

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

VERAPAMİL TOKSİSİTE MODELİNDE
İNTRALİPİD VE MEDİALİPİDİN TERAPÖTİK ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. FATMA AKGÜN ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HÜLYA ÇELEBİ

ANKARA
MART 2013

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık
Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi : .../.../20...

BAŞKAN

**Prof. Dr. Mehmet Akçabay
Gazi Üniversitesi Tıp Faköltesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Başkanı**

ÜYE

**Prof. Dr. Hülya Çelebi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
(Tez Danışmanı)**

ÜYE

**Prof. Dr. Berrin Günaydın
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

ÜYE

**Prof. Dr. Lale Karabıyık
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

KISALTMALAR

AV: Atrioventriküler

EKG: Elektrokardiyogram

HR: Heart rate

im: İntramüsküler

iv: İntravenöz

İVLE: İntravenöz Lipid Emülsiyon

KAH: Kalp Atım Hızı

LAST: Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi

LCT: Uzun Zincirli Yağ Asidi

MAP: Mean Arterial Pressure

MCT: Orta Zincirli Yağ Asidi

OAB: Ortalama Arter Basıncı

SA: Sinoatrial

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
Kabul ve Onay	i
Kısaltmalar	ii
İçindekiler	iii
Tablolar Listesi	vi
Şekiller Listesi	vii
Resimler Listesi	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalsiyum kanalları	3
2.1.1. Kalsiyum Kanal Antagonistleri	6
2.1.1.1. Tarihçe	7
2.1.1.2. Sınıflandırma	8
2.1.1.3. Farmakokinetik özellikleri	9
2.1.1.4. Klinik Uygulamalar	10
2.1.1.5. Toksisite	11
	iii

2.2. Çalışmada Kullanılan Ajanlar	12
2.2.1. Verapamil	12
2.2.1.1. Farmakodinamik Özellikler	13
2.2.1.2. Farmakokinetik Özellikler	15
2.2.1.3. Toksisite	16
2.2.2. İntravenöz Lipid Emülsiyonları	17
2.2.2.1. İlaç toksisitesinde Lipid Emülsiyonlarıyla Tedavi	19
2.2.2.2. İntralipid	22
2.2.2.3. Medialipid	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Denekler	24
3.2. Deney düzeneği	24
3.3. İstatiksel yöntem	32
4. BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	41
6.KAYNAKLAR	48

7.ÖZET	58
8.SUMMARY	60
9.EKLER	62
10.ÖZGEÇMİŞ	63

TABLÖLAR

	Sayfa No
Tablo 1. Kalsiyum Antagonistlerinin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	9
Tablo 2. Kalsiyum Kanal Blokerleri Toksisitesinde Tedavi Algoritması	12
Tablo 3. Lipid Emülsiyonlarının Kompozisyonları	18
Tablo 4. Çalışma yönteminin özet olarak sunumu	33
Tablo 5. Grupların Ağırlık ve bazal kalp atım hızı değerleri	34
Tablo 6. Grupların pH, PaCO₂, PaO ve HCO₃⁻ değerlerine ait bazal değerler	35
Tablo 7. Grupların kalp atım hızı değerleri	36
Tablo 8. Grupların ortalama arter basıncı değerleri	39

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 1. Verapamilin kimyasal formülü	13
Şekil 2. Lipid emülsiyonlarının etki mekanizması	21
Şekil 3. Kalp atım hızı değerlerinin gruplara göre dağılımı	37
Şekil 4. Ortalama arteriyel basınç (mmHg) değerlerinin gruplara göre dağılımı	40

Resimler	Sayfa No
Resim 1. Sıçanların supin pozisyonunda tutuluşu	25
Resim 2. Sıçanlara trakeostomi açılması	26
Resim 3. Kuyruk veni kanülasyonu	27
Resim 4. Harvard Model Ventilatör	28
Resim 5. Abdominal aort kanülasyonu	28
Resim 6. Monitörizasyon	29
Resim 7. İnfüzyon pompa aracılığı ile ilaçların uygulanışı	30

1. GİRİŞ

İntravenöz lipid emülsiyonlar (İVLE) total parenteral beslenmenin (TPN) önemli bir halkasını oluşturmaktadır. TPN amacıyla yaygın kullanılan %20 intralipid ve %20 medialipid solüsyonları çözücü özellikleri nedeniyle propofol, etomidat ve amfoterisin gibi ilaçlar için taşıyıcı olarak ilaç sanayisine de girmiştir (1,2). Lipid emülsiyonların bupivakain toksisitesine karşı koruyucu ve kurtarıcı etkileri ilk kez Weinberg ve ark (3) tarafından gösterilerek, ileri çalışmalar (4-6) ve olgu sunumlarıyla desteklendi (7-9). Çok yakın tarihte ise %20 intralipidin kurtarıcı ajan olarak lokal anestezi sistemik toksisitesinin (LAST) tedavi protokollerinde yer aldığı görülmektedir (10,11).

Lipid emülsiyon tedavisinin, özellikle lipid çözünürlüğü yüksek olan lokal anesteziyelere bağlı kardiyotoksitede diğerlerine göre daha etkin olduğuna dikkat çekildi (12). Böylece, lipid emülsiyonlar yüksek lipofilik özellikteki diğer ajanların aşırı dozuna bağlı intoksikasyonların tedavisi için de umut oldu, hatta antidot olarak önerildi (13). Bu grupta daha çok beta blokerler (propranolol), kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, nifedipin) trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, clomipramin) deneysel olarak araştırılmıştır (14). Bu ajanlar içinde en önemli yeri yüksek lipid çözünürlüğü nedeniyle verapamil almaktadır (15-19).

Verapamil sinüs düğümünden uyarının çıkış hızını yavaşlatarak, atrioventriküler düğümünden ise iletici geciktirerek etki oluşturan potent negatif inotropik etkili bir kalsiyum kanal blokeridir. Hipertansiyon, kardiyak aritmiler, kalp hızı kontrolü ve anjina pectoris gibi kardiyak rahatsızlıkların tedavisinde sıklıkla kullanılır. Bunun yanında küme baş ağrısı ve migren tedavisinde de

uygulanmaktadır. Aşırı dozuna bağlı toksisite genellikle öldürücüdür. Toksisite tedavisinde destekleyici yaklaşımlar, inotropik ajanlar, kalsiyum, insülin, glukagon gibi ilaçlar kullanılmaktadır (20,21). Yüksek lipofilik özelliğe sahip olan verapamil aşırı dozuyla ilgili çalışmalarda lipid kurtarıcı tedavi oldukça etkili gözükmemektedir. Yapılan çalışmalarda genellikle %20 intralipid'in etkinliği araştırılmıştır (22).

Bu tez çalışmasında ise sıçanlarda verapamil toksisite modeli oluşturarak %20 intralipid ve %20 medialipid solüsyonlarının etkinliklerini karşılaştırmayı planladık. Amacımız verapamil infüzyonu sırasında kardiyak toksisite belirtileri geliştiğinde standart tedavi ilaçları uygulanmaksızın bu iki lipid solüsyonunun etkinliğini belirleyerek, solüsyon seçiminin önemini tartışmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2. 1. Kalsiyum Kanalları

Canlı hücreler, hücre içi ve hücre dışı alanlar arasında çeşitli molekül ve atomların değişimini sağlamak için özelleşmiş proteinler içeren geçirgen olmayan membranlarla kaplıdır. Membranlar arası değişim; taşıma ve kanallar vasıtasıyla olmak üzere iki temel mekanizmayla gerçekleşmektedir. Kalsiyum pompası, sodyum-kalsiyum değiştiricisi, sodyum-potasyum pompasında taşıma işlemi konsantrasyon veya elektrik gradientine karşı taşıyıcı iyonlar tarafından sağlanır. Membrandaki kanallar ise açıldıklarında pasif transportun gerçekleştiği porlar gibi görünmektedirler. Kanalların açılması iki yolla gerçekleşir; birincisi, direkt kanala yada kanaldaki diğer bir membran proteinine özgül bir ligandın bağlanmasıyla meydana gelir. İkincisi, membranlar arası voltajın değişmesiyle gerçekleşir. Bu yollardan ilki glutamat ve asetilkolin reseptörleri gibi ligant kapılı kanallardır. Diğer yolun aktivasyonu ise voltaj kapılı kanallar vasıtasıyla gerçekleşir (23).

Kalsiyum kanallarının; migren, epilepsi, serebellar ataksi, nöropatik/kronik ağrı, anjina, hipertansiyon, iskemi ve bazı aritmileri de içeren kardiyovasküler sistem hastalıklarında rolünün olduğu bildirilmiştir (24). Bu hastalıkların bazılarının tedavisinde, yaygın olarak düz kas ve kalpte yerleşmiş olan L-tipi kalsiyum kanallarına seçici, kalsiyum kanal blokerlerinin keşfedilmesinin katkıları olmuştur (25).

Kalsiyum kanalları bir adet α_1 alt ünitesi ile dört adet yardımcı alt birimden (α_2 - δ , β ve γ) oluşmuş bir por şeklindedir. α_1 alt ünitesi dört homolog bölümden oluşur (I-IV). Her bölge altı transmembran segmentine sahiptir (S1-S6) (26).

Kalsiyum hücre dışından hücre içine üç tip kanal aracılığıyla girer:

A) Voltaja-duyarlı kalsiyum kanalları (Nöron ya da kas hücreleri gibi uyarılabilir hücrelerde) Kalsiyum kanal blokerleri temel olarak bu kanalları kapatır hücre dışı kalsiyumun bu kanallardan içeri girişini inhibe eder ve hücre içi kalsiyumu azaltırlar. Voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında fenilalkilaminler (verapamil, gallopamil), dihidropiridinler (nifedipin, nikardipin, nimodipin) ve benzotiazepinler (diltiazem) için ayrı ve özgül reseptörler olduğu tespit edilmiştir (27,28).

B) Reseptör-kontrollü kalsiyum kanalları (Nörotransmitterlere yanıt olarak) Hücre içine kalsiyum girişinde norepinefrin ve anjiyotensin ile aktive olan reseptör bağımlı kanallardır. Bazı kalsiyum kanal blokerleri bu kanalları inhibe eder (27,28).

C) Depo-kontrollü kalsiyum kanalları (Hücre içi kalsiyum depoları boşaldığı zaman aktive olan) Sodyum kalsiyum değiş-tokuş sistemidir. Kalsiyum kanal blokerlerinin bu sisteme etkileri olmadığı kabul edilmektedir (27,28).

Kalsiyum iyonunun düzenlenmesi hücredeki kalsiyumun salınmasına, sekestrasyonuna ve plazma membranı boyunca kalsiyumun giriş ve çıkışıyla

olmaktadır. Membran seviyesinde hücre içine kalsiyum girişı, kısmen membran depolarize olduğunda açılan voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aracılığıyla meydana gelir. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları sodyum ve potasyum kanallarının da içinde bulunduğu homolog proteinlerinden meydana gelen katyon kanalları ailesine mensuptur. Reseptör bağımlı kalsiyum kanalları ya direkt ya da G proteini uyarıcı reseptörlerle ilişkilidir ve reseptör ligantlara cevap olarak açılır örneğin α_1 adrenoseptördeki noradrenalinin etkisi gibi. Genelde kalsiyum kanalları iyon seçici kapaklar gibi görev yapan membrana dağılmış vaziyette ve huni şeklindeki glikoproteinlerdir. Her kanalın dışarı ve içeri doğru akımları geçirmesine müsait kapıları mevcuttur. Dışa doğru kapılar hızlı kanallarda tetrodotoksin, yavaş kanallarda ise kalsiyum kanal blokörleri tarafından bloke edilebilmektedirler. Özellikle yavaş kanallarda içeriye doğru olan kapıların membranın fosforilasyon durumuna bağılı olduğu düşünülmektedir. Verapamil ve diltiazem içeri doğru olan yavaş kanallardaki iletimi bloke ederler ve bunun yanında bazı hızlı kanalları da bloke etme özelliğı taşırlar (29).

Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını, 1967 yılında Reuter tanımlamıştır ve daha sonra elektrofizyolojik ve farmakolojik olarak farklı kanallar tespit edilmiştir. Bu üç tür voltaj kapılı kalsiyum kanalı L-tipi (uzun süreli), T-tipi (kısa süreli) ve N-tipi (sinirsel) şeklinde adlandırılan kalsiyum kanallarıdır. Bu kanallar aktivasyon ve inaktivasyon kinetiklerine, iletim özelliklerine, iyon seçiciliklerine, ilaç veya toksinlere olan duyarlılıklarına göre sınıflandırılmışlardır. Son olarak çeşitli sinir hücrelerinde yüksek eşikli voltaj kapılı kalsiyum kanalları da

bulunmuştur ve bu kanallar p-tipi kanallar (purkinje hücrelerinde) olarak adlandırılmıştır (30,31).

L-tipi kanalların, özellikle kalp, düz ve iskelet kaslarında mevcut olduğu bulunmuştur. Dihidropridin (nifedipin) ve fenilalkilamin türevi (verapamil) kalsiyum kanal blokerlerine yüksek oranda duyarlıdır (30,32). L-tipi kanallar bilinen bütün kalsiyum kanal blokerleri tarafından inhibe edilir (27). N-tipi kanallar santral sinir sisteminde yaygın olarak presinaptik sinir uçlarında bulunurlar ve nörotransmitter salınmasına aracılık ederler. Bu tip kanallar klasik kalsiyum kanal blokerleri aracılığıyla inhibe olmamaktadırlar. N-tipi kanallar bir çeşit deniz salyangozundan elde edilen omegakonotoksin-gvğa ve aminoglikozid antibiyotikler tarafından bloke edilirler (30). T-tipi kalsiyum kanallarının inaktivasyonları çok hızlı olduğu için sadece kısa süreliğine kalsiyum akımına müsaittirler. Bu kanallar sinoatrial düğüm, atrioventriküler düğüm, kalbin özel iletim dokusu, düz kas hücreleri ve sinir hücrelerinde mevcuttur (24,33). P-tipi kalsiyum kanalları, serebellar purkinje hücrelerinde bulunmuşlardır ve beyindeki kalsiyum kanallarının birçoğu bu tip kanallardır. Huni ağılı bir örümcek türünün venomuyla bloke edildiği bulunmuştur (29).

2.1.1. Kalsiyum kanal antagonistleri

Elektriksel depolarizasyona yanıtı sinoatrial (SA) ve atrioventriküler (AV) nodal hücreler, kardiyak miyositler ve düz kas içine ekstraselüler Ca^{2+} girişine

voltaja-duyarlı Ca^{2+} kanalları (L-tipi veya yavaş kanallar) aracılık eder. Düz kasta ve kardiyak miyositlerde farklı mekanizmalarla da olsa kontraksiyon için Ca^{2+} bir tetikleyicidir. Gerek koroner damar düz kas hücrelerinin gerekse miyokard hücrelerinin membranındaki voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını bloke eden ilaçlara **Ca^{2+} giriş blokerleri** adı verilir. Özellikle arteriyel damarlarda gevşemeye yol açar. Bu ilaçlar kalpte negatif inotropik ve kronotropik etkilerde oluşturabilirler (20, 34).

2.1.1.1. Tarihçe

Godfraind ve arkadaşlarının 1960'lardaki çalışması, ilaçların miyositlere Ca^{2+} girişini bloke ederek kalp ve düz kas kasılmasını bloke edebileceği fikrine yol açtı. Ayrıca agonistin oluşturduğu damar düz kası kasılmasının önlenmesinde difenilpiperazin analogları *sinnarizin* ve *lidoflazin*in etkisinin ekstraselüler ortamdaki Ca^{2+} konsantrasyonunu arttırarak kalkabileceğini gösterdi. Böylece bu ajanları tanımlamak için *kalsiyum kanal antagonisti* terimini kullandı (Godfraind ve ark., 1986). Hass ve Hartfelder 1962'de koroner vazodilatör sayılan *verpamilin* nitrogliserin gibi diğer vazodilatör ajanlarla görülmeyen negatif inotropik ve kronotropik etkilere sahip olduğunu bildirdiler. 1967'de Fleckenstein, negatif inotropik etkinin eksitasyon-kontraksiyon kenetinin inhibisyonu sonucu olduğunu ve mekanizmasının kardiyak miyositlerde azalan Ca^{2+} hareketini içerdiğini ileri sürdü. Verapamil türevi gallopamil ve nifedipin gibi diğer bileşiklerinde kardiyak

miyosit Ca^{2+} kanalı veya yavaş kanal aracılığıyla Ca^{2+} hareketini bloke ettiği ve böylece kardiyak aksiyon potansiyelinin plato fazını değiştirdiği gösterildi (20).

2.1.1.2. Sınıflandırma

Klinik kullanım için onay alan on Ca^{2+} kanal antagonisti farklı kimyasal yapılara sahiptir. Bileşiklerin beş sınıfı araştırılmıştır: fenilalkilaminler, dihidropiridinler, benzotiazepinler, difenilpiperazinler ve diarilaminopropilamin. Bu ilaçlar “kalsiyum kanal blokerleri” olarak genellikle birlikte gruplandırılmasına rağmen özellikle farmakolojik özellikleri, ilaç etkileşimleri ve toksisite açısından verapamil, diltiazem ve dihidropiridinler arasında farklılıklar vardır (20).

Kalsiyum kanal blokerleri selektif ve nonselektif antagonistler diye iki ana gruba ayrılırlar. **Selektif olanlar** kimyasal yapılarına göre ve diğer özelliklerine göre iki gruba ayrılırlar: birinci gruptaki ilaçlar nifedipin, nikardipin, nizoldipin, isradipin, lerkanidipin, nitrendipin, amlodipin ve felodipin gibi **vazoselektif 1,4-dihidropiridinler**dir. İkinci gruptakiler verapamil ve gallopamil (metoksiverapamil) adlı **fenilalkilaminler** ile **benzotiazepin türevi** olan diltiazemdir. Grupların kullanılış bakımından önemli genel özelliği, birinci gruptaki ilaçların vasküler düz kaslar üzerine etkili olması, ikinci gruptaki ilaçların ise, kalbin kası, özelleşmiş iletim sistemi ve vasküler düz kasta benzer derecede inhibitör etkinlik göstermesidir. Kalsiyum kanal blokerlerinin iyon

kanalına selektiflikleri yanında, klinik uygulama bakımından daha da önemli olan diğer bir selektiflik kriteri **vazoselektiflikleridir. Dihidropiridinler vazoselektif ilaçlardır** ; bunların kontraktiletiyi, iletim hızını ve atım hızı gibi kardiyak özellikleri azaltma etkileri zayıftır (34).

Tablo 1. Kalsiyum Antagonistlerinin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması (35).

Fenilalkinamin Türevleri	Dihidropridin Türevleri	Benzotiazepin Türevleri	Piperazin Türevleri
Verapamil	Nifedipin	Diltiazem	Lidoflazin
Gallopamil	Nimodipin		Sinarizin
Tiapamil	Niludipin		Flunarazin
Anipamil	Nitrendipin		
Ronipamil	Nizoldipin		
	Nikardipin		
	Felodipin		

2.1.1.3. Farmakokinetik özellikleri

Hepsi ağız yoluyla alındıklarında ince barsaklardan iyi absorbe edilirler ve absorpsiyon oranları %90 üzerindedir. Ancak uzun etkililer hariç diğerleri, absorpsiyondan sonra karaciğerde ilk geçişte belirgin derecede biyoinaktivasyona uğradıklarından sistemik biyoyararlanımları düşüktür. Kronik olarak verildiklerinde sistemik biyoyararlanım oranları yükselir. Hepsi de plazma proteinlerine %90 dan fazla bağlanırlar. Renal itrahin, eliminasyonlara katkısı

önemsiz derecededir. Bu nedenle ağır böbrek yetmezliğinde bile dozlarının ayarlanması genellikle gerekmez. Karaciğerde esas olarak CYP3A4 enzimi ile metabolize edilirler. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon yarılanma ömürlerinin uzadığı görülmüştür. Bir çok ilaç ile farmakokinetik etkileşme gösterirler, Örneğin: digoksin kullanan hastalarda bazı kalsiyum kanal blokerleri digoksin plazma düzeyini artırmaktadır (34).

2.1.1.4. Klinik uygulamalar

Koroner kalp hastalarında klinik kullanımları

Kalsiyum kanal blokerleri stabil anjinada güçlü terapötik etkinliği olan ilaçlardır. İsradipin, lasidipin ve lerkandipin sadece hipertansiyonda kullanılır, anjinada endike değildir. Kalsiyum kanal blokerleri tek başına veya nitratlarla kombine olarak kullanılabilirler. Nadir görülen varyant angina da terapötik değeri vardır (34).

Stabil olmayan angina tedavisinde de kalsiyum kanal blokerleri beta-bloker kadar fazla terapötik etkinlik göstermezler ve miyokard infarktüsüne dönüşme riskini azaltmazlar. Bu durumda kalpte direkt depresyon yapan ve miyokard oksijen tüketimini azaltan verapamil ve bazen de diltiazem tercih edilir. Bunlar iskemiye azaltarak ona bağlı göğüs ağrısını geçirebilir (34).

Akut miyokard infarktüsü tedavisinde kalsiyum kanal blokerlerinin yeri nitratların ve beta blokerlerin gerisindedir. İkincil profilaksi olarak dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir (34).

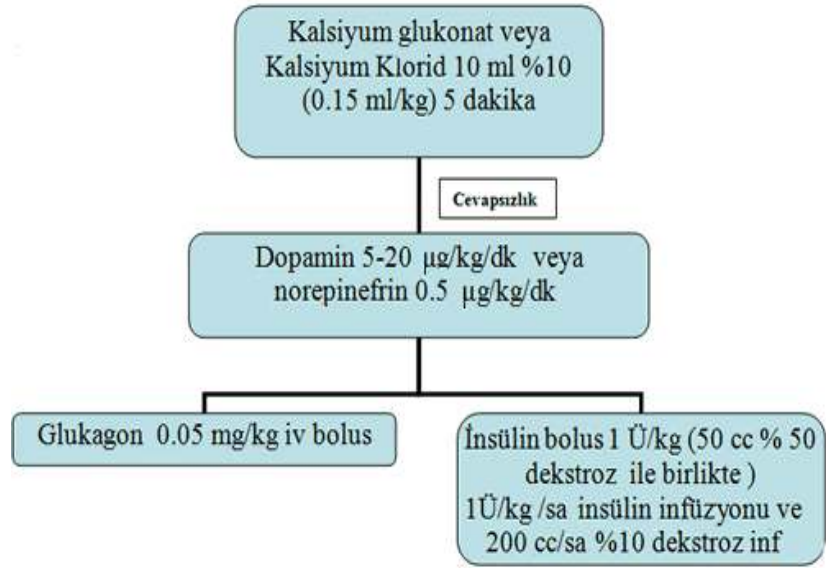
2.1.1.5. Toksisite

Kalsiyum kanal blokerlerinin özellikle dihidropiridinlerin neden olduğu en yaygın yan etkiler aşırı vazodilatasyondan dolaydır. Semptomlar, baş dönmesi, hipotansiyon, baş ağrısı, yüz kızarması, parmaklarda uyuşukluk ve bulantıyı içerir. Hastalarda kabızlık , periferik ödem, öksürme, wheezing ve pulmoner ödem de gelişebilir. Daha az yaygın yan etkiler, deride kabartı, uyuklama hali ve karaciğer fonksiyon testlerinde nadiren küçük yükselmeleri içerir. Buyan etkiler genellikle zararsızdır ve zaman veya doz ayarlanmasıyla hafileyebilir (20).

Aşırı dozda alındıklarında belirgin hipotansiyon yanında miyokard ve kardiyak iletim sistemi üzerinde depresyon yapabilirler. Bunun sonucu bradikardi, asistoli, aritmiler ve kardiyojenik şok ortaya çıkabilir. Ciddi yüksek dozlarda sirkülatuar şok oluştuğu zaman laktik asidoz ve hiperglisemi görülür. Hiperglisemi kalsiyum kanal blokerlerinin pankreatik beta hücrelerden insülin salınımını baskılayıcı etkileri sonucudur ve bütün vücutta insülin direnciyle birliktedir. Ciddi zehirlenmeler hiperkalemiye neden olabilir (36).

Erken olgularda mide yıkanır ve aktif kömür verilir. Kalsiyum kanal blokerlerinin antidotu Ca^{2+} iyonudur. Bunun için intravenöz (iv) infüzyonla 10-20 mL %10'luk kalsiyum glukonat solüsyonu yavaş olarak uygulanır. Bu yetersiz kalırsa atrioventriküler bloğu düzeltmek için EKG ile gözetim altında beta-mimetik bir ilaç iv infüzyonla verilir (örneğin 5 µg/dk izoproterenol infüzyonu gibi). Beta-mimetik ilaçlar yavaş iv enjeksiyonla da verilebilirler. Kalp debisi ve sistemik kan basıncındaki artış yetersizse iv dopamin veya noradrenalin infüzyonu

yapılır. Şok varsa onu düzeltmek için diğer semptomatik tedavi yöntemleri uygulanır. 4-aminopiridin ile tedavi, deneme aşamasındadır (34). Amrinon ve glukagon kombinasyonu intavenöz sıvı tedavisi ve atropine yanıt vermeyen hipotansiyon ve bradikardiye sebep olan kalsiyum kanal bloker toksisite tedavisinde etkili bulunmuştur (21).



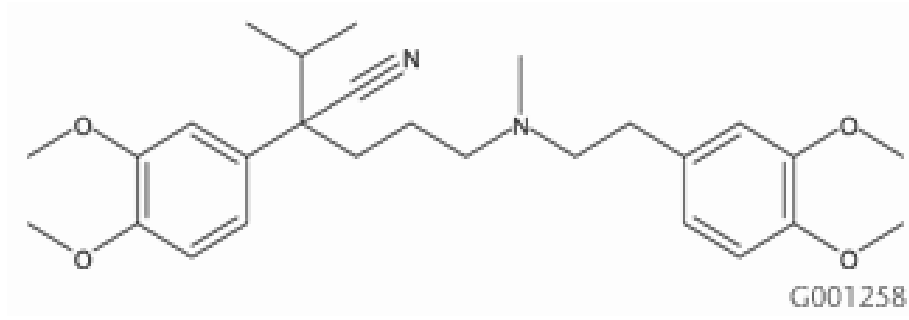
Tablo 2: Kalsiyum kanal blokerleri toksisitesinde tedavi algoritması (37).

2.2. Çalışmada Kullanılan Ajanlar

2.2.1. Verapamil

Koroner dilatörü olarak çıkarılan ilk kalsiyum kanal blokeridir. Daha sonra AV düğüm üzerinde depresyon yapıcı etkisi bulunmuş ve antiaritmik ilaç olarak iv yoldan da kullanılmaya başlanmıştır Yapısal olarak papaverine benzer ve

kompleks bir etki mekanizması vardır. Daha potent bir kalsiyum kanal blokörü olan L-verapamille D-verapamilin rasemik karışımıdır (34).



Şekil 1. Verapamilin kimyasal formülü (38).

2.2.1.1. Farmakodinamik özellikler

Verapamil yavaş kanalların hem aktivasyonunu hem de inaktivasyondan derlenmesini yavaşlatır. Miyokard kontraktilitesini azaltır, koronerleri ve periferik damarları dilate eder böylece koroner kan akımı artar ve sistemik vasküler direnç azalır. Negatif kronotropik etkisi nedeniyle azalan sistemik vasküler dirence refleks taşikardi yanıtı olmaz. Diğer kalsiyum kanal blokerleri gibi verapamilin de venöz kapasitans damarlarına etkisi klinik dozlarında minimaldir. Kalp hızını,

kontraktiliteyi ve periferik direnci azaltması ile miyokardın oksijen ihtiyacını düşürür. Diyastolik dolum zamanını ve koroner kan akımını arttırırken koroner vasküler direnci azaltması sayesinde miyokarda oksijen sunumunu arttırır. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda iv verapamil kontraktilite ve sol ventrikül fonksiyonunda belirgin bir azalmaya neden olur. Koroner vasküler spazmı direkt olarak direkt olarak antagonize etmesi nedeniyle klasik ve prinzmetal anjınının tedavisinde etkilidir. Konjestif kalp yetmezliği olmayan hastalarda miyokard infarktüsünün kontrolünde etkindir ve uzun dönem mortalitesini düşürür (20,34,39- 41)

Verapamilin elektrofizyolojik etkileri önemlidir. Sinoatrial düğümün derlenme süresini uzatır, spontan atım hızını yavaşlatır böylece kalp hızını düşürür. Atrioventriküler düğümün iletim hızını hem iletimi azaltarak hem de uyarılara yanıtsızlığını arttırarak azaltır. Bu etkisi sayesinde paroksizmal supraventriküler taşikardiyi düzeltir. Atriyal flutter, fibrilasyon ve multifokal atriyal taşikardide ventriküler yanıtı yavaşlatır. %90'ın üstünde bir etkinlikte paroksizmal supraventriküler taşikardiyi sinüs ritmine döndürür. Wolf-parkinson-white sendromu olan hastalarda verapamilin AV düğümdeki iletiyi azaltması ile aksesuar yolaklardan olan iletim artabilir, bu nedenle bu hastalarda kalp hızı artabilir ve hatta AF görülebilir. Kalsiyum kanal blokerleri hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmeseler de verapamilin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını düşürücü etkileri nedeniyle hipertansiyon tedavisinde endikedir. Diyastolik fonksiyonda sağladığı düzelme ile verapamil, hipertrofik

obstrüktif kardiyomiyopatide, β -blokerleri tolere edemeyen hastalarda kullanılır (41).

2.2.1.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Verapamil iv uygulamayı takiben 1-5 dakikada etki gösterir ve etki süresi 10-20 dakikadır. Hızlı salınım formülasyonu ile, oral olarak uygulanan verapamilin %90'ından fazlası ince barsaklardan hızla emilir. Hepatik ilk geçiş metabolizması nedeniyle sistemik biyoyararlanımı oldukça düşüktür (%10-%20). Oral uygulama sonrası 1-2 saat içerisinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır (34,39,40).

Dağılım: Verapamilin yaklaşık %90'ı plazma proteinlerine bağlanır (34) .

Metabolizma: Akut verilişten sonra eliminasyon yarı ömrü üç ile altı saattir; kronik tedavi ile 9 saatin üzerine çıkar (34). Karaciğerde yoğun şekilde metabolize olur. Plazmada 12 adet metabolit tesbit edilmiştir bunlardan yalnızca norverapamilin dikkate değer farmakolojik etkisi vardır ve verapamilin 1/5'i kadar etkinlik gösterir (34,39).

Atılım: Verapamil ve metabolitleri esas olarak renal yoldan elimine edilirler. Renal yoldan atılan ilacın %3-4'ü değişmemiş ilaç halindedir. Uygulanan dozun beş gün içerisinde yaklaşık olarak %70'i metabolit olarak idrarla %16'sı feçes ile atılmaktadır (39,40).

2.2.1.3. Toksisite

Verapamil zehirlenmelerinde entoksikasyon semptomlarının seyri alınan doza, müdahalenin zamanına ve miyokardın kotraktil fonksiyon yetisine bağlıdır. Öncelikle kan basıncının düşmesi, şok semptomları, şuur kaybı, I. ve II. dereceden AV blok (sıklıkla ektopik ritimlerin olduğu veya oluşmadığı Wenckebach periyodikli), komple AV blok, ektopik ritm, asistoli; sinüs bradikardisi, sinüs durması (34,39).

Pankreas beta hücrelerinden insülin salınmasında rol oynayan kalsiyumun girişini inhibe edebildiğinden dolayı verapamilin yüksek dozu glukoza toleransı azaltabilir. Miyokarda karbonhidrat girişini bozar ve bu negatif inotropik etkiye katkıda bulunur. Nadiren hiperprolaktinemi yapabilir (34).

Verapamil toksisite tedavisinde prospektus bilgilerinde kalsiyum spesifik bir antidot olarak belirtilir ve %10 kalsiyum glukonat solüsyonundan 10-20 mL intravenöz olarak (2,25-4,5 mmol) uygulanması tavsiye edilir. Ancak yapılan çalışmalar da kalsiyum, verapamile bağlı bradikardi ve periferik vazodilatasyonu tedavi etmekte minimal etkili bulunmuştur (21).

Verapamile bağlı kardiyojenik şok ve atreyel vazodilatasyona bağlı gelişen hipotansiyon dopamin, dobutamin, epinefrin, veya noradrenalinle tedavi edilir (39).

Toksisite tedavisinde glukagon, amrinon, 4-aminopiridin (potasyum kanal blokeri), Bay K 8644 (kalsiyum agonisti) ve insulin etkinliği deneysel olarak

araştırılmıştır. Tuncok ve ark. (21) yaptığı çalışmada ise amrinon ve glukagon tedavisinin hipotansiyon ve bradikardi tedavisinde etkin olduğu görülmüştür. Lipofilik özelliği nedeniyle lipid emülsiyonlarının toksisite tedavisinde kullanımı araştırılmıştır ve yapılan hayvan deneylerinde intravenöz lipid emülsiyonuyla standart resüsitasyon yöntemlerinin birlikte kullanımının, ortalama arter basıncı ve yaşam oranını, standart resüsitasyon yöntemlerine göre arttırdığı gösterilmiştir (21,42).

2.2.2. İntravenöz lipid emülsiyonları

İntravenöz lipid emülsiyonları geleneksel olarak parenteral nutrisyonda kalori ve esansiyel yağ asidi kaynağı olarak kullanılır. Bu emülsiyonlar orta zincirli trigliserit, uzun zincirli trigliserit veya ikisinin kombinasyonundan oluşur. Genellikle uzun zincirli trigliseritlerden meydana gelmektedir. İçeriğinde %10-30 oranında, yumurta fosfolipidi ile gliserol bulunmaktadır. %20 formülasyondaki İVLE, %20 soya yağı, %1.2 yumurta sarısı fosfolipidi, %2.25 gliserin içerir. Uzun zincirli trigliserit linoleat, oleat, palmitat, linolenat ve stearat gibi serbest yağ asitlerini içerir. Çoğunlukla soyayağı kullanılır çünkü serbest yağ asitleri olan linoleat ve linolenatın temel ürünüdür (43). Uzun zincirli yağ asitleri 10-16 karbon atomuna sahiplerdir, orta zincirli trigliseritlerde ise karbon atom sayısı 6-10 arasındadır (44).

Tablo 3. Lipid Emülsiyonlarının Kompozisyonları (45).

Lipidler	Ticari ad veya parti numarası	Firma	Yağ içeriği (g/L)
LCT	Intralipid %20 veya %10	Kabi_vitrum	Soya yağı(200 veya 100)
	Endolipid %20 veya %10	Bruneau	Soya yağı(200 veya 100)
MCT/LCT	Lipofundin MCT,50/50 %20veya%10		Soya yağı (100 veya 50)+MCT(100veya50)
	MCT/LCT, 70/30, %20 (V. 12 274)	B.Braun Melsungen	Soya yağı (60)+MCT(140)
	SL-MCT/LCT 70/30, %20 (V. 12 276)		Soya yağı (60)+MCT(140);yapılandırılmış yağlar
MCT	MCT %20 (CH E 86024)	B.Braun Melsungen	MCT(200)
	MCT %20 (OL G000 R2-PXE0815)	Travenol	MCT(200)

Yumurta fosfolipidi (12g/L), gliserol (intralipide 22,5 g/L ,diğerlerine 25 g/L) ve izotonik tüm emülsiyonlara eklenir.

Total parenteral nütrisyonun daha fizyolojik olması amacıyla toplam kalorisinin %30-60 kadarını lipidler ile karşılamak uygundur(parenteral ürünler). Lipid solüsyonları düşük hacimde karbonhidratlara göre daha fazla enerji sağlarken (1 gram yağ ile 9 kcal enerji sağlanır), beyin ve somatik büyüme, bağışıklık sistemi ile ilgili işlevler, yara iyileşmesi, deri ve mukoza bütünlüğü için gerekli esansiyel yağ asitleri açısından da önemlidir (46).

Parenteral nütrisyonunda kullanımlarının yanısıra lipid emülsiyonlarının iyi bilinen diğer bir kullanımı ise propofol ve amfoterisin gibi ilaçlarda solvent olarak yer almalarıdır. Ayrıca son zamanlarda intravenöz lipid emülsiyonlarının çeşitli ilaç toksisitelerinin tedavisinde yeni bir antidot olarak kullanımı araştırılmaktadır (17).

İnsanlarda lipid emülsiyonlarının kullanımına dair prospektif ve plasebo-kontrol grubu gibi çalışmaların etik nedenlerden dolayı yapılamayacağı açıktır (47). Hemodinamik açıdan stabil olmayan , kardiyak arrest durumundaki bir hastada lipid emülsiyonları kullanılırken yarar zarar oranı gözönünde

bulundurulmalıdır (48). Lipid emülsiyonları total enerjinin %60'ını aşarsa yüksek ateş, nöbet, lökositoz, ve şok tablosu ile karakterize yağ yüklenmesi sendromuna neden olur(46). İntravenöz lipid emülsiyonlarının enfeksiyon riskini artırdığı görüşü günümüzde kabul edilmemektedir. Lipid uygulanmasının kanama riskini artırdığı görüşü tartışmalıdır. Lipid infüzyonu alan hastalarda kanamaya yol açan trombositopeni gösterilememiştir (44). Uygulama hızı 4 saatte 0,1 g/kg'ı geçmemelidir; 100 mg/kg hızından yüksek bir hızda verilmesi halinde pulmoner hipertansiyona neden olabileceği bildirilmiştir. Lipid emülsiyon uygulamasında yağ embolisi genellikle 1 microndan büyük yağ damlacıklarında görülen bir yan etkidir ve klinik kullanımında herhangi bir vaka bildirilmemiştir. Özellikle 5 mikrondan büyük olanlar pulmoner, splenik, plasental ve serebral emboliye sebep olabilirler (47,49,50).

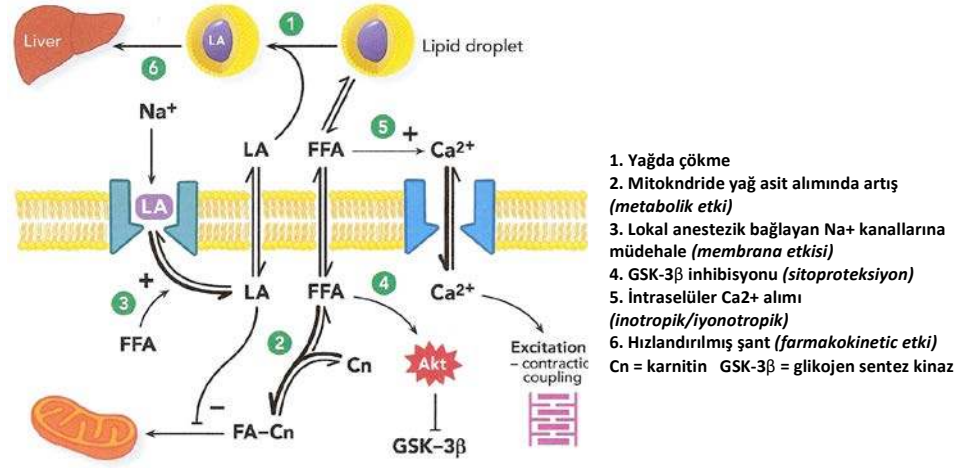
Bildirilen bütün bu yan etkilere rağmen lipid emülsiyonlarının akut ve kısa dönemde kullanımında, yalnızca alerjik reaksiyonların gözlenebilme olasılığı literatürde ön plana çıkmıştır (47).

2.2.2.1. İlaç toksisitesinde lipid emülsiyonlarıyla tedavi

Weinberg ve ark. (51) 1997 yılında, 22 mg bupivakain ile lokal anestezi uyguladıkları bir hastada ciddi ventriküler aritmi ve bradikardi ile karşılaşmıştır. Bu olaydan sonra yaptıkları araştırmada hastada karnitin defekti ve isovalerik asidemi olduğunu saptamışlardır ve bu sonuçlar bupivakain hassasiyeti ile karnitin defekti arasında ilişki olduğunu gösteren kanıt olarak değerlendirilmiştir. Aynı araştırmacıların 2000 yılında yayınlanan bir çalışmalarında da, bupivakainin,

karnitine bağılı mitokondriyal lipid transportunu kesintiye uğrattığını bulmuşlardır (52). Bupivakain toksisitesi üzerine çalışmalarını sürdürdükleri süre içinde rat modellerinde lipid tedavisinin, bupivakainin asistoliye yol açan dozunu yükselttiğini tespit etmişlerdir (3). Bu tespit, bupivakainin de üyesi olduğu lokal anesteziklerin toksisitesi başta olmak üzere, verapamil (15,16,53), propranolol (54), bupropion (55), klomipramin (56), lamotriijin (55), haloperidol (57) ketiapin (58), sertralin (58), ve organofosfatlar (59) gibi lipofilik ajanların toksisitelerinde de lipid tedavisinin kullanımına ışık tutmuştur.

Bugün için lipid emülsiyonlarının mekanizmasını açıklamakta kullanılan en olası teori “yağda çökme” teorisidir. Lipid molekülleri, lipofilik ilaçları bağlar, bu özelliklerinden dolayı dolaşımda bulunan yağda çözünen toksik maddeleri hapsedip emülsiyon içerisinde çökmesini sağladığı ileri sürülmektedir (60). Kan içerisinde IVLE lipid kompartman oluşturan küçük yağ damlacıkları halindedir ve lipofilik bileşikler sıvı kompartman içine çekerek ayrıştırır. Serum lipid partisyonunun oluşması ile lipofilik ilaçların efektif konsantrasyonları dokuda azalır ve istenmeyen ajanlar lipid infüzyonu sayesinde etkilenmiş dokulardan plazma lipid fazı içine çekilirler (43,60). Ayrıca intravenöz lipid emülsiyon lipidlerin mitokondriyal metabolizmasını inhibe ederek, miyokardiyal iskemi sırasında, doku asidozunu azaltmakta ve CO₂ üretimini düşürmektedir (61). Bu konuyla ilgili diğer bir mekanizma ise IVLE’nin intraselüler kalsiyum düzeyini arttırarak miyozit fonksiyonlarını iyileştirdiği görüşüdür. İzole kalp dokusunda serbest yağ asitlerinin kalsiyum kanal açıcı ajanlara benzer şekilde voltaj kapılı kalsiyum kanallarını aktive ettiği gösterilmiştir (62).



Şekil 2. Lipid emülsiyonlarının etki mekanizması(63)

Lipid kurtarma tedavisinin algoritmasına göre kardiyak arrest varlığında %20'lik lipid emülsiyonu 1,5 mL/kg olacak şekilde bolus olarak uygulanmalıdır. Ardından 0,25 mL/kg/dk hızında infüzyona geçilmelidir. Dolaşım yeniden sağlanana kadar, totalde en fazla 3 mL/kg olacak şekilde 3-5 dakikada bir bolus tekrarlanmalıdır. İnfüzyon tedavisinin hızı ise dolaşım stabil olana kadar 0,5 mL/kg/dk olacak şekilde arttırılabilir. Dolaşım stabil hale geldikten sonra en az 10 dk daha infüzyona devam edilmelidir. İlk yarım saat içinde maksimum doz 10 mL/kg'dır (10).

2.2.2.2. İntralipid

Tıpta güvenle kullanılan ilk intravenöz lipid emülsiyon %20 İntralipid olup, yaklaşık 1962 yılından beri parenteral nutrisyon amacıyla kullanılmaktadır (45,64,65).

İntralipid, emulsifiye halde fraksiyone soya fasulyesi yağı ile fraksiyone yumurta fosfolipidleri içerir. Soya fasulyesi yağı çoğunlukla çoklu doymamış yağ asiti karışımı olan trigliseridleri içerir. Yumurta fosfolipidleri yumurta sarısından ayrışır. 1000 mL’ de 200g fraksiyone soya fasulyesi yağı, 12g fraksiyone yumurta fosfolipidleri, 22g gliserol bulunmaktadır (45,64,65).

Emülsiyon 0,5 µm çapında partiküller içerir. Kanda bu yağ damlacık formu, plazmanın aköz fazından ayrılan bir lipid kompartmanı oluşturur ve içinde bupivakain gibi lipofilik maddeleri çözebilir (3). Lipid partikül büyüklüğü ve biyolojik özellikleri endojen şilomikronlara benzer. Dolaşımda lipoprotein lipaz ile serbest yağ asitlerine hidrolize olurlar ve enerji kaynağı olarak depolanırlar (43).

Alerjik reaksiyon ve tromboflebit akut görülen yan etkilerken gecikmiş reaksiyonlar; splenomegali, karaciğer fonksiyonlarında azalma, pulmoner hipertansiyon, trombositopeni olarak sıralanabilir (50).

2.2.2.3. Medialipid

Uzun zincirli yağ asitleri (LCT) içeren emülsiyonlarla ilgili dezavantajlar nedeniyle, 1984 yılından itibaren orta zincirli yağ asitleri (MCT) içeren lipidler

kullanılmaya başlanmıştır. MCT'ler, LCT'lere göre daha hızla hidrolize edilirler ve oksidasyona uğrarlar, vücut yağı olarak depo edilmezler, karaciğerde daha az birikirler, mitokondrilere girişlerinde karnitinden bağımsızdırlar. Ancak saf MCT, fazla dozda toksiktir, metabolik asidoza neden olabilir ve esansiyel poliansature yağ asidi içermez, nörolojik semptomlara neden olur. Bu nedenle, %50 oranında MCT/LCT içeren emülsiyonlar halinde kullanılırlar, MCT/LCT 1:1 fiziksel karışımının LCT'den daha stabil olduğu da gösterilmiştir. Bunun nedeni; MCT'nin hidrokarbon zincir uzunluğunun daha kısa olmasıdır (66).

Medialipid %50 MCT, %50 LCT ve %10 E vitamini içeren bir lipid solüsyonudur. 100, 250 ve 500 mL'lik cam şişelerde %10 ve %20'lik konsantrasyonlarda kullanıma sunulmuştur. Parenteral beslenme gerektiği durumlarda, esansiyel yağ asitleri kaynağı olarak endikedir (65,67).

Bu emülsiyonlar içinde omega-6 yağ asidi miktarı çok azalmakta ve potansiyel olarak immünsüpresif prostaglandinlerin prekürsörleri de azalmaktadır. Böylece immün sistem, RES üzerine olan olumsuz etkiler önemli oranda zayıflamaktadır. Ayrıca, pulmoner hemodinami veya gaz değişimine olumsuz etki de görülmemektedir (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından B.30.2.GÜN.0.05.06.00/166-24523 sayı numarası ile onaylanmıştır.

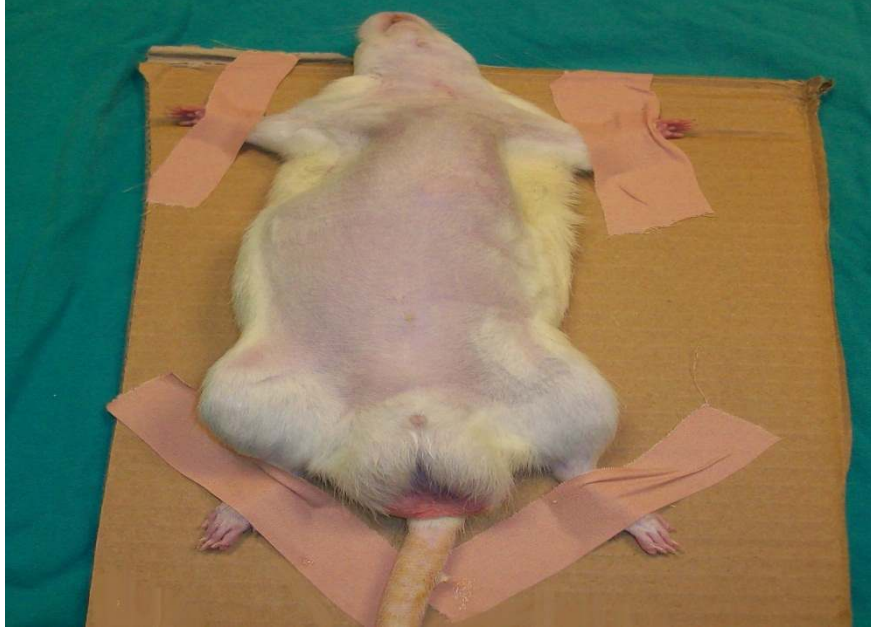
3.1. Denekler

Araştırmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda Aralık 2012'de gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 300-400 g arasında değişen 18 adet Spraque Dawley cinsi erişkin sıçan kullanıldı. Deney hayvanları araştırma başlangıcına kadar yedi gün süreyle 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'ta barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Deneklere standart pellet sıçan yemi ve su verildi.

3.2. Deney Düzenegi

Sıçanlar, rastgele her grupta altı sıçan olacak şekilde, **Grup K** : Kontrol, **Grup I** : İntralipid %20 (Intralipid™ 20% Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden), **Grup M** : Medialipid %20 (Lipofundin^R MCT/LCT 20% B.Braun Melsungen AG, Germany) 3 gruba ayrıldı. İntramusküler (im) 50 mg/kg ketamin (Ketamin hidroklorür, Ketalar®, 1 mL = 50mg, Pfizer®, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu ile anestezileri sağlandı. Sıçanların baş ve gövde bölümlerindeki tüyler uygulamaları

kolaylaştırmak amacıyla traşlandı. Çalışma süresince ekstremiteleri sabitlenmiş olarak supin pozisyonda tutuldular (Resim 1).



Resim1. Sıçanların supin pozisyonda tutuluşu

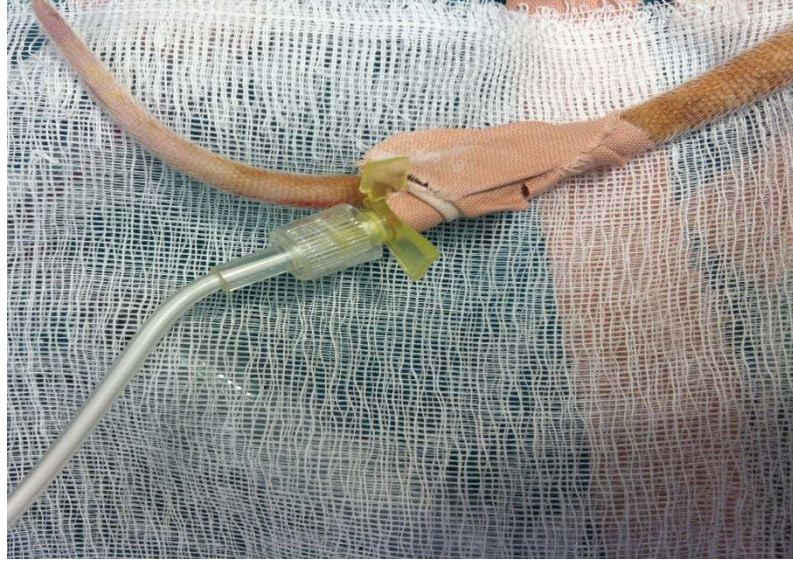
Kalp atım hızı ve ritminin takibi D₂ derivasyonunda yapılan sıçanlar, monitörize (MINDRAY Patient Monitor PM-8000 Express, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.) edildi. Yeterli anestezi derinliği sağlandıktan sonra sıçanların kontrollü solunumları için cerrahi trakeostomi açıldı. Trakea çaplarına göre 16 G intraket (POLYFLON® IV Kanül, Poly Medicure Ltd. Faridabad, INDIA) veya 18 G intraket (Wellcath-X Plus Sütür Delikli Radyoopak

Çizgili IV kanül ,HD Aksu Sağlık Medikal Tic.Ltd.Şti. Türkiye) yerleştirildi.
(Resim 2).



Resim 2. Sıçanlara trakeostomi açılması

Çalışma ilaçlarının uygulanması ve hidrasyon amacı ile kuyruk veni 24 G intraket (Bıçakçılar®-B-CAT2, İstanbul, Türkiye) ile kanüle edildi (Resim 3).



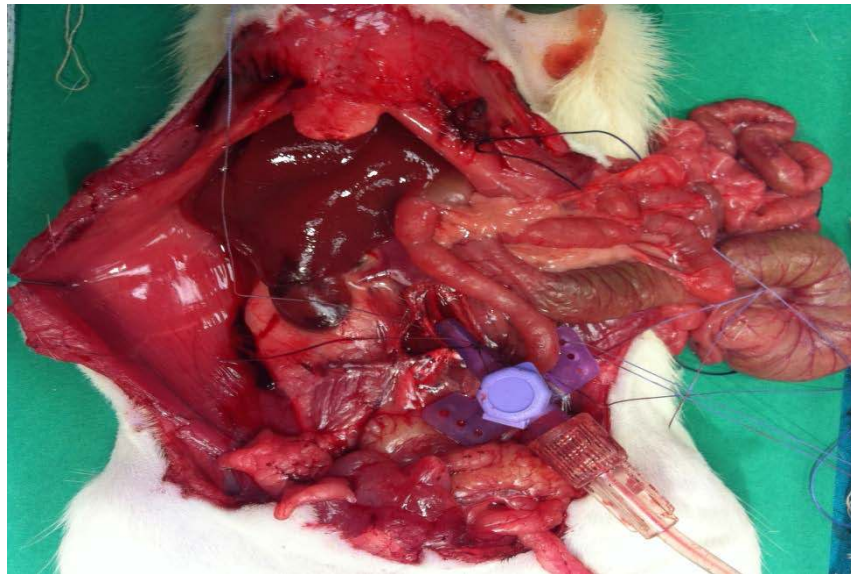
Resim 3. Kuyruk veni kanülasyonu

Trakeostomi sonrası kas gevşetici uygulanması amacı ile 0,1 mg/kg vekuronyum (Blok-L®, Vekuronyum bromür, 4 mg, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş. İstanbul, Türkiye) bolus olarak uygulandı, solunumları otomatik ventilatörle (Harvard Apparatus Rodent Model Ventilator, Inspira asv, Hollstone) (Resim 4) % 100 O₂ 4 L/dk, 12 mL/kg tidal volüm, solunum sayısı 40–55 soluk/dk ve PaCO₂ 35–45 mmHg olacak şekilde sürdürüldü.



Resim 4. Harvard Model Ventilatör

Abdominal aorta invazif sistemik arter basıncı monitörizasyonu ve kan gazı kontrolü amacı ile cerrahi olarak 26 G intraket (IV NEO ALPHA™, Lakhani Medicare Pvt.Ltd. Faridabad, India) ile kanüle edildi (Resim5).



Resim 5. Abdominal aort kanülasyonu

İnvazif arter basıncı monitörizasyonu arteriyel kanüle bağlanan bir transdüser (SASAN Medical Disposable Products Pressure Set, Ankara, Türkiye) ile sağlandı (Resim 6) .



Resim 6. Monitörizasyon

Çalışma ilaçları ve sıvılar bir infüzyon pompası (B Braun Melsungen AG-products-Perfusor^R Spase, Germany) aracılığı ile uygulandı (Resim 7).



Resim 7. İnfüzyon pompa aracılığı ile ilaçların uygulanışı

Tüm girişimsel işlemler bittikten sonra sıçanların EKG ve invazif kan basıncı izlenerek stabilizasyon sonrası (10. dk, T_b) kalp atım hızları (KAH_b) ve ortalama arter basıncı (OAB_b) bazal değerler olarak kaydedildi. Sıçanlarda verapamil infüzyonu öncesi bir kez kan gazı çalışıldı.

Takiben tüm gruplara 2,5 mg/kg/dk hızında verapamil (İsoptin^R 5 mg/2 ml ampul, ABBOTT Laboratories, ABD) infüzyonu yapılarak deneye başlandı.

Gruplarda farklı uygulamalar

Grup K - KONTROL GRUBU

Verapamil infüzyonu sırasında sıçanlarda kalp hızının başlangıç değere göre %50'nin altına düşme zamanı ve/veya ortalama arter basıncının başlangıç değerinin %50 altına düşme zamanı (T₀) saptandığında **verapamil** infüzyonu durdurularak **%0.9 NaCl (12,4 mL/kg)** 5 dakika içinde infüze edildi.

Grup I – İNTRALİPİD %20 GRUBU

Verapamil infüzyonu sırasında sıçanlarda kalp hızının başlangıç değere göre %50'nin altına düşme zamanı ve/veya ortalama arter basıncının başlangıç değerinin %50 altına düşme zamanı (T_0) saptandığında **verapamil** infüzyonu durdurularak **İntralipid %20** (12,4 mL/kg) 5 dakika içinde infüze edildi.

Grup M – MEDİALİPİD %20 GRUBU

Verapamil infüzyonu sırasında sıçanlarda kalp hızının başlangıç değere göre %50'nin altına düşme zamanı ve/veya ortalama arter basıncının başlangıç değerinin %50 altına düşme zamanı (T_0) saptandığında **verapamil** infüzyonu durdurularak **Medialipid %20** (12,4 mL/kg) 5 dakika içinde infüze edildi.

Takip Parametreleri:

Sıçanlarda kalp hızının başlangıç değere göre %50'nin altına düşme zamanları, ortalama arter basıncının başlangıç değerinin %50 altına düşme zamanları (T_0); ilk 20 dakikada her 5 dakikada bir (T_0 , T_5 , T_{10} , T_{15} , T_{20}) 20. dakikadan sonra her 10 dakikada bir (T_{30} , T_{40} , T_{50} , T_{60}) zaman dilimlerinde KAH ve OAB kaydedildi. Deneyin ilk 60 dakikası içinde ritim bozuklukları ve bu süre içinde asistoli zamanları kaydedildi. Takip için seçilen zaman dilimi içinde ölüm gerçekleşmeyen sıçanlardan kalp kanı alınarak ötenazi uygulandı.

3. 3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 18.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve median [minimum – maksimum] değerler ile sunuldu. Ağırlık, pH, CO₂, O₂ ve HCO₃ bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. KAH ve OAB bakımından gruplar arası fark ve grup içi değişimler doğrusal karmaşık model (linear mixed model) ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak belirlendi.

Tablo 4. Çalışma yönteminin özet olarak sunumu

UYGULAMA MONİTÖRİZASYON KAYIT	Grup K (n=6)	Grup I (n=6)	Grup M (n=6)
Anestezi	im 50 mg/kg ketamin		
Monitörizasyon	EKG		
Kayıt	KAH		
İnvazif Girişimler	* Trakeostomi *Ventilasyon *Abdominal aorta kanülasyonu *Kuyruk veni kanülasyonu		
Kangazı Analizi	+		
Monitörizasyon I	EKG ve invazif OAB		
Kayıt	KAH _b OAB _b		
Verapamil İnfüzyonu	2,5 mg/kg/dk		
Total Süre (dk)	OAB'de bazale göre %50 düşüş olana dek		
Monitörizasyon II	EKG ve invazif OAB		
Kayıt	KAH ₀ OAB ₀		
Tedavi edici ajanların infüzyonu	%0.9 NaCl 12,4 mL/kg 5 dk	Intralipid 12,4 mL/kg 5dk	Medialipid 12,4 mL/kg 5dk
Monitörizasyon III	EKG ve invazif OAB		
Kayıtlar ilk 20 dk 5'er dk ara ile 20.dk'dan sonra 10'ar dk ara ile KAH ve OAB	KAH OAB Asistol gelişme zamanı		
Deneyin sonlandırılması	T ₀ 'dan sonra 60. dakika		

4. BULGULAR

Gruplar arasında; vücut ağırlığı (g), KAH bazal değeri (KAH_b) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$), (Tablo 5).

Stabilizasyon sonrası (deneklerin hazırlanmasını takiben 10. dk) alınan kan gazı örneğinde gruplar arasında; pH, PaCO₂ (mmHg), PaO₂ (mmHg) ve HCO₃⁻ (mEq/L) bazal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$), (Tablo 6).

Tablo 5. Grupların ağırlık (g) ve bazal kalp atım hızı (atım/dk) değerleri [Ort ± SS (Min-Maks), n].

	Grup K (n=6)	Grup I (n=6)	Grup M (n=6)	P değeri
Ağırlık (g)	317,2±24,2 310 [290 – 350]	326,5±35,3 322 [275- 374]	338,0±30,2 337 [300 – 386]	0,429
KAH_b (atım/dk)	232,8±17,8 233 [214 – 265]	238,3±33,7 232 [190 – 291]	251,3±42,3 262 [182 – 288]	0,727

Tablo 6. Grupların pH, PaCO₂ (mmHg), PaO₂ (mmHg) ve HCO₃⁻ (mEq/L) değerlerine ait bazal değerler [Ort ± SS (Min-Maks), n].

	Grup K (n=6)	Grup I (n=6)	Grup M (n=6)	P değeri
pH	7,4±0	7,4±0	7,4±0	0,787
(mmHg)	7 [7,35 – 7,41]	7 [7,35 – 7,391]	7 [7,35 – 7,42]	
PaCO₂	39,9±1,5	39,7±1,7	38,2±1,4	0,130
(mmHg)	40 [38,3 – 42,3]	40 [37,2 – 42]	38 [36,4 – 40,3]	
PaO₂	108,8±5,9	105,8±5,6	106,8±7	0,657
(mmHg)	109 [100 – 116]	104 [100 – 116]	105 [100 – 116]	
HCO₃⁻	23,3±1,6	24±1,2	23,7±0,7	0,535
(mEq/L)	23 [21,2 – 25,7]	24 [22,3 – 25,8]	24 [22,5 – 24,3]	

pH: Hidrojen iyon konsantrasyonunun eksi logaritması

PaCO₂: Arteriyel kanda karbondioksitin parsiyel basıncı

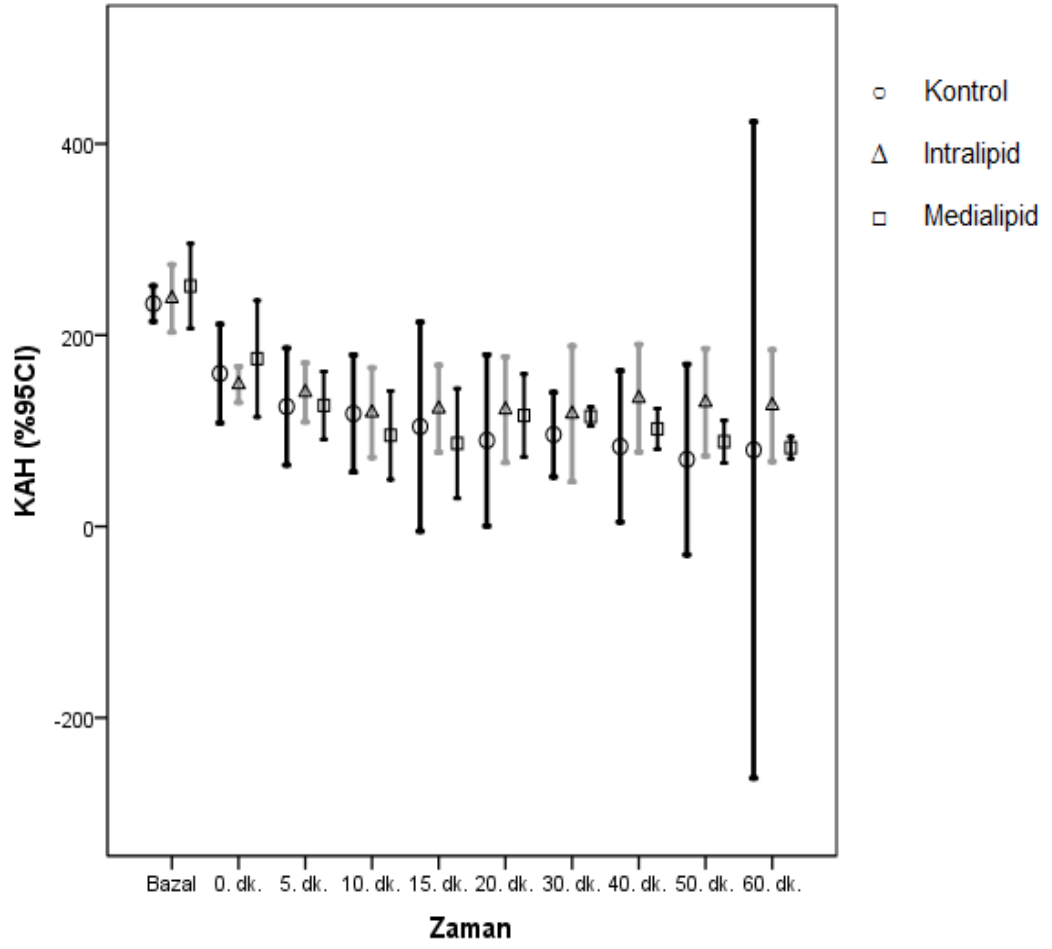
PaO₂: Arteriyel kanda oksijenin parsiyel basıncı

HCO₃⁻ : Bikarbonat iyonunun plazma konsantrasyonu

Gruplar arasında KAH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,304). Ancak grup içi tüm gruplarda KAH değerleri, KAH_b değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). Deneyin 60. dakikasında kontrol grubundaki denek sayısı ikiye düştüğü için gruplar arasında istatistiksel analiz yapılmadı (Tablo 7 ve Şekil 3).

Tablo 7. Grupların kalp atım hızı (atım/dk) değerleri [Ort ± SS (Min-Maks), n]

	Grup K (n=6)	Grup I (n=6)	Grup M (n=6)	P değeri
KAHb (atım/dk)	232,8±17,8 233 [214 – 265]	238,3±33,7 232 [190 – 291]	251,3±42,3 262 [182 – 288]	0,727
KAH 0.dk (atım/dk)	159,8±49,2 155 [95 – 238]	148,3±18 156 [122 – 167]	175,3±58 188 [73 – 247]	0,525
KAH 5.dk (atım/dk)	125,3±58,3 129 [43 – 188]	140±29,4 136 [110 – 195]	126,5±33,8 134 [73 – 160]	0,791
KAH 10.dk (atım/dk)	118±38,5 113 [77 – 170]	119±44,7 130 [34 – 157]	95,3±44,2 101 [30 – 147]	0,606
KAH 15.dk (atım/dk)	104,3±44 112 [57 – 144]	123±43,4 129 [44 – 175]	86,8±46,2 115 [32 – 126]	0,135
KAH 20.dk (atım/dk)	90±36,1 100 [50 – 120]	122±52,7 133 [24 – 182]	116±17,4 124 [96 – 128]	0,205
KAH 30.dk (atım/dk)	96±17,8 102 [76 – 110]	117,6±57,2 131 [31 – 189]	115±4 115 [111 – 119]	0,581
KAH 40.dk (atım/dk)	83,7±31,8 100 [47 – 104]	134±35,4 130 [96 – 181]	102±8,5 103 [93 – 110]	0,207
KAH 50.dk (atım/dk)	70±40,1 83 [25 – 102]	129,8±35,3 126 [91 – 176]	88,7±9 84 [83 – 99]	0,104
KAH 60.dk (atım/dk)	(n=2)	(n=4)	(n=3)	0,195
	80±38,2 80 [53 – 107]	126,3±36,7 121 [89 – 175]	82,3±4,6 85 [77 – 85]	



Şekil 3. Kalp atım hızı (atım/dk) değerlerinin gruplara göre dağılımı [Ort ± SS].
Grup K: Kontrol, **Grup I:** İntralipid, **Grup M:** Medialipid
KAH: Kalp atım hızı, **Bazal:** Stabilizasyon sonrası 10. dakika

Kontrol grubu OAB_b değerleri ile Grup I ve Grup M OAB_b değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda; 10. dakikada (OAB_{10}) Grup I değeri, Grup K ve Grup M değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.007$). Ayrıca 15, 20 ve 30. dakikalarda (OAB_{15} , OAB_{20} ve OAB_{30}) Grup K değerleri, Grup I ve Grup M ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.007$ ve $p=0.003$), 40. ve 50. dakikalarda (OAB_{40} ve OAB_{50}) ise Grup K değeri, Grup I ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.009$). Gruplar arası karşılaştırmalarda 60. dakikada kontrol grubu denek sayısı 2'ye düştüğü için istatistiksel analiz yapılmadı 60. dakika değerleri istatistiksel olarak anlamlandırılmadı. Grup içi karşılaştırmalarda; her OAB değeri, OAB_b değer ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda OAB 'de, anlamlı düşme saptandı ($p<0.001$) (Tablo 8 ve şekil 4).

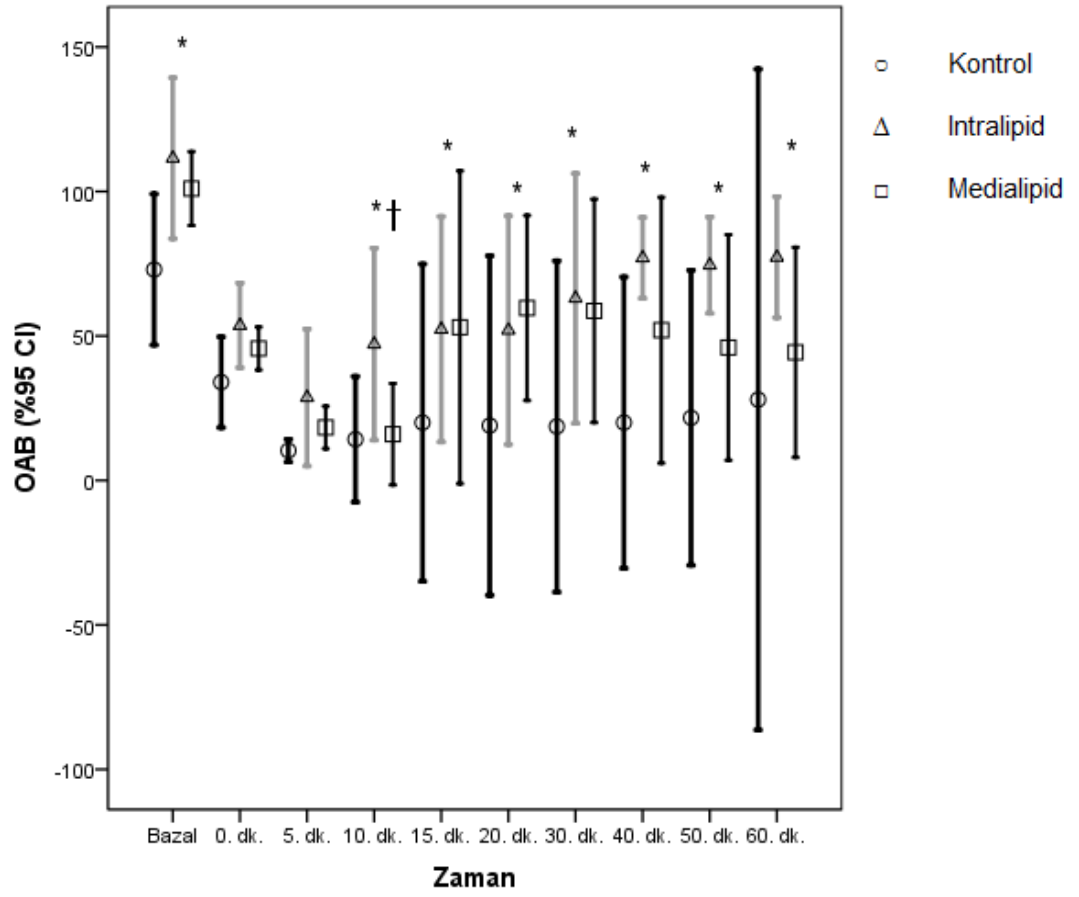
Kontrol grubundaki 6 denekten 4' ($\%66,7$), İntralipid grubundaki 6 denekten 2'si ($\%33,3$), medialipid grubundaki 6 denekten 3' ($\%50$) 60 dakikalık deney süresi içinde öldü; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.507$). Ölen deneklerin sıfırncı dakikadan sonra asistol gelişmesine kadar geçen yaşam süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.287$).

Tablo 8. Grupların ortalama arter basıncı (mmHg) değeri [Ort ± SS (Min-Maks), n]

	Grup K (n=6)	Grup I (n=6)	Grup M (n=6)	P değeri
OABb (mmHg)	73±24,9 69 [49 – 114]	111,5±26,6* 109 [76 – 148]	101±12,2* 101 [81 – 116]	0,004
OAB 0.dk (mmHg)	34±15 33 [13 – 57]	53,7±14 52 [38 – 72]	45,7±7,1 49 [34 – 52]	0,224
OAB 5.dk (mmHg)	10,3±3,7 10 [6 – 16]	28,7±22,6 24 [11 – 69]	18,3±7 17 [10 – 29]	0,273
OAB 10.dk (mmHg)	14,3±13,7 10 [3 – 34]	47,2±31,6*† 57 [6 – 77]	16±14,1 12 [4 – 40]	0,007
OAB 15.dk (mmHg)	20±22,1 12 [3 – 45]	52,3±37,2* 74 [4 – 80]	53±34* 64 [4 – 80]	0,009
OAB 20.dk (mmHg)	19±23,6 9 [2 – 46]	52±37,7* 74 [3 – 81]	59,7±12,9* 56 [49 – 74]	0,007
OAB 30.dk (mmHg)	18,7±23,1 9 [2 – 45]	63±34,8* 73 [2 – 89]	58,7±15,6* 57 [44 – 75]	0,003
OAB 40.dk (mmHg)	20±20,3 16 [2 – 42]	77±8,8* 77 [67 – 87]	52±18,5 53 [33 – 70]	0,003
OAB 50.dk (mmHg)	21,7±20,6 20 [2 – 43]	74,5±10,5* 76 [61 – 85]	46±15,7 49 [29 – 60]	0,009
OAB 60.dk (mmHg)	(n=2)	(n=4)	(n=3)	0,008
	28±12,7 28 [19 – 37]	77,3±13,1* 81 [60 – 88]	44,3±14,6 42 [31 – 60]	

* p< 0,05: Grup K ile karşılaştırma

† p< 0,05: Grup M ile karşılaştırma



Şekil 4. Ortalama arter basınç (mmHg) değerlerinin gruplara göre dağılımı [Ort ± SS].
Grup K: Kontrol, **Grup I:** İntralipid, **Grup M:** Medialipid
OAB: Ortalama arter basıncı (mmHg) , **Bazal:** Stabillizasyon sonrası 10. dakika

* $p < 0,05$: Grup K ile karşılaştırma

† $p < 0,05$: Grup M ile karşılaştırma

5. TARTIŞMA

Lipid emülsiyonlarının lokal anesteziye başta olmak üzere birçok lipofilik ajanın toksisitesinde tedavi edici ajan olarak kullanılmasıyla ilgili deneysel çalışmalarda %20 lipid emülsiyonlarının kullanımı genelde kabul görmüş bir uygulamadır. Farklı lipid içeriklerine sahip %20 intralipid ve %20 medialipid emülsiyonlarının bolus dozlarının lipofilik bir ajan olan verapamil toksisitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı deneysel çalışmamızda; tüm gruplarda grup içi KAH ve OAB değerlerinde bazal değerlere göre düşüş saptandı ve KAH gruplar arası fark göstermedi. Tebbutt ve ark. (15) deneysel çalışmalarında da benzer sonuca varılmıştır. Araştırmacılar 30 sıçana, 37,5 mg/kg/sa verapamil infüzyonu uygulamışlardır. İnfüzyon başlangıcından beş dakika sonra iki gruba ayrılan sıçanlardan ilk gruba 12,4 mL/kg %20 intralipid, ikinci gruba ise 12,4 mL/kg %0,9 serum fizyolojik uygulanmıştır. Lipid emülsiyonunun hem sağkalım oranını arttırdığı hem de verapamilin ortalama letal dozunu iki katına çıkardığı saptanmıştır ve gruplar arasında kalp atım hızları arasında fark saptanmazken, lipid emülsiyonu verilen grupta KAH'ın serum fizyolojik verilen gruba göre daha yavaş bir şekilde azaldığı sonucuna varılmıştır. Diğer taraftan lipid emülsiyonlarının efektif dozunun araştırıldığı diğer bir çalışmada ise lipid emülsiyonun KAH'ı arttırdığı gözlemlenmiştir (17).

Çalışmamızda OAB verileri ise değişkenlik gösterdi, erken evrede intralipid her iki gruba göre daha etkin gözükse de, uygulama süresi ilerledikçe medialipid grubu da kontrole göre daha yüksek seyretti. Seçilen zaman dilimi içinde bazal OAB değerlerine ulaşan sıçan olmadı. Bu durum tek başına lipid

tedavisinin verapamil toksisitesinde yeterli olmadığını göstermektedir ki bunu destekleyen çalışmalara rastlanmaktadır. Bania ve ark. (16) 14 köpeğe saatte 6 mg/kg başlayıp saatte 2 mg/kg'a düşecek şekilde verapamil uygulayıp, toksisite geliştiğinde (OAB'de %50 düşüş) tüm köpeklere standart olarak atropin ve kalsiyum klorid uygulamışlar. Bu tedaviyi alan köpekler 2 gruba ayrılmış; yarısına serum fizyolojik, diğer yarısına da 7 mg/kg %20 intralipid verilmiş. Sonuçta intravenöz lipid emülsiyonuyla standart tedavi yöntemleri bir arada uygulandığında; verapamil toksisite modelinde ortalama arter basıncının ve yaşam oranının standart resüsitasyon yöntemlerine göre arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmayı destekleyen bir olgu sunumunda 32 yaşında 13.44 g verapamil alımına bağlı dirençli şok gelişen hastada, uygulanan destek tedavilerinin yanısıra bir gün sonra hastaya 20 dakikanın üzerinde bir zaman dilimi içinde 100 mL %20 intralipid uygulanmış. Ayrıca 12 saat boyunca saatte 0,5 mL/kg lipid infüzyonuna devam edilmiştir. İntravenöz lipid emülsiyonunun başlanması sonrasında hastanın verapamile bağlı dirençli şoka dramatik olarak cevap verdiği gözlemlenmiştir (53).

Liang ve ark. (68) sundukları 41 yaşında suisid amaçlı 19.2 g verapamil alan kadın hastanın kliniğinde akut solunum yetmezliği, sürekli transvenöz pace gerektiren bradikardik ventriküler ritim ve anürik böbrek yetmezliği gelişmiş ve yüksek doz vazopressör tedaviye ihtiyaç duyulmuştur. Hastaya intravenöz kalsiyum infüzyonu, hiperinsülinemik öglisemik terapi ve sürekli venövenöz hemodiyaliz uygulanmış fakat başarılı olunamamıştır. Hastaneye yatışının 4. gününde hastaya intravenöz lipid tedavisi uygulanmış ve tedavinin 3. saatinde

vazopressör tedavi ihtiyacı azalmaya başlamış, 24 saat sonra minimal vazopressör ihtiyacı olmuş, 3 gün sonra ise hemodinamisi stabil hale gelmiştir.

Yine bir olgu sunumunda 48 yaşında erkek hasta acil servise şuur kaybı nedeniyle getirilmiş. Hasta suisid amaçlı 50 mg atenolol ve 240 mg verapamil almış. Genel durumu kötü olan hasta entübe edilmiş ve kardiyopulmoner resüsitasyon yapılmış. Yarım saat sonra nodal ritim (50/dk) izlenmiş ve hastaya geçici pil takılmasının yanısıra sıvı ve inotropik destek ve glukagon başlanmıştır. İlaçların etkisi ortadan kalkana kadar hayati organların perfüzyonunu sağlamak ve ilaçları vücuttan uzaklaştırmak amacıyla hasta Ekstra Korporal Membran Oksijenasyonu (ECMO) cihazına bağlanmış ayrıca hemofiltrasyon uygulanmasına rağmen 48 saat sonra hasta kaybedilmiş (69). Bu olgu sunumunda ise kalsiyum kanal blokeri ve beta bloker toksisitesinde standart resüsitasyon yöntemlerinin tek başına etkin olmadığını görüyoruz.

French ve ark. (70) olgu sunumunda, intralipidin masif verapamil toksisitesi nedeniyle şok gelişen hastalarda serum verapamil konsantrasyonunu düşürdüğünü göstermiş ve ortalama arter basıncının artışı ile ilişkili olabileceği ancak hastadaki klinik düzelmenin sadece intralipide atfedilmemesi gerektiğini savunmuşlardır. Sebebini ise lipid emülsiyonları dışında hastalara uygulanan pozitif inotropik, hiperinsülinemik ve kalsiyum klorid gibi tedavilerin de OAB’de düzelmede etkili olabileceği yorumu yapılmıştır.

Lipid emülsiyonlarının hemodinamik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise lipid emülsiyon infüzyonunun sol ventrikül sistolik basıncını ve

kontraktilitesini arttırdığını ve bunun başlıca mekanizmasının lipid emülsiyonlarının vasküler endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımı bloke ederek yaptığını ileri sürmüştür. Yine aynı çalışmada %20 medialipin pozitif inotropik etkisinin %20 intralipidden kuvvetli olduğu bulunmuştur (71).

Çalışmamızda da uygulamanın ilerleyen dakikalarında dakikalarında medialipid ve intralipidin ortalama arter basıncına etkileri benzerlik göstermişse de, çalışmamızın bulgularına göre medialipidin intralipidden üstün olduğunu ileri süremeyiz. Ancak medialipidin molekül hacminin intralipidden daha küçük olması, plazmada uzun süre kalmadan dokulara ulaşarak enerji sağlaması ve hızla metabolize olması (66) avantaj olarak kabul edildiğinde, daha yüksek dozlarda intralipidden daha az yan etki oluşturacağı akla gelmektedir. Bu görüşümüzün kanıtlanması için medialip ile doz çalışmaları yapılması gerekir.

İzole sıçan kalbinde bupivakaine bağlı asistolide intralipidlerin miyokard bupivakain konsantrasyonunu düşürerek iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir (5). Benzer çalışmalar yapıldıkça medialipidlerin de benzer özelliklere sahip olduğunun gösterilebileceği kanısındayız.

Bupivakain toksisitesinde lipid kurtarmadan yararlandığı kanıtlanmışsa da, verapamil için benzer kurtarma protokolü oluşturulması beklentisi doğru değildir. Kardiyak dokuda bupivakain Na kanallarına bağlanırken ki bu bağlanmanın çok güçlü olduğu bilinmektedir (72), verapamil ise Ca kanallarına bağlanmaktadır. Bu nedenle verapamil ve benzeri ilaçlar için lipid solüsyonların bir antidot olduğunu söylemek biraz erkendir. İleri çalışmalara gerek vardır.

Ozcan ve Weinberg (73) derlemelerinde ilaç toksisitesinde lipid emülsiyonların yerini geniş literatür taramasıyla irdemişlerdir. Fizikokimyasal özelliklerine bakıldığında uzun zincirli trigliseridlerin bağlanma kapasitesi açısından avantajları olduğunu belirtmektedirler. Yine de farklı solüsyonların resüsitasyonda klinik etkinliği değerlendirmek için direkt karşılaştırılmaları gerektiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kontrol grubundaki 6 denekten 4'ü (%66,7), intralipid grubundaki 6 denekten 2'si (%33,3), medialipid grubundaki 6 denekten 3'ü (%50) 60 dakikalık deney süresi içinde öldü; gruplar arasında ölen denekler bakımından fark yoktu. Ölen deneklerin sıfırıncı dakikadan (T_0) sonra asistol gelişmesine kadar geçen yaşam süreleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında fark saptanmadı. Bu sonuca göre çalışmamızda sağkalım oranı artmazken deney süresi 60 dakika ile sınırlı olduğu için ortalama letal doz ile ilgili kayıt yapılmadı. Denek sayısının azlığını ve zaman sınırlamasını çalışmamızın eksikleri olarak görüyoruz.

Bu çalışmaya başlamadan önce deneklerin optimum yaşamsal koşulları sağlanmaya çalışıldı. Hipoksinin ve metabolik sonuçlarının etkilerini önlemek amacıyla, çalışmamızda anestezi altında mekanik ventilasyon uygulanan sıçanlar kullanıldı(17,74). Ayrıca deney ilaçlarını uygulamaya başlamadan hemen önce bir kez kan gazı analizi yapılarak gruplar arasında fark olmadığı görülerek solunumsal ve metabolik olarak eşit şartlarda deneye başlandı.

Metodun oluşturulmasında bu konuda yapılmış üç çalışma yol gösterici oldu. Deney düzeneği kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasından (75), verapamil için doz seçimi Magdalan'ın (76) alışmasından, lipid emlsyonlar için Tebbutt ve ark'nın (15) alışmasından faydalanıldı.

Çalışmamızda lipid emülsiyonları için seçilen doz 12,4 mL/kg iken, lipid emülsiyonlarının optimal dozunun araştırıldığı bir çalışmada sağkalım için en etkili dozun 18,6 mL/kg olduğu, hemodinamiye en etkili dozun 24,8 mL/kg olduğu gösterilmiştir. Fakat lipid solüsyonlarının yan etkileri düşünüldüğünde bu dozların insanlar için yüksek olduğu kanaatine varılmıştır (17).

Çalışmamızda lipid emülsiyon dozları düşük seçilmesine rağmen ölen sıçanların çoğunda karaciğer dokusunda yoğun lipid birikimi gözle görülebilir düzeydeydi. Hemodinamisi düzelme eğilimi gösteren, daha uzun yaşayan sıçanlarda ise yağlanmanın zamanla ortadan kalktığı görüldü. Bu gözleme dayanarak lipid emülsiyonların hemodinaminin yeterli olduğu durumlarda daha az yan etki oluşturabileceğini söyleyebiliriz. Verapamil yüksek dozuna bağlı kardiyovasküler kollapse tedavi yönetiminde öncelikle etkin pozitif inotropik destek gerekli olduğu ve beraberinde lipid emülsiyon tedavisinin daha etkili olacağı önerilmektedir. Çalışmamızda da sadece lipid emlsyon uygulamasının yeterince etkin olmadığını göstermiştir. Nitekim lokal anestezi toksisitesine bağlı resüsitasyonda da temel yaşam desteği uygulanması yanında en kısa zamanda lipid kurtarıcı tedaviye başlanması, epinefrinin 10 μ g/kg'dan fazla verilmemesi, epinefrinle beraber vasopressin kullanılmamasının önemi vurgulanmıştır (74).

Sonuç olarak denek sayımızın az oluşunu ve sınırlı zaman dilimi içinde izlemlerin yapılmasını çalışmamızın eksiklikleri olarak kabul ediyoruz. Bu nedenle %20 intralipid ve %20 medialipid emülsiyonları arasında hemodinamiye etkileri bakımından çok belirgin fark saptanmasa da ileri çalışmalar ile aksi kanıtlanana kadar %20 intralipid ile daha etkin tedavi sağlanabileceği, tedavide sadece lipid kurtarma uygulanmasının ise yeterli olmadığı kanısındayız. Çalışmamızın acil servislerde ve anestezi yoğun bakım ünitelerinde takip edilen verapamil aşırı dozuna bağlı kardiyotoksisite tedavilerine yol gösterici olacağını ümit ediyoruz.

6. KAYNAKLAR

1. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, O' Connor MF, Kugler J, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. Anesth Analg* 1997;85:1399- 403.
2. Rau J, Roizen M.F, Doenicke AW, O' Connor M.F, Strohschneider U. *Propofol in an emulsion of long- and medium-chain triglycerides: The effect on pain. Anesth Analg* 2001;93:382–4
3. 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
4. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL et al. *Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. Reg Anesth Pain Med* 2003;28:198-202.
5. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, et al. *Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. Reg Anesth Pain Med* 2006;31:296-303.
6. Chen Y, Xia Y, Lui L, Tong S, Shi K, et al. *Lipid Emulsion Reverses Bupivacaine-induced asystole in isolated rat hearts. Anesthesiology* 2010;113:1320-5

7. 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.
8. Shah S, Gopalakrishnan S, 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.
9. 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;106:1575-80
10. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF, Gregorio GD, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, et al. ASRA Practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152-61
11. 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.
12. Zausig YA, Zink W, Keil M, Sinner B, Barwing J, et al. Lipid emulsion improves recovery from bupivacaine-induced cardiac arrest, but not from ropivacaine-or mepivacaine-induced cardiac arrest. *Reg anesth* 2009;109:1323-6
13. Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsiyon as antidote beyond local anesthetic toxicity: A systematic review. -2009 *Acad Emerg Med* 2009;16:815-24

14. Jamaty C, Bailey B, Laroque A, Notebaert E, Sanogo K et al. Lipid Emulsions in the treatment of cute poisoning: a systematic rewiew of human and animal studies. *Clin Toxicol* 2010; 48:1-27.
15. Tebbutt S, Harvey M, Nicolas T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 2006;13:134-9
16. Bania T, Chu J, Perez E, Su M,, Hahn IH. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropin, calcium, and saline. *Acad Emerg Med* 2007;14:105-11
17. Perez E, Bania C, Medlej K, Chu J. Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model. *Acad Emerg Med* 2008;15:1284-89.
18. Medlej K, Bania T, Chu J, Perez E, Mouravev R, Yang J. Delaed effects of intravenous fat emulsion on verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 2008;15(5 Suppl. 1):S93
19. Bania T, Chu J, Perez E, Medlej K, Rosselli M, Mouravev R, Yang J, Lee D. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsiyon versus high dose insulin euglycemia in a model of severe verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 2008;15(5 Suppl. 1):S93
20. Bruton L L, Lazo J S, Parker K L. Renal ve Kardiyovasküler Systeme etklili ilaçlar. In: Goodman and Gilman, Tedavinin Farmakolojik Temeli. Nobel Tıp Kitapevleri, 2009;737-966.

21. Tuncok Y, Apaydın S, Kalkan S, Ateş M, Güven H. The effects of amrinon and glucagon on verapamil induced cardiovascular toxicity in anaesthetized rats. *Int J Exp Pathol* 1996;77:207-12.
22. Li Z, Xia Y, Xiaoxi Dong, Chen H, Xia F, Wang X et al. Lipid Resuscitation of Bupivacaine Toxicity, long-chain Triglyceride Emulsion Provides Benefits Over Long and Medium-chain Triglyceride Emulsion. *Anesthesiology* 2011;115:1219-28.
23. Lacinova L. Voltage-dependet calcium channels. *Gen Physiol Biophys* 2005;24(Supp 1):1-78.
24. Snutch TP, Sutton KG and Zamponi GW. Voltage dependent calcium channels beyond dihydropyridine antagonists. *Curr Opin in Pharmacol* 2001;1:11–16.
25. Janis R J and Triggle D J. In: *Calcium channels: their properties, functions, regulation and clinical relevance*. London: CRC, 1991.
26. Bülbül B, Şimşek R. Kondanse 1,4-dihidropiridin türevleri ve kalsiyum kanalları üzerine etkileri. *Yüksek Lisans Tezi*. Ankara: Hacettepe üniversitesi, 2008.
27. Bağırıcı F, Bostancı Ö. Kalsiyum kanal blokerleri ve deneysel epilepsi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 2001;18:135-49.
28. Doğan M, Gökalp O, Peker RO. Ratlarda damar kasılmaları üzerine kalsiyum kanal blokeri ve magnezyumun etkilerinin karşılaştırılmalı olarak incelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, 2009.

29. Yousef WM, Omar AH, Morsy MD, Abd El-Wahed MM, Ghanayem NM. *The mechanism of action of calcium channel blockers in the treatment of diabetic nephropathy. Int J Diabetes & Metabolism* 2005;13:76-82.
30. Genç O. *Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları. Genel Tıp Derg* 1997;7:43-6.
31. Tsien R W, Lipscombe D, Madison D V et al. *Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. Trends Neurosci* 1988;11:431-8.
32. Singer D, Biel M, Lotan I, Flockerzi V, Hofmann F, Dascal N. *The roles of the subunits in the function of the calcium channel. Science.* 1991;253:1553-7.
33. White G, Lovinger DM, Weight FF. *Transient low-threshold Ca²⁺ current triggers burst firing through an afterdepolarizing potential in an adult mammalian neuron. Proc. Natl Acad Sci.* 1989;86:6802-6.
34. Kayaalp SO. *Antianjinal İlaçlar. In: Kayaalp SO Editör. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 13. Baskı. Ankara: Ertem Basım* 2012.
35. Nayler W G and Dillon J S. *Calcium antagonists and their mode of action: an historical overview. Br J Clin Pharmacol* 1986;21:97-107.
36. Yıldız M, Çevik Y. *Kalsiyum kanal blokeri intoksikasyonları. Available from: URL:http://web.firat.edu.tr/myildiz/konular/kalsiyumkanalblokerizehirlenmeleri.html*

37. Günalp M. Toksikolojik kardiyak aciller. Türk kardioloji derneği ileri kardiyak yaşam desteği kursu. Available from: URL: <http://www.tkd.org.tr/cg/ikyd/?p=tok>
38. Eichelbaum M, Ende M, Remberg G, Schomerus M and Dengler HJ. The metabolism of D,L-[14C]verapamil in man. *Drug Metab Dispos* 1979;7:145-8.
39. Katzung G. Agent used in cardiac arrhythmias. In: *Katzung basic and clinical pharmacology*. 11th edit. New York, Mc Graw Hill Comp. 2009
40. Tezcan H. Atrial fibrilasyonun akut tedavisinde intravenöz diltiazem ve verapamilin etkinlik ve güvenilirliği. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1993.
41. Keçik Y. Antihipertansifler, vazodilatörler, diüretikler ve statinler. In: Gökmen N, Özmen E editörs. *Temel Anestezi* 2012;153-78.
42. Kayıpmaz A E, Gülalp B, Benli S. Lipofilik ajan toksisitesinde yeni ufuklar. *JAEM* 2011;10:80-5.
43. Turner-Lawrence D E, Kerns W. Intravenous fat emulsion: A potential novel antidote. *J Med Toxicol* 2008;4:109-14.
44. Demirkol D. Kritik hasta çocuklarda parenteral beslenme. *Klinik Gelişim* 2011;24:44-9.

45. Lutz O, LaveT, Frey A, Meraihi Z, Bach C. Activities of Lipoprotein lipase on Long and Medium Chain Triglyceride Emulsions used in parental Nutrition. *Metabolizm* 1989;38:507-13.
46. Kendirli T. Kritik çocuk hastada beslenme. *Klinik Gelişim* 2011; 24: 34-43.
47. Brull S J. Lipid Emulsion for the Treatment of Local Anesthetic Toxicity: Patient Safety Implications. *Int Anesth Res Soc* 2008;106:5
48. Leskiw U. Weinberg G. Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving? *Curr Op Anesth* 2009;22:667-71.
49. Gussow L. IFE as antidote: the next big thing? *Emergency Medicine News*. 2008;30:8-9.
50. Takifuji K, Tanimura H. Adverse effects of intravenous fat emulsion administration. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1998;99:127-5.
51. Weinberg G, Laritio 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.
52. Weinberg G, Palmer JW, Vade Boncover T, Zuechner MB, Hoppel CL. Bupivacaine Inhibits Acylcarnitine Exchange in Cardiac Mitochondria *Anesthesiology* 2000;92:523-8.
53. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009;80:591-3.

54. Harvey MG, Cave GR. Intralipid infusion ameliorates propranolol induced hypotension in rabbits. *J Med Toxicol.* 2008;4:71-6.
55. Sinanni AJ, Osterhoudt KC, Callello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henterig 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;1:412-5.
56. Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med.* 2007;49:178-85.
57. 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.
58. Finn SD, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of quetiapine and sertraline overdose with intralipid. *Anaesthesia* 2009;64:191-4.
59. Zhou 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.
60. Mazoit JX, Le Guen R, Boloil H, Benhamou D. Binding of Long-lasting Local anesthetics to lipid emulsion. *Anesthesiology* 2009;110:380-6.
61. Felice KL, Schumann HM. Intravenous lipid emulsion for local anesthetic toxicity: A Review. *J Med Toxicol* 2008;4:184-91.

62. Di Gregorio G, Neal J M, Rosenquits R W, Weinberg G. *Clinical presentation of local Anesthetic Systemic Toxicity. A Rewiew of Published Cases, 1979 to 2009. Reg Anesth Pain Med* 2010;35:181-87.
63. Weinberg G L. *Resuocitation for local anesthetic and other drug overdose. Anesthesiology* 2012;117:180-7.
64. Ciechanowicz S, Patil V. *Lipid Emulsion for local anesthetic Systemic Toxicity. A Rewiew. Anesthesiology Research and Practice* 2012. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1155/2012/131784.
65. Ommaty R. *Vademecum, Modern ilaç rehberi. 31. Baskı. İstanbul, Medikal tribüne yayıncılık, 2008.*
66. Kahveci Ş. *Yogun Bakım Hastasında Parenteral Beslenmenin Önemi: Parenteral yağların yeri ve önemi. Yoğun Bakım Dergisi* 2002;2(Supp 1):79-82.
67. Gündoğdu H, *Yoğun Bakım Ünitesinde Yeni Beslenme Ürünleri. Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3:215-24.
68. Liang CW, Diamond S, Hagg DS. *Lipid rescue of massive verapamil overdose: a case report. Journal of medical case reports.* 2011;5:399
69. Yüce M, Korkmaz AA, Demir AS, Davutoğlu V. *Beta bloker ve kalsiyum kanal blokerinin toksik doz kullanımı: Olgu sunumu ve literatütün gözden geçirilmesi. MN Kardiyoloji* 2010;17:321-25

70. French D, Armenian P, Ruan W, Wong A, Drasner K, Olson KR et al. Serum verapamil concentrations before and after Intralipid therapy during treatment of an overdose. *Clinical Toxicology* 2011;49:340-44
71. Shin I, Hwang J, Sohn J, Chung YK, Lee HK. The comparative hemodynamic effect of lipid emulsion that was infused intravenously and related mechanism in an in vivo rat heart model. *CHEST* 2012;142:399
72. Clarkson CW, Hondeghem M. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985;396-405
73. Ozcan MS, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity. *J Intensive Care Med* published online 24 June 2012; DOI: 10.1177/0885066612445978
74. Ozcan MS, Weinberg G. Update on the use of lipid emulsions in local anesthetic systemic toxicity: A focus on differential efficacy and lipid emulsion as part of advanced cardiac life support. *International Anesthesiology Clinics* 2011;49:91-103
75. Yılmaz M, Çelebi H. Ratlarda kardiyak arrest oluşturan bupivakain kan ve doku düzeylerine propofolün farklı lipid formlarının etkilerinin kontrollü karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp fakültesi, 2011
76. Magdalan J. New treatment methods in verapamil poisoning: experimental studies. *Pol J Farmacol.* 2003;55:425-32

7. ÖZET

VERAPAMIL TOKSİSİTE MODELİNDE İNTRALİPİD VE MEDİALİPİDİN TERAPÖTİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bupivakain toksisitesinde kurtarıcı etkinliği kanıtlanan lipid emülsüyonlar, yüksek lipofilik özellikteki diğer ajanların toksikasyonlarının tedavisi için de umut vermektedir. Amacımız verapamil infüzyonu sırasında kardiyak toksisite belirtileri geliştiğinde standart tedavi ilaçları uygulanmaksızın %20 intralipid ve %20 medialipid'in etkinliğini araştırarak solüsyon seçimine dikkat çekmektir.

Çalışmada onsekiz adet erişkin Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar kontrol, intralipid ve medialipid olmak üzere rastgele, her grupta altı sıçan olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Ketamin anestizisi altında monitörize edildikten sonra kuyruk veni kanüle edildi, cerrahi trakeostomi açılarak mekanik ventilasyon uygulandı ve invazif monitörizasyon amacıyla abdominal aort kanüle edildi. İnvazif girişimler sonrası kan gazı analizi yapıldı ve 10 dk stabilizasyon sonrasında KAH_b ve OAB_b kaydedilip, OAB_b 'de %50 düşüş olana kadar bütün gruplara 2,5 mg/kg/dk verapamil infüzyonu yapıldı. İnfüzyon sonu KAH_0 ve OAB_0 kayıtları alınarak Grup K'ya %0,9 NaCl, Grup I'ya %20 intralipid, Grup M'ye %20 medialipid 12.4 mL beş dakika içinde uygulandı. Atmış dakika içinde sıçanların KAH , OAB , ve asistol zamanları kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirmede Kruskal Wallis ve doğrusal karmaşık model (linear mixed model) testlerinden yararlanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

Tüm gruplarda grup içi KAH ve OAB değerlerinde bazal değerlere göre düşüş saptandı. Gruplar arası KAH farklılık saptanmadı. OAB verileri ise değişkenlik gösterdi, erken evrede intralipid her iki gruba göre daha etkin gözükse de, uygulama süresi ilerledikçe medialipid grubu da kontrole göre daha yüksek seyretti. Seçilen zaman dilimi içinde bazal OAB değerlerine ulaşan sıçan olmadı.

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak; %20 intralipid ve %20 medialipid emülsiyonları arasında hemodinamiye etkileri bakımından çok belirgin fark saptanmasa da ileri çalışmalar ile aksi kanıtlanana kadar %20 intralipid ile daha etkin tedavi sağlanabileceğini ve tedavide sadece lipid kurtarma uygulanmasının ise yeterli olmadığını belirtmek isteriz.

Anahtar kelimeler: verapamil, toksisite, %20 intralipid, %20 medialipid

8. SUMMARY

COMPARISON OF THERAPEUTIC EFFECTS OF INTRALIPID AND MEDIALIPID IN VERAPAMIL TOXICITY MODEL

Lipid emulsion which improves bupivacaine toxicity is also hopeful for the treatment of other lipophilic drug toxicities. Our purpose is to draw attention to efficiency of 20% intralipid and 20% medialipid when cardiac toxicity develops during verapamil infusion without applying standard treatment medicine.

Eighteen adult Sprague-Dawley rats were divided into 3 groups in this experimental study as control, intralipid, medialipid (Group K, I, M). Each group contained 6 rats. Under ketamine anesthesia tail vein was cannulated. Mechanical ventilation was applied through surgical tracheostomy. Abdominal aorta was cannulated for invasive blood pressure monitorization. Arterial blood gas was analysed before treatment drugs were infused. Baseline heart rate (HR_b) and mean arterial pressure (MAP_b) were recorded. Verapamil was infused 2.5 mg/kg/min in all groups until MAP_b decreases 50%. At this time verapamil infusion was stopped, HR_0 and MAP_0 were recorded then 12.4 mL 0.9% NaCl, 20% intralipid or 20% medialipid were infused in five minutes to Group K, Group I and Group M, respectively. HR, MAP and asystole times were recorded during 60 minutes. Statistical evaluation was performed by Kruskal Wallis and linear mixed model. Statistical significance level was $p < 0.05$.

In all groups no HR differences were determined between groups; but MAP values were changed. Intralipid group was found more effective than the

other groups, even though MAP in medialipid group was higher than the control in some evaluation times. No rats reached to the basal MAP values.

As a result of this experiment medialipid 20% as well as intralipid 20% was significantly effective compared to control group, nevertheless both lipids were not enough for rescue treatment. We considered that lipid treatment may be a supportive besides the standard treatment protocol.

Key words: verapamil, toxicity, 20% intralipid, 20% medialipid

9. EKLER



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 166-24523
KONU :

10.12.2012

Sayın

Prof.Dr.S.Hülya ÇELEBİ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu S.Hülya ÇELEBİ, Fatma AKGÜN ŞAHİN, İrfan GÜNGÖR, Elif ERGÜVEN KAYA ve Demet COŞKUN'dan oluşan, G.Ü.ET-12.095 kod numaralı ve "Verapamil Toksisite Modelinde Intralipid ve Medialipidin Töropatik Etkilerinin Karşılaştırılması" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-12.095 and entitled "Comparison of Therapeutic Effects of Intralipid and Medialipid in Verapamil Toxicity Model" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste

Prof.Dr.Leyla AÇIK
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Fatma

Soyadı: Akgün Şahin

Doğum Yeri ve Tarihi: AKSARAY 18.07.1982

Eğitimi:

2008 yılından itibaren GÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

2000-2007: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi / KAYSERİ

Yabancı Dili: İngilizce

e-mail: fatmaakgn@hotmail.com

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: -

Bilimsel Etkinlikleri:

* Verapamil Toksisite Modelinde İntralipid ve Medialipidin Terapötik Etkilerinin Karşılaştırılması. Tez çalışması. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013

* Bedirli N, Akgün F, Hondur A, Işık B. Suspected Central Anticholinergic Syndrome Related to Cycloplegic Eye Drop in a Premature Baby. Olgu Sunumu. Balkan Med J 2012; 326-7

Katıldığı kongre, sempozyumlar ve aldığı sertifikalar:

- 1.** 27-30 Kasım 2012 Ulusal Dahilive Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi
Mekanik Ventilasyon kursu.
- 2.** 27-30 Kasım 2012 Ulusal Dahilive Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi 1.
Avrasya Yoğun Bakım Toplantısı
- 3.** 7-11 Kasım 2012 Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Ulusal
kongresi
- 4.** 30 Kasım – 08 Aralık 2011 Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu
- 5.** 13 Şubat 2010 Preoperatif Hasta Değerlendirilmesi ve Postoperatif İzlem
Toplantısı