

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA LİPİD İNFÜZYONU KETAMİN
ANESTEZİSİNDEN DERLENMEYİ HIZLANDIRIR MI?**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÖNÜL ÇİZMECİ KAYIR**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ERKAN TOMATIR**

DENİZLİ - 2015

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA LİPİD İNFÜZYONU KETAMİN
ANESTEZİSİNDEN DERLENMEYİ HIZLANDIRIR MI?**


**UZMANLIK TEZİ
DR. GÖNÜL ÇİZMECİ KAYIR**


**DANIŞMAN
PROF. DR. ERKAN TOMATIR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 23.05.2014 tarih ve 2014TPF025 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2015

Prof. Dr. Erkan TOMATIR danışmanlığında Dr. Gönül ÇİZMECİ KAYIR tarafından yapılan "Sıçanlarda lipid infüzyonu ketamin anestezisinden derlenmeyi hızlandırır mı?" başlıklı tez çalışması 12/08/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Sema Savaş 

ÜYE: Prof. Dr. Erkan TOMATIR 

ÜYE: Prof. Dr. Feriye Güllüoğlu 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.
14.08.2015


Prof. Dr. Hüseyin Savaş
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince daima değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve sabırla tezimi başından sonuna kadar destekleyerek her aşamasında yol gösteren, ışık olan tez danışmanım Prof. Dr. Erkan TOMATIR başta olmak üzere, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Simay SERİN'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Hülya SUNGURTEKİN'e, Prof. Dr. Rıza Hakan ERBAY'a, Prof. Dr. Ercan Lütfi GÜRSES'e, Doç. Dr. Habip ATALAY'a ve Doç. Dr. Ümit Yaşar TEKELİOğLU'na, deney aşamasında laboratuvar imkanlarından yararlanmamı sağlayan Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İzzettin HATİP'e, ve aynı anabilim dalında görevli öğretim üyesi Doç. Dr. F. Funda BÖLÜKBAŐI HATİP'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, yoğun bakım ünitesindeki özverili hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde büyük katkısı olan her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen babam Ali Rıza ve annem Meryem ÇİZMECİ'ye, varlığıyla hayatıma anlam katan ve bu zorlu dönemimde gösterdiği anlayışla bana güç veren eşim Ahmet KAYIR'a sonsuz sevgi ve teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Gönül ÇİZMECİ KAYIR
AğUSTOS-2015

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	X
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
KETAMİN	2
Fizikokimyasal Özellikler.....	2
Farmakokinetik Özellikler	3
Etki Mekanizması	5
Ketaminin Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	6
Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	7
Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	8
Özel Kullanımları.....	8
Kontrendikasyonları	9
Derlenme.....	9
LİPİDLER.....	9
Lipid Emülsiyonları.....	9
Lipid Emülsiyonlarının Toksikolojide Kullanımı.....	11
Lipid Emülsiyonlarının Yan Etkileri.....	12
GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
Verilerin İstatistiksel Analizi	16
BULGULAR	17
TARTIŞMA	23
SONUÇ	30
KAYNAKLAR:.....	32

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asid
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
ASRA	: <i>American Society of Regional Anesthesia</i>
dk	: Dakika
EEG	: Elektroensefalografi
g	: Gram
G	: Gauge
GABA	: Gamma aminobütirik asit
İM	: İnamüsküler
İV	: İntravenöz
kd	: Kilodalton
L	: Litre
log P	: Oktinol/su dağılım katsayısı
log₁₀K_{oil}	: Yağ/su dağılım katsayısı
mcg	: Mikrogram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmHg	: Milimetre civa
N₂O	: Nitröz oksit
NMDA	: N-metil-D-aspartat
Ort	: Ortalama
PaCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
s	: Saat
SF	: Serum fizyolojik
sn	: Saniye
SS	: Standart sapma

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1	Ketaminin ve fensiklidinin yapısı	2
Şekil 2	Ketaminin stereoizomer formülleri.....	2
Şekil 3	İndüksiyondan sonra ketaminin plazma düzeyi.....	4
Şekil 4	Rotarod testi	14
Şekil 5	Vücut ısısı ölçmede kullanılan sistem	15
Şekil 6	Vücut ağırlığı (g) (Ort±SS)	17
Şekil 7	Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort±SS).....	18
Şekil 8	Solunum sayısı (soluk/dk) (Ort±SS)	19
Şekil 9	Vücut ısısı (°C) (Ort±SS)	20
Şekil 10	Erken derlenme süresi (sn) (Ort±SS)	21
Şekil 11	Geç derlenme süresi (sn) (Ort±SS)	22

TABLÖLAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1	Ketamin dozları.....	5
Tablo 2	Vücut ağırlığı (g) (Ort±SS)	17
Tablo 3	Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort±SS).....	18
Tablo 4	Solunum sayısı (soluk/dk) (Ort±SS)	19
Tablo 5	Vücut ısı (°C) (Ort±SS)	20
Tablo 6	Erken derlenme süresi (sn) (Ort±SS)	21
Tablo 7	Geç derlenme süresi (sn) (Ort±SS)	21

ÖZET

Sıçanlarda lipid infüzyonu ketamin anestezisinden derlenmeyi hızlandırır mı?

Dr. Gönül ÇİZMECİ KAYIR

Ketamin ameliyathane dışında ve gününbirlik anestezide sıkça kullanılan bir ajandır. Ketaminin derlenme süresi görece uzundur ve bu süreyi kısaltacak bir ajan yararlı olabilir. Bir beslenme ajanı olarak bilinen lipid emülsiyonunun, bazı lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerin tedavisinde de kullanılabileceği bilinmektedir. Bu çalışmada; lipid emülsiyonunun ketamin anestezisinden derlenmeyi hızlandırıcı bir etki gösterip göstermeyeceğinin belirlenmesi amaçlandı.

Etik Kurul onayından sonra 40 adet Sprague-Dawley cinsi sıçana deneyden önce eğitim amacıyla iki kez rotarod testi uygulandı. Testi öğrenerek çalışmaya alınan sıçanlara kuyruk veni kateterinden 25 mg/kg ketamin bolus verildi ve 5 dk beklendi. Bu aşamada; sıçanlar rastgele 4 eşit gruba (n=10) ayrılarak, kontrol amaçlı Grup 1'e yalnızca 15 mL/kg serum fizyolojik, Grup 2-4'e sırasıyla 10, 15 ya da 20 mL/kg %20 lipid emülsiyonu 5 dk'da gidecek şekilde verildi. Tüm sıçanların iki kez doğrulma hareketi ile dört patisi üzerinde durabildiği an "erken derlenme süresi" ve 3 dk aralıklarla uygulanan rotarod testini başarıyla geçebildiği an "geç derlenme süresi" olarak tanımlandı ve kaydedildi.

Erken derlenme süresi bakımından gruplar (Grup 1-4 sırasıyla; 888.90±121.81, 835.40±156.04, 873.60±163.04, 845.40±145.94 sn) benzerdi. Geç derlenme süresi ise lipid emülsiyonu verilen gruplarda daha kısa görünmekle birlikte (Grup 1-4 sırasıyla; 2925.20±534.50, 2421.70±512.14, 2490.20±440.43, 2615.40±397.15 sn), bu farkın da istatistiksel bakımdan önemli olmadığı saptandı.

Sonuç olarak; lipid emülsiyonu infüzyonunun ketamin anestezisinden derlenmeyi hızlandırıcı bir etki göstermediği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: ketamin, lipid infüzyonu, erken derlenme, geç derlenme

SUMMARY

Does lipid infusion shorten recovery period after ketamine anesthesia in rats?

Gönül ÇİZMECİ KAYIR M.D.

Ketamine is an agent frequently used in outpatient anesthesia and outside of the operating room. The recovery period after ketamine is relatively long, and an agent which can shorten this period may be helpful. It is known that lipid emulsion, known as a nutrition agent, can also be used in the treatment of intoxication through certain lipophilic drugs. In this study, we aimed to determine whether lipid emulsion shortens the recovery period after ketamine anesthesia.

After obtaining ethical committee approval, rotarod test was applied twice to 40 Sprague-Dawley rats for training. 25 mg/kg ketamine was injected as bolus from tail vein catheter to the rats which were included in the study that passed the test and waited for 5 minutes. At this point, rats were divided into 4 groups randomly (n=10); Group 1 served as control and 15 ml/kg saline was given and 10, 15 or 20 ml/kg 20% lipid emulsions were given within 5 minutes to Groups 2-4, respectively. "Early recovery time" was defined when the rats could stand on four paws by the second successive righting reflex, and the time they could pass the rotarod test repeated 3 minute intervals was defined as "late recovery time".

For early recovery time results (888.90±121.81, 835.40±156.04, 873.60±163.04 and 845.40±145.94 s for Group1-4, respectively), the groups were similar. Although late recovery time seems shorter in lipid emulsion groups (2925.20±534.50, 2421.70±512.14, 2490.20±440.43 and 2615.40±397.15 s for Group 1-4, respectively); the difference was not statistically significant.

In conclusion, lipid emulsion infusion did not shorten the recovery period after ketamine anesthesia in our study.

Key words: ketamine, lipid infusion, early recovery, late recovery

GİRİŞ

Lipid emülsiyonu; parenteral beslenmenin önemli bir bileşeni olmakla birlikte, son yıllarda lokal anestezi sistemik toksisitesinin bir antidotu olarak da kabul edilmiş ve güncel kılavuzlara girmiştir (1). Ayrıca, lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerin tedavisindeki olası yararları da güncel araştırmalara konu olmaktadır (2). Diğer yandan, genel anestezide kullanılan ilaçların genelde lipofilik oldukları ve bunun da etki mekanizmalarında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (3). Deneysel bir çalışmada lipid emülsiyonunun tiyopental ile oluşturulan anestezide etkisi araştırılmış ve beklenenin tersine, anestezi süresini değiştirmede, ama derinliğini artırabileceği bildirilmiştir (4).

Yağda erirliği tiyopentalden 5 kat daha yüksek olan ketamin, hem ameliyathanede hem de özellikle ameliyathane dışı birimlerdeki gününbirlik işlemlerde sıkça kullanılan anestezi ajanlarından biridir (5). Ketamin; santral sinir sistemindeki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin antagonisti olup, duyu iletileri retiküler aktive edici sistemden serabral kortekse ulaştıran talamus ile duyuların farkında olunmasını sağlayan limbik korteksin uyumlu çalışmasını bozarak disosiyatif anestezi oluşturur (6). Göreli olarak derlenme süresi uzun ve kalitesi düşük olduğu için hastaların işlem sonrası izlenmeleri gerekmekte, hastanede kalış süreleri uzamakta ve maliyet de artmaktadır. Bu bağlamda, ketamin anestezisinden derlenmeyi hızlandıracak ve iyileştirecek bir ajana gereksinim olduğu kabul edilebilir.

Deneysel bir çalışmada bazı lipid emülsiyonlarının kortikal nöronlardaki NMDA reseptör kanallarını aktive ettiği gösterilmiştir (7). Bu bulgu, lipid emülsiyonunun ketamine antidot etki göstererek derlenmeyi hızlandırmak ve iyileştirmek için de kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada; ketamin anestezisinden derlenmeyi hızlandırmak ve iyileştirmek için lipid emülsiyonunun yararlı olup olmayacağını ortaya koymayı amaçladık.

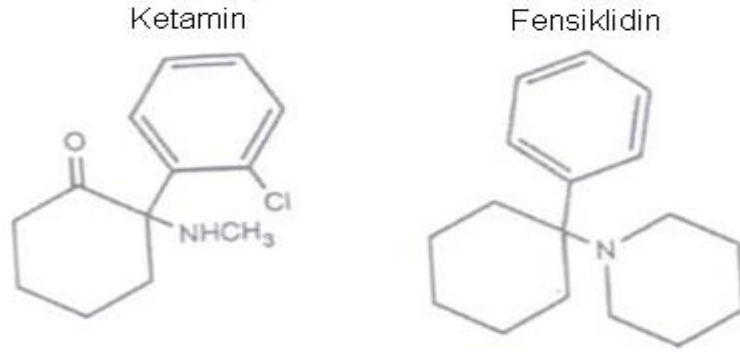
GENEL BİLGİLER

KETAMİN

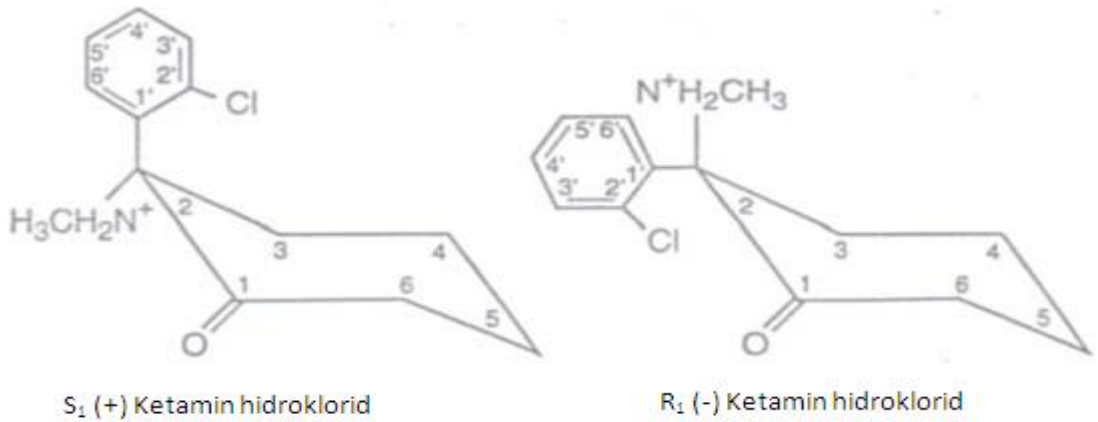
Fiziksel ve kimyasal özellikleri ve klinik etkileri bakımından diğer intravasküler anestetiklerden oldukça farklı bir grup oluşturan ketamin, yapısal olarak fensiklidin analogudur. Ketamin, 2-(O-klorofenil)-2(metilamin) sikloheksanon, bir fensiklidin ve sikloheksamin derivativesi olarak 1962'de Dr. Calvin Stevens tarafından sentez edilmiştir (3). İnsanlarda ilk kez Corssen ve ark. tarafından 1966'da uygulanmış olup, bu grubun halen tek ve yaygın olarak kullanılan ilacıdır (8).

Fizikokimyasal Özellikleri

Ketamin; kısmen suda çözünebilir, beyaz tuz oluşturan, moleküler ağırlığı 238 kd ve pKa'sı 7,5 olan ve oda ısısında stabil berrak solüsyon halinde bir bileşiktir (9). S(+) ve R(-) olmak üzere 2 stereoizomeri vardır.



Şekil 1. Ketaminin ve fensiklidinin yapısı



Şekil 2. Ketaminin stereoizomer formülleri

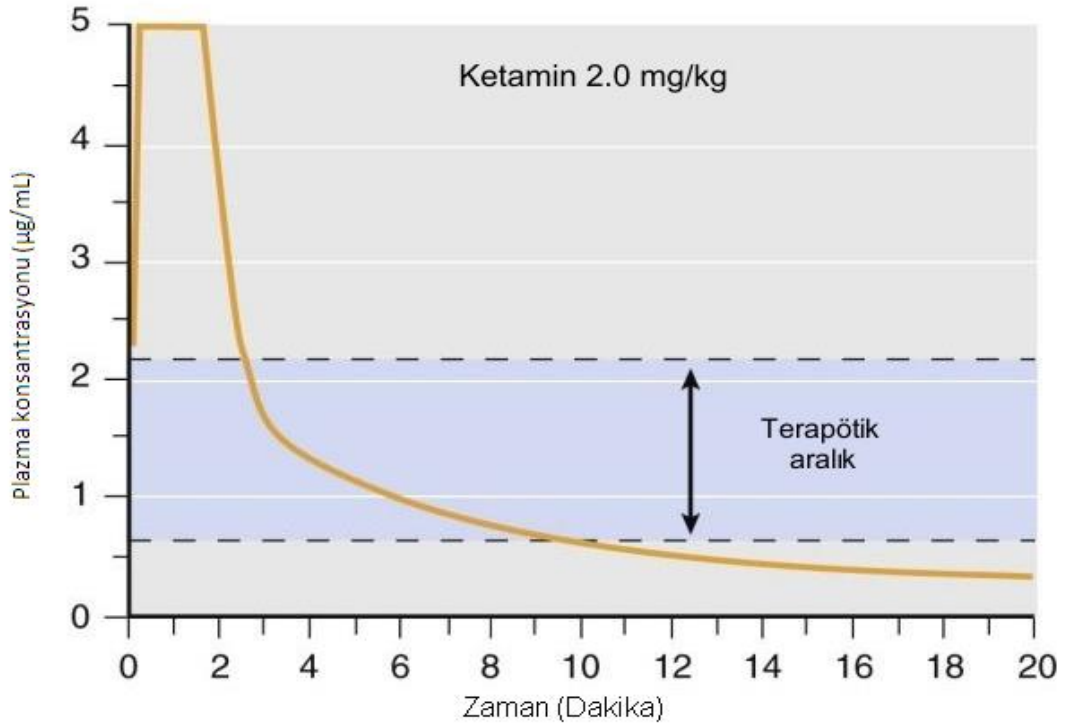
Farmakokinetik Özellikleri

En çok kullanılan preparatı S(+) ve R(-) enantiyomerlerinin rasemik karışımıdır. Sadece S(+) enantiyomerinden oluşan preparatı da mevcuttur.

Ketamin tiyopentale oranla (5 ile 10 kata kadar) yağda daha fazla oranda çözünür ve proteine daha az bağlanır; fizyolojik pH'da eşit oranda iyonize olur. Bu özellikler, serebral kan akımı ve kalp debisinde ketamine bağlı artışla birlikte, beyin tarafından ilacın hızla alınmasına ve takiben yeniden dağılımına yol açar. Farmakokinetiği dozdan bağımsız olarak iki kompartman modeline göre tanımlanabilir. Hızlı dağılımıyla kısa yarılanma ömrünün ilişkisini, yağda çözünürlüğüyle de yaklaşık 3L/kg olan geniş dağılım volümünün ilişkisini yansıtır. Ketaminin intravenöz bolus anestezi dozları 2-2,5mg/kg, subanestezi dozları 0,25 mg/kg'dır. Klirensi 890 ml/dk'dan 1227 ml/dk'ya değişiklik gösterip, oldukça hızlı olduğundan, eliminasyon yarı ömrü kısadır (3). Ketamin, induksiyonda 2 mg/kg dozunda kullanıldığında, pik etkisi 2-3 dk'da başlar. Ketaminin dağılım yarı ömrü 8-9 dk olup, eliminasyon yarı ömrü ise 2,2-2,9 saattir (9). Uyanma, periferik kompartmanlara yeniden dağılımına bağlıdır (3,6).

Ketamin; plazma konsantrasyonu 0,7 ile 2,2 mcg/ml arasında olduğunda hipnoz ve amnezi oluşturur. Plazma konsantrasyonu 0,5 mcg/ml'den daha düşük olduğunda ise uyanma gerçekleşir. Her ne kadar bireyler arası farklılıklar mevcut olsa da, ketamin genel anestezisi için plazma seviyesinin 0,6-2 mcg/ml arasında olması yeterlidir. Çocuklar daha yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç duyabilirler (0,8-4 mcg/ml) (10). Ketaminin 2 mg/kg olacak şekilde tek doz İV uygulanması 10-15 dakika; hatta yer, zaman, kişi oryantasyonuna göre 30 dakika kadar sürebilen anestezi süresine imkan tanır (Şekil 3).

Vücut klirensi 1,4 L/dk olup, karaciğer kan akımına eşit olduğundan, karaciğer kan akımındaki değişiklikler klirensi etkilemektedir. Halotan gibi hepatik kan akımını azaltan ilaçların kullanımı, ketamin klirensini azaltır. Düşük doz alfentanil, ketaminin dağılım hacmi ve klirensini artırır; dolayısıyla yüksek plazma konsantrasyonuna neden olur (3). Non-depolarizan kas gevşeticilerin etkileri ketamin ile potansiyelize olur. Lityum, ketaminin etki süresini uzatabilmektedir (6).



Şekil 3. İndüksiyondan sonra ketaminin plazma düzeyi (3)

S(+) ketaminin R(-) ketamine göre geniş dağılım hacmi mevcuttur. Klirensi de hızlıdır (6,11).

Ketamin karaciğerde biyotransformasyona uğrayarak pek çok metabolite dönüştürülür. Bunlardan en önemlisi sitokrom p-450 sistemi ile N-demetilasyon sonucu oluşan norketamindir. Norketaminin potansi, ketaminin 1/3'ü oranındadır. Ketaminin karaciğer tarafından yüksek oranda metabolize edilmesi (hepatik ekstraksiyon oranı 0.9), göreceli olarak kısa eliminasyon yarı ömrünü açıklar. %80'i renal yolla glukronid olarak atılır, % 2,5'u değişmeden kalır (6). Tekrarlanan dozlarda ketamin uygulanan hastalarda gelişen tolerans, kısmen hepatik enzim indüksiyonu ile açıklanabilir.

Ketaminin oral ya da intranasal sprey şeklinde alternatif kullanım yolları mevcuttur. Fakat ketaminin oral biyoyararlanımı yaklaşık % 20-30; intranasal kullanımda ise %40-50 düzeyindedir (12).

Tablo 1. Ketamin dozları

Genel anestezi indüksiyonu	0,5-2 mg/kg İV 4-6 mg/kg İM
Genel anestezi idamesi	1-1,5 mg/kg İV 0,5 mg/kg İV %50 O ₂ + N ₂ O 15-45 mcg/kg/dk İV %50-70 O ₂ + N ₂ O 30-90 mcg/kg/dk İV (N ₂ O olmadan) 8-10 mg/kg İM
Sedasyon ve analjezi	0,2-0,8 mg/kg İV 2-3 dk'da 2-4 mg/kg İM

Etki Mekanizması

Ketamin medulla spinalisteki polisaptik refleksi, beynin bazı bölümlerindeki uyarıcı nörotransmitter etkileri bloke eder. Ketamin retiküler formasyondan gelen duyuşal uyarıları beyin korteksine gönderen talamusu, duyuşal algılardan sorumlu limbik korteksten ayırır. Disosiyatif anestezi denen bu durumda hasta gözlerini açabilir, yutkunabilir ve kaslarını kullanabilir; fakat duyuşal uyarıları algılayamaz (6). İlâveten yutma, öksürme gibi kaybolmayan reflekslerin mutlak koruyucu olmadığı da akılda tutulmalıdır.

Her ne kadar işlem sırasında ketamin uygulanan hastalar işlemi hatırlamasa da, amnezi benzodiyazepinler kadar belirgin değildir. Ketamin düşük molekül ağırlığı ve yüksek lipid çözünürlüğü olması sebebiyle kan-beyin bariyerini hızlı geçer. Etkisi 30-60 sn içinde başlayıp, maksimum etkisi yaklaşık 1 dk içinde oluşur (13).

Ketamin uygulanmasından sonra pupiller ılımlı dilate olur ve nistagmus oluşur. İskelet kas tonüsünün artışı sonucu amaçsız baş, boyun ve ekstremitte hareketleri görülebilir. Ketamin subanestezik dozlarda postoperatif analjezi sağlaması açısından önemlidir. Ketamin nosiseptif merkezin hipersensitizasyonunu önler, böylelikle opoide karşı gelişen akut toleransı zayıflatır (14).

Ketaminin anestezik ve analjezik etkisi; eksitatuvar nörotransmitter olan NMDA reseptörlerinin antagonizmasına, opioid mü reseptör agonizmasına ve voltaja duyarlı sodyum kanallarıyla etkileşimine bağlıdır. Lumbar spinal kord dahil olmak üzere santral sinir sisteminde bulunan NMDA reseptörleri nedeniyle, ketamin analjezik amaçla intratekal veya epidural olarak da kullanılmaktadır (11,15).

Ketaminin analjezik, amnestik, anestezi ve psikomimetik etkilerinin hangi hücre ve moleküler mekanizmalarla oluştuğu konusunda bilgiler kesin olmamakla birlikte, kabul edilen görüşler şunlardır:

- NMDA kanal reseptörleri üzerinden analjeziye, amneziye, anesteziye ve psikomimetik etkilere neden olur.
- Opioid reseptörleri üzerinden analjezi ve psikomimetik etkilere neden olur.
- Muskarinerjik ve nikotinerjik asetilkolin reseptörleri üzerinden analjezi, anestezi ve muhtemelen psikomimetik etkilere neden olur.
- Monoamin nörotransmitterler üzerinden analjezik, semptomimetik ve bronkodilatör etkilere neden olur.
- GABA reseptörleri üzerine etkisi sınırlıdır (16).

Glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitler beyinde yüksek miktarda bulunmaktadır. Bu nörotransmitterler sinir terminalindeki sinaptik geçişi yönlendirerek, nöron içine iyon geçişini kontrol eder. Bu nörotransmitterlerin sinaptogenezis, nöronal plastisite, öğrenme ve hafıza üzerine de etkileri bulunmaktadır. Glutamat ve aspartat, postsinaptik hücre düzeyindeki iyonotropik ve metabotropik reseptörlerle etkileşime girerek etkilerini gösterir. İyonotropik reseptörler NMDA, AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asid) ve kainat olmak üzere üçe ayrılır ve bu reseptörlerin hücre membranından hücre içine iyon geçirgenlikleri farklıdır. Diğer iyonotropik reseptörlere kıyasla Ca^{+2} 'a karşı en az beş kez daha fazla geçirgen oldukları gösterilen NMDA reseptörleri hipokampus, striatum, talamus, serebral ve serebellar kortekste yüksek miktarda bulunurlar (17).

Ketaminin Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Ketaminin santral sinir sistemi üzerinde en önemli etkisi, şüphesiz uygulanan hastalarda da fark edilen disosiyatif anestezi durumdur. Hastalar bilinçli gibi görünmesine rağmen, sensöriyel uyarıyı değerlendirme ve cevap verme yetisine sahip değildir (13).

Ketamin serebral metabolizmayı, serebral kan akımını ve kafa içi basıncını artırır. Merkezi sinir sistemini uyarıcı etkileri nedeniyle, EEG'de yaygın teta dalgası oluşturur, hipokampus bölgesinde petit mal nöbetine benzer etki gösterir (18).

Serebral metabolik hız, serebral kan akımına göre daha az artış gösterir. Serebral kan akımı ve buna eşlik eden artan sempatik yanıt sonrası, kafa-içi basınç artışı gözlenmektedir. Ketamin sonrası artan kafa-içi basıncı, beyin parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) düşürülerek dengelenmeye çalışılır (19).

Ketamin anestezisinden uyanırken istenmeyen reaksiyonlar gözlenebilir. Bu reaksiyonların ortak belirtileri genellikle korku, heyecan, öfori ile ilişkili halüsinasyonlardır. Bu halüsinasyonlar ilk uygulama sırasında sıklık göstermekle birlikte, işitsel ve görsel yanılgılara sebep olabilir. Klinik uygulama esnasında ketamin verilen erişkin hastaların yaklaşık %10-30'unda halüsinasyonlar bildirilmiştir. Psikişik etkilenme yaşa, doza ve psikolojik duyarlılığa göre değişmektedir. Pediyatrik hastalarda yetişkinlere göre, erkek hastalarda ise bayanlara göre daha az etkilenme görülmüştür. Doz artıkça psikişik etki görülme olasılığı artmaktadır. Bu yan etkileri azaltmak ve tedavi etmek için eş zamanlı benzodiyazepin kullanımı yaygınlaşmıştır (20,21).

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Ketaminin solunum merkezine etkisi minimal olup, 2 mg/kg İV bolus sonrası 1-3 dk zarfında solunum sayısında azalma gözlenir. Apne; doza, enjeksiyon hızına ve eş zamanlı kullanılan premedikasyon ajanlarının etkisine göre nadir olarak gelişebilmektedir. Gerek anestezi, gerek analjezi amacıyla tek başına kullanılan ketamin, arteriyel kan gazını etkilemez. Yani CO₂ değişikliklerine respiratuvar cevap korunmaktadır (3).

Ketamin bronşial düz kası gevşetir. Bronkodilatasyon etkisi ketaminin semptomimetik etkisinden kaynaklanmaktadır. Reaktif havayolu hastalığı olanlarda ve bronkospazm varlığında, ketamin kullanımı pulmoner kompliyansı artırır. Ketamin, bronkospazmı olan hastalarda kullanıldığı takdirde, halotan ve enfluran kadar etkili olmaktadır. İzole bronşial düz kas çalışmalarında ketaminin, karbakol ve histaminin spazmojenik etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir (22).

Ketamin anestezisinde yutma, öksürme, hapşırma, hıçkırma gibi refleksler görülmesine rağmen, aspirasyon her zaman için bir risk teşkil etmektedir. Özellikle çocuklarda ketamin kullanımında, trakeobronşiyal ve tükrük sekresyonundaki artış üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olabilir. Buna bağlı laringospazm

gelişmemesi için atropin veya glikopirolat gibi vagolitik ajanlarla beraber kullanılmalıdır (13).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Ketamin, diğer anestezi ajanlarından farklı olarak kardiyovasküler sistem üzerinde uyarıcı etkiye sahip tek anestezi ajandır. Arteriyel kan basıncını, kalp hızını ve dolayısıyla kalp debisini ve miyokardiyal oksijen tüketimini artırır. Ayrıca ketamin, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve norepinefrin geri alımının inhibisyonuna neden olarak da kalp hızını ve kan basıncını artırabilir (23,24). Tüm bu değişiklikler sonucu, pulmoner arter basıncı ve miyokardiyal iş yükü artar. Bundan dolayı koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon ve arteriyel anevrizma varlığında ketamin kullanımı riskli olabilmektedir (13).

İn vitro ortamda ketamin negatif inotropik ve vazodilatör etkiye sahiptir, ancak bu etki indirekt semptomimetik etki ile baskılanmıştır (25,26).

Ketamine bağlı hemodinamik değişiklikler doza bağımlı değildir. İntravenöz 0,5-1,5 mg/kg dozundaki ketamin uygulamalarında anlamlı farklılıklar görülmez. Tekrarlayan uygulamalarda, ilk uygulamaya nazaran kan basıncı ve kardiyak indekste azalma olur (27). Ketaminin taşikardi ve hipertansiyon gibi etkileri istenmediği takdirde α ve β adrenerjik antagonistler, vazodilatörler, inhalasyon anesteziikleri, propofol ve benzodiyazepinler kullanılabilir (13).

Özel Kullanımları

Ketamin, özellikle hemodinamik ve respiratuvar problemleri olan, *American Society of Anesthesiologists* (ASA) risk skoru IV olan hastaların genel anestezi indüksiyonunda tercih edilebilir (6). Reaktif havayolu hastalıklarında derin analjezi sağlarken, bronkodilatasyon özelliğinden dolayı daha yüksek miktarda oksijen kullanımına olanak tanıdığı için akılcı bir tercih olabilir. Sempatik etkileri nedeniyle, kalp hızı ve sağ atrium basıncını koruyarak, kardiyak tamponat ve restriktif perikarditte sıkça kullanılan bir ajandır (3).

Kontrendikasyonları

Ketamin; 3 aylıktan küçük çocuklarda, 4 saatlik açlık süresini doldurmamışlarda, konjenital anomalisi ya da havayolu problemi olanlarda, posterior farinksî işgal eden işlemlerde, akut veya kronik alkol toksikasyonunda, glokom gibi intraoküler basıncın arttığı durumlarda, akut psikoz ve şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklarda, porfirya ve tiroid bozukluklarında kullanılmamalıdır (28).

Derlenme

Ketaminden derlenme; yaş, cinsiyet, kişilik özellikleri ve ortamın durumuna göre değişiklik gösterir. Derlenme sırasında olguların yaklaşık %12'sinde halüsinasyonlar görülmektedir; en sık görüldüğü yaş aralığı ise 15-45'tir. Uygulamadan sonra bazı hastalar taşikardiye ve hipertansiyonu, artan miyokardiyal ve serebral oksijen tüketimini tolere edemezler. Artan serebral kan akımı ve intraoküler basınç sonrası; sekresyon, nistagmus, amnezi, anksiyete, deliryum, insomnia, diplopi ve tonik-klonik hareketler oluşabilir. Bazen vücutta katekolamin depoları boşaldığından vazodilatasyon ve hipotansiyon oluşabilir. Hastalarda derlenme esnasında görülebilen bulantı-kusma ve hipersekresyon hasta konforunu azalttığı gibi komplikasyon olasılığını da arttırmaktadır. (28).

LİPİDLER

Lipidler, canlı organizmanın en önemli enerji kaynağıdır. Suda çözülmezler; kloroform, eter gibi organik çözücülerde çözünen heterojen bileşiklerdir. Hücre membranının yapısal bileşenidir. Organizmada birçok fonksiyonları bulunan lipidler; hidrolizle yağ asitlerine, kompleks alkollere ve yağ asidi esterlerine dönüşebilen kimyasal bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Endojen olarak organizmada sentezlenen bu bileşikler, hayvansal veya bitkisel besinlerle ekzojen olarak da sağlanmaktadır (29).

Lipid Emülsiyonları

Lipid emülsiyonlarının uygulanması oldukça eskiye dayanır. İlk defa Courteen 1679 yılında zeytinyağını bir köpeğin uyluğuna vermiş, ardından 1869'da Manzel ve Perco, 1915'de Merlin ve Riche farklı tip yağ emülsiyonlarını hayvanlara enjekte

etmişlerdir. Yapay olarak hazırlanan yağ emülsiyonlarını insanlara ilk veren, Yamakova olmuştur. Yamakova; Yanol adlı hint yağından hazırladığı preparatı İV olarak başarılı şekilde enjekte etmiştir. Daha sonra pamuk çekirdeği yağından ABD’de Lipomul, Almanya’da Lipofundin, Fransa’da Lpiphysen adlarında preparatlar geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılmıştır. Fakat, bu preparatlar çok fazla toksik etki göstermeleri sebebiyle piyasadan çekilmiştir. 1962 yılında Wretlind soya yağı ve yumurta sarısından yeni bir yağ emülsiyonu üretmiştir. Çeşitli yönlerden diğer preparatlardan üstünlük gösteren bu emülsiyon, bugün başarıyla kullanılmaktadır (30).

Parenteral beslenme rejiminin ayrılmaz bir parçası olan lipid emülsiyonları, yüksek kalorileri nedeniyle birçok dokunun enerji kaynağı olmasının yanısıra, esansiyel yağ asitleri ve yağda eriyen vitaminleri sağlamaları açısından da önem taşımaktadır. Yağ asitleri, diğer prostaglandin ve diğer eikosanoidlerin prekürsörü olup, trombosit fonksiyonları, hücre membran bütünlüğü ve immün sistemle ilgili önemli metabolik rollere sahiptir (31).

En sık kullanılan lipid solüsyonları; soya yağı emülsiyonu ve uzun zincirli trigliseridlerden oluşan preparatlardır. Oransal olarak fazla miktarda poliinsatüre yağ asitleri içerirler. İçeriğinde soya ve zeytinyağı karışımı bulunan preparatlar sadece uzun zincirli trigliseridlerden oluşur ve daha düşük oranda çoklu doymamış yağ asidi içerir (32).

Piyasada çok çeşitli lipid solüsyonları mevcuttur. İçeriğine göre sınıflandırma şu şekildedir (33) :

A. Konvansiyonel lipid emülsiyonları

- Uzun zincirli trigliseridler
- Soya yağı

B. Çoklu doymamış yağ asidi oranı düşürülmüş lipid emülsiyonları

- Uzun/orta zincirli trigliserid karışımları
- Zeytinyağı/soya yağı lipid emülsiyonları

C. Özgün yağ asidi paterni olan lipid emülsiyonları

- Balık yağı (Omagaven, SMOFlipid®)

Lipid Emülsiyonlarının Toksikolojide Kullanımı

Lipid emülsiyonu 1998'de Weinberg tarafından sıçanlarda lokal anestezi sistemik toksisitesinde kullanılmaya başlanmıştır. ASRA 2010 yılında lokal anestezi sistemik toksisite yönetimine ait bir kılavuz yayınlamış ve 2012'de güncellemesini yapmıştır. Artık lipid emülsiyonu lokal anestezi sistemik toksisitesinde bir antidot olarak önerilmektedir (1). Öte yandan lipid emülsiyonunun lokal anestezi olmayan lipofilik ajanların toksisitesinde de kullanımı gündeme gelmiş, ilaç zehirlenmelerinde lipid emülsiyonu kullanılan olgular yayınlanmaya başlanmıştır (32,34).

Lokal anestezikler başta olmak üzere birçok lipofilik ajan ile zehirlenmede kullanılan lipid emülsiyonunun etkinliğini açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalardan en iyi bilineni 'yağda çökme' teorisidir. Lipid emülsiyonu; lipofilik ilaçlar ya da zehirli maddeler için yüksek duyarlılığı olan trigliserid yağlardan oluşmaktadır (35). Lipid molekülleri doku ve kan dolaşımı arasında konsantrasyon farklılığı oluşturarak, dokulardaki ilacın sırasıyla plazmaya ve lipid faza geçerek vücudun bu maddelerden arınması sağlamaktadır (2). Lokal anestezi toksisitesinde kardiyotoksik etkileri engelleyen mekanizmanın sadece lipid çökme teorisi ile açıklanması olanaksızdır. Lokal anestezi toksisitesinde; lokal anesteziğin kalbin elektrofizyolojik fonksiyonunu engellediği ve mitokondriyal düzeyde kardiyak enerji kaybına yol açtığı savına dayalı iki önemli hipotez mevcuttur. Yüksek dozda lokal anestezi ilaç kardiyak sodyum kanallarına bağlanarak, ileti bozuklukları ve kontraktıl disfonksiyon oluşturur. Bu etki oksidatif fosforilasyonun azalması ve mitokondriyal iç membrana yağ asidi geçişinin önlenmesiyle daha da şiddetlenir (36). Aslında lipid emülsiyonunun etki mekanizmaları: hücre-içi metabolik, damar-içi yağda çökme ve membran düzeyinde kanallara etki olmak üzere üç başlık altında toplanabilir (37). Lipid emülsiyonu sonrası artan yağ asitleri ATP üretimini desteklemekle birlikte, sodyum ve kalsiyum kanalları üzerinde de doğrudan etki göstermekte (38) ve miyokarda kalsiyum seviyelerini artırarak pozitif inotropik etki oluşturabilmektedir (2). Bu şekilde, dolaşımı ve dolayısıyla metabolizmayı artırarak ilaç atılımını hızlandırdığı kabul edilmektedir. Lipid emülsiyonunun doğrudan kardiyotonik etkisi ve kan basıncını

arttırmasıyla iyileşen dolaşım, zehirli maddelerin yeniden dağılımına da yardımcı olur (35).

Lipid Emülsiyonunun Yan etkileri

Lipid emülsiyonu bazı komplikasyonlara sebep olabilir. Bunlar: candida enfeksiyonu, soya yağına bağlı alerjik komplikasyonlar, pulmoner hipertansiyon, bronkospazm, ARDS (akut respiratuvar distres sendromu), pankreatit, yağ embolisi ve periferik katetere bağlı tromboflebitir (39,40).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 25.03.2014 tarihli ve PAÜ.60758568-020/18570 sayılı onayının alınmasını takiben, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. Çalışma için 230-350 g ağırlığında 40 adet erişkin erkek Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Tüm deney hayvanları araştırma süresince Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi Laboratuvarı'nda izlendi; standart diyet ve su ile beslendi; buldukları ortamda 12 saat gece 12 saat gündüz periyodu oluşturuldu; ortam sıcaklığı $24\pm 4^{\circ}\text{C}$ 'de, ortam nem oranı ise 50 ± 5 oranında sabit tutuldu. Sıçanlar rastgele 4 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubu olan Grup 1'e 15 mL/kg serum fizyolojik (SF) (n=10), Grup 2'ye standart dozda (10 mL/kg) %20 lipid [(%20 lipid (*SMOFlipid*[®] 200mg/ml 250ml, Fresenius Kabi İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti, Türkiye)] (n=10), Grup 3'e standart dozdan % 50 daha fazla %20 lipid (15mL/kg) (n=10), Grup 4'e ise standart dozdan % 100 daha fazla %20 lipid (20 mL/kg) (n=10) verildi. Bütün gruptaki sıçanlar herhangi bir kısıtlama olmaksızın beslendi.

Sıçanların dağılımında rastgele dağılım tablosu oluşturuldu. Bunun için kırk sayı rastgele 10 kutucuğa dağıtıldı. Kutucuklar kafesle eşleştirilerek, yerleştirilecek her sıçan kafesten alınma sırasına göre eşleştirildiği kafese konuldu. Çalışmaya başlarken kafesteki dört sıçanın hangi gruba dahil olacağı yazı-tura atarak belirlendi. Yazı-tura yönteminde seçilen sıçan; havaya atılan para yazı geldiyse 1. veya 2. Gruba, tura geldiyse 3. veya 4. Gruba dahil edildi. Seçilen sıçan tekrar edilen yazı-tura işleminden sonra yazıdan sonra yazı geldiyse 1. Grup, yazıdan sonra tura geldiyse 2. Gruba; turadan sonra yazı geldiyse 3. Gruba, turadan sonra tura geldiyse 4. Gruba dahil edildi. Böylelikle sıçanların gruplar arası dağılımında rastgele seçim yöntemine özen gösterilerek çalışma yürütülmüş oldu.

Çalışma başlamadan 1 gün önce kafesteki dört sıçan motor koordinasyon sağlama amacıyla dakikada 8 devir dönen rotarod (RR 0711, Commat, Türkiye) düzeneğinde yürüme eğitimine tabi tutuldu. Dakikada 8 tur dönen rotarod düzeneğinde 2 kez beşer dk düşmeden yürüebilmesi, öğrenme kriteri kabul edildi (41).

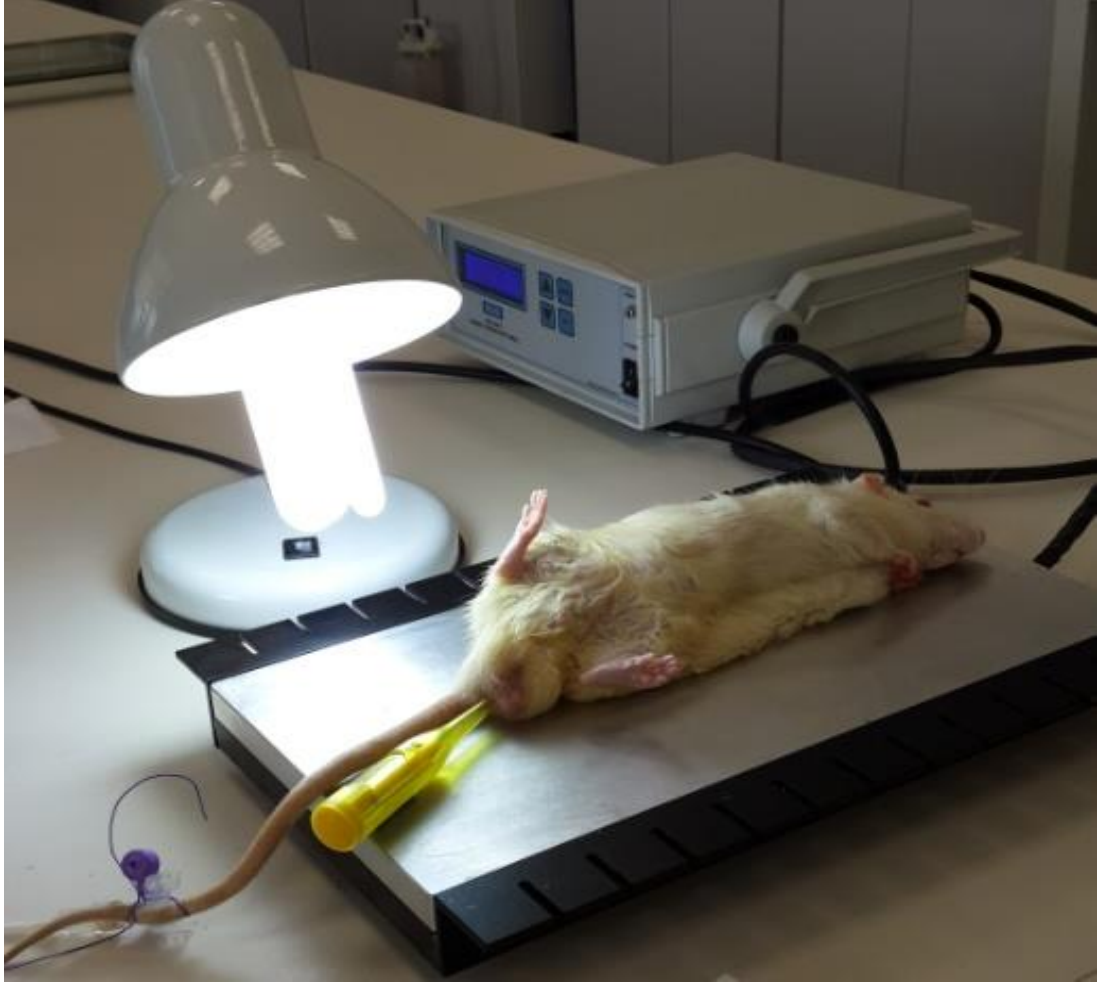
Rotarod testini öğrenmiş olan sıçanların deneyden 1 saat önce tekrar rotarod düzeneğini hatırlaması amacıyla dakikada 8 tur sabit hızla dönen rotarod üzerinde 5 dk boyunca düşmeden yürütülmesinden sonra, kalp atım hızı ve solunum sayısı steteskop (erkaphon 543 000, Erka, Almanya) yardımıyla sayıldı. Sıçan tutucusuna (restrainer-m, Biopac, Kaliforniya) alınan sıçanın rektal vücut ısısı dijital termometreyle (pm60, plusMED, Ankara) ölçüldü.

Sıçan tutucusundaki sıçanın hassas tartı (wtb 2000, Radwag, Polonya) ile tartılan brüt ağırlığından tutucunun ağırlığı çıkarılarak net ağırlığı hesaplandı. Sıçanların inkubatörde (tailheating-B, Biopac, Kaliforniya) yarım saat bekletilmesiyle sakinleşmesi sağlandı. Ardından inkübatörden çıkarılan sıçanların kuyruğuna 26 gauge (G) branülle kateterizasyon uygulanıp, İV yolla 25 mg/kg ketamin (Ketalor, Pfizer İlaçları Ltd Şirketi, İstanbul) bolus verildi.

Kateterizasyon uygulandıktan sonra ketamin verilen sıçanlar tutucudan çıkarılıp ısıtıcı üzerine (AOT 0811, Commat, Türkiye) konuldu. Beşinci dk'dan itibaren sıçanlara, dahil olduğu gruba göre uygun lipid dozları infüzyon pompası (Baxter Colleague 3 volumetric infusion pump, Baxter Healthcare Corporation, ABD) aracılığı ile kuyruktaki kateterden 5 dk boyunca infüze edildi. Lipid infüzyonundan sonra kuyruktan kateter çıkartılarak kanamayı önlemek için pamukla birkaç sn tampon yapıldı.



Şekil 4. Rotarod testi



Şekil 5. Vücut ısı ölçmede kullanılan sistem

Erken derlenme kriteri olarak; tüm sıçanların ikinci kez doğrulabildiği (dört patisi üzerinde durabildiği) zaman kaydedildi. Daha sonra her sıçan rotarod (Şekil 4) düzeneğinde teste alındı. Sıçanların 60 sn boyunca rotarod düzeneğinde yürüyebildikleri ve düşmeden kalabildikleri an geç derlenme süresi olarak kaydedildi. Sıçanların 60 sn rotarod düzeneğinde yürüyemedikleri gözlemlendiğinde, test 3 dk aralıklarla tekrar edildi (41). Deney süresince her sıçanın kateterizasyon öncesi (başlangıç), İV ketamin sonrası, lipid infüzyonu sonrası, erken derlenme ve geç derlenme sonrasında kalp atım hızı, solunum sayısı ve vücut ısı (Şekil 5) kaydedildi.

Verilerin İstatiksel Analizi

Çalışma başlamadan yapılan güç analizi sonucunda; rotarod testinden geçme başarısını gösterme zamanlarına göre (41) yapılan değerlendirmede, %95 güvenle %95 güç ($p<0,05$ anlamlılık düzeyinde) olacak şekilde örneklem sayısı her grup için 10, toplamda 40 sıçan olarak belirlendi. Çalışmada elde edilen veriler SPSS 17.0 istatistiksel paket programıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda varyans (ANOVA) analizinden, farklılığa neden olan grup veya grupların tespitinde ise Dunnet testinden yararlandı. Grup içi karşılaştırmalarda ise bağımlı iki örneklem t-testi kullanıldı.

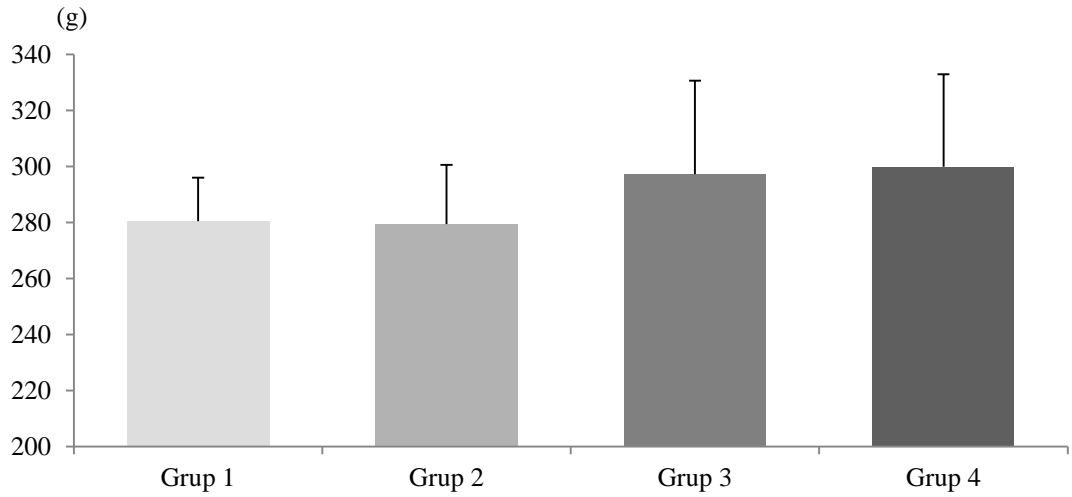
BULGULAR

Çalışmanın hazırlık aşamasında rotarod düzeneğinde kalmayı öğrenemeyen 2 adet sıçan çalışma dışı bırakıldı. Bu sıçanların yerine aynı özelliklere sahip ve rotarod düzeneğinde kalmayı öğrenen 2 adet sıçan çalışmaya dahil edilerek örneklem sayısı sabit tutuldu.

Vücut ağırlığı bakımından gruplar benzerdi (Tablo 2) (Şekil 6).

Tablo 2. Vücut ağırlığı (g) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Vücut ağırlığı	280,40±15,60	279,40±21,19	297,30±33,36	299,90±33,03



Şekil 6. Vücut ağırlığı (g) (Ort±SS)

Kalp atım hızı yönünden gruplar arasında önemli bir farklılık gözlenmedi. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde; Grup 1'de İV ketamin sonrası (p=0,02), SF infüzyonu sonrası (p=0,01), erken derlenme (p=0,02) ve geç derlenme sonrasındaki (p=0,028) kalp atım hızları başlangıca göre düşük bulundu. Grup 2'de lipid infüzyonu sonrası (p=0,01), erken derlenme (p=0,002) ve geç derlenme sonrasındaki (p=0,0001) kalp atım hızları da başlangıca göre oldukça düşüktü. Grup 3'de kalp atım hızı giderek azalma eğilimi gösterirken, sadece geç derlenme

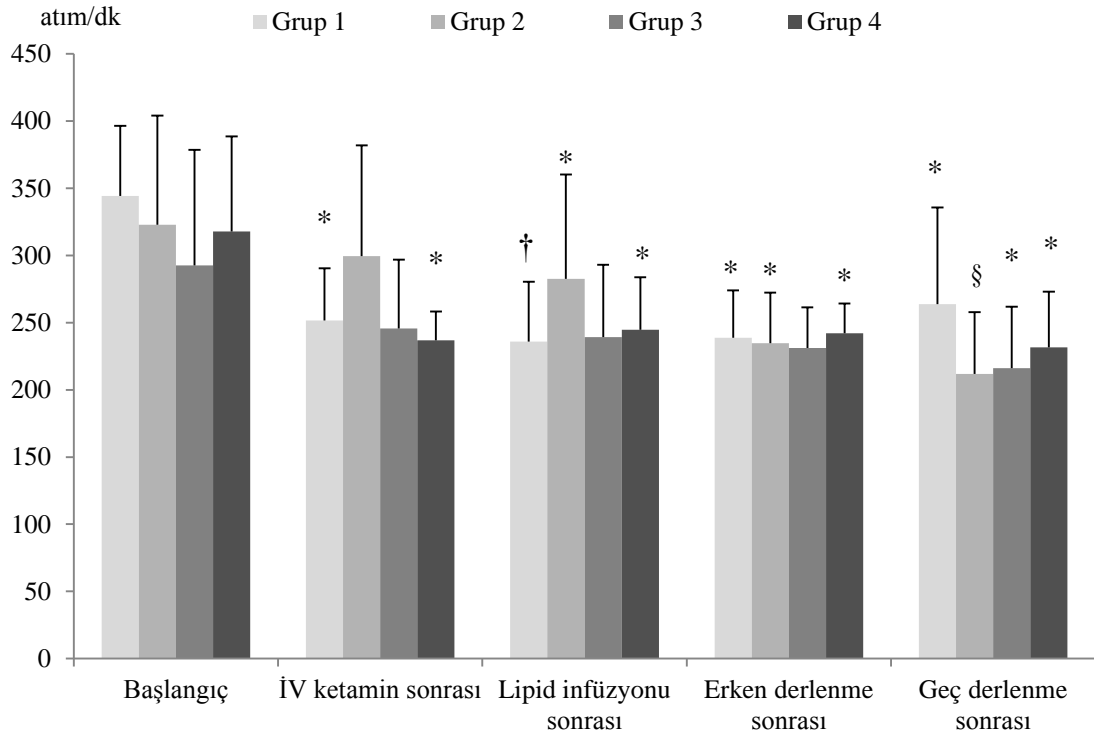
sonrasındaki değer başlangıca göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,048$). Grup 4'te de kalp atım hızı başlangıç değerine göre İV ketamin sonrası ($p=0,006$), lipid infüzyonu sonrası ($p=0,024$), erken derlenme ($p=0,016$) ve geç derlenme sonrasında ($p=0,022$) belirgin düzeyde düşük saptandı (Tablo 3) (Şekil 7).

Tablo 3. Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort±SS)

Kalp atım hızı (atım/dk)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Başlangıç	344,30±52,06	322,90±81,29	292,70±85,91	317,80±70,85
İV ketamin sonrası	251,60±38,98*	299,40±82,56	245,70±51,06	236,80±21,40†
Lipid/SF ^Φ infüzyonu sonrası	235,80±44,53‡	282,60±77,70‡	239,30±53,83	244,80±39,05§
Erken derlenme sonrası	238,80±35,18*	234,80±37,48	231,20±30,22	242,00±22,17¶
Geç derlenme sonrası	263,70±72,07**	211,80±45,94††	216,00±45,80‡‡	231,60±41,55§§

Φ: Kontrol amaçlı Grup 1'de SF infüzyonu

* $p=0,02$, † $p=0,006$, ‡ $p=0,01$, § $p=0,024$, || $p=0,002$, ¶ $p=0,016$, ** $p=0,028$, †† $p=0,0001$, ‡‡ $p=0,048$, §§ $p=0,022$: Grup-içi başlangıç değerlerine göre



* $p<0,05$, † $p\leq0,01$, ‡ $p\leq0,0001$: Grup-içi başlangıç değerlerine göre

Şekil 7. Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort±SS)

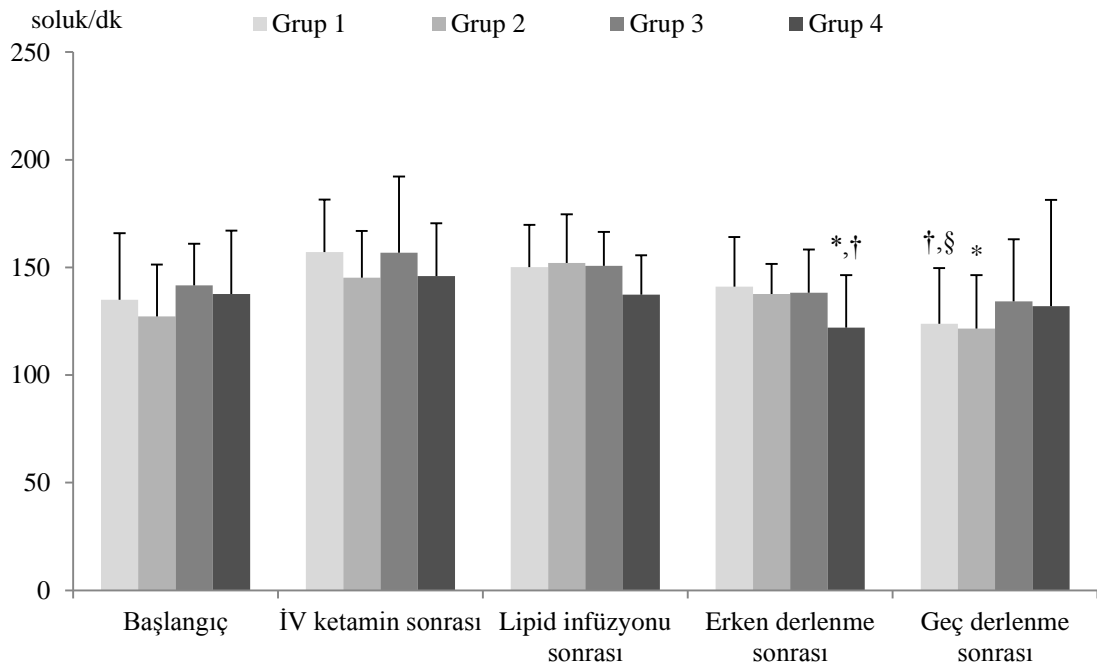
Solunum sayısı gruplarda benzer seyretti. Grup-içi karşılaştırmalarda; Grup 1'deki solunum sayısı geç derlenme sonrasında İV ketamin ($p=0,007$) ve erken derlenme sonrasında ($p=0,04$) göre, Grup 2'de geç derlenme sonrasında lipid infüzyonu sonrasında ($p=0,008$) göre ve Grup 4'te ise erken derlenme sonrasında İV ketamin ($p=0,015$) ve lipid infüzyonu ($p=0,018$) sonrasında göre önemli derecede düşük bulundu (Tablo 4) (Şekil 8).

Tablo 4. Solunum sayısı (soluk/dk) (Ort±SS)

Solunum sayısı (soluk/dk)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Başlangıç	135,00±30,92	127,20±24,13	141,60±19,34	137,60±29,42
İV ketamin sonrası	157,20±24,30	145,20±21,75	156,80±35,37	146,00±24,58
Lipid/SF^Φ infüzyonu sonrası	150,20±19,61	152,00±22,71	150,80±15,73	137,40±18,18
Erken derlenme sonrası	141,00±23,08	137,60±14,01	138,20±20,10	122,00±24,37* [†]
Geç derlenme sonrası	123,80±25,90* [§]	121,60±24,87	134,20±28,91	132,00±49,31

Φ: Kontrol amaçlı Grup 1'de SF infüzyonu

* $p=0,018$, ^{||} $p=0,008$: Grup-içi lipid infüzyonu sonrasında göre, [†] $p=0,015$, [‡] $p=0,007$: Grup-içi ketamin sonrasında göre, [§] $p=0,04$: Grup-içi erken derlenme sonrasında göre



* $p<0,05$: Grup-içi lipid infüzyonu sonrasında göre, [†] $p<0,05$: Grup-içi ketamin sonrasında göre, [§] $p<0,05$: Grup-içi erken derlenme sonrasında göre

Şekil 8. Solunum sayısı (soluk/dk) (Ort±SS)

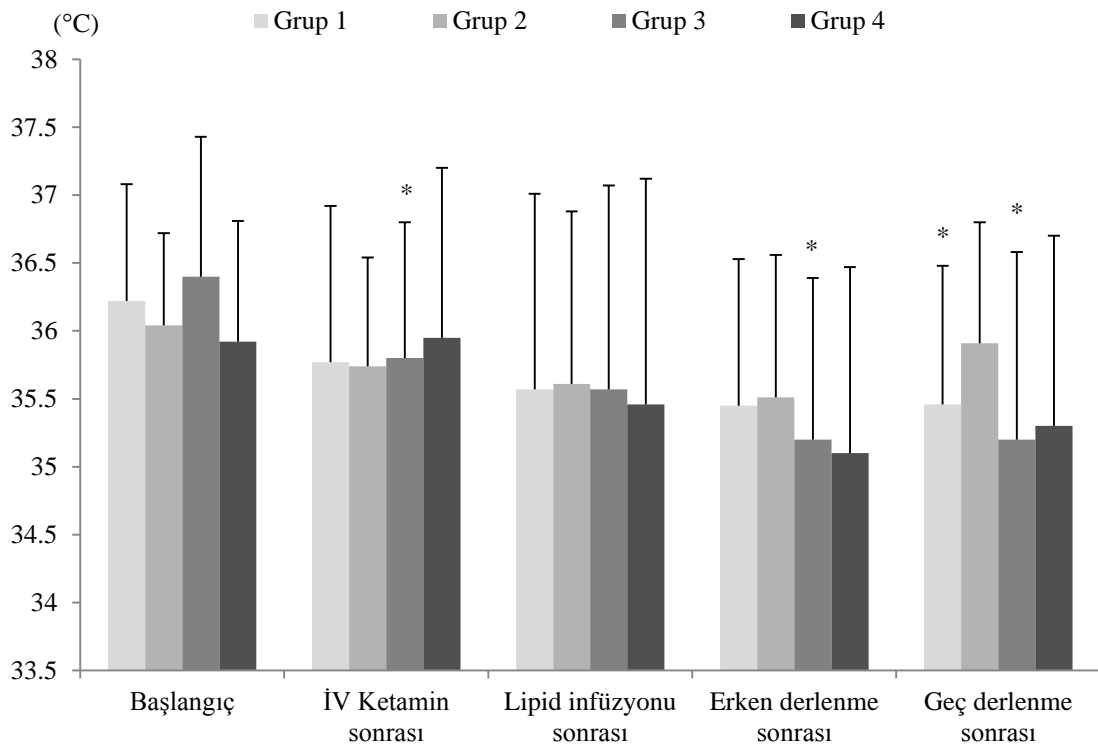
Vücut ısısı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Grup-İçi değerlendirmelerde; vücut ısısı Grup 1’de geç derlenme sonrasında ($p=0,044$), Grup 3’te ise İV ketamin ($p=0,031$), erken derlenme ($p=0,014$) ve geç derlenme sonrasında ($p=0,046$) başlangıç değerine göre daha düşük bulundu (Tablo 5) (Şekil 9).

Tablo 5. Vücut ısısı ($^{\circ}\text{C}$) (Ort \pm SS)

Vücut ısısı ($^{\circ}\text{C}$)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Başlangıç	36,22 \pm 0,86	36,04 \pm 0,68	36,40 \pm 1,03	35,92 \pm 0,89
İV ketamin sonrası	35,77 \pm 1,15	35,74 \pm 0,80	35,80 \pm 1,00*	35,95 \pm 1,25
Lipid/SF^Φ infüzyonu sonrası	35,57 \pm 1,44	35,61 \pm 1,27	35,57 \pm 1,50	35,46 \pm 1,66
Erken derlenme sonrası	35,45 \pm 1,08	35,51 \pm 1,05	35,20 \pm 1,19†	35,10 \pm 1,37
Geç derlenme sonrası	35,46 \pm 1,02‡	35,91 \pm 0,89	35,20 \pm 1,38§	35,30 \pm 1,40

Φ: Kontrol amaçlı Grup 1’de SF infüzyonu

* $p=0,031$, † $p=0,014$, ‡ $p=0,044$, § $p=0,046$: Grup-İçi başlangıç değerlerine göre



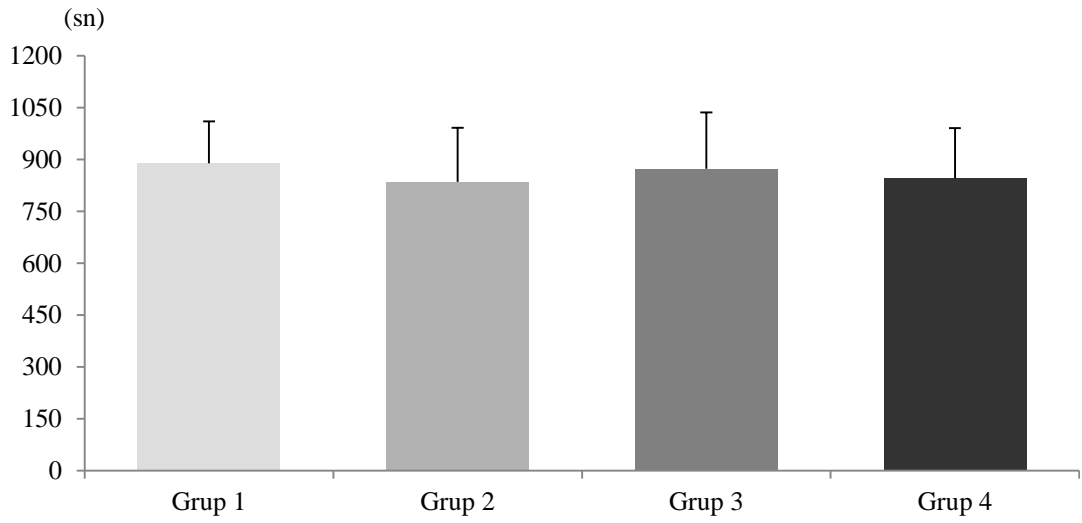
* $p<0,05$: Grup-İçi başlangıç değerine göre

Şekil 9. Vücut ısısı ($^{\circ}\text{C}$) (Ort \pm SS)

Erken derlenme süresi çalışma gruplarında (Grup 2-4) kontrol grubuna göre istatistiksel bakımdan önemli bir farklılık göstermedi (Tablo 6) (Şekil 10).

Tablo 6. Erken derlenme süresi (sn) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Erken derlenme süresi (sn)	888,90±121,81	835,40±156,04	873,60±163,04	845,40±145,94

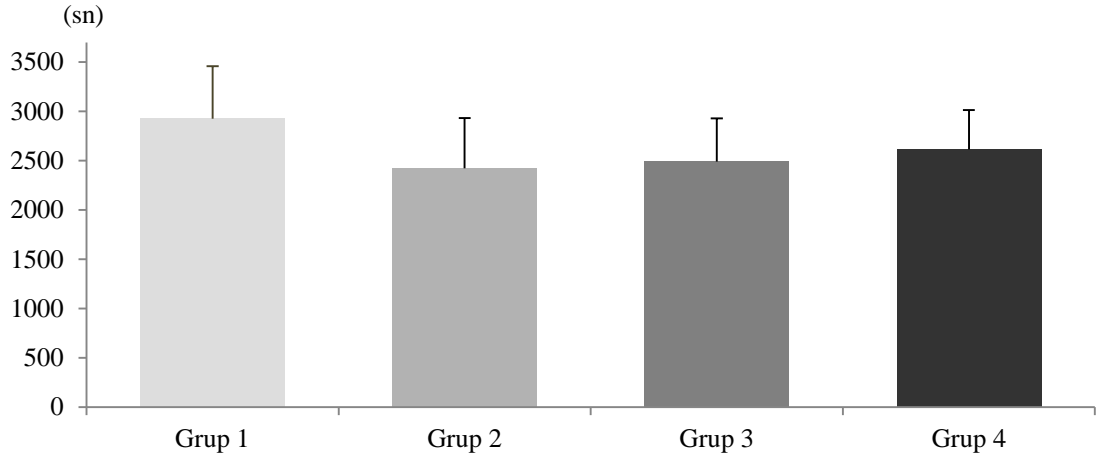


Şekil 10. Erken derlenme süresi (sn) (Ort±SS)

Geç derlenme süresi de çalışma gruplarında (Grup 2-4) kontrol grubuna göre daha düşük olma eğilimi gösterdi; ancak, bu da istatistiksel bakımdan önemli bulunmadı (Tablo 7) (Şekil 11).

Tablo 7. Geç derlenme süresi (sn) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Geç derlenme süresi (sn)	2925,20±534,50	2421,70±512,14	2490,20±440,43	2615,40±397,15



Şekil 11. Geç derlenme süresi (sn) (Ort±SS)

TARTIŞMA

Cerrahi tekniklerdeki minimal invaziv yöntemler ve endoskopik yaklaşımlar, işlemlerin daha kısa sürede yapılmasına olanak tanımaktadır. Gününbirlik cerrahi işlemler; ekonomik kazancın yanısıra erken mobilizasyon, hasta konforunda artış ve nazokomial enfeksiyon riskinde azalma gibi avantajlara da sahiptir (42). Bu yüzden, hastanın mümkün olan en kısa zamanda günlük yaşamına dönmesi hedeflenmektedir.

Ketamin, ameliyethane dışında ve gününbirlik anestezide tek başına ya da başka ilaçlarla kombine olarak sıkça kullanılan bir ajandır. Bu tip uygulamalarda postoperatif yan etkiler, taburculuk süresi ve tekrar hastaneye başvurma sıklığı üzerinde en etkili faktör oldukları için, seçilecek ajanların minimal yan etkiye sahip olması başlıca tercih nedenidir. Badrinath ve ark.'nın (43) propofol ile farklı dozlarda ketamin uyguladıkları çalışmada ketaminin doza bağlı olarak bulantı, kusma ve halüsinasyon sıklığında artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ketaminin bu yan etkileri uzamış taburculuk süresi ile sonuçlanmıştır. Akın ve ark.'nın (44) ketamin ve fentanille yaptığı çalışmasında da ketamin uygulanan grupta baş dönmesi, bulantı, halüsinasyon gibi yan etkiler fentanilden daha yüksek oranda olup, taburculuk süresi daha uzun bulunmuştur. İntravenöz tek doz ketamin anestezisinden sonra derlenme yavaş olup; kişi, yer ve zaman oryantasyonu için 15-30 dk gerekmektedir (3). Ketamin anestezisinden derlenmeyi hızlandıracak ve iyileştirecek bir ajanın yarar sağlayacağı ve bu alanda bir gereksinim olduğu kabul edilebilir.

Ketamin sıçanlarla yapılan deneysel çalışmalarda genellikle ksilazin ile birlikte intraperitoneal kullanılmakta olup, intravenöz kullanıldığı deneysel çalışmalar çok azdır (4,45). Çalışmamızda etkinin hızlı başlaması, biyoyararlanımın maksimum olması ve infüze edilen lipitle etkileşimin daha iyi olması için ketamini İV yolla kullanmayı planladık. Kanülasyon yeri olarak da daha az invaziv olmasından dolayı kuyruk lateral venini tercih ettik; böylece, invaziv yöntemde kaçınılmaz olan doğrulma ve yürümeye ilişkin engelin de önüne geçmiş olduk. Sıçanlarda intravenöz anestezi oluşturan ortalama doz 21 ± 7 mg/kg olarak bildirilmiştir (45); biz de çalışmamızda ketamini 25 mg/kg dozda İV kullandık.

Deneysel çalışmalarda farklı içeriklere sahip lipid emülsiyonları kullanılmıştır. Ur (46), sıçanlarda bupivakainin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için farklı lipid

solüsyonlarını karşılaştırdığı tez çalışmasında; 25 adet sıçanı rastgele üç gruba ayırarak, her gruba 5 mg/kg dozda bupivakain verdikten sonra Grup 1'e Intralipid® %20, Grup 2'ye ClinOleic® %20, Grup 3'e ise SMOFlipid® %20 solüsyondan 3 mg/kg dozda infüze etmiştir. Çalışmada nöbet süresi ve sağ kalım üzerine etkisi olan faktörler bakımından gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. Mazoit ve ark.'nın (47) eşit karışimli orta-uzun zincirli trigliserid solüsyonu ile pür uzun zincirli trigliserid solüsyonunu birkaç lokal anestezi ilacının bağlanma kapasitesi bakımından karşılaştırdığı çalışmada; pür uzun zincirli trigliserid solüsyonunda lokal anestezi ilacının daha iyi ayrıştığı gözlemlenmiş ve bu durum uzun zincirli trigliseridin daha lipofilik olması ile açıklanmıştır. Ruan ve ark.'nın (48) çalışmasında ise tam tersine, lokal anestezi ilacının uzun-orta zincirli trigliserid solüsyonunda pür uzun zincirli trigliserid solüsyonundan daha iyi ayrıştığı bulunmuştur. Biz çalışmamızda %30 soya yağı, %30 orta zincirli trigliserid, %25 zeytinyağı ve %15 balık yağı içeren SMOFlipid® %20 lipid emülsiyonunu kullandık. Hangi lipid solüsyonunun hangi durumda daha etkili olacağı, lipid emülsiyonunun içeriği dışında başka birçok faktöre de bağlı olduğundan, bu konudaki seçim hala tartışmalıdır.

Perez ve ark.'nın (49) sıçanlarda verapamil toksisitesinde %20 lipid emülsiyonunun sağkalıma etkisini araştırdıkları çalışmada; toksik dozda verapamilden 5 dk sonra 0 mL/kg, 6.2 mL/kg, 12.4 mL/kg, 18.6mL/kg, 24.8 mL/kg ya da 37.6 mL/kg dozda %20 lipid solüsyonu İV bolus verilmiş ve en iyi sağkalımın 18.6 mL/kg doz ile sağlandığı gözlenmiştir. Cave ve ark.'nın (50) sıçanlarda propranolol toksisitesinde lipid emülsiyonu ile ön-tedavinin rolünü araştırdıkları çalışmada 16 mL/kg %20 lipid solüsyonu 4 dk'da infüze edilmiştir. Yine sıçanlardaki bir pilot çalışmada sentetik bir organofosfat olan diazinonun akut zehirlenmesinde %10 ve %20 lipid emülsiyonları sırasıyla 16 ve 10 mL/kg dozda ve 15 dk'da infüze edilmiştir (51). Carreiro ve ark. (52) kokain zehirlenmelerinde mortaliteyi azaltmak için sıçanlarda 15 mL/kg dozda %20 lipid emülsiyonunu ön-tedavi amacıyla 7 dk'da infüze etmişlerdir. Altın'ın (53) kardiyak otonom nöropatili diyabetik sıçanlarda bupivakain ile indüklenen asistoli tedavisi için lipid infüzyonunun resüsitasyona etkisini araştırdığı tez çalışmasında 7.5, 11.25 ya da 15 mL/kg %20 lipid İV bolusun ardından 2 dk 1.5, 2.25 ya da 3 mL/kg/dk şekilde İV lipid infüzyonuna devam edilmiş ve 5. dk'da yine 7.5, 11.25 ya da 15 mL/kg %20

lipid İV bolus daha verilmiştir; yani toplam doz 18-36 mL/kg arasındadır. Daha önce sıçan modellerine dayalı deneysel çalışmalarda başarılı sonuçlar bildirilen lipid resüsitasyon dozu da 10-19 mL/kg arasındadır (52). Biz de sıçanlar üzerinde gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada 25 mg/kg ketamin İV bolustan 5 dk sonra 10, 15 ya da 20 mL/kg %20 lipid emülsiyonunu 5 dk içinde infüze ettik; seçtiğimiz lipid dozları ve infüzyon süresinin literatürde sıçanlar için önerilen doz ve infüzyon süreleri ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Sıçanlarda talamusa transkranyal uygulanan ultrason dalgalarının ketamin-ksilazin anestezisinin süresine etkisinin incelendiği bir çalışmada; istemli hareketlerin başlaması, göze sıkılan havaya karşı kirpik refleksi ve arka bacağın çimdiklenmesine çekme tepkisi anestezinin sonlanması olarak kabul edilmiştir (54). Sıçanların izofluran anestezisinden derlenmesinde metilfenidatın etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sıçanın dört patisi üzerinde doğrulması derlenme ölçütü olarak tanımlanmıştır (55). Wang ve ark.'nın (56) izofluran anestezisinden derlenmede kafeinin etkisini araştırdığı çalışmada derlenme zamanı, yine sıçanların dört patisi üzerinde durabildiği an olarak kabul edilmiştir. Gong ve ark. (41) ise sıçanın ilk kez değil de ikinci kez dört patisi üzerinde durabildiği anı “erken derlenme” olarak, rotarod testini geçebildiği anı da “geç derlenme” olarak kabul etmiştir. Rotarod testi, aslında daha çok nörodejeneratif hastalık modellerinde motor kabiliyeti ölçmek için kullanılan bir yöntem olup (57,58); performans, direnme gücü, denge ve koordineli hareketler değerlendirilir (59). Testin esası, sabit hızda dönen bir çubuk üzerinde deney hayvanının düşmeden kalış süresinin ölçülmesine dayanır. Testin başarılabilmesi için belli bir psikomotor koordinasyon becerisi gerekmesi, “geç derlenme” göstergesi olarak da kullanılmasını sağlamıştır. Bizim çalışmamızda da sıçanların dört patisi üzerinde ikinci kez doğrulabilmesi erken derlenme ölçütü olarak, rotarod testini geçebilmesi de geç derlenme ölçütü olarak kullanıldı.

Çalışmamızda kalp hızı bakımından lipid emülsiyonu verilen gruplar ile kontrol grubu arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır; grup-içi değerlendirmede ise tüm gruplarda kalp hızının ketamin sonrası düşüş göstermesi, başlangıçta kalp hızının strese bağlı olarak yüksek olması ve ketamin anestezisinin bu stresi ortadan kaldırması ile açıklanabilir; ketaminden sonra farklı dozlarda lipid verilmesi ile kalp hızında önemli bir değişiklik oluşmaması da dikkat çekicidir. Fettiplace ve ark.'nın

(60) yaptığı izole kalp çalışmasında, lipid emülsiyonunun doku kan akımını arttırarak kardiyotoksik etkileri baskılamasının yanında pozitif inotropik ve lusitropik (diyastolde gevşemeyi artırıcı) etkilerine de değinilmiştir. Cook ve ark.'nın (61) izole kalpte propofolün negatif inotropik etki mekanizmalarını araştırdıkları deneysel çalışmada; %10 intralipid emülsiyonunun pozitif inotropik etkisi gözlemlenmiştir. Bu etkinin hücre-içi kalsiyum iyonunun artmasından ziyade, lipid emülsiyonunun myokarda enerji sağlamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Stehr ve ark.'nın (62) sıçanlarda yaptığı izole kalp çalışmasında, bupivakain toksisitesindeki kalbe uygulanan lipid emülsiyonunun pozitif etkisi olduğu vurgulanmıştır. Araştırmacılar sadece lipid emülsiyonu verdikleri kontrol grubundaki kalpte de pozitif inotropik etki beklmelerine karşın, anlamsız bir artış gözlemlemişlerdir. Anılan çalışma lokal anestezik toksisitesine bağlı kalp depresyonunda lipid emülsiyonu kullanımı ile ilgilidir; oysa, çalışmamızda toksik dozda lokal anestezik yerine klinik anestezi dozunda ketamin kullanılmış ve dolaşımsal değişken olarak da yalnızca kalp hızı izlenmiş olup, yöntem bakımından önemli farklılıklar vardır.

Çalışmamızda sıçanlara farklı dozlarda lipid emülsiyonu verilmesi ile solunum sayısı değişmemiştir. Lipid emülsiyonunun solunum sistemine etkileri konusunda çelişkili bilgiler vardır. Sıçanlarda 20, 40, 60 ve 80 mL/kg lipid uygulanarak gerçekleştirilen bir çalışmada deneklerin %50'si için ölümcül olabilecek doz (LD₅₀) 67,72 mL/kg olarak hesaplanmış ve akciğerlerde mikroskopik değişikliklerin yalnızca 60 ve 80 mL/kg gibi yüksek dozlarda görüldüğü bildirilmiştir (63). Çalışmamızda kullanılan lipid emülsiyonu dozları 10, 15 ya da 20 mL/kg olup, akciğerlerde mikroskopik değişiklik yaptığı bildirilen dozların çok altındadır. Kan ile perfüze edilen izole sıçan akciğerinin kullanıldığı bir çalışmada, intralipid uygulaması ile hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon yanıtının azaldığı ileri sürülmüştür (64). Sıçanlarda 3 haftalık uzun süreli lipid emülsiyonu uygulamasının ise pulmoner intravasküler lipid göllenmesine neden olduğu (65) ve mononükleer fagosit sistemi üzerine uyarıcı bir etki ile makrofajları arttırdığı gösterilmiştir (66). Akut akciğer hasarı ve ARDS modelleri ile yapılan çalışmalarda ise farklı içerikteki lipid emülsiyonları karşılaştırılmış ve soya yağının hasarı ve mortaliteyi belirgin olarak arttırdığı (67), omega-3 yağ asiti (68), balık yağı (69,70) ve zeytinyağı (67) içeren lipid emülsiyonlarının ise güvenli bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda

kullanılan lipid emülsiyonunun (SMOFlipid® %20) içeriğinde %30 soya yağı, %30 orta zincirli trigliserid, %25 zeytinyağı ve %15 balık yağı vardır; zeytinyağı ve balık yağı oranlarının toplamı soya yağından fazla olup, akciğerler bakımından güvenli kabul edilebilir.

Çalışmamızda farklı dozlarda lipid emülsiyonu verilen sıçanların vücut ısısı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Lipid emülsiyonunun termogeneze etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 18 hastaya parenteral beslenme kapsamında 5 gün boyunca her gün 10 s uzun (%25) ve orta zincirli (%75) trigliserid solüsyonları verilmiş ve orta zincirli trigliserid solüsyonunun vücut ısısını yükseltmeksizin termogenezi artırdığı saptanmıştır (70). Çalışmamızda kullandığımız lipid solüsyonu içeriğindeki orta zincirli trigliserid oranının (%30) daha düşük olduğu ve 5 dk gibi çok daha kısa bir sürede uygulandığı dikkate alındığında, vücut ısısı ile ilgili bulgumuz olağan görünmektedir.

Çalışma konumuzu oluşturan hipotezin birinci dayanağı, ketaminin tiyopentale göre 5 kat daha fazla lipofilik olmasıdır. Lipid emülsiyonları; lokal anestezi sistemik toksisitesi dışında, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, nöroleptikler, antidepresanlar ve antikonvülzanlar gibi değişik ilaç gruplarının toksik etkilerini geri döndürmekte de etkili bulunmuştur. Bu ilaç gruplarının ortak özelliği oktanol:su dağılım katsayısı ($\log P$) 2'den büyük olan yüksek lipofilik özellik taşımalarıdır (72). Çalışmamızda kullandığımız ketaminin $\log P$ değeri de 3,01 olup, 2'den büyüktür (73). Ancak, lipid emülsiyonunun ketamin anestezisinden derlenmeyi hızlandırıcı bir etki göstermediğine ilişkin bulgumuz düşünüldüğünde, yalnızca $\log P$ değerinin belirleyici olmadığı, bazı başka mekanizmaların da rolü olması gerektiği söylenebilir. Nitekim, bir ilacın lipide bağlanarak farmakokinetik atılımını etkileyen en önemli etmenler; $\log P$ yanısıra pKa değeri (pH 7.4'teki iyonizasyon yüzdesi), proteine bağlanma yüzdesi ve minimum $\log_{10}K_{oil}$ (yağ/su dağılım katsayısı) olarak tanımlanmıştır. Ketaminin proteine bağlanma oranı (%10-30) da düşüktür (5). Proteine bağlanma oranı düşük ilaçlarda lipid emülsiyonunun pek etkili olmadığı; ilaçların lipid emülsiyonu ile detoksifikasyonunda fizyolojik pH'daki elektriksel yüklerinin daha baskın rol oynadığı ve bu durumda yağda erirliğin ihmal edilebileceği bildirilmiştir (35). Ketaminin fizyolojik pH'daki etkili elektriksel yük

değeri düşük (+0,10) bulunmuş, elektrostatik etkileşime katkısı ve bağlanma yeteneği de zayıf olarak tanımlanmıştır (72).

Çalışma konumuzu oluşturan hipotezin ikinci dayanağı ise ketaminin inhibe ettiği NMDA reseptörlerinin bazı lipid emülsiyonları tarafından aktive edildiğinin gösterilmiş olmasıdır (7). Anılan çalışmada kortikal nöronlardan hazırlanan kültürdeki hücre membranı üzerine 9 farklı lipid emülsiyonunun (Intralipid® %20, Structolipid® %20, Abbolipid® %20, Lipofundin N® %20, Lipofundin® MCT %20, ClinOleic® %20, Omegaven® %10, Salvilipid %20, Lipovenos® MCT %20) etkileri araştırılmış ve bunlardan yalnızca 3 tanesinin (Intralipid®, Structolipid® ve Abbolipid®) kortikal nöronlardaki NMDA reseptör kanallarını aktive ettiği bulunmuştur. Diğer 6 lipid emülsiyonu etkisiz kalırken, neden bu 3 lipid emülsiyonunun etkili olduğu sorusuna doyurucu bir açıklama getirilememiş; ancak, her 3 lipid solüsyonunun da membranda benzer bir akımı indüklediğine dikkat çekilmiştir. İn vitro gerçekleştirilen bu çalışma modelinde kan-beyin bariyerinin düşünülmemiş ve deneyde kullanılan solüsyona Mg⁺² iyonunun eklenmemiş olması, fizyolojik koşullara uygun değildir ve lipid emülsiyonunun in vivo etkileri farklı da olabilir (7). Çalışmamızda kullandığımız lipid emülsiyonunun (*SMOFlipid* %20) NMDA reseptörleriyle etkileşimi konusunda herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır; ancak, etkisiz bulunması hem in vivo koşullar hem de farklı bir içeriğe sahip olması ile ilişkilendirilebilir.

Lipid emülsiyonunun kılavuzlara giren ve en iyi bilinen endikasyonu lokal anestezi sistemik toksisitesidir. Sistemik toksisitede verilen lipid emülsiyonunun beyin dokusundaki lokal anestezi konsantrasyonunu önemli düzeyde azalttığı gösterilmiştir (74). Lokal anestezi sistemik toksisitesine bağlı nörolojik belirti ve semptomların lipid emülsiyonu ile ortadan kaldırılabileceğini belirten yayınlar varsa da (37,75); gönüllüler üzerinde yapılan bir başka çalışmada lidokain sistemik toksisitesine bağlı nörolojik semptomların lipid emülsiyonu (Intralipid® %20) ile giderilemediği bildirilmiştir (76). Çalışmamızda da benzer şekilde ketaminin beyin üzerindeki etkisinin lipid emülsiyonu ile azaltılmadığı görülmüştür. Lipid emülsiyonunun beyin ile ilgili semptomları ortadan kaldırmakta ya da azaltmakta etkisiz kalması ilginç ve açıklanmaya muhtaç bir ortak bulgu olarak dikkat çekicidir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı; plazma ve beyin dokusundaki ketamin konsantrasyonlarının ölçülemediği olmasıdır. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamış olması da tartışma olanağını oldukça sınırlamıştır. Farklı içerikte lipid emülsiyonları ile ketaminin plazmada ve beyin dokusundaki konsantrasyonları da ölçülerek yapılacak yeni çalışmalar, daha sağlıklı bir değerlendirme olanağı sunabilir.

SONUÇ

Sıçanlarda ketamin anestezisinden derlenmeyi hızlandırmak ve iyileştirmek için lipid infüzyonunun yararlı olup olmayacağını ortaya koymak amacıyla, intravenöz ketaminden 5 dk sonra 10, 15, 20 mL/kg %20 lipid emülsiyonu ya da SF infüze ederek erken ve geç derlenme sürelerini ölçtüğümüz bu çalışmada;

1. Vücut ağırlığı bakımından gruplar benzer bulunmuştur.
2. Kalp atım hızı bakımından gruplar arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Grup-içi değerlendirmelerde: Grup 1'de İV ketamin sonrası [251,60±38,98 atım/dk (p=0,02)], SF infüzyonu sonrası [235,80±44,53 atım/dk (p=0,01)], erken derlenme [238,80±35,18 atım/dk (p=0,02)] ve geç derlenme sonrasındaki [263,70±72,07 atım/dk (p=0,028)] kalp atım hızları başlangıca (344,30±52,06 atım/dk) göre; Grup 2'de lipid infüzyonu sonrası [282,60±77,70 atım/dk (p=0,01)], erken derlenme [234,80±37,48 atım/dk (p=0,002)] ve geç derlenme sonrasındaki [211,80±45,94 atım/dk (p=0,0001)] kalp atım hızları başlangıca (322,90±81,29 atım/dk) göre; Grup 3'de sadece geç derlenme sonrasındaki kalp atım hızı [216,00±45,80 atım/dk (p=0,048)] başlangıca (292,70±85,91 atım/dk) göre; ve Grup 4'te ise İV ketamin sonrası [236,80±21,40 atım/dk (p=0,006)], lipid infüzyonu sonrası [244,80±39,05 atım/dk (p=0,024)], erken derlenme [242,00±22,17 atım/dk (p=0,016)] ve geç derlenme sonrasında [231,60±41,55 atım/dk (p=0,022)] yine başlangıca (317,80±70,85 atım/dk) göre daha düşük bulunmuştur. Tüm gruplarda kalp hızının ketamin sonrası düşüş göstermesi, başlangıçta kalp hızının strese bağlı olarak yüksek olması ve ketamin anestezisinin bu stresi ortadan kaldırması ile açıklanabilir; gruplar arasında farklılık olmaması ise lipid emülsiyonunun kullanılan üç farklı dozda da kalp hızını önemli ölçüde değiştirmedini göstermektedir.
3. Gruplar solunum sayısı bakımından benzer bulunmuştur. Grup-içi karşılaştırmalarda: Grup 1'de geç derlenme sonrası solunum sayısı (123,80±25,90 soluk/dk) İV ketamin [157,20±24,30 soluk/dk (p=0,007)] ve erken derlenme sonrası solunum sayısına [141,00±23,08 soluk/dk (p=0,04)] göre; Grup 2'de geç derlenme sonrası solunum sayısı (121,60±24,87 soluk/dk) lipid infüzyonu sonrasına [152,00±22,71 soluk/dk (p=0,008)] göre; ve Grup 4'te ise erken derlenme sonrası (122,00±24,37 soluk/dk) hem İV ketamin

[146,00±24,58 soluk/dk (p=0,015)] hem de lipid infüzyonu sonrasında [137,40±18,18 soluk/dk (p=0,018)] göre daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubu ile çalışma grupları arasında önemli bir farklılık olmaması, lipid emülsiyonunun kullanılan üç farklı dozda da solunum hızını pek etkilemediğini göstermektedir.

4. Vücut ısısı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grup içi değerlendirmelerde; Grup 1’de geç derlenme sonrasında vücut ısısı [35,46±1,02 °C (p=0,044)] başlangıca (36,22±0,86 °C) göre; Grup 3’te ise İV ketamin [35,80±1,00 °C (p=0,031)], erken derlenme [35,20±1,19 °C (p=0,014)] ve geç derlenme sonrasında [35,20±1,38 °C (p=0,046)] başlangıç değerine (36,40±1,03 °C) göre daha düşük bulunmuştur. Gruplar arasında önemli bir farklılık olmaması, lipid emülsiyonunun vücut ısısını etkilemediğini düşündürmektedir.
5. Erken derlenme süresi bakımından gruplar (Grup 1-4’te sırasıyla 888,90±121,81 sn, 835,40±156,04 sn, 873,60±163,04 sn ve 845,40±145,94 sn) arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır.
6. Geç derlenme süresi lipid emülsiyonu verilen gruplarda (Grup 2-4’te sırasıyla 2421,70±512,14 sn, 2490,20±440,43 sn ve 2615,40±397,15 sn) kontrol grubuna (2925,20±534,50 sn) göre düşük görünmekle birlikte; bu fark istatistiksel bakımdan önemli bulunmamıştır.

Sonuç olarak; sıçanlarda ketamin anestezisinden sonra lipid infüzyonunun hem erken hem de geç derlenme üzerine hızlandırıcı bir etki yapmadığı belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18:51.
3. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD, Ruiz RM. Intravenous Anesthetics (26th chapter) In: Miller RD, eds. *Miller's Anesthesia*. 7th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone (e-book version), 2009.
4. Kazemi A, Harvey M, Cave G, Lahner D. The effect of lipid emulsion on depth anaesthesia following thiopental administration to rabbits. *Anaesthesia* 2011;66(5):373-8.
5. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther* 2013;19(6):370-80.
6. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji*. Cuhruk H, Çev.Ed, 5. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2015;182-84.
7. Weigt HU, Georgieff M, Beyer C, Föhr KJ. Activation of neuronal N-methyl-D-aspartate receptor channels by lipid emulsions. *Anesth Analg* 2002;94(2):331-7.
8. Esener Z. *Klinik Anestezi*. Samsun: Logos Yayıncılık 2004;115-8
9. Kayhan Z. *Klinik Anestezi. İntravenöz Anestezikler*. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004:115.
10. Grant IS, Nimmo WS, McNicol LR, Clements JA. Ketamine disposition in children and adults. *Br J Anaesth* 1983;55(11):1107-11.

- 11.** Findlow D, Aldridge LM, Doyle E. Comparison of caudal block using bupivacaine and ketamine ilioinguinal nerve block for orchiopexy in children. *Anesthesia* 1997;52(11):1110-3.
- 12.** Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2003;24:37-43.
- 13.** Keçik Y, Alkış N, Yörükoğlu D, Alanoğlu Z, ed. *Temel Anestezi*. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi. 2012:110-113.
- 14.** Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: Can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 2000;91(6):1483-8.
- 15.** Semple D, Findlow D, Aldridge LM, et al. The optimal dose of ketamine for caudal epidural blockade in children. *Anaesthesia* 1996;51(12):1170-2.
- 16.** Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids. A quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99(2):482-95.
- 17.** Geisslinger G, Hering W, Thomann P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *Br J Anaesth* 1993;70(6):666-71.
- 18.** Kayama Y, Iwama K. The EEG, evoked potentials, and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology* 1972;36(4):316-28.
- 19.** Shapiro H, Wyte S, Harria A. Ketamine anaesthesia in patients with intracranial pathology. *Br J Anaesth* 1972;44:1200-4.

- 20.** Garfield JM, Garfield FB, Stone JG, et al. A comparison of psychologic responses to ketamine and thiopental–nitrous oxide–halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1972;36:329-38.
- 21.** Brecelj J, Trop TK, Orel R. Ketamine with and without midazolam for gastrointestinal endoscopies in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:748-52
- 22.** Cabanas A, Souhrada JF, Aldrete JA. Effects of ketamine and halothane on normal and asthmatic smooth muscle of the airway in guinea pigs. *Can Anaesth Soc J* 1980;27:47-51
- 23.** Cook DJ, Housmans PR, Rorie DK. Effect of ketamine HCl on norepinephrine disposition in isolated ferret ventricular myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:101-7
- 24.** Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Yahagi N, Kawada T, Mori H, Sunagawa K. Modulatory effects of ketamine on catecholamine efflux from in vivo cardiac sympathetic nerve endings in cats. *Neurosci Lett* 2002;324(3):232-6.
- 25.** Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 2001;347-48
- 26.** Sprung J, Schuetz SM, Stewart RW, Moravec CS. Effect of ketamine on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles in vitro. *Anesthesiology* 1998;88(5):1202-10.
- 27.** Kaplan JA, Reich DL, Savino SS, eds. *Kaplan's Cardiac Anesthesia*. Philadelphia: Saunders, 2006:18.
- 28.** Jolly T, McLean HS. Use of ketamine during procedural sedation: indications, controversies, and side effects. *J Infus Nurs* 2012;35(6):337-82.

- 29.** Grdl F, Ademoğlu E, ed. Biyokimya. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2006:77-104.
- 30.** Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968;64(1):134-42.
- 31.** Calder PC. Lipids for intravenous nutrition in hospitalised adult patients: a multiple choice of options. *Proc Nutr Soc* 2013;72(3):263-76.
- 32.** Skouroliahou M, Konstantinou D, Agakidis C, Delikou N, Koutri K, Antoniadı M, Karagiozoglou-Lampoudi T. Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/ ω -3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions. *Nutr Clin Pract* 2012;27(6):817-24
- 33.** Trkmen A. Parenteral rnler. Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul. *Klinik Gelişim*. 2011;24:10-4
- 34.** Levine M, Skolnik AB, Ruha AM, Bosak A, Menke N, Pizon AF. Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy. *J Med Toxicol* 2014;10(1):10-4
- 35.** Damitz R, Chauhan A. Parenteral emulsions and liposomes to treat drug overdose. *Adv Drug Deliv Rev* (serial online) 2015 Jun <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X15001167>. 16 Haziran 2015 tarihinde ulaşılmıştır.
- 36.** Dickerson DM, Apfelbaum JL. Local anesthetic systemic toxicity. *Aesthet Surg J* 2014;34(7):1111-9.
- 37.** Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012;117(1):180-7.

- 38.** Huang JM, Xian H, Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89(14):6452-6.
- 39.** Brull SJ. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesth Analg*. 2008;106(5):1337-9.
- 40.** Levine M, Skolnik AB, Ruha AM, Bosak A, Menke N, Pizon AF. Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy. *J Med Toxicol* 2014;10(1):10-4.
- 41.** Gong DH, Weiskopf RB, Neumann MA, Laster MJ, Eger EI 2nd. In rats breathing from a nonrebreathing system, substitution of desflurane for isoflurane toward the end of anesthesia, incompletely restores the time of recovery toward that of desflurane. *Anesth Analg* 1998;86(1):198-201
- 42.** White P, Kehlet H, Neal J, Schricker T, Carr D. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg* 2007;104:1380-96.
- 43.** Badrinath S, Avramov MN, Shadrack M, Witt TR, Ivankovich AD. The use of ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 2000;90:858-62.
- 44.** Akin A, Guler G, Esmoğlu A, Bedirli N, Boyacı A. A comparison of fentanyl-propofol with a ketamine-propofol combination for sedation during endometrial biopsy. *J Clin Anesth* 2005;17:187-90.
- 45.** Jose J, Gamage SA, Harvey MG, Voss LJ, Sleight JW, Denny WA. Structure–activity relationships for ketamine esters as short-acting anaesthetics. *Bioorg Med Chem* 2013;21(17):5098-106.

- 46.** Ur İ. Sıçanlarda bupivakainin toksik etkilerinin farklı lipid solüsyonları ile engellenebilirliğinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2013.
- 47.** Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009;110(2):380-6.
- 48.** Ruan W, French D, Wong A, Drasner K, Wu AH. A mixed (long- and medium-chain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetic from human serum in vitro more effectively than a long-chain emulsion. *Anesthesiology* 2012;116(2):334-9.
- 49.** Perez E, Bania TC, Medlej K, Chu J. Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model. *Acad Emerg Med* 2008;15(12):1284-9.
- 50.** Cave G, Harvey MG, Castle CD. The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: a preliminary study. *J Med Toxicol* 2006 Mar;2(1):4-7
- 51.** Moshiri M, Vahabzadeh M, Etemad L, Hosseinzadeh H. Failure of, intravenous lipid emulsion to reduce diazinon-induced acute toxicity: a pilot study in rats. *Iran J Pharm Res* 2013;12(4):897-902.
- 52.** Carreiro S, Blum J, Hack JB. Pretreatment with intravenous lipid emulsion reduces mortality from cocaine toxicity in a rat model. *Ann Emerg Med* 2014;64(1):32-7.
- 53.** Altın H. Kardiyak otonom nöropatili diyabetik sıçanlarda bupivakain ile indüklenen asistoli tedavisi için lipid infüzyonunun resüsitasyona etkisi (Uzmanlık Tezi). Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2014.
- 54.** Yoo SS, Kim H, Min BK, Franck E, Park S. Transcranial focused ultrasound to the thalamus alters anesthesia time in rats. *Neuroreport* 2011;22(15):783-7.

- 55.** Solt K, Cotten JF, Cimenser A, Wong KF, Chemali JJ, Brown EN. Methyphenidate actively induces emergence from general anesthesia. *Anesthesiology* 2011;115(4):791-803.
- 56.** Wang Q, Fong R, Mason P, Fox AP, Xie Z. Caffeine accelerates recovery from general anesthesia. *J Neurophysiol* 2014;111(6):1331-40.
- 57.** Shiotsuki H, Yoshimi K, Shimo Y, Funayama M, Takamatsu Y, Ikeda K, Takahashi R, et al. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *J Neurosci Methods* 2010;189(2):180-5.
- 58.** Stroobants S, Gantois I, Pooters T, D'Hooge R. Increased gait variability in mice with small cerebellar cortex lesions and normal rotarod performance. *Behav Brain Res.* 2013;241:32-7.
- 59.** Kaur T, Pathak CM, Pandhi P, Khanduja KL. Effects of green tea extract on learning, memory, behavior and acetylcholinesterase activity in young and old male rats. *Brain Cogn* 2008;67(1):25-30.
- 60.** Fettiplace MR, Ripper R, Lis K, Lin B, Lang J, Zider B, Wang J, et al. Rapid cardioprotective effects of lipid emulsion infusion. *Crit Care Med* 2013;41(8):156-62.
- 61.** Cook DJ, Housmans PR. Mechanism of the negative inotropic effect of propofol in isolated ferret ventricular myocardium. *Anesthesiology.* 1994;80(4):859-71.
- 62.** Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, et al. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 2007;104:186-92.
- 63.** Hiller DB, Di Gregorio G, Kelly K, Ripper R, Edelman L, Boumendjel R, Drasner K, et al. Safety of high volume lipid emulsion infusion: a first approximation of LD50 in rats. *A Reg Anesth Pain Med* 2010;35(2):140-4.

- 64.** Baudouin SV, Messent M, Evans TW. Effect of intralipid on hypoxic and angiotensin-II induced pulmonary vasoconstriction in the isolated rat lung. *Crit Care Med* 1994;22(12):1964-8.
- 65.** Aksnes J, Eide TJ, Nordstrand K. Lipid entrapment and cellular changes in the rat myocard, lung and liver after long-term parenteral nutrition with lipid emulsion. A light microscopic and ultrastructural study. *APMIS* 1996;104(7-8):515-22.
- 66.** Aksnes J, Eide TJ, Nordstrand K. Pulmonary intravascular macrophages appear in rats after long-term administration of lipid emulsion and aminoacid solution. An ultrastructural morphometric study. *APMIS* 1998;106(7):687-92.
- 67.** Bi MH, Ott J, Fischer T, Hecker M, Dietrich H, Schaefer MB, et al. Induction of lymphocyte apoptosis in a murine model of acute lung injury-modulation by lipid emulsions. *Shock* 2010;33(2):179-88.
- 68.** Sabater J, Masclans JR, Sacanell J, Chacon P, Sabin P, Planas M. Effects on hemodynamics and gas exchange of omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion in acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective, randomized, double-blind, parallel group study. *Lipids Health Dis* 2008;7:39.
- 69.** Hecker M, Linder T, Ott J, Walmrath HD, Lohmeyer J, Vadász I, Marsh LM, et al. Immunomodulation by lipid emulsions in pulmonary inflammation: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2015;19:226.
- 70.** Hecker M, Ott J, Sondermann C, Schaefer M, Obert M, Hecker A, et al. Immunomodulation by fish-oil containing lipid emulsions in murine acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2014;18(2):R85.
- 71.** Mascioli EA, Randall S, Porter KA, Kater G, Lopes S, Babayan VK, et al. Thermogenesis from intravenous medium-chain triglycerides. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991;15(1):27-31.

72. Kostic MA, Gorelick M. Review of the use of lipid emulsion in nonlocal anesthetic poisoning. *Pediatr Emerg Care* 2014;30(6):427-33.

73. Lokajova J, Holopainen JM, Wiedmer SK. Comparison of lipid sinks in sequestering common intoxicating drugs. *J Sep Sci* 2012;35(22):3106-12.

74. Shi K, Xia Y, Wang Q, Wu Y, Dong X, Chen C, et al. The effect of lipid emulsion on pharmacokinetics and tissue distribution of bupivacaine in rats. *Anesth Analg* 2013;116(4):804-9.

75. Whiteside J. Reversal of local anaesthetic induced CNS toxicity with lipid emulsion. *Anaesthesia* 2008;63(2):203-4.

76. Heinonen JA, Litonius E, Salmi T, Haasio J, Tarkkila P, Backman T, Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion given to volunteers does not affect symptoms of lidocaine brain toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116(4):378-83.