



Zehirlenmelerde İntravenöz Lipit Emülsiyonu Tedavisi

Emre BAHÇIVAN^{1*}, Halis OĞUZ¹

¹Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Konya

Geliş Tarihi/Received
12.11.2018

Kabul Tarihi/Accepted
24.01.2019

Yayın Tarihi/Published
30.06.2019

Öz

İntravenöz lipit emülsiyon (ILE) tedavisi, dolaşımdaki zehirli maddelerin biyoyararlanım ve toksisitesini azaltmak için lipit emülsiyonlarının intravenöz infüzyon yoluyla kullanılmasını tanımlar. Lipit emülsiyonu yağ, emülsifier, tonisite değiştirici madde ve sudan oluşurken ve bileşiminde yaklaşık %80 su, %20 soya fasulyesi yağı, %2 gliserin ve %1 yumurta sarısı fosfolipidi bulunmaktadır. ILE'nin üretilme amacı öncelikli olarak yetişkinler, çocuklar ve yeni doğanlar için parenteral beslemedir. Bunun dışında ILE propofol ve amfoterisin B'de olduğu gibi ilaç taşıyıcısı olarak da kullanılmaktadır. ILE, lipofilik toksinleri absorbe etme yeteneklerine bağlı olarak veteriner hekimlikte ve insan hekimliğinde lokal anesteziklerin sistemik toksisitesinin tedavisinde de antidot olarak kullanılabilir. Lipofilik ilaçlarla zehirlenmelerin tedavisinde belirgin klinik düzelme, uygulamasının nispeten kolay olması, düşük maliyet, söz konusu lipit emülsiyonlarının etiket dışı kullanımının artmasına neden olmuş ve zehirlenmelerin tedavisinde kullanılabilmesinin yolunu açmıştır. Bu makalede ILE'nin etki mekanizmaları, endikasyonları, mevcut ticari formülasyonları, dozaj rejimi önerisi ile yan etkileri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İntravenöz lipit emülsiyonu, lipofilik ilaçlar, zehirlenme

Intravenous Lipid Emulsion Treatment in Poisoning

Abstract

Intravenous lipid emulsion (ILE) treatment describes the use of lipid emulsions by intravenous infusion to reduce the bioavailability and toxicity of circulating toxic substances. The lipid emulsion consists of oil, emulsifier, tonicity modifier and water; and its combination has approximately 80% water, 20% soybean oil, 2% glycerin and 1% egg yolk phospholipid. The primary purpose of ILE production is parenteral nutrition for adults, children and newborns. ILE is also used as drug carriers such as in propofol and amphotericin B. ILE can also be used as an antidote in the treatment of systemic toxicity of local anesthetics in veterinary medicine and human medicine, depending on their ability to absorb lipophilic toxins. Significant clinical improvement in the treatment of poisonings with lipophilic drugs is exist because of, relatively easy application, low cost has led to the increased non - labeling uses of mentioned lipid emulsions and their use in the treatment of poisonings. This article aimed to provide information about the mechanisms of action, indications, current commercial formulations, dosage regimen recommendations and side effects of ILE.

Key Words: Intravenous lipid emulsion, lipophilic drugs, toxication

GİRİŞ

Emülsiyon, genellikle emülgatör bir maddenin etkisi ile suya dağılan lipit veya yağ mikro partiküllerinin toplamıdır. Emülsiyonlar; kremler, deodorantlar, antiseptikler ve benzerleri ile bağlantılı olarak kozmetik ve ilaç endüstrisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır (1). İntravenöz lipit emülsiyonu erişkin ve pediatrik hastalarda parenteral beslenme (PB) formülasyonu olarak uzun süredir kullanılmaktadır. Ayrıca 1960'lı yıllardan beri PB protokolleri ile birlikte ilaç taşıyıcısı (Örn. Propofol) olarak da kullanılmaktadır. Lipit emülsiyonları toksinleri absorbe etme amacıyla üretilmemiştir. Beşerî hekimlikte 2006 yılından sonra intravenöz lipit emülsiyon, iatrojenik ve kasıtlı ilaç zehirlenmeleri için yeni bir tedavi alternatifi olarak ortaya çıkmıştır (1, 2). ILE tedavisi, dolaşımdaki zehirli maddelerin biyoyararlanım ve toksisitesini azaltmak için lipit emülsiyonunun intravenöz infüzyon yoluyla kullanılmasıdır. Sistemik toksisitenin tedavisi için ter

cih edilen bu yöntem, emülsiyonun başlangıç yüksek bolus dozunun sonrasında emülsiyonun sabit hızda intravenöz infüzyonu ile kanın hızla lipemik hale getirilmesini amaçlar. Weinberg ve ark (1998), lipit emülsiyonu infüzyonunun, ratlarda bupivakain ile indüklenen kalp durmasının doz yanıtını değiştirdiğini ve lokal anestetik (LA) toksikasyonunun tedavisinde ILE'nin yararlı etkilerini göstermişlerdir. Bu özgün araştırma, LA toksikasyonu vakalarında ILE yönetiminin etkilerini araştıran bir dizi deneysel çalışma ve vaka raporlarını da beraberinde getirmiştir (3). Lipofilik ilaçlarla zehirlenmelerin tedavisinde belirgin klinik düzelme, uygulamasının nispeten kolay olması ve düşük maliyet gibi avantajlar lipit emülsiyonlarının etiket dışı kullanımının artmasına neden olmuş ve zehirlenmelerin tedavisinde kullanılabilmesinin yolunu açmıştır. İntravenöz yağ emülsiyonları (IFE) olarak da adlandırılan ILE, LA ve diğer lipofilik ilaç tok-

sikolojisi vakalarında antidot olarak bildirilmiştir (3). 1998 – 2006 yılları arasında yapılan hayvan deneylerinden elde edilen veriler, ILE'nun çeşitli lokal anestezi ajanlarının neden olduğu kardiyak toksisite ve mortaliteyi azaltabileceğini göstermiştir (4, 5). Lipit emülsiyonlarıyla tedaviye cevap veren ilaç toksikasyonları, bupivakain, klomipramin, verapamil, bupropion, mepivakain, ropivakain, haloperidol, ketiapin, doksepin, karvedilol, karbamazepin, flekanid, hidroklorokin, amlodipin, propanolol ve moksidedindir (3). ILE kullanımı beşerî hekimlikte, genellikle ciddi toksikasyonlarda yaşamı tehdit eden ve geleneksel tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda insanın vital değerlerini iyileştirmekte kullanılmaktadır. ILE veteriner hekimlikte ise zehirlenme belirtileri gösteren hastalara erken müdahalede, özellikle geleneksel tedavilerin başarısız olduğu ya da maliyetin yüksek olduğu durumlarda ve yüksek morbiditeye bağlı toksisitelere müdahalede kullanılmaktadır. Hem insan hem de veteriner hekimliğinde ILE tedavisi nispeten güvenli olarak kabul edilir. ILE tedavisine cevap, toksikasyon ile ilişkili klinik bulguların hafif iyileşmesinden tam iyileşmeye kadar değişir ve bu değişim söz konusu toksinin lipit çözünürlüğü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3).

Anestezi toksisitesi hariç vakaların yaklaşık yarısında ILE uygulamasını takiben olumlu klinik yanıt bildirilmiştir; ancak bu durumda rutin uygulamaların prognoza etkisi ve iyileşmeyi artırıp arttırmayacağına dair çok az veri bulunmaktadır (6). Anestezi olmayan ilaç zehirlenmelerinde lipit uygulamalarının etkisini daha net anlamak için de sistematik verilere ihtiyaç vardır (2).

ETKİ MEKANİZMASI

ILE'nin iyileşme oranını ve çeşitli lipofilik ilaç toksikasyonlarında konvansiyonel resüsitasyon çabalarını arttırdığı bilinmesine rağmen kesin etki mekanizması halen belirgin değildir. Ancak günümüzde ILE'nin antidot olarak uygulanmasına ilişkin çeşitli farmakokinetik ve farmakodinamik mekanizmalar öne sürülmüştür (2). ILE'nin etki mekanizması ile ilgili öne sürülen teoriler; i) miyokardiyal performansı artırdığı, ii) toksik bileşiğin kan dolaşımını içerisinde bir lipit bölmesinde tutulduğunu varsayan "lipid sink" teorisi, iii) iyon kanalı modülasyon teorisi (3).

Miyokardiyal Performansın Geliştirilmesi

ILE tedavisinin miyokardiyal performansı geliştirici etkileri miyokardın enerji kaynağı olarak serbest yağ asitlerini kullanımının artışı, hücre içi kalsiyumda artış, α -adrenerjik reseptör aracılığında artmış vazopresör etki ve insülin kaynaklı vazodilatasyon ve azot oksidin azaltılması olarak ifade edilebilir (3). ILE'nin uygulanması ile serbest yağ asitlerinin mitokondriye taşınması sağlanarak artmış serbest yağ asidi kullanımı ve enerji üretiminin artması hipodinamik, postiskemik miyokarddaki kardiyak performansın artırılabilirliği bildirilmiştir (7-9).

Lipid Sink Teorisi

Lipofilik ilaç toksikasyonu vakalarında ILE'nin faydalı etkileri, lipit veya farmakolojik "sink" olarak bilinen; "dolaşımdaki lipofilik ilaçların tutulduğu bir lipit bölmesinin" oluşumu ile

açıklanmaktadır. 1998'de Weinberg ve arkadaşları tarafından önerilen ilk hipotez, lipozomların intravenöz infüzyonunun, dolaşımdaki lipofilik ilaçların organlara ulaşmasını engelleyen bir bölme oluşturması olarak ifade edilmiştir. Bu kavram "lipid sink" olarak bilinmektedir (10). ILE kullanımının zehirlenmelerinin tedavisinde pozitif olduğu rapor edilen ilaçlar Tablo 1.'de listelenmiştir.

Tablo 1. ILE kullanımının zehirlenmelerinin tedavisinde pozitif olduğu rapor edilen ilaçlar (2).

Na Kanal Antagonistleri	Ca Kanal Blokörleri	β Blokörler	Diğer İlaçlar
Trisiklik Antidepresanlar	Nebivolol	Diltiazem	Haloperidol
Lokal Anestezikler	Propanolol	Verapamil	
Amitriptilin	Carvedilol		
Doxepin			
Dothiepin			
Flecainide			
Propafenone			
Kokain			

Lipit resüsitasyonunun daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, intravenöz lipozomlar, ilacın yakalanması ve izole edilmesi için bir bölme değil, bir ilacı taşımak için lipit mekik veya bir yakalama/bırakma mekanizması olarak bildirilmiştir (11). Bu bağlamda, eksojen lipit metabolizmasının şilomikronlara benzer olduğu düşünülmektedir (10). Oral yolla oluşan zehirlenmelerdeki erken ILE uygulanması gastrointestinal absorpsiyonu artırma potansiyeli nedeniyle kontrendikedir, ancak bu istenmeyen durum yeterli bağırsak perfüzyonuna bağlıdır.

ILE uygulandıktan sonra bunun klinik sonucu ve kan konsantrasyonları üzerine etkisi farmakokinetik faza, zehirlenme biçimine ve ILE'nin uygulama zamanına bağlıdır. Aktif kömür gibi gastrointestinal absorpsiyonu azaltmak için gerekli önlemlerin lipit emülsiyonundan önce veya eşzamanlı olarak verilmesi (dolaşıma geçen zehir miktarının azaltılması) açısından önemlidir (2).

İyon Kanalı Modülasyon Teorisi

ILE ile artan serbest yağ asidi seviyesi hem sodyum hem de kalsiyum iyon kanalı fonksiyonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. İzole kobay kardiyak miyositlerinde araşidonik, linoleik ve linolenik asitlerinin artışı mevcut kalsiyumu artırarak kalsiyum kanallarını aktive ettiği bildirilmiştir. Bu etkiler, kalsiyum kanal blokörleriyle zehirlenmelerin tedavisinde özellikle önemli olabilmektedir. Lipit emülsiyonunun sodyum kanalı antagonistleriyle zehirlenmelerde antidot olarak kullanımı ile uzayan QRS aralığının kıaldığı rapor edilmiştir (2). Ancak yağ asitlerinin pozitif inotropik etki oluşturarak miyokardiyal hücrelerde kalsiyumu artırıp arttırmadığı hala tartışmalıdır; çünkü kalsiyum akışını inibe ettiği de iddia edilmektedir (10).

İlaç Zehirlenmelerinin Tedavisinde ILE Kullanımı

ILE parental besleme olan primer kullanım amacının yanı sıra, lokal anestezi toksisitesinde antidot olarak ve ilaç doz aşımalarının tedavisi de dahil olmak üzere çeşitli amaçlarla

kullanılabilmektedir (12). Lokal anesteziklerin sistemik toksitesi (LAST), LA kullanımının artışı, kazara damar içi uygulama veya dokudaki biriken miktarın gecikmiş emiliminin sonucu ortaya çıkmaktadır. Anesteziklerin lokal olarak emilmesi aritmilere, hipotansiyona ve sonuç olarak kardiyovasküler kollapsa neden olabilir (13).

ILE kullanımına ilişkin güncel tavsiyeler vaka raporları ve hayvan deneylerinden elde edilmiştir. ILE uygulanacak en uygun hasta halen tartışmalıdır. American Society of Anesthesiologists (ASA) 'ya göre, LAST'ın ilk bulgularında lipit emülsiyonu uygulaması önerilmez. Hastaya tedaviyi başlatmadan önce tam kardiyovasküler kollaps oluşana kadar beklememesini önermektedir. Lipit emülsiyon uygulaması girişimine ilişkin karar, semptomların şiddeti ve ilerlemesine dayanmaktadır (8, 13-16).

Veteriner Hekimlikte ILE Endikasyonları

ILE veteriner hekimlikte kullanılan lipofilik ilaçlarının yüksek dozda alınması durumunda veya yanlışlıkla uygulanmasına bağlı toksikasyonların tedavisinde etkili olabilmektedir. Kedi ve köpeklerde ilaçların oral yolla alımı sonucu oluşan zehirlenme en yaygın zehirlenme türü arasındadır. Bu vakalarda hospitalizasyon süresi ve acil dekontaminasyon ile birlikte semptomatik, destekleyici tedavi ve potansiyel ileri yaşam desteği önlemlerinin uygulanması gibi tedavi seçenekleri mevcuttur. ILE tedavisine olumlu sonuç veren ilaç grupları makrosiklik laktonlar, psikotropik ilaçlar, kas gevşeticiler ve kan basıncını düzenleyen ilaçlardır (17).

Makrosiklik Laktonlar

Makrosiklik laktonlar avermektinler ve milbemisiner olmak üzere 2 grup içerir. Genellikle iç ve dış parazit tedavisinde yaygın kullanılan lipofilik ilaçlardır. Makrosiklik laktonlar, kan-beyin bariyeri sağlam olduğunda geniş bir güvenlik marjına sahiptir. Kan-beyin bariyeri henüz tam gelişmemiş ve ABCB-1Δ geninde (MDR1 geni) mutasyonu olan köpeklerle birlikte genç hayvanlarda, Border Collie ırkında toksikasyona yatkınlık vardır. Toksik belirtiler esas olarak merkezi sinir sistemi belirtileri olup ataksi, letarji, koma, titreme, nöbetler, midriyazis ve körlüktür (10). 2009'da yayınlanan bir olgu sunumunda, moksidektin ile zehirlenen bir köpek yavrusu ILE uygulamasının tedavide başarılı olduğu bildirilmiştir (18). Moksidektin halen mevcut makrosiklik lakton preparatlarının en lipofilik olanıdır ve vücutta ivermektinden daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Kanada'da yapılan bu çalışmada, moksidektin ile zehirlenen köpeğe, %20 lipit emülsiyonunun 2 mL/kg intravenöz (IV) bolusunu takiben 4 saat boyunca 4 mL/kg/saatlik sabit infüzyon oranı ile uygulamışlardır. İkinci infüzyon 25.5 saat sonra 30 dakika boyunca 0.5 mL/kg/dakika hızında verilmiştir. Lipit tedavisinin ilk uygulamasından sonra nörolojik durumlar ve yutma kabiliyetinde bazı iyileşmeler kaydedilse de ikinci bolus uygulama sonrasında daha belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir (19).

Veteriner hekimliğinde ILE tedavisine olumlu cevap verebilecek başka bir önemli grup lipofilik piretroid bileşikleridir (17).

Psikotropik İlaçlar

Bu kategorideki ilaç sınıfları, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), seçici serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SSNRI'ler) ve siklik antidepressanlardır. Lipofilik özellikteki SSRI'lerin, SSNRI'lerin ve siklik antidepressanların yüksek dozları için ILE'nin etkili bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir. Veteriner hekimlik ve insan hekimliğinde, bupropionun yüksek dozlarına bağlı toksitesinde ILE'nin başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir (17, 20). Tavşanlarda klozapramin yüksek dozları ile yapılan klinik araştırmalar, ILE'nin geleneksel tedavilere göre daha başarılı olduğunu ortaya koymuştur (21).

Kas Gevşeticiler

Baklofen ve siklobenzaprin, hayvanlarda genellikle oral yolla yüksek dozlarda alınan iki kas gevşeticilerdir. Baklofenin yüksek dozlarını alan hastalarda ILE'nin uygulanmasından kısa süre sonra klinik bulguları iyileştirdiği bildirilmiştir (22).

Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar

Bu ilaçlar, insan ve veteriner hekimliğinde, böbrek ve kalp hastalıklarında kan basıncını düşürmek için kullanılır. Bu ilaç kategorisi kalsiyum kanal blokörleri (örn. Amlodipin, diltiazem, verapamil), β-adrenerjik blokörler (Atenolol, propranolol, sotalol) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini (Enalapril, benazepril) içerir (17). Tavşanlardaki deneysel veriler, verapamil toksitesinde ILE uygulamasını desteklemektedir. Ayrıca ILE, insanlarda propranolol ve nebivolol doz aşımalarının tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır (23, 24).

Permetrin

Permetrin, ektoparazit tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir insektisit olup kediler permetrin'e duyarlıdır. Kedide ölümcül dermal doz 100 mg/kg bildirilmiştir (25, 26). Piretrinler ve piretroidlerin 6 haftalıktan küçük köpeklerde veya kedilerde kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir (27). Piretroid zehirlenmesine bağlı ölüm oranları %2.4 ile %16.9 arasındadır (28-30). Standart tedavi, diazepam, midazolam, barbitüratlar, propofol, deksmedetomidin veya metokarbamol gibi sakinleştirici ve kas gevşetici maddelerle yapılır. Toksikasyonlarda standart tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ILE uygulaması sıklıkla denenmektedir (27).

ILE FORMÜLASYONLARI

Lipit emülsiyonu yağ, emülsifier, tonisite değiştirici ve su bileşenlerinden oluşmaktadır. Bu bileşenlere ilaveten yüzey aktif madde, bakteriostatik, koruyucu madde ve adsorban bulunabilir (1).

Emülsiyon formüle edilirken, bileşiminin ağırlık olarak yaklaşık %10-%30 arasındaki bölümünü yağ oluşturur. Lipit emülsiyonu bileşiminin yaklaşık ağırlıkça %80'i su, %20 soya fasulyesi yağı, %2 gliserin ve %1 yumurta sarısı fosfolipidinden oluşmaktadır ancak bu bileşim oranları kan dolaşımındaki toksik maddenin lipit dağılım katsayısı ve yapısına göre oldukça değişkenlik gösterir. Emülsiyon bileşimindeki yağ monogliseridler, digliseridler, trigliseritler ve bitkisel yağ, soya fasulyesi yağı, pamuk yağı, aspir yağı, mısırozü yağı, hindistan cevizi yağı, susam yağı, yer fıstığı yağı, zeytinyağı

ve bunların karışımlarından oluşmaktadır. Soya fasulyesi yağı en çok tercih edilenidir. Bunlara ilaveten balık yağı veya hayvansal yağlar ile birlikte mineral veya kimyasal sentetik yağlar kullanılabilir (1).

Lipit emülsiyon bileşimindeki emülsifier tercihen doğal olarak oluşan bir fosfolipiddir, kaynağı soya ve yumurtadır. Yumurta sarısı fosfolipidi en çok tercih edilenidir. Diaksonil – L – α lesitin, sodyum oleat gibi sentetik veya diğer gliserofosfolipidler emülsifier olarak kullanılabilir (1, 3). Farmasötik IV lipit emülsiyonları, ortalama damla büyüklüğüne göre i) makro (damla büyüklüğü 1 μ m'den büyük), ii) mini (damla büyüklüğü 1 μ m'den küçük) ve iii) mikro (damla büyüklüğü 0.1 μ m'den küçük) olmak üzere 3 ana grupta sınıflandırılabilir. Parenteral beslemede kullanılan ve lipofilik ilaç toksikasyonlarının tedavisinde kullanıma uygun lipit emülsiyonları suda bulutsu (beyaz) görünen steril mini emülsiyonlar (0.4 - 0.5 mm) olarak sınıflandırılırken, diğer IV formülasyonlar diğer kategorilere uygundur. Lipofilik ilaçlarla zehirlenmelerin tedavisinde %20'lik lipit emülsiyonları kullanılmaktadır (3).

Bir ILE'nun güvenliği damlacık boyutu dağılımı ile belirlenir. Lipit emülsiyonlarındaki lipit yağ damlacıkları birbiri

ile birleşerek, sulu fazdan ayrı büyük globüller oluşumu sonucunda potansiyel olarak güvensiz hale gelir. Damlacıkların boyutu 1 μ m'den büyük olması durumunda, mikrovasküler emboli riski ve ikincil inflamatuvar yanıt artar, retikülo-endotelial sistem tarafından fagosite edilir. Bu nedenle, emülsiyonun son konsantrasyonundan bağımsız olarak damlacık boyutu 500 nm'yi geçmemelidir (3).

Ticari olarak temin edilebilen ILE Tablo 2.'de listelenmiştir. Emülsiyonun yağ konsantrasyonu, uygulama hızı ve ILE tedavinin uzunluğu, parenteral beslemede kullanıldığında, daha yüksek konsantrasyonlara (%20) sahip olan ürünlerin daha yavaş infüzyon hızlarında uygulanması önerilir ancak ILE'nin lipofilik ilaç toksikasyonlarında tedavi amaçlı kullanımında ise kısa sürede büyük hacimde ILE verilmesi amaçlanmaktadır. Bununla birlikte, toksikolojik uygulamalarda 24 saatte bir verilen lipidin toplam miktarı, parenteral besleme uygulaması için önerilen maksimum miktardan daha düşüktür. ILE'nin zehirlenmiş hastalarda kullanım amaçları; i) enerji üretimini hızla arttırmak, ii) toksinin kinetiğini değiştirmek veya iii) intravasküler alan içerisinde hızla bir "lipid sink" bölmesi oluşturmak olarak özetlenebilir.

Tablo 2. Ticari olarak temin edilebilen intravenöz lipit emülsiyonları (3).

Ürün	Üretici	Yağ İçeriği
Intralipid	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Soya Fasulyesi (%100)
SMOFLipid	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Hindistan cevizi (%30) Soya fasulyesi (%30) Zeytin (%25) Balık (%15)
Clinoleic	Baxter, Deerfield, IL, ABD	Zeytin (%80) Soya Fasulyesi (%20)
Lipofundin-MCT	B. Braun, Melsungen, Germany	Hindistan cevizi (%50) Soya Fasulyesi (%50)
Structolipid	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Hindistan cevizi (%36) Soya Fasulyesi (%64)
Omegaven	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Balık (%100)
Lipoplus	B. Braun, Melsungen, Almanya	Hindistan cevizi (%50) Soya Fasulyesi (%40) Balık (%10)
Liposyn III	Hospira, Lake Forest, IL, ABD	Soya Fasulyesi (%100)
Lipoven	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Soya Fasulyesi (%100)

DOZAJ REJİMİ ÖNERİLERİ

Food and Drug Administration (FDA) maksimum güvenli infüzyon dozu ilk 24 saatte 12.5 ml/kg'ı aşmaması gerektiğini belirtmektedir, ancak bu parenteral beslenme için önerilen dozdur. Güvenli doz belirlenmesi için klinik çalışmalar gerekiyor olsa da vaka raporlarında 24 saatte 42 ml/kg ILE verilen ve herhangi yan etki gözlenmeden taburcu edilen hastalar kaydedilmiştir (31).

Parenteral beslemede belirlenmiş olan güvenli doz önerilerine rağmen, pediatrik yaş grubundaki toksikasyonlarda ILE için hala yeterli bilgi bulunmamakla birlikte mevcut veriler vaka raporları ile sınırlıdır. ILE uygulaması, pediatrik yaş grubu toksikasyonlarında, erişkinlerdeki ile aynı endikasyonlar ve tedavi dozlarında kullanılması önerilen bir tedavi yöntemidir (32).

Oral Yolla Uygulanan İlaçlarla Oluşan Nörotoksisitede Doz

Veteriner hekimlikte ILE ile tedavi edilen zehirlenmeler öncelikli olarak oral veya subkutan yolla uygulanan ilaçlardan kaynaklanmaktadır. İntravenöz yolla yüksek ilaç dozunun konsantrasyonları ve farmakokinetiği, enterik yol ile uygulanan doz aşımından farklıdır. Örneğin, oral doz aşımı, özellikle yavaş salınan formülasyonlar daha uzun bir emilim fazı ile karakterizedir. ILE'nin erken uygulanması ile oral, orogastrik ve rektal uygulama gibi enterik uygulama yollarından biriyle alınan toksinin yağda çözünürlüğü hızlandırılarak gastrointestinal sistemden daha iyi emilimine neden olabileceği bunun sonucunda sistemik toksisite gelişiminin hızlandırılacağına dair endişeler de mevcuttur (33-35).

ILE uygulamasında doza bağımlı bir cevap görülmektedir; %10 emülsiyonlar yetersiz etkiye sahipken, %30 emülsiyonlar %20'ye göre iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (36). Oral yüksek doz ile zehirlenmede uygulanması gereken ILE infüzyonun ideal bolus hacmi, hızı ve süresi henüz bilinmemektedir (11, 37).

Oral yolla uygulanan ilaçlarla oluşan nörotoksistide doz uygulamaları Tablo 3.'de sunulmuştur.

Tablo 3. Oral yolla uygulanan ilaçlarla oluşan nörotoksistide doz uygulamaları (10).

- Şiddetli bir zehirlenme durumunda standart tedaviye yeterli yanıt
 - ✓ Yeterli yanıt durumunda: ILE kullanımı belirtilmemiştir,
 - ✓ Yetersiz yanıt durumunda: ILE kullanımını düşünülebilir.
- ILE'yi kullanmadan önce;
 - Organ fonksiyonu tehlikeye girerse karaciğer, pankreas ve böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir,
 - Hipokalemi, hipofosfatemi ve hiponatremi gibi elektrolit bozukluklarını düzeltilmelidir,
- Nörotoksistide dozlama;
 1. 1.5 mL / kg'lık bir intravenöz bolus enjeksiyonunu (periferik veya merkezi) 1-2 dakika,
 2. 30 ila 60 dakika boyunca 0.25 mL / kg / dakika (yani, 15 mL / kg / saat) bir infüzyon başlatılır veya,
 3. Aşırı sıvı hacmi yüklenmesi riski varsa;
 - Tüm infüzyonlar geçici olarak durdurulur veya
 - 4 saat boyunca 0.07 mL / kg / dakika (4 mL / kg / saat) oranında azaltılarak verilebilir.
 4. Pirojenik ve alerjik yanıtlar için (özellikle ilk 20 dakikada) izleyin ve eğer varsa infüzyon durdurulur.
- ILE uygulamasını durdurduktan 4-6 saat sonra hastalar değerlendirilir,
 - ❖ Doz bir veya iki kez tekrarlanır plazma/serumda (makroskopik) daha fazla lipemik veya hemoliz bulguları yoksa, klinik düzleme yetersiz veya hiç olmaması durumunda uygulama durdurulur.
 - ❖ Farklı klinik gelişmelerle şunlar yapılır;
 - a. Hastaları en az 12 saat gözlem altında tutulur.
 - b. Yağ eliminasyonunu izlemek için plazma / serum trigliserit konsantrasyonlarının ölçülmesi düşünülebilir.
- Klinik durum izin verirse hastalar taburcu edilebilir.
- Maksimum ILE dozu 60 dakika içinde 16,5 mL / kg'dır.

Intravenöz İlaçların Neden Olduğu Kardiyotoksistide Doz

Hayatı tehdit eden kardiyotoksistide vakalarında gecikmenin zararlı etkilerinden dolayı, ILE verilmesi işlemi kısa süre içinde uygulamak önemlidir. İntravenöz LAST sonucu oluşan kardiyotoksistideki insanlarda uygulanan protokol Tablo 4.'de sunulmuştur.

Tablo 4. İntravenöz ilaçların Neden Olduğu Kardiyotoksistide ILE'nin Dozlanması (10).

1. 1 dakika içinde 1.5 mL / kg'lık bir intravenöz bolus enjeksiyonu uygulanır.
2. Hemen 0.25 mL / kg / dakika (yani 15 mL / kg / saat) infüzyon uygulanır.
3. 5 dakika sonra hastaların klinik durumu değerlendirilmelidir;
 - Gerekirse, 1.5 mL / kg'lık ikinci bir bolus 1 dakikada verilebilir. Son bir üçüncü bolus enjeksiyonu 5 dakika sonra tekrar uygulanabilir. Maksimum 3 bolus enjeksiyonu verilebilir
 - CRI, 0.5 mL / kg / dakikaya (30 mL / kg / saat) artırılabilir.
4. Kalp fonksiyonu ve dolaşım düzeldiğinde, CRI en az 10 dakika boyunca veya 30 dakika boyunca maksimum doza ulaşılan kadar sürdürülür. Maksimum verilebilecek ILE dozu 30 dakika içinde 10 ile 12 mL / kg'dır

ILE'NİN YAN ETKİLERİ

Rebound Etki

Hemodinamik stabil olmayan, kardiyak arrest durumundaki bir hastada lipit emülsiyonlarının kullanımı esnasında fayda-zarar oranı iyi hesaplanmalıdır (38). İnsanlarda ILE tedavisinin sonlandırılmasının ardından klinik semptomlar nüksedebilir (39). Lipit emülsiyonu toksik ilacın farmakokinetiğine bağlı olarak toksik maddeden daha hızlı elimine edilebilir. Dağılım hacmi büyük olan maddeler yağ dokusunda birikme eğilimi gösterdiğinden bu ilaçlar daha uzun zaman aralığında yavaş yavaş salınarak ilaç deposu olarak görev yapabilir. Sonuç olarak, ILE'nin sonlandırılmasından sonra rebound etki beklenebilir.

Mikrobiyal Kontaminasyon

ILE ürününün kontaminasyonu veya emülsiyona bağlı olarak doğrudan reaksiyon gelişebilir. Malassezia furfur ve diğer mantar enfeksiyonları kontamine lipit emülsiyonuyla ilişkili olabilir (40, 41). Candida türlerinin kandaki enfeksiyonlarının PB'lerle de ilişkili olduğu aynı zamanda immünosupresif etkilerinde olabileceği bildirilmiştir (12, 42).

Tromboflebitis

Lipit emülsiyonun mikrobiyal kontaminasyonu, uygun olmayan ambalajlama veya steril olmayan uygulama sonucu tromboflebit ile birlikte lokal veya sistemik enfeksiyon ile venöz yangıya neden olabilir.

Anafilaktik Reaksiyonlar

ILE'nin yan etkileri kolloid reaksiyon veya akut pirojenik yan etki olarak emülsiyona doğrudan tepki şeklinde de olabilir (7). Çok sık görülmemesine rağmen (insan vakalarının %1' den azında görülür), klinik reaksiyonlar, uygulamadan 20 dakika sonra ortaya çıkabilen anafilaktoid bulguları içerir (7, 43).

Fat Overload Syndrome (FOS)

ILE kullanımına bağlı gecikmiş veya subakut reaksiyonlar sıklıkla "fat overload syndrome" olarak adlandırılır. Bu reaksiyonlar, genellikle, aşırı hacimlerin veya yüksek uygulama hızlarının endojen lipit klerens mekanizmasının aşılmasından kaynaklıdır. Uzun zincirli trigliserit emülsiyonları 0.11 g/kg/saat'in üzerindeki uygulama oranları yan etkilerle ilişkilendirilebilir. FOS plazma klerensi azalmış hastalara ILE uygulandığında da ortaya çıkabilir (7, 43). İnsanlarda FOS, yağ embolizmi, hiperlipidemi, hepatomegali, sarılık, splenomegali, trombositopeni, artmış pıhtılaşma süresi ve hemoliz ile sonuçlanabilir (3). FOS hayvanlarda rapor edilmiştir.

Pulmoner Bozukluklar

ILE kullanımının fizyolojik etkileri değişken olmakla birlikte akciğer fonksiyonlarına olumsuz değişimler görülebilir. Kritik hastalarda ILE uygulanması pulmoner arter basıncında ve venöz karışımda artmaya neden olurken parsiyel oksijen basıncında azalmaya neden olmuştur. Ancak bu değişimler ILE uygulamasının sonlandırılmasıyla ortadan kalkmıştır (44). Potansiyel akciğer hastalığı olan hayvanlarda ILE uygulamasının hızlı infüzyonu tür varyasyonu ve ILE tedavisine yanıt potansiyeli nedeniyle dikkatle düşünülmelidir (3). Lipit emülsiyonlarının 100 mg/kg/saat hızından yüksek bir hızda verilmesi durumunda pulmoner hipertansiyona neden olabileceği bildirilmiştir (45). Ayrıca varfarinin albumine bağlanmasını kolaylaştırarak varfarin direncine sebep olabileceği bildirilmiştir (46).

Hiperlipidemi

Hipertrigliseridemi ve lipemi, ILE uygulamasının kaçınılmaz sonuçlardır. ILE uygulaması sonucunda laboratuvar test sonuçları olumsuz etkilenebilir. ILE belirli glikoz ölçüm cihazlarında kan glikoz konsantrasyonlarında yanlış yükselmelere neden olduğu bildirilmiştir (47).

Pankreatitis

İnsanlarda hipertrigliserideminin, kardiyovasküler hastalık ve pankreatitis riskinde artış ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir (48). Zehir bilgi merkezleri tarafından ILE uygulamasından sonra pankreatitis ve hemoliz gibi yan etkiler rapor edilmiştir (49).

Diğer yan etkiler

Domuzlarda ILE infüzyonundan sonra cilt lekesi ve kızarıklık görülmüştür (50). Atlarda, IV fosfolipid emülsiyonlarının uygulanması sonucu, hematokritte minimal değişiklikler ile hemoliz görüldüğü bildirilmiştir (51, 52). Yine lipit emülsiyonlarının damar dışına uygulanması, ödem ve ağrıya neden olabilir (53). ILE uygulaması sonucu lipit bölme oluşması tedavi amacıyla uygulanan diğer ilaçların etkinliklerini değiştirebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- ✓ ILE, spesifik antidotu olmayan ve semptomatik tedaviye cevap vermeyen lipofilik ilaç zehirlenmelerinde tercih edilebilir.

- ✓ Zehirlenmelerde ILE kullanımı etiket dışıdır ve dozaj rejimi tanımlanmamıştır.
- ✓ Toksikasyonlarda zehirli maddenin canlı üzerindeki olumsuz etkileri ile ILE uygulaması sonucu ortaya çıkabilecek olumsuz etkiler karşılaştırıldığında uygulamaların hayati risk açısından daha olumlu olacağı sonucuna varılabilir (Kar-zarar oranı).
- ✓ ILE ile ilgili tedavi protokolleri; başlangıç dozu, bolus miktarı, sürekli infüzyon oranı, uygulama sayısı ve intervali araştırmalarda farklılıklar göstermektedir.
- ✓ ILE uygulaması sonucu oluşan lipit bölme ILE ile birlikte tedavi amacıyla uygulanan lipofilik ilaçların etkinliğini değiştirebilir.
- ✓ ILE'nin etki mekanizmalarının anlaşılmasıyla veteriner hekimliğinde lipofilik ilaçlarla zehirlenmelerin tedavisinde klinik kullanımı yaygın hale getirilebilir.
- ✓ pH gradyanlı lipozomlar gibi ILE bileşenlerinin yüzey geriliminin değiştirilerek toksik maddenin etkin şekilde atılabilmesi amacıyla yeni ürünler geliştirilmelidir.
- ✓ Uygulamada ILE bileşenlerinden herhangi birine alerji riski, hiperlipidemi, hipokalemi veya hipofosfatemi durumu göz önünde bulundurulmalıdır.
- ✓ ILE tedavisinin etkisini belirlemek ve aynı zamanda etkili-güvenli bir dozaj rejimi oluşturmak için hem veteriner sahada hem de insan hekimliğinde yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR

Mevcut derlemenin özeti 14.07.2018 tarihinde Nevşehir'de düzenlenen IV. International Congress on Veterinary and Animal Sciences kongresinde sunuldu, kongre kitabında özet olarak yayınlandı.

KAYNAKLAR

1. Weinberg G, Hertz P. (2007). Lipid Emulsions in the Treatment of Systemic Poisoning. Google Patents.
2. Cave G, Harvey MG. (2014). Should We Consider the Infusion of Lipid Emulsion in the Resuscitation of Poisoned Patients. Crit Care. 18(5):457.
3. Fernandez AL, Lee JA, Rahilly L, Hovda L, Brutlag AG, Engbretsen K. (2011). The Use of Intravenous Lipid Emulsion as an Antidote in Veterinary Toxicology. Vet Emerg Crit Care. 21(4):309-20.
4. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. (1998). Pretreatment or Resuscitation with a Lipid Infusion Shifts the Dose-Response to Bupivacaine-Induced Asystole in Rats. Anesthesiology. 88(4):1071-5.
5. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. (2003). Lipid Emulsion Infusion Rescues Dogs from Bupivacaine-Induced Cardiac Toxicity. Reg Anesth Pain Med. 28(3):198-202.
6. Waring WS. (2012). Intravenous Lipid Administration for Drug-Induced Toxicity: A Critical Review of the Existing Data. Expert Rev Clin Pharmacol. 5(4):437-44.
7. Turner-Lawrence DE, Kerns W. (2008). Intravenous Fat Emulsion: A Potential Novel Antidote. J Med Toxicol. 4(2):109-14.

8. Felice KL, Schumann HM. (2008). Intravenous Lipid Emulsion for Local Anesthetic Toxicity: A Review of the Literature. *J Med Toxicol.* 4(3):184-191.
9. Cave G, Harvey M. (2009). Intravenous Lipid Emulsion as Antidote Beyond Local Anesthetic Toxicity: A Systematic Review. *Acad Emerg Med.* 16(9):815-824.
10. Robben JH, Dijkman MA. (2016). Lipid Therapy for Intoxications. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 47(2):435-440
11. Fettiplace MR, Weinberg G. (2015). Past, Present, and Future of, Lipid Resuscitation Therapy. *J Parenter Enteral Nutr.* 39(1):72-83.
12. Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J. (2010). State of the Art Review: Intravenous Fat Emulsions: Current Applications, Safety Profile, and Clinical Implications. *Ann Pharmacother.* 44(4):688-700.
13. Corman SL, Skledar SJ. (2007). Use of Lipid Emulsion to Reverse Local Anesthetic-Induced Toxicity. *Ann Pharmacother.* 41(11):1873-1877.
14. Neal JM1, Bernardis CM, Butterworth JF 4th, et al. (2010). ASRA Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 35(2):152-161.
15. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. (2010). Intravenous Lipid Emulsion in Clinical Toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 18(1):51.
16. Zausig YA, Zink W, Graf BM. (2012). Lipophilicity of Local Anesthetics and Success of Lipid Emulsion Therapy. *Crit Care Med.* 40(1):359-360.
17. Kaplan A, Whelan M. (2012). The Use of IV Lipid Emulsion for Lipophilic Drug Toxicities. *J Am Anim Hosp Assoc.* 48(4):221-227.
18. Crandell DE, Weinberg GL. (2009). Moxidectin Toxicosis in a Puppy Successfully Treated with Intravenous Lipids. *J Vet Emerg Crit Care.* 19(2):181-186.
19. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny J-M. (2010). Lipid Emulsions in the Treatment of Acute Poisoning: A Systematic Review of Human and Animal Studies. *Clin Toxicol.* 48(1):1-27.
20. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, et al. (2008). Use of Lipid Emulsion in the Resuscitation of a Patient with Prolonged Cardiovascular Collapse After Overdose of Bupropion and Lamotrigine. *Ann Emerg Med.* 51(4):412-415.
21. Harvey M, Cave G. (2007). Intralipid Outperforms Sodium Bicarbonate in a Rabbit Model of Clomipramine Toxicity. *Ann Emerg Med.* 49(2):178-185.
22. Khorzad R, Lee JA, Whelan M, et al. (2012). Baclofen Toxicosis in Dogs and Cats: 145 Cases (2004–2010). *J Am Vet Med Assoc.* 241(8):1059-1064.
23. Dean P, Ruddy J, Marshall S. (2010). Intravenous Lipid Emulsion in Propanolol Overdose. *Anaesthesia.* 65(11):1148-50.
24. Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, Cole JB, Holger JS. (2010). Intentional Overdose with Cardiac Arrest Treated with Intravenous Fat Emulsion and High-Dose Insulin. *Clin Toxicol.* 48(3):227-9.
25. Peterson ME, Talcott PA. (2013). *Small Animal Toxicology: Elsevier Health Sciences, United States of America.*
26. DeGroot WD. (2014). Intravenous Lipid Emulsion for Treating Permethrin Toxicosis in a Cat. *Can Vet J.* 55(1):1253.
27. Anadón A, Martínez-Larrañaga M, Martínez M. (2009). Use and Abuse of Pyrethrins and Synthetic Pyrethroids in Veterinary Medicine. *Vet J.* 182(1):7-20.
28. Sutton NM, Bates N, Campbell A. (2007). Clinical Effects and Outcome of Feline Permethrin Spot-on Poisonings Reported to the Veterinary Poisons Information Service (VPIS). *J Feline Med Surg.* 9(4):335-9.
29. Boland LA, Angles JM. (2010). Feline Permethrin Toxicity: Retrospective Study of 42 Cases. *J Feline Med Surg.* 12(2):61-71.
30. Malik R, Ward MP, Seavers A, et al. (2010). Permethrin Spot-on Intoxication of Cats Literature Review and Survey of Veterinary Practitioners in Australia. *J Feline Med Surg.* 12(1):5-14.
31. Bucklin MH, Gorodetsky RM, Wiegand TJ. (2013). Prolonged Lipemia and Pancreatitis Due to Extended Infusion of Lipid Emulsion in Bupropion Overdose. *Clin Toxicol.* 51(9):896-898.
32. Güneysel Ö. (2016). İlaç Zehirlenmelerinde İntravenöz Lipid Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Turk J Emerg Med.* 2(1):26-29.
33. Dunn C, Bird SB, Gaspari R. (2012). Intralipid Fat Emulsion Decreases Respiratory Failure in a Rat Model of Parathion Exposure. *Acad Emerg Med.* 19(5):504-509.
34. Harvey M, Cave G, Shaw T. (2013). Effect of Intravenous Lipid Emulsion and Octreotide on Enteric Thiopentone Absorption; a Pilot Study. *Clin Toxicol.* 51(2):117-8.
35. Perichon D, Turfus S, Gerostamoulos D, Graudins A. (2013). An Assessment of the In Vivo Effects of Intravenous Lipid Emulsion on Blood Drug Concentration and Haemodynamics Following Oro-gastric Amitriptyline Overdose. *Clin Toxicol.* 51(4):208-215.
36. Fettiplace MR, Akpa BS, Ripper R, et al. (2014). Resuscitation with Lipid Emulsion Dose - Dependent Recovery from Cardiac Pharmacotoxicity Requires a Cardiotoxic Effect. *Anesthesiology.* 120(4):915-25.
37. Fettiplace MR, Akpa BS, Rubinstein I, Weinberg G. (2015). Confusion About Infusion: Rational Volume Limits for Intravenous Lipid Emulsion During Treatment of Oral Overdoses. *Ann Emerg Med.* 66(2):185.
38. Leskiw U, Weinberg GL. (2009). Lipid Resuscitation for Local Anesthetic Toxicity: is it Really Lifesaving. *Curr Opin Anaesthesiol.* 22(5):667-671.
39. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. (2009). Recurrence of Cardiotoxicity After Lipid Rescue from Bupivacaine-Induced Cardiac Arrest. *Anesth Analg.* 108(4):1344-1346.
40. Redline RW, Redline SS, Boxerbaum B, Dahms BB. (1985). Systemic Malassezia Furfur Infections in Patients Receiving Intralipid Therapy. *Hum Pathol.* 16(8):815-822.
41. Weiss S, Schoch P, Cunha B. (1991). Malassezia Furfur Fungemia Associated with Central Venous Catheter Lipid Emulsion Infusion. *Heart Lung.* 20(1):87-90.
42. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. (2009). Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *J Parenter Enteral Nutr.* 33(3):277-316.
43. Driscoll DF. (2006). Lipid Injectable Emulsions: Pharmacopeial and Safety Issues. *Pharm Res.* 23(9):1959.
44. Lekka ME, Liokatis S, Nathanail C, Galani V, Nakos G. (2004). The Impact of Intravenous Fat Emulsion Administration in Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 169(5):638-644.
45. Takifuji K, Tanimura H. (1998). Adverse Effects of Intravenous Fat Emulsion Administration. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 99(3):171-175.
46. MacLaren R, Wachsmann BA, Swift DK, Kuhl DA. (1997). Warfarin Resistance Associated with Intravenous Lipid Administration: Discussion of Propofol and Review of the Literature. *Pharmacotherapy.* 17(6):1331-1337.

47. Heijboer AC, Bouman AA, Blankenstein MA, Roelandse-Koop EA. (2010). Intralipid Causes Falsely Increased Glucose Concentrations with the Hemocue Glucose Analyzer. *Clin Chem Lab Med.* 48(5):737-738.
48. Ng D. (2001). Heparin in Hypertriglyceridemia: Friend or Foe. *J Lab Clin Med.* 138(6):356-358.
49. Gwaltney-Brant S, Meadows I. (2012). Use of Intravenous Lipid Emulsions for Treating Certain Poisoning Cases in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 42(2):251-262.
50. Niiya T, Litonius E, Petäjä L, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. (2010). Intravenous Lipid Emulsion Sequesters Amiodarone in Plasma and Eliminates its Hypotensive Action in Pigs. *Annals of Emergency Medicine.* 56(4):402-408.
51. Winchell WW, Hardy J, Levine DM, Parker TS, Gordon BR, Saal SD. (2002). Effect of Administration of a Phospholipid Emulsion on the Initial Response of Horses Administered Endotoxin. *Am J Vet Res.* 63(10):1370-1378.
52. Moore J, Norton N, Barton M, et al. (2007). Rapid Infusion of a Phospholipid Emulsion Attenuates the Effects of Endotoxaemia in Horses. *Equine Vet J.* 39(3):243-248.
53. Bates N, Chatterton J, Robbins C, et al. (2013). Lipid Infusion in the Management of Poisoning: A Report of 6 Canine Cases. *Vet Rec Case Rep.* 1(1): e101036.

Yazışma Adresi:

Arş. Gör. Emre BAHÇIVAN

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, KARS

E-mail: emrebahcivan@selcuk.edu.tr