

Olgu Sunumu

UZUN ETKİLİ KALSİYUM KANAL BLOKERİ ZEHİRLENMELERİ*

Volkan HANCI¹, Rahşan Dilek OKYAY², Özer KANDEMİR³, Hilal AYOĞLU²,
Bülent Serhan YURTLU¹, Feray TAVUKÇU⁴, Işıl Özkoçak TURAN⁵

Özet

Giriş: Özkıym amaçlı verapamil intoksikasyonu olan iki olguda kalsiyum kanal blokerleri intoksikasyonu ve tedavisinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Olgu 1: Toplam 5,04 gr verapamil ve 56 mg trandolapril peroral alınımından 14 saat sonra hastaneye getirilmiş. Genel durumu kötü, bilinci konfü, arteriyel tansiyon 60/30 mmHg, kalp atım sayısı 65.dk-1'di. Dopamin, dobutamin, adrenalin ve kalsiyum infüzyonu, nazogastrik lavaj ve aktif kömür başlandı. Olgumuza 3 mg glukagon uygulandı. Pacemaker sonrası plazmaferez uygulanırken kalp atım sayısının 45.dk-1'ya düşmesi ve desatüre olması üzerine entübe edildi. Kardiopulmoner resüsitasyona (CPR) başlandı ve CPR'in 2. saatinde femoral ven-femoral arter yoluyla ekstrakorporeal dolaşım uygulandı. 10 saat ekstrakorporeal dolaşım kalan, plazmaferezi devam eden, kalsiyum replasmanı süren hasta, intraaortik balon pompası ve maksimum dozda inotropik ve vazokonstrüktör destek ile ekstrakorporeal dolaşımdan çıkartıldı. Maksimum dozda inotropik desteğe rağmen arteriyel tansiyon değerleri düşen, trombositopeni, ARDS, renal

yetmezlik tablosu gelişen hasta kabulünün 5. günü arrest oldu. CPR'a cevap vermedi, exitus olarak kabul edildi.

Olgu 2: Toplam 3,6 gr verapamil peroral alınımından 12 saat sonra hastaneye getirilmiş. Genel durumu orta, bilinç açık, arteriyel tansiyon 60/30 mmHg, kalp atım sayısı 44.dk-1'di. Nazogastrik lavaj, aktif kömür ve dopamin infüzyonu başlandı. Kalsiyum replasmanı yapıldı. Pacemaker takıldı. Hemoperfüzyon uygulandı. İlaç alınımından 15 saat sonra, arteriyel tansiyon değeri 50/30 mmHg, kalp atım sayısı 30.dk-1 olan, bilinci kapanan ve kardiyak arrest gelişen hasta entübe edildi. CPR'a başlandı ve yanıt alındı. Kalsiyum infüzyonuna devam edilen hasta mekanik ventilatörde takip edildi. Tekrar kardiyak arrest gelişen ve CPR uygulanan hastanın ilaç alınımından 17 saat sonra idrar çıkışı başladı ve arteriyel tansiyon değeri 24. saatte 120/50 mmHg'a yükseldi. 5,5 saat hemoperfüzyon uygulandı. Yoğun bakımda 2. gününde vitalleri stabilleşen hasta 15. gününde extübe, 50. gününde taburcu edildi.

Sonuç: Kalsiyum kanal blokeri zehirlenmeleri yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilecek, acil ve agresif destek ve antidotal

1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
2. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
3. Ankara Özel Bayındır Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği
4. Manisa Soma Devlet Hastanesi Anesteziyoloji Kliniği
5. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım

*Bu olgu sunumunun bir kısmı 2008 yılında Ankara'da düzenlenen 14. Ulusal Yoğun Bakım Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi: 03.02.2014 - 10.03.2014

tedavi gerektiren zehirlenmelerdir. Agresif resüsitasyon, plazmaferez, intraaortik balon pompası ve ekstrakorpooreal dolaşım uygulamalarının da destek tedavide yeri vardır. Anahtar Kelimeler: Kalsiyum kanal blokeri, verapamil, entoksikasyon, vücut dışı dolaşım

Intoxications of long acting calcium channel blockers

Summary

Introduction: The aim is to evaluate calcium channel blocker intoxication and treatment of two cases of verapamil intoxication with suicidal intention.

Case 1: The patient was brought to hospital 14 hours after oral intake of a total of 5.04 g verapamil and 56 mg trandolapril. General situation was bad, the patient was confused, arterial blood pressure was 60/30 mmHg, and heart rate was 65 min⁻¹. Dopamine, dobutamine, adrenaline and calcium infusion, nasogastric lavage and activated carbon were begun. The case was given 3 mg glucagon. After pacemaker while administering plasmapheresis, heart rate fell to 45 min⁻¹ and upon desaturation the patient was intubated. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was begun and in the 2nd hour of CPR extrakorpooreal circulation was applied through the femoral vein-femoral artery. Extrakorpooreal circulation lasted for 10 hours, while plasmapheresis and calcium replacement continued. The patient was removed from extrakorpooreal circulation with support of intraaortic balloon pump and maximum doses of inotropics and vasoconstrictors. Despite support with maximum dose inotropics arterial blood pressure values fell and a tableau of thrombocytopenia, ARDS and renal failure developed. On the 5th day after admission the patient arrested, did not respond to CPR and was declared dead.

Case 2: Twelve hours after oral intake of a total of 3.6 g verapamil the patient was brought to hospital. General condition was moderate, aware with arterial blood pressure of 60/30 mmHg, and heart rate of 44 min⁻¹. Nasogastric lavage, activated carbon and dopamine infusion were begun. Fifteen hours after medication intake arterial blood pressure was 50/30 mmHg, heart rate was 30 min⁻¹, the patient lost consciousness and developed cardiac arrest and was intubated. CPR was begun

and the patient responded. Calcium infusion continued while the patient was monitored with a mechanic ventilator. Cardiac arrest developed again and CPR was administered. Seventeen hours after medication intake urination began and arterial blood pressure values in the 24th hour rose to 120/50 mmHg. Hemoperfusion was administered for 5.5 hours. On the 2nd day in intensive care the patient's vital signs stabilized, on the 15th day they were extubated and on the 50th day they were discharged.

Conclusion: Calcium channel blocker poisoning may cause life-threatening complications and requires emergency, aggressive support and antidotal treatment. Aggressive resuscitation, plasmapheresis, intraaortic balloon pump and extrakorpooreal circulation all have a place in supportive treatment.

Key Words: Calcium channel blocker, verapamil, intoxication, extrakorpooreal circulation

Giriş

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak günde 2000 intoksikasyon hastası acil servise başvurmaktadır. 35-54 yaş arası yetişkinlerde ilaç intoksikasyonları mortalite sebeplerinin en önemlisidir¹. Kardiovasküler ilaçlar öz kıyım amacıyla sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin ilaç zehirlenmeleri arasında en büyük alt grubu kardiovasküler ilaçlar oluşturmaktadır. Kardiovasküler ilaçlar aynı zamanda zehirlenmelere bağlı ölüm sebepleri arasında en üst sıralarda yer almaktadır. 2012 yılına ait Amerikan Zehir Kontrol Merkezileri Birliği yıllık raporunda (Annual Report of the American Association of Poison Control Centers) zehirlenmelere bağlı ölümlerin %10.77'sinin kardiovasküler ilaçlara bağlı olduğu bildirilmiştir².

İntoksikasyonlarda standart resüsitasyon algoritmaları genellikle yetersizdir ve intoksikasyon hastaları için uygun antidotlar ve adjuvan tedavileri düşünmek önemlidir. Güncel tedavi algoritmaları spesifik tedavi edici girişimlerin yokluğunda sıklıkla ön planda destekleyici ve semptomatik tedavileri önermektedir. Pek çok intoksikasyonda da, spesifik antidotlar bulunmamaktadır³.

Kalsiyum kanal blokerleri hipertansiyon ve ritm bozuklukları tedavisinde sık kullanılan ajanlardır. Bununla birlikte kardiovasküler ajanlar

içerisinde en sık gözlenen ilaç intoksikasyonları içerisinde kalsiyum kanal blokerleri ilk sıralarda yer almaktadır⁴. Kalsiyum kanal blokerlerinin toksik/tedavi edici oranı relatif olarak küçüktür ve tedavi edici dozlarda bile ciddi toksisitelere neden olabilmektedir. Kalsiyum kanal blokerleri ile oluşan zehirlenmeler tedavi sırasında kullanım dışında istemli veya kaza sonucu aşırı dozda alınımına da bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin aşırı dozda alınmaları sıklıkla hayatı tehdit eden ciddi zehirlenme tablolarını beraberinde getirmektedir⁵.

Olgu sunumumuzda, özkıyım amaçlı olarak çok yüksek dozda verapamil alınması sonucu, hastaneye geç başvuran ve ciddi verapamil entoksikasyonu tablosu olan iki olguda kalsiyum kanal blokerleri intoksikasyonu ve tedavisinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Olgular:

Olgu 1: Ondokuz yaşında bayan hasta, özkıyım amacıyla 28 adet yavaş salımlı 180 mgr verapamil ve 2 mgr trandolapril toplam 5,04 gr verapamil ve 56mg trandolapril aktif madde içeren ilacın oral alınımı nedeniyle acil servisimizde değerlendirildi. Hastamız, ilaç alınımından 14 saat sonra hastanemiz acil servisine getirilmişti. Hastanın yapılan fizik muayenesinde; genel durumu kötü, bilinci konfü, ajite, noninvaziv arteriyel tansiyon değeri 60/30 mmHg, kalp atım sayısı 65.dk-1'di. Antidot olarak hızla 150 mEq kalsiyum ve 3 mg glukagon uygulandı. Hastaya 1000 ml hemohes ve maksimum dozda dopamin, dobutamin, adrenalin infüzyonu ile birlikte 50mEq saat kalsiyum infüzyonu başlandı. Nazogastrik sonda takılıp lavaj yapıldı ve aktif kömür verildi. İdrar sondası takıldı fakat idrar çıkışı olmadığı görüldü. İnternal juguler venöz yolla ventriküler pacemaker yerleştirilen hastaya plazmaferez de uygulanmaya başlandı. Plazmaferezin ilk saati içinde kalp atım sayısı 45.dk-1'ya düşen ve periferik oksijen satürasyonu da düşen hasta entübe edildi. Pacemaker uyarısına yanıt alınamayan hastada kardiyak arrest de gelişmesi üzerine kardiopulmoner resüsitasyona (CPR) başlandı. Hastamıza 1 saat uygulanan CPR'a yanıt alınamaması nedeniyle CPR esnasında kardiyovasküler cerrahi ile konsulte edilip femoral ven-femoral arter yoluyla, CPR'ın 2. Saati esnasında vücut dışı dolaşıma

başlandı. Vücut dışı dolaşım sırasında hastaya plazmaferez de uygulandı. Toplam 10 saat vücut dışı dolaşımda kalan hastaya bikarbonat ve kalsiyum replasmanı yapılmaya devam edildi. Plazmaferez esnasında 20 adet TDP kullanıldı ve hasta intraaortik balon pompası, maksimum dozda dopamin, dobutamin ve adrenalin infüzyonu ile vücut dışı dolaşımdan çıkartıldı. Takibinde sağ bacakta kompartman sendromu gelişen hastaya perkütan fasiotomi yapıldı. İzlemi esnasında maksimum dozda inotropik desteğe rağmen arteriyel tansiyon değerleri düşük seyreden, trombositopeni, ARDS ve renal yetmezlik tablosu gelişen hasta yoğun bakıma kabulünün 5. günü tekrar arrest oldu. Yapılan CPR'a cevap vermeyen hasta exitus olarak kabul edildi.

Olgu 2: Yirmi yaşında bayan hasta özkıyım amacıyla 15 adet yavaş salımlı 240 mg'lık verapamil etken madde içeren tabletin (toplam 3,6 gr verapamil) oral alınım öyküsü olan hasta, acil servisimizde değerlendirildi. Hasta ilaç alımından 12 saat sonra hastanemiz acil servisine getirilmişti. Yapılan fizik bakışında, genel durumu orta, bilinç açık, noninvaziv arteriyel tansiyon değeri 60/30 mmHg, kalp atım sayısı 44.dk-1'idi. EKG'de AV blok mevcuttu. Hastaya nazogastrik lavaj yapıldı, aktif kömür başlandı. Dopamin infüzyonu da başlanan hastamıza, kalsiyum replasmanı yapıldı ve kalsiyum infüzyonuna başlandı. İdrar sondası takılmasına rağmen idrar çıkışı olmadığı görüldü. Femoral pace maker takıldı ve hızla hemoperfüzyon uygulanmaya başlandı. Ancak ilaç alımından 15 saat sonra, noninvaziv arteriyel tansiyon değeri 50/30 mmHg, kalp atım sayısı 30.dk-1 olan hastanın bilincinin kapanması ve solunumunun yüzeyelleşmesi üzerine hasta entübe edildi. Hastanın kardiyak arrest olması üzerine CPR'a başlandı. CPR'a 20 dakika sonra yanıt alındı. Kalsiyum infüzyonuna devam edilen hasta mekanik ventilatörde takip edildi. İlaç alımından 16 saat sonra tekrar kardiyak arrest gelişen hastaya tekrar CPR uygulandı ve yanıt alındı. İlaç alımından 17 saat sonra idrar çıkışı başlayan hastanın noninvaziv arteriyel tansiyon değeri 24. saatte 120/50 mmHg düzeyine yükseldi. Arrest olması nedeniyle durdurulan hemoperfüzyona yeniden başlandı ve toplam 5,5 saat hemoperfüzyon uygulandı. İlk gün balansı +2600 cc olan hastanın yoğun bakımda 2. gününde vital bulguları stabilize oldu. Yoğun bakım ünitesindeki takibi sırasında nazokomiyal

pnömoni ve epileptik nöbetleri olan hasta, yoğun bakıma kabulünün 15. gününde extübe edildi ve 50. gününde önerilerle eksterne edildi.

Tartışma

Verapamil potent bir kalsiyum kanal blokörüdür. Hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları, supraventriküler taşiaritmilerin tedavisinde kullanılmaktadır³. Verapamilin yüzde kızarma, konstipasyon, baş ağrısı, vertigo, ödem, ortostatik hipotansiyon, bradikardi ve kalp yetersizliğini artırması gibi yan etkileri vardır⁶. Verapamil aşırı dozunda hipotansiyon, non kardiyojenik pulmoner ödem, sinüs arresti, atriyoventriküler blok, kardiyak outputun azalması ve hiperglisemi görüldüğü bildirilmiştir⁶⁻⁸. Yavaş salınımlı verapamil formülleri, emilimlerinin daha yavaş olması ve yarılanma sürelerinin daha uzun olmasıyla bu grup içerisinde önemlidirler. Verapamil intoksikasyonunda; kardiyovasküler, gastrointestinal, santral sinir sistemi ve metabolik etkiler görülebilmektedir. Verapamil, intoksikasyonu multiorgan yetmezliğine neden olan, henüz antidotu tam olarak bilinmeyen bir kalsiyum kanal blokeridir⁹.

Tedavisi klasik olarak gastrointestinal sistemden absorpsiyonunu engellemek ve semptomatik yaklaşımı içermektedir. Yeterli kan basıncını sağlayabilmek için gerektiğinde yüksek doz üçlü inotropik ajan tedavisi, devamlı transvenöz pacemaker uygulaması, intravenöz kalsiyum infüzyonu, glukagon tedavisi, insülin ile öglisemi tedavisi, venovenöz hemodiyaliz, intraaortik balon pompası kullanılabilir. Plazmaferez ile ağır verapamil toksisitesinin vücut dışı detoksifikasyonunun yapılabileceği gösterilmiştir⁹⁻¹².

Bununla birlikte verilen inotropalara yanıtızlık nedeniyle kardiyovasküler depresyon gelişen olgularda, tedavide zorluklarla karşılaşabilmektedir. Tedavide seçilebilecek semptomimetik ajan konusunda da tartışmalar sürmektedir. Bradikardi ve hipotansiyonun tedavisinde izoproterenol, epinefrin ve norepinefrinin, dopaminden daha etkili olduğunu belirten veriler mevcuttur. Bununla birlikte ciddi zehirlenme olgularında bu ajanların hepsinin tek başına yetersiz kalabildiği bildirilmektedir. Kardiyak outputun sürdürülebilmesi için K 8644 and 4-aminopyridin kullanımı konusunda deneysel çalışmalar bulunmaktadır¹³. Deneysel

çalışmalarda amrinon da hemodinamik etkilerin tedavisinde kullanılmış ancak hipotansiyon ve bradikardi üzerine etkisi olmadığı belirlenmiştir¹⁴.

Olgu sunumlarında gerekirse ECMO ve Kalp akciğer makinesinden yararlanabileceği vurgulanmaktadır¹⁵⁻¹⁷. Olgu sunumumuzda da bir olgumuzda zamış CPR'ayanıtsızlık nedeniyle kalp akciğer makinesinden faydalanılmıştır. Literatür analizimizde, ülkemizde böyle bir olgu belirlenmemiş olup, bu olgu ülkemiz için ilktir. Bununla birlikte olgumuzda kalp akciğer makinesinden başarı ile ayrılabilmesine rağmen, gelişen komplikasyonlar sonrasında 4. günde ex olmuştur.

Kalp akciğer makinesi ile vücut dışı dolaşım uygulamalarının ciddi toksisite olgularında kardiyak desteğin sağlanması ve toksik ürünlerin hemodiyaliz veya plazmaferez ile elemine edilmesi için kullanılabileceği bildirilmesine rağmen, bu invaziv metod için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da vurgulanmaktadır¹⁵⁻¹⁸.

Geçmiş olgu sunumlarında kardiyovasküler depresyon sırasında verapamilin nöroprotektif etkinlikleri nedeniyle ısrarlı ve uzun süreli kardiyopulmoner resüsitasyon yapılması gerektiği vurgulanmaktadır^{15,16,19}. Olgularımızda da uzun süreli ve ısrarlı CPR uygulanmış, ve ikinci olgumuzda başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Kalsiyum kanal blokeri intoksikasyonlarında spesifik antidot tedavisi bulunmamaktadır. Bu nedenle farklı ajanların kalsiyum kanal blokeri zehirlenmelerinde kardiyotoksisiteyi geciktirici etkileri araştırılmıştır. Geçmiş çalışmalarda bu amaçla intravenöz lipid tedavisi, yüksek doz insülin ve levosimendanın kalsiyum kanal blokeri zehirlenmelerinde kardiyotoksisiteyi geciktirici etkileri araştırılmıştır²⁰⁻²². Özellikle verapamil intoksikasyon tedavisinde İV lipid emülsiyonun başarılı sonuçları bildirilmiştir²⁰⁻²⁵. Yapılan bir deneysel çalışmada, verapamil toksisitesinde intralipid ile tedavi edilen grupta, ortalama verapamil letal dozu kontrol grubuna göre daha yüksek (25.7 mg/kg vs 13.6 mg/kg) ve yine aynı grupta, kontrol grubuna göre kalp hızında belirgin azalma olduğu görülmüştür²³. Başka bir deneysel çalışmada verapamil toksisitesi tedavisinde farklı lipid dozlarının etkinliği araştırılmış ve yüksek doz lipid uygulamasının (0, 6.2 mL/kg ve 12.4 mL/kg) düşük doz lipide göre yaşam süresini uzattığı ancak 18.6 ml/kg'dan daha yüksek dozların sürviye ek bir fayda

getirmediği bulunmuştur²⁴. Diğer bir toksisite çalışmasında ise atropin, salin ve kalsiyum ile yapılan standart resüsitasyon ile lipid tedavisi karşılaştırılmış; standart resüsitasyona göre lipid tedavisinin ortalama arter basıncı ve yaşam süresini uzattığı bulunmuştur²⁵. Liang ve ark.⁹ suisid amaçlı yüksek doz verapamil alan 41 yaşındaki kadın olguda, solunum yetersizliği, devamlı transvenöz pacemaker gerektiren bradikardik ventriküler ritm ve anürik böbrek yetersizliği geliştiğini bildirmişlerdir. Yüksek doz üçlü inotrop tedavisi, İV kalsiyum bikarbonat, insülin ile öglisemi tedavisi ve venovenöz hemodiyalizin başarılı olmaması üzerine, İV lipid tedavisine başlamışlar ve yarım saat içinde hastanın inotrop ihtiyacının azaldığını görmüşler. Yirmidört saat içinde hastanın minimal inotrop gereksinimi olmuş ve junktional ritm tekrar geri dönmüş. Lipid infüzyonundan 3 gün sonra inotrop gerekmeden pacemaker ile hemodinamik bulgular stabil olmuştur⁹.

Kurola ve ark.²⁶ deneysel domuz modelinde, ciddi verapamil intoksikasyonunda levosimendanın etkilerini araştırmışlar, levosimendan tedavisi ile survinin düzeldiğini belirtmişlerdir. Levosimendanın özellikle aşırı vazodilatasyonun olmadığı intoksikasyonun erken fazında, kardiyak performansı sağlayabildiğini göstermişlerdir. Kemiricilerle yapılan deneysel modelde ise levosimendan ile kardiyak outputta artma olmasına rağmen kan basıncı düşüklüğünün devam ettiği görülmüştür²⁷. Diğer bir rat modelinde ise verapamil intoksikasyonunda levosimendanın surviyi düzeltmediği gösterilmiştir²⁸. Kedilerde yapılan bir çalışmada, verapamil toksisitesinde antidot olarak 4-aminopyridine etkileri araştırılmış ve 4-aminopyridine'nin verapamil intoksikasyonunda faydalı olabileceği bildirilmiştir²⁹.

Siklodekstrin moleküllerinin verapamil ile etkileştiği bilinmektedir ve geçmiş çalışmalarda siklodekstrin molekülleri de verapamil toksisitesinde antidot olarak kullanılmak üzere değerlendirilmiştir³⁰⁻³². Mottram ve ark.³⁰ ratlarda verapamil ile indüklenen intoksikasyon modelinde, 2.25 g/kg Sulfobutylether-b-cyclodextrin (SBE-CD) ile tedavi edilen grupta verapamil toksisitesinin arttığını göstermişlerdir. Toksikiteyi arttıran mekanizmayı açıklayan ilave çalışmalara gereksinim olduğunu vurgulamışlar ve ardından doz bağımlı olarak ikinci çalışmayı yapmışlardır³⁰⁻³¹. 1:4 verapamil

- SBE-CD konsantrasyonu ile uygulanan infüzyon grubunda kontrol grubuna göre asistoli zamanında gecikme görülmüş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (21.2 dk karşı 17.6 dk, $p<0.05$)³¹. Özbilgin ve ark.³² ise ratlarda verapamil infüzyonunun 5. dakikasında 16 mg/kg dozunda verilen sugammadexin, verapamilin neden olduğu kardiotoksikiteyi anlamlı olarak geciktirdiği belirlemiştir. 100 mg/kg dozunda kullanılan sugammadexin infüzyonunun verapamil kardiotoksikitesi üzerine anlamlı bir etkisi bulunmayan çalışmada; 1000 mg/kg dozunda kullanılan sugammadexin verapamil kardiotoksikitesini anlamlı olarak hızlandırdığı belirlenmiştir³².

Sonuç olarak, kalsiyum kanal blokeri zehirlenmeleri yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilen, bu nedenle acil ve agresif destek ve antidotal tedavi gerektiren zehirlenmelerdir. Hastanın tedavisi yoğun bakımda sürdürülmeli, yeterli sıvı resüsitasyonu ve yüksek dozda inotropik destek tedavi yanı sıra, yüksek dozlarda kalsiyum, glukagon, insülin ve lipid ile antidotal tedavi, gerekirse pace maker uygulaması ve mekanik ventilasyon desteği uygulanmalıdır. Kalsiyum kanal blokerlerinin, iskemiye karşı koruyucu etkinliği düşünülerek destek tedavisinde agresif resüsitasyon, plazmaferez, intraaortik balon pompası ve vücut dışı dolaşım uygulamalarının da yeri olduğu vurgulanmaktadır.

Kaynaklar

1. Givens ML. Toxic Bradycardias in the Critically Ill Poisoned Patient. *Emergency Medicine International* 2012;2012:852051.
2. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Rumack BH, Dart RC. 2011 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clinical Toxicology* (2012), 50, 911-1164.
3. Kartı SS, Ulusoy H, Yandı M, Gündüz A, Koşucu M, Erol K, Ratip S. Non-cardiogenic pulmonary oedema in the course of verapamil intoxication. *Emerg Med J* 2002;19:458-459.
4. Yalçın Ş, Güntekin Ü, Sezen Y, Nacar H, Dalyan A. Yavaş Salımlı Verapamil İntoksikasyonu. *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi* 2010; 2:29-31.
5. Olson KR. *Poisoning and drug overdose* 3th edition, Appleton & Lange Stamford, Connecticut 1999, Calcium antagonists Benowitz NL p 119-123.
6. Dustan HP. Calcium channel blockers. Potential medical benefits and side effects. *Hypertension* 1989;13:137-140.
7. Leesar MA, Martyn R, Talley JD, Frumin H. Noncardiogenic pulmonary edema complicating massive verapamil overdose. *Chest* 1994;105:606-607.
8. Brass BJ, Winchester-Penny S, Lipper BL. Massive verapamil overdose complicated by noncardiogenic

- pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 1996;14:459-461.
9. Liang CW, Diamond SJ, Hagg DS. Lipid rescue of massive verapamil overdose: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011;5:399.
 10. Kimura Y, Okamura M, Harioka T, Hara T, Nakasato A, Ishiyama T, Matsukawa T. Suspected diltiazem intoxication resulting in repeated asystole after the induction of anesthesia. *Masui*. 2012;61:104-107.
 11. Janion M, Stepień A, Sielski J, Gutkowski W. Is the intra-aortic balloon pump a method of brain protection during cardiogenic shock after drug intoxication? *J Emerg Med* 2010;38:162-7.
 12. Kuhlmann U, Schoenemann H, Muller T, Keuchel M, Lange H. Plasmapheresis in life-threatening verapamil intoxication. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2000;28:429.
 13. Hofer CA, Smith JK, Tenholder MF. Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. *Am J Med* 1993;95:431-438.
 14. Koury SI, Stone CK, Thomas SH. Amrinone as an antidote in experimental verapamil overdose. *Acad Emerg Med* 1996;3:762-767
 15. Daubin C, Lehoux P, Ivascau C, Tasle M, Bousta M, Lepage O, Quentin C, Massetti M, Charbonneau P. Extracorporeal life support in severe drug intoxication: a retrospective cohort study of seventeen cases. *Critical Care* 2009; 13:R138.
 16. Rygnestad T, Moen S, Wahba A, Lien S, Ingul CB, Schrader H, Knapstad SE. Severe poisoning with sotalol and verapamil. Recovery after 4 h of normothermic CPR followed by extra corporeal heart lung assist. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1378-1380.
 17. Holzer M, Sterz F, Schoerhuber W, Behringer W, Domanovits H, Weinmar D, Weinstabl C, Stimpfl T. Successful resuscitation of a verapamil-intoxicated patient with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1999;27:2818-2823.
 18. Watling SM, Crain JL, Edwards TD, Stiller RA. Verapamil overdose: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother* 1992;26:1373-1378.
 19. Evans JS, Oram MP. Neurological recovery after prolonged verapamil-induced cardiac arrest. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:653-655.
 20. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC: Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009;80:591-593.
 21. Montiel V, Gougard T, Hantson P. Diltiazem poisoning treated with hyperinsulinemic euglycemia therapy and intravenous lipid emulsion. *Eur J Emerg Med* 2011;18:121-123.
 22. French D, Armenian P, Ruan W, Wong A, Drasner K, Olson KR, Wu AH. Serum verapamil concentrations before and after Intralipid® therapy during treatment of an overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49:340-344.
 23. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T. Intralipid Prolongs Survival in a Rat Model of Verapamil Toxicity. *Acad Emerg Med* 2006;13:134-139.
 24. 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;15:1284-1289.
 25. Bania TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn IH. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med* 2007;14:105-111.
 26. Kurola J, Leppikangas H, Magga J, Lindgren L, Kiviniemi V, Rutanen J, Ruokonen E. Effect of levosimendan in experimental verapamil induced myocardial depression. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2010;18:12.
 27. Gaudins A, Najafi J, Rur-Sc P. Treatment of experimental verapamil poisoning with levosimendan utilizing a rodent model of drug toxicity. *Clinical Toxicology* 2008;46:50-56.
 28. Abraham M. K, Scott S B, Meltzer A, Barrueto F. Levosimendan does not improve survival time in a rat model of verapamil toxicity. *Journal of Medical Toxicology* 2009;5:3-7.
 29. Agoston S, Maestrone E, van Hezik EJ, Ket JM, Houwertjes MC, Uges DR. Effective treatment of verapamil intoxication with 4-aminopyridine in the cat. *J Clin Invest* 1984;73:1291-1296.
 30. Mottram AR, Bryant SM, Steven E. Effect of Cyclodextrin Infusion in a Rat Model of Verapamil Toxicity. *American Journal of Therapeutics* 2011;18:371-374 .
 31. Mottram AR, Bryant SM, Steven E. Dose-Dependent Response to Cyclodextrin Infusion in a Rat Model of Verapamil Toxicity. *West J Emerg Med* 2012;13:63-67.
 32. Ozbilgin S, Ozbilgin M, Kucukoztas B, Kamaci G, Unek T, Yurtlu BS, Ensari Güneli M, Hanci V, Gunerli A. Evaluation of the effectiveness of sugammadex for verapamil intoxication. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013;113:280-285.