendotelial sistemi aktive ettiği, bunun da uzun dönem tedavide inflamatuvar yanıtı değiştirdiği gösterilmiştir (38, 39). Soya fasulyesi yağı içeren emülsiyonlar başta olmak üzere, anafaksi dahil çeşitli alerjik reaksiyonlara neden olabilecekleri öngörülmüştür (40, 41). Pulmoner, splenik, serebral ve plaseental yağ embolilerine yol açabilecekleri belirtilmiştir (42, 43).

Lipit emülsiyonlarının saatte 100 mg/kg hızından yüksek bir hızda verilmesi halinde pulmoner hipertansiyona neden olabileceği yayınlanmıştır (43). Varfarinin albumine bağlanmasını kolaylaştırarak varfarin direncine sebep olabilecekleri bildirilmiştir (44).

Lipit emülsiyonlarının, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu ile etkileşimi olası bulunmuştur (45). Hastada güçsüzlük, değişken mental durum ve çocuklarda nöbete neden olabilecekleri belirtilmiştir (46). Ciddi travmaya bağlı beyin yaralanmasından sonra kafa içi basınç artışına neden olabilecekleri gösterilmiştir (47).

Bildirilen bütün bu yan etkilere rağmen lipit emülsiyonlarının akut ve kısa dönemde kullanımında, yalnızca alerjik reaksiyonların gözlenibilme olasılığı literatürde ön plana çıkmıştır (33).

Lipit emülsiyonlarının, lipit kurtarma tedavisinde kullanımları sırasında yalnızca bir hastada amilaz değerinin yükseldiği rapor edilmiştir. Burada da hastaya toplamda 500ml lipit emülsiyonu uygulanmıştır. Hastada amilaz yüksekliği tespit edilmekle birlikte herhangi bir pankreatit bulgusuna rastlanmamıştır (34).

Sonuç

Weinberg ve arkadaşlarının bupivakain toksisitesinden yola çıkarak yapmış olduğu çalışmalar başta olmak üzere, pek çok değerli bilim insanının yapılan laboratuvar çalışmaları ve tedavi edilen olgular, o zamana kadar yalnızca paraneural nutrisyon amacıyla kullanılan lipit emülsiyonlarının, yağda çözünen ajanlarla ortaya çıkan zehirlenme hallerinde de kullanılabileceği yönündeki hipotezlerin kanıtlanmasına yardımcı olmuştur.

Acil serviste uzun süre resüsitasyona yanıt vermeyen klinik toksikoloji hastalarında, lipit emülsiyonu gibi oldukça basit ve nispeten düşük yan etki profiline sahip bir ajanın devreye sokulmasıyla dramatik resüsitasyon yanıtı elde edilmesi dikkat çekicidir. Bundan dolayı,

acil servise getirilen pek çok zehirlenme olgusu için, klasik resüsitasyon yöntemlerine bu yeni ajanın eklenmesi gündeme gelmiştir.

Acil servisler ve lokal anestezi uygulanan alan başta olmak üzere, lipitte eriyen tüm toksik maddelere maruz kalmış hastalarla karşılaşmanın mümkün olduğu her yerde ve her durumda lipit emülsiyonlarının kullanılabilir durumda olması, yaşamsal öneme sahiptir.

Etik nedenlerle insanlar üzerinde deneysel ve kontrollü çalışmalar yapılamıyor olsa da, nedenin olası bir lipofilik bir ajan olabileceği düşünülüyorsa, klasik resüsitasyon yöntemlerine yanıt vermeyen bir kardiyak arrest olgusunda lipit emülsiyonlarının kullanımı geciktirilmemelidir. Bu ajanların hastanın yaşamda kalımında yarar zarar değerlendirmesi hızla gerçekleştirilecek cesur kararlarla olasıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

- Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P, Pygon BH, Burton BK. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth.* 1997; 9: 668-70.
- Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, Zuechner MB, Edelman G, Hoppel CL. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology.* 2000; 92: 523-8.
- 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: 1071-5.
- Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation.* 2009; 80: 591-3.
- Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med.* 2006; 13: 134-9.
- Bania TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn IH. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med.* 2007; 14: 105-11.
- Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med.* 2007; 49: 178-85.
- Harvey MG, Cave GR. Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits. *J Med Toxicol.* 2008; 4: 71-6.
- Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Caelelo DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med.* 2008; 51: 412-5.
- Finn SD, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia.* 2009; 64: 191-4.
- Weinberg G, Di Gregorio G, Hiller D, Hewett A, Sirianni A. Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 737-8.
- Zhou Y, Zhan C, Li Y, Zhong Q, Pan H, Yang G. Intravenous lipid emulsions combine extracorporeal blood purification: a novel therapeutic strategy for severe organophosphate poisoning. *Med Hypotheses.* 2010; 74: 309-11.
- Odedra D, Lyons G. Local anaesthetic toxicity. *Current Anaesthesia & Critical Care.* 2010; 21: 52-54.
- Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2003; 28: 198-202.

15. Guidelines for the management of severe local anesthetic toxicity. The association of anaesthetists of Great Britain and Ireland; 2007.
16. Clark MK. Lipid emulsion as rescue for local anesthetic-related cardiotoxicity. *J Perianesth Nurs*. 2008; 23: 111-7.
17. Stoelting RK, Hillier SC. Local anesthetics. In: *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins; 2006. p.179-207.
18. Jin P, Min JC. Local anesthetics. In: Dunn PF, Alston RA, Baker KH, et al. Eds. *Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital*. 7th ed. New York: Lipincott Williams&Wilkins; 2007. p.238-46.
19. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedford NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia*. 2007; 62: 516-8.
20. Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2002; 27: 568-75.
21. 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: 217-8.
22. 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.
23. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedford NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia*. 2007; 62: 516-8.
24. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg*. 2008; 106: 1572-4.
25. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg*. 2008; 106: 1578-80.
26. Litz RJ, Roessel T, Heller AR, Stehr SN. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg*. 2008; 106: 1575-7.
27. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg*. 2009; 108: 1344-6.
28. Weinberg G. Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: proof of clinical efficacy. *Anesthesiology*. 2006; 105: 7-8.
29. <http://www.asahq.org/clinical/Anesthesiology-CentricACLS.pdf>
30. <http://www.resus.org.uk/pages/caLocalA.htm>
31. Leski U, Weinberg GL. Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22: 667-71.
32. <http://www.lipidrescue.org>
33. Brull SJ. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesth Analg*. 2008; 106: 1337-9.
34. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg*. 2009; 108: 1344-6.
35. Wanten GJ, Netea MG, Naber TH, Curfs JH, Jacobs LE, Verver-Jansen TJ, Kullberg BJ. Parenteral administration of medium- but not long-chain lipid emulsions may increase the risk for infections by *Candida albicans*. *Infect Immun*. 2002; 70: 6471-4.
36. Cury-Boaventura MF, Górgão R, de Lima TM, Piva TM, Peres CM, Soriano FG, Curi R. Toxicity of a soybean oil emulsion on human lymphocytes and neutrophils. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006; 30: 115-23.
37. Smirniotis V, Kotsis TE, Antoniou S, Kostopanagiotou G, Labrou A, Kourias E, Papadimitriou J. Incidence of vein thrombosis in peripheral intravenous nutrition: effect of fat emulsions. *Clin Nutr*. 1999; 18: 79-81.
38. Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 1171-84.
39. Zoli G, Corazza GR, Wood S, Bartoli R, Gasbarrini G, Farthing MJ. Impaired splenic function and tuftsin deficiency in patients with intestinal failure on long term intravenous nutrition. *Gut*. 1998; 43: 759-62.
40. Andersen HL, Nissen I. Presumed anaphylactic shock after infusion of Lipofundin. *Ugeskr Laeger*. 1993; 155: 2210-1. (Abstract)
41. Weidmann B, Lepique C, Heider A, Schmitz A, Niederle N. Hypersensitivity reactions to parenteral lipid solutions. *Support Care Cancer*. 1997; 5: 504-5.
42. Jasnosz KM, Pickeral JJ, Graner S. Fat deposits in the placenta following maternal total parenteral nutrition with intravenous lipid emulsion. *Arch Pathol Lab Med*. 1995; 119: 555-7.
43. Takifuji K, Tanimura H. Adverse effects of intravenous fat emulsion administration. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1998; 99: 171-5. (Abstract)
44. MacLaren R, Wachsmann BA, Swift DK, Kuhl DA. Warfarin resistance associated with intravenous lipid administration: discussion of propofol and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 1997; 17: 1331-7.
45. Buck ML, Ksenich RA, Wooldridge P. Effect of infusing fat emulsion into extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Pharmacotherapy*. 1997; 17: 1292-5.
46. Schulz PE, Weiner SP, Haber LM, Armstrong DD, Fishman MA. Neurological complications from fat emulsion therapy. *Ann Neurol*. 1994; 35: 628-30.
47. Wolf S, Krammer M, Trost HA, Lumenta CB. Lipofundin-induced intracranial pressure rise after severe traumatic brain injury--a case report. *Zentralbl Neurochir*. 2004; 65: 81-3.
48. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, Feinstein DL. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med*. 2006; 31: 296-303.