

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

VERAPAMİL TOKSİSİTE MODELİNDE
LİPİD EMÜLSİYONU İLE BİRLİKTE UYGULANAN YÜKSEK
DOZ İNSÜLİN UYGULAMASININ TEDAVİYE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ESMA ARIK

ANKARA
ŞUBAT 2018

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

VERAPAMİL TOKSİSİTE MODELİNDE
LİPİD EMÜLSİYONU İLE BİRLİKTE UYGULANAN YÜKSEK
DOZ İNSÜLİN UYGULAMASININ TEDAVİYE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ESMA ARIK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. DEMET COŞKUN

ANKARA

ŞUBAT 2018

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Dr. Esma ARIK
Baba Adı	Veysel
Doğum Yeri/Tarihi	İlgın/ 28.06.1988
Diploma Tarihi/Diploma No	18.07.2012-1213010051
Mezun Olduğu Fakülte	Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yapıldığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Uzmanlık Tezinin Adı: " "Verapamil Toksikite Modelinde Lipid Emülsiyonu ile Birlikte Uygulanan Yüksek Doz İnsülin Uygulamasının Tedaviye Etkisi" "

JÜRİ KARARI:

07.02.2018 tarihinde saat 10⁰⁰ da toplanan Sınav Jürisi, adayın yapmış "Verapamil Toksikite Modelinde Lipid Emülsiyonu ile Birlikte Uygulanan Yüksek Doz İnsülin Uygulamasının Tedaviye Etkisi" isimli uzmanlık tezini değerlendirmiş ve oy birliği ile yeterli olarak kabul etmiştir

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Ömer KURTİPEK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.Başkanı



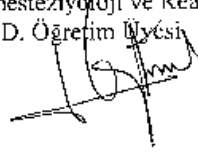
ÜYE

Doç. Dr.Demet COŞKUN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi



ÜYE

Doç. Dr. Levent ÖZTÜRK
Yıldırım Bayazıt Üniversitesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi





KISALTMALAR

ASRA: Amerikan Rejyonel Anestezi ve Ağrı Derneği

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

AV: Atrioventriküler

BE: Baz Eksiği

Ca⁺²: Kalsiyum

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

EKG: Elektrokardiyogram

eNOS: Nitrik Oksit Sentetaz

HCO₃: Bikarbonat

im: İntramüsküler

iv: İntravenöz

İVLE: İntravenöz Lipid Emülsiyon

K⁺: Potasyum

KAH: Kalp Atım Hızı

KKB: Kalsiyum Kanal Blokörü

KO: Kardiyak Output

LAST: Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi

LCT: Uzun Zincirli Yağ Asidi

MCT: Orta Zincirli Yağ Asidi

MI: Miyokard İnfarktüsü

Na⁺: Sodyum

NaCl: Sodyum Klorür

OAB: Ortalama Arter Basıncı

SA: Sinoatrial

SVR: Sistemik Vasküler Rezistans

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

YDİ: Yüksek Doz İnsülin

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER	vi
RESİMLER	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Toksikoloji.....	4
2.1.1 Toksikoloji Tarihi	5
2.2. Kalsiyum Kanalları	6
2.2.1. Kalsiyum kanal antagonistleri.....	8
2.2.1.1 Kalsiyum kanal antagonistleri tarihçesi	9
2.2.1.2. Etki mekanizması	10
2.2.1.3. Sınıflandırma	10
2.2.1.4. Farmakolojik özellikleri	12
2.2.1.5 Farmakokinetik özellikleri	13
2.2.1.6 Tedavide Kullanımları.....	14
2.2.1.7 Toksisite	15
2.3. Çalışmada Kullanılan Ajanlar.....	19
2.3.1. Verapamil.....	19
2.3.1.1. Farmakokinetik Özellikler.....	20
2.3.1.2. Farmakodinamik Özellikler.....	21
2.3.1.3. Verapamilin Dozu ve Uygulanması	22
2.3.1.4. Verapamil Toksisitesi.....	23

2.3.2. İnsülin.....	25
2.3.2.1. İnsülinin Etkisi	25
2.3.2.2. İnsülin Preparatları ve Kimyası	26
2.3.2.3. İnsülin Formülasyonları	27
2.3.2.4. İnsülin Dozaj ve Rejimleri	28
2.3.2.5. Advers Etkiler.....	28
2.3.2.6. Kısa Etkili Regüler İnsülin	29
2.3.2.7. Verapamil Toksisitesinde İnsülin Tedavisi	29
2.3.3. İntravenöz Lipid Emülsiyonları	31
2.3.3.1. İlaç Toksisitesinde İntravenöz Lipid Emülsiyon Tedavisi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Denekler.....	37
3.2. Deney Düzenegi.....	37
2.3. İstatistiksel Yöntem	44
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA.....	61
6. KAYNAKLAR.....	77
7. ÖZET.....	94
8. ABSTRACT	97
9. EKLER	99
10. ÖZGEÇMİŞ.....	100

TABLÖLAR

Tablo 1. Kalsiyum antagonistlerinin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması .	11
Tablo 2. Kalsiyum kanal blokerleri toksisitesinde tedavi algoritması	18
Tablo 3. İnsülin preparatları	27
Tablo 4. Lipid emülsiyonlarının kompozisyonları	32
Tablo 5. Gruplardaki ratların ağırlık değerleri	46
Tablo 6. Gruplardaki OAB'nin karşılaştırılması	47
Tablo 7. Gruplardaki KAH 'ın karşılaştırılması	51
Tablo 8. Tedavi gruplarına göre sağ kalım olasılıkları	54
Tablo 9. pH değerlerinin gruplar arasındaki farkı	55
Tablo 10. PO ₂ değerlerinin gruplar arasındaki farkı	56
Tablo 11. HCO ₃ değerlerinin gruplar arasındaki farkı	56
Tablo 12. BE değerlerinin gruplar arasındaki farkı.....	57
Tablo 13. Na ⁺ değerlerinin gruplar arasındaki farkı	58
Tablo 14. Ca ⁺² değerlerinin gruplar arasındaki farkı.....	59
Tablo 15. K ⁺ değerlerinin gruplar arasındaki farkı	59
Tablo 16. Glukoz değerlerinin gruplar arasındaki farkı	60

ŞEKİLLER

Şekil 1. Verapamilin kimyasal formülü	20
Şekil 2. Farklı zamanlarda ölçülen OAB'nın gruplara göre değişimi	48
Şekil 3. OAB değerlerinin T bazal değere göre değişimi.....	49
Şekil 4. OAB değerlerinin T0'a göre değişimi.....	50
Şekil 5. Farklı zamanlarda ölçülen KAH'ın gruplara göre değişimi.....	52
Şekil 6. KAH'ın T bazal değere göre değişimi	53
Şekil 7. KAH'ın T0'a göre değişimi	53

RESİMLER

Resim 1. Kuyruk veninden kanüle edilen sıçanlara supin pozisyon verilmesi	38
Resim 2. Sıçanların kardiyak monitörizasyonu ve invazif kan basıncı monitorizasyonu	39
Resim 3. Sıçanların trakeostomiyle solutulması	40
Resim 4. Sıçanların solutulduğu ventilatör parametreleri	40
Resim 5. Sıçanlarda abdominal aortun kanülasyonu.....	41
Resim 6. Çalışmada kullanılan infüzyon pompaları	42

1. GİRİŞ

Verapamil, fenilalkilamin türevi lipofilik bir kalsiyum (Ca^{+2}) kanal blokörüdür. Hem vasküler düz kasta hem de kalp kasında bulunan L-tipi yavaş kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içerisine Ca^{+2} girişini engeller. Verapamilin L-tipi kalsiyum kanal blokajına bağlı oluşturduğu etkiler; negatif kronotropik, inotropik ve dromotropik etki ile sistemik vazodilatasyona bağlı sistemik vasküler rezistansın azalmasıdır [1]. Ayrıca kalsiyum kanal blokerleri pankreas beta hücrelerine kalsiyum akışını engeller, kardiyak miyositlerin karbonhidrat kullanımını bozan hipoinsülinemi ile birlikte hiperglisemiye neden olarak normal metabolizmayı bozar [2].

Verapamilin yüksek dozda alınmasıyla ortaya çıkan fizyolojik etkilerin abartılı olması sonucunda yaşamı tehdit edebilen; derin bradikardi, hipotansiyon, metabolik asidoz ve şok ortaya çıkabilir [3].

Verapamil toksisitesinin spesifik bir antidotu yoktur. Toksikite tedavisinin hedefleri; ilacın vücuttan uzaklaştırılması, kalp kontraktilitesinin iyileştirilmesi, atriyoventriküler nodal iletimin ve vasküler tonusun arttırılması, doku oksijenasyonunun sürdürülmesi ve metabolik destek sağlanmasıdır [4]. Tedavide destekleyici yaklaşımlar; inotropik ajanlar, kalsiyum ve yüksek doz insülin gibi ajanlar kullanılmaktadır [5].

Weinberg ve ark. [6] 1998 yılında; total parenteral beslenme solüsyonu olarak kullanılan bir soya yağı emülsiyonu infüzyonunun, sıçanlarda şiddetli

bupivakain toksik dozunun yol açtığı kardiyovasküler kollapsı önleyebileceğini veya resüsitasyonu iyileştirebileceğini gösterdi. Rosenblatt ve ark. [7] lokal anestezik sistemik toksisitesi (LAST) tedavisinde lipid emülsiyon tedavisinin ilk klinik uygulamasını bildirmişlerdir. Amerikan Rejyonel Anestezi ve Ağrı Derneği (ASRA) 2010 yılında, LAST yönetimi konusunda ilk algoritmayı yayınlamış ve lipid emülsiyon tedavisini kullanıma sunmuştur [8, 9]. LAST'ın tersine çevrilmesinde lipid emülsiyon infüzyonunun etkinliği, diğer laboratuvarlarda ve klinik ortamda sistematik analizle de doğrulanmıştır [10].

Lipid emülsiyonu sadece parenteral beslenme için onaylanmasına rağmen son zamanlarda birçok aşırı madde dozu tedavisinde etiket dışı kullanılmıştır. Antipsikotikler, antidepresanlar, antiaritmikler, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri gibi lokal anestezik dışındaki ilaçlardan kaynaklanan ilaç toksisitelerini tersine çevirdiği vaka raporları ve hayvan deneyleri bildirilmiştir [5]. Böylece, lipid emülsiyonlar yüksek lipofilik özellikteki diğer ajanların aşırı dozuna bağlı toksikasyonların tedavisi için de umut olmuş, hatta antidot olarak önerilmiştir. Verapamil toksisitesinden sonra verilen lipid emülsiyonunun, hem sağkalım oranını arttırdığı hem de verapamilin ortalama letal dozunu iki katına çıkarttığı saptanmıştır [11].

İnsülin, kalsiyum kanal blokeri toksikasyonunda birkaç önemli role sahiptir. İnsülin; plazma Ca^{+2} iyon seviyesini artırır, hiperglisemik asidotik durumu iyileştirir, karbonhidratların miyokardda kullanımını geliştirir ve kendi bağımsız inotropik etkisini uygular [12-14]. İzole edilmiş stresli sıçan kalplerinde miyokardda inotropik etkileri arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir [15]. Bu etkiyi

katekolamin ajanlarının aksine, O₂ gereksinimlerini arttırmadan koroner kan akımını arttırarak oluşturduğu da gösterilmiştir [16]. Literatürde verapamil toksisitesi için yüksek doz insulin tedavisinin uygulandığı hayvan çalışmaları ve vakalar mevcuttur [17].

Bu tez çalışmasında; ratlarda verapamil toksisite modeli oluşturarak tedavide intravenöz lipid emülsiyonu (İVLE) ile yüksek doz insülinin (YDİ) ayrı ayrı ve birlikte verildiğinde toksisite bulgularının tedavisi üzerine olan etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Toksikoloji

Toksikoloji terimi Yunanca ok zehiri anlamına gelen “toxikos” ve “toxikon” ile bilim dalı anlamına gelen “logos” sözcüklerinin birleşmesiyle oluşmuştur [18].

Geleneksel olarak toksikoloji; zehirlerin canlı hücreler ve dokular üzerine yapmış olduğu etkileri, zehirlerin araştırılması, tanınması, bunların meydana getirdikleri hastalık hallerin ve bozuklukların giderilmesini inceleyen, kısaca zehirlerle ilgili konuların etüdünü yapan bir bilim dalı olarak kabul edilmektedir [18].

Paracelsus’un 16. Yüzyılda (1493-1541) zehiri tanımlarken kullandığı “Her madde zehirdir. Zehir olmayan madde yoktur; zehir ile ilacı ayıran dozdur.” şeklindeki ifade, bugünkü modern toksikolojinin de çıkış noktasıdır. Her kimyasalın doza bağımlı olarak toksik etki gösterebilmesi gerçeği toksikolojinin uğraş konusunu ilaç, kozmetik, tarım ilacı, gıda katkı maddeleri, ev temizlik malzemesi ve endüstriyel kimyasallar olarak çok geniş bir alana yaymaktadır. Bütün bu kimyasallara, organizmaya yabancı anlamına gelen “ksenobiyotik” adı da verilmektedir [18].

Tedavi amacı ile geliştirilmiş olan ilaçlar zehirlenme meydana getirebilecek niteliktedirler. Bir madde organ fonksiyonlarında fizyolojik alanın dışına çıkan değişiklikler meydana getirdiği takdirde zehir, patolojik bir şekilde

değişmiş olan organ fonksiyonlarını tekrar normal hale getiren maddelere de ilaç denir. Aynı madde ilaç veya zehir olabilir. Aradaki fark daha ziyade kantitatifdir [18].

2.1.1 Toksikoloji Tarihi

Mısır papirusları toksikoloji hakkında en eski yazılı kaynakları oluşturmaktadır. Ebers Papirüsü (M.Ö. 1552) hekimlikle ilgili en eski yazılı kaynak olarak 875 reçete içermekte ve birçok zehirden bahsetmektedir. Grekler devrinde rasyonel tıp başlamıştır. Hekimliğin babası olarak bilinen Hippocrates (M.Ö. 460-315) birçok hastalıkların tedavisini ve zehirleri tıp alanı içine katmıştır [19].

Aristo'nun öğrencisi Theophrastus (M.Ö. 307-256) eski çağın en tanınmış botanikçisi olup, "De Historia Plantarum" isimli kitabında birçok zehirli bitkinin tarihini yazmıştır. Pontus kralı Mithridates (M.Ö. 132-163) mahkumlar üzerinde yaptığı deneylere dayanarak her türlü venom ve zehirli maddeye karşı kullanılan 54 drogdan oluşan ilaç formülünü vermiştir. Vitruvius Pollio (M.Ö. 70-16) kurşun kaplamalı sarnıç ve borulardan içme suyuna kurşun geçmesi nedeni ile zehirlenmeleri gözlediğini bildirmiştir. İbn-i Sina (M.S. 980-1037) "Kitap al Kanun Fı tıbb" isimli ünlü kitabında ilaçlar ve zehirlerin antidotlarına yer vermiş, güçlü bir zehir olan arsenik trioksidin (As_2O_3) özelliklerinden bahsetmiştir [19].

Paracelsus (M.S. 1493-1541), bilim ve felsefe arasında yer alan bir ekolün temsilcisidir. O zamanki birçok görüşleri bugünkü toksikoloji disiplininin konularına girmektedir. "Bütün maddeler zehirdir, zehir olmayan hiçbir madde yoktur. Zehirle ilacı birbirinden ayıran onun dozudur" şeklindeki görüşü ile ilk kez biyolojik etkide doz-cevap ilişkisinin önemini vurgulamıştır. Ayrıca "toksikan" veya "toksik madde" kavramında kimyasal bir yapının gerekliliğini de belirten Paracelsus, kimyasal maddenin biyolojik etkilerinin deneysel araştırmalara dayandırılmasının, kimyasal maddenin "terapötik" ve "toksik" özelliklerinin farkının ortaya konması gerektiği gibi toksikolojide önemli olan prensipleri öne sürmüştür [19].

Modern toksikolojinin kurucusu olarak tanınan, Mattieu Joseph Bonaventura Orfila (1787-1853), Paris'te tıp tahsili yaptıktan sonra kimya ve fizyoloji üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmıştır. Zehirlerin kimyasal ve biyolojik özellikleri arasında ilk ilişki kuran kişidir. Bulgularını, binlerce köpek üzerinde yaptığı zehirlerin etkisini araştırmaya yönelik deneylere dayandırmıştır. Toksikolojiye en önemli katkısı ise, zehirlerin gastrointestinal sistemden absorbe olduktan sonra birçok organda toplandığını ortaya çıkarması olmuştur [19].

2.2. Kalsiyum Kanalları

İyon kanalları pasif iyon transportunu gerçekleştirmek üzere membran açıklığı oluşturan proteinlerdir. Kalsiyum hücre dışından hücre içine üç tip kanal aracılığıyla girer. Bu kanallar;

- A) Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları: Nöron ya da kas hücreleri gibi uyarılabilir hücrelerde bulunurlar. Kalsiyum kanal blokerleri temel olarak bu kanalları kapatarak, hücre dışı Ca^{+2} 'un bu kanallardan içeri girişini inhibe eder ve hücre içi kalsiyumu azaltırlar. Voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında fenilalkilaminler (verapamil, gallopamil), dihidropiridinler (nifedipin, nikardipin, nimodipin) ve benzotiazepinler (diltiazem) için ayrı ve özgül reseptörler olduğu tespit edilmiştir [20].
- B) Depo kontrollü kalsiyum kanalları: Hücre içi kalsiyum depoları boşaldığı zaman aktive olurlar. Sodyum (Na^{+}) Ca^{+2} değiş tokuş sistemidir. Kalsiyum kanal blokerlerinin bu sisteme etkileri olmadığı kabul edilmektedir [20].
- C) Reseptör kontrollü kalsiyum kanalları: Nörotransmitterlere yanıt olarak çalışan kanallardır. Reseptör bağımlı kanallar, norepinefrin ve anjiyotensin ile aktive olarak hücre içine Ca^{+2} girişini sağlar. Bazı kalsiyum kanal blokerleri bu kanalları inhibe eder [20].

Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını, 1967 yılında Reuter [21] tanımlamıştır. Tsien ve ark. [22], Nowycky ve ark. [23] ve Lory ve ark. [24] elektrofizyolojik ve farmakolojik olarak farklı kanalları tespit etmişlerdir. Bu üç tür voltaj kapılı kalsiyum kanalı L-tipi (uzun süreli), T-tipi (kısa süreli) ve N-tipi (sinirsel) şeklinde adlandırılan kalsiyum kanallarıdır. Bu kanallar aktivasyon ve inaktivasyon kinetiklerine, iletim özelliklerine, iyon seçiciliklerine, ilaç veya toksinlere olan duyarlılıklarına göre sınıflandırılmışlardır [25, 26]. Llinas ve ark.

bazı nöronlarda yüksek eşikli voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bulmuş ve bunları P-tip (purkinje hücreleri için) kanallar olarak adlandırmışlardır [27].

N-tipi kanallar santral sinir sisteminde yaygın olarak presinaptik sinir uçlarında bulunurlar ve nörotransmitter salınmasına aracılık ederler [28]. Bu tip kanallar klasik kalsiyum kanal blokerleri aracılığıyla inhibe olmamaktadırlar. N-tipi kanallar bir çeşit deniz salyangozundan elde edilen omegakonotoksinlere duyarlıdırlar [29].

P-tipi kalsiyum kanalları serebellar purkinje ve granül hücrelerinde bulunur. Beyindeki kalsiyum kanallarının büyük bir bölümünü oluştururlar. Huni ağılı bir örümcek türünün venomuyla bloke edildiği bulunmuştur [30].

L-tipi kanalların özellikle kalp, düz ve iskelet kaslarında mevcut olduğu bulunmuştur. Dihidropridin (nifedipin) ve fenilalkilamin türevi (verapamil) kalsiyum kanal blokerlerine yüksek oranda duyarlıdırlar [30]. L-tipi kanallar bilinen bütün kalsiyum kanal blokerleri tarafından inhibe edilir [20].

T-tipi kalsiyum kanallarının aktivasyon ve inaktivasyonları için düşük voltaj yetmektedir ve çeşitli dokularda pacemaker aktivite için önemlidir. Bu kanallar sinoatrial (SA) düğüm, atrioventriküler (AV) düğüm, kalbin özel iletim dokusu, düz kas hücreleri ve sinir hücrelerinde mevcuttur [28].

2.2.1. Kalsiyum kanal antagonistleri

Kardiyak miyositler, SA, AV nodal hücreler, ve düz kas hücrelerinde elektriksel depolarizasyona yanıt olarak ekstraselüler Ca^{+2} 'un hücre içine girişine voltaj duyarlı Ca^{+2} kanalları (L-tipi veya yavaş kanallar) aracılık eder. Düz kasta ve kardiyak miyositlerde farklı mekanizmalarla da olsa Ca^{+2} kasılma için bir tetikleyicidir. Ca^{+2} giriş blokerleri olarak da adlandırılan Ca^{2+} kanal antagonistleri, Ca^{+2} kanal fonksiyonunu inhibe eder. Vasküler düz kasta, özellikle arteriyel damarlarda gevşeme yapar. Bu ilaçlar kalpte negatif inotropik ve kronotropik etkiler de oluşturabilir [31].

2.2.1.1 Kalsiyum kanal antagonistleri tarihçesi

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

gallopamil ve nifedipin gibi diğer bileşiklerin de kardiyak miyosit Ca^{+2} kanalı veya yavaş kanal aracılığıyla Ca^{+2} hareketini bloke ettiği ve böylece kardiyak aksiyon potansiyelinin plato fazını değiştirdiği gösterildi [32].

2.2.1.2. Etki mekanizması

Sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonunun artması kardiyak ve vasküler düz kas hücrelerinde kasılmanın artmasına neden olur. Ekstraselüler Ca^{+2} 'un girişi kardiyak miyositin kasılmasını başlatır; bu düz kasta Ca^{+2} 'un başlıca kaynağını oluşturur. Ca^{+2} kanal antagonistleri L-tipi Ca^{+2} kanallarının α_1 alt ünitesine bağlanarak veya kanaldan Ca^{+2} akışını azaltarak etkilerini oluşturur [31].

2.2.1.3. Sınıflandırma

Ca^{+2} kanal antagonistlerinin farklı kimyasal yapılara göre sınıflandırılması tabloda görülmektedir (Tablo 1) [20]. Bu ilaçlar kalsiyum kanal blokerleri olarak genellikle birlikte gruplandırılmasına rağmen verapamil, diltiazem ve dihidropiridinler arasında özellikle farmakolojik özellikleri, ilaç etkileşimleri ve toksisite açısından farklılıklar vardır [31].

Tüm Ca^{+2} kanal antagonistleri L tipi kalsiyum kanalları aracılığı ile periferik vazodilatasyon yapar. Dihidropiridin grubunun daha çok vasküler etkileri ön plandadır. Verapamil ve diltiazem AV düğümde kalsiyuma bağımlı iletiyi bloke eder, vasküler seviyedeki etkileri daha azdır [31].

Tablo 1. Kalsiyum antagonistlerinin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Fenilalkilamin Türevleri	Benzotiazepin Türevleri	Dihidropridin Türevleri	Piperazin Türevleri
Verapamil	Diltiazem	Nifedipin	Lidoflazin
Gallopamil		Nimodipin	Sinarizin
Pedridil		Nilvadipin	Flunarazin
Fendilin		Nitrendipin	
Mibefradil		Nizoldipin	
Prenylamin		Nikardipin	
Semotiadil		Amlodipin	
Terodilin		İsradipin	
		Niguldipin	
		Aranidipin	
		Barnidipin	
		Efonidipin	

2.2.1.4. Farmakolojik özellikleri

Vasküler doku: En az üç farklı mekanizma vasküler düz kas hücrelerinin kasılmasından sorumlu olabilir. Birincisi, voltaj duyarlı Ca^{+2} kanalları membran depolarizasyonunda açılır ve ekstraselüler Ca^{+2} elektrokimyasal gradiyent ile hücre içine hareket eder. İkincisi, membran depolarizasyonu olmadan oluşan agonistle indüklenen G_q -PLC-IP₃ yolağının stimülasyonu sonucu oluşan kasılmalar, sarkoplazmik retikulumdan intraselüler Ca^{+2} salıverilmesine neden olur. Üçüncüsü, reseptör aracılıklı Ca^{+2} kanalları, reseptör işgaline yanıt olarak ekstraselüler Ca^{2+} 'un girişine izin verir [31].

Bütün Ca^{+2} kanal blokerleri arteriyel düz kası gevşetirler fakat venöz yatak üzerinde etkisi azdır ve bundan dolayı kardiyak ön yükü anlamlı olarak değiştirmezler [31].

Kardiyak hücreler: SA ve AV düğümlerde depolarizasyon büyük oranda yavaş kanallar üzerinden Ca^{+2} akımına bağlıdır. Ca^{+2} kanal blokerlerinin sinüs düğümü pacemaker hızı ve AV iletim üzerindeki etkisi, ajanın yavaş Ca^{+2} kanalının düzelmesini geciktirip geciktirmemesine bağlıdır. Nifedipin ve benzer dihidropiridinler yavaş içeri akımı azaltmasına karşın, yavaş Ca^{+2} kanalının düzelme hızını etkilemez. Buna zıt olarak, verapamil yavaş kanal üzerinden Ca^{+2} akımını azaltmakla kalmaz, kanalın düzelme hızını da azaltır. Verapamil ve diltiazem sinüs düğümü pacemaker hızını deprese eder ve AV iletimi yavaşlatır. Elektrofizyolojik sonuçlar kalp atım hızının yavaşlamasına, AV düğümün

refrakter periyodunun uzamasına ve önemli olarak QT aralığının uzamasına yol açar [31].

Hemodinamik ve diğer etkiler: Klinik kullanım için onaylanan bütün Ca^{+2} kanal blokerleri koroner vasküler direnci düşürürler ve koroner kan akımında artmaya yol açarlar. Dihidropiridinler verapamilden daha potent vazodilatörlerdir, verapamil de diltiazemden daha potettir. Bu ajanların hemodinamik etkileri uygulama yoluna ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun büyüklüğüne bağlı olarak değişir. Ortalama arter basıncını anlamlı olarak düşüren ilaçlar baroreseptör refleks yanıtı oluştururlar [31].

Ca^{+2} kanal blokerleri pankreas β hücrelerine Ca^{+2} akışını engeller ve hiperglisemi ile birlikte normal metabolizmayı ve kardiyak miyositlerin karbonhidratları kullanımını bozan hipoinsülinemik bir duruma neden olurlar [2].

2.2.1.5 Farmakokinetik özellikleri

Oral alındıklarında ince barsaklardan iyi absorbe edilirler ve absorpsiyon oranları %90'ın üzerindedir. Ancak uzun etkililer hariç diğerleri, hepatik ilk geçiş metabolizması ile biyoyararlanımları azalır. Tekrarlı oral uygulamalarla sistemik biyoyararlanım oranları yükselir. Daha yavaş absorbe olan ve uzun etkili ajanların dışındakilerin etkileri, oral dozun 30-60 dakikası içinde belirgindir. Hepsi de plazma proteinlerine %90'dan fazla bağlanırlar. Renal itrahın, eliminasyonlara katkısı önemsiz derecededir. Bu nedenle ağır böbrek yetmezliğinde bile dozlarının ayarlanması genellikle gerekmez. Karaciğerde esas olarak CYP3A4 enzimi ile

metabolize edilirler. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon yarılanma ömürlerinin uzadığı görülmüştür. Birçok ilaç ile farmakokinetik etkileşme gösterirler. Örneğin; digoksin kullanan hastalarda bazı kalsiyum kanal blokerleri digoksin plazma düzeyini artırmaktadır [33].

2.2.1.6 Tedavide Kullanımları

Varyant anjina: Varyant anjina artan oksijen talebinden ziyade azalan kan akımı sebebiyle meydana gelir. Bu ilaçlar varyant anjinalı hastalarda ergonavin ile indüklenen vazospazmı azaltabilirler. Varyant anjinadaki korumanın temelini periferik hemodinamik etkilerden çok koroner dilatasyonun oluşturduğu düşünülmektedir [31].

Egzersizle oluşan anjina: Bu ilaçlar anjinal atakların sayısını azaltır ve egzersizle oluşan ST-segment depresyonunu azaltır. β reseptör antagonisti kullanılmadığında dihidropiridinler, periferik vazodilatasyon ve refleks taşikardi oluşturması sebebiyle bazı hastalarda anjinal semptomları kötüleştirebilir. Bu verapamil ve diltiazemle belirgin değildir. Nifedipin ve propranolol veya amlodipin ve çeşitli β adrenerjik reseptör antagonistleri birlikte kullanıldığında refleks taşikardinin baskılanmasından dolayı egzersizle oluşan anjinanın tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır [31].

Stabil olmayan anjina: Aspirin, β adrenerjik reseptörü bloke eden ilaçlar ve heparin uygulanması stabil olmayan anjinanın tedavisinde mortaliteyi azaltır.

Stabil olmayan anjinalı bazı hastalarda vazospazm görülmesinden dolayı Ca^{+2} kanal blokerleri bu durumda ilave yaklaşım sunabilir [31].

Miyokard infarktüsü (MI): Akut MI erken tedavisinde veya ikincil olarak önlenmesinde yararlı olduğuna dair kanıtlar yoktur. β adrenerjik reseptör antagonisti için aday olmayan hastalarda yeniden MI insidansını diltiazem ve verapamil azaltabilir [31].

Diğer kullanımları: Migren nöbetlerinin önlenmesi ve sıklığının azaltılması, hipertrofik kardiyomiyopatide kalp semptomlarının ve egzersiz toleransının düzeltilmesi, miyometrium gevşetilmesi ile dismenore tedavisi ve erken doğum eyleminin önlenmesi, pulmoner hipertansiyon tedavisi, kalp durması durumunda miyokard hücrelerine ve siklosporin nefrotoksisitesinde tübül hücrelerine aşırı Ca^{+2} yüklenmesinin önlenmesi, stabil olmayan mesane sendromunun ve üriner inkontinansın semptomatik tedavisi, diffüz özofagus spazmında ve ‘nutcracker’ özofagus (fındıkkıran özofagus) durumunda alt özofagus sfinkterinin gevşetilmesi ile göğüs ağrısının azaltılması, internal anal sfinkterin gevşetilmesi ile ‘proctalgia fugax’ın (anorektal ağrı) semptomatik tedavisidir [33].

2.2.1.7 Toksisite

Kalsiyum kanal blokerlerinden diltiazem ve verapamilin aşırı dozuna bağlı kardiyovasküler toksisitede ciddi AV blokaja ek olarak SA, AV ve çeşitli iletim bozuklukları sonucu ağırlaşmış ciddi hipotansiyona ve bradikardiye neden olabilir [34, 35]. Dihidropiridinler, aşırı doz sonrası refleks taşikardiye eşlik eden belirgin

hipotansiyon yaratma eğilimindedir [34-36]. Başlangıçta hastalar oral alım sonrasında asemptomatik olabilir, ancak daha sonra hızla şiddetli ve refrakter kardiyojenik şoka dönüşebilir [37].

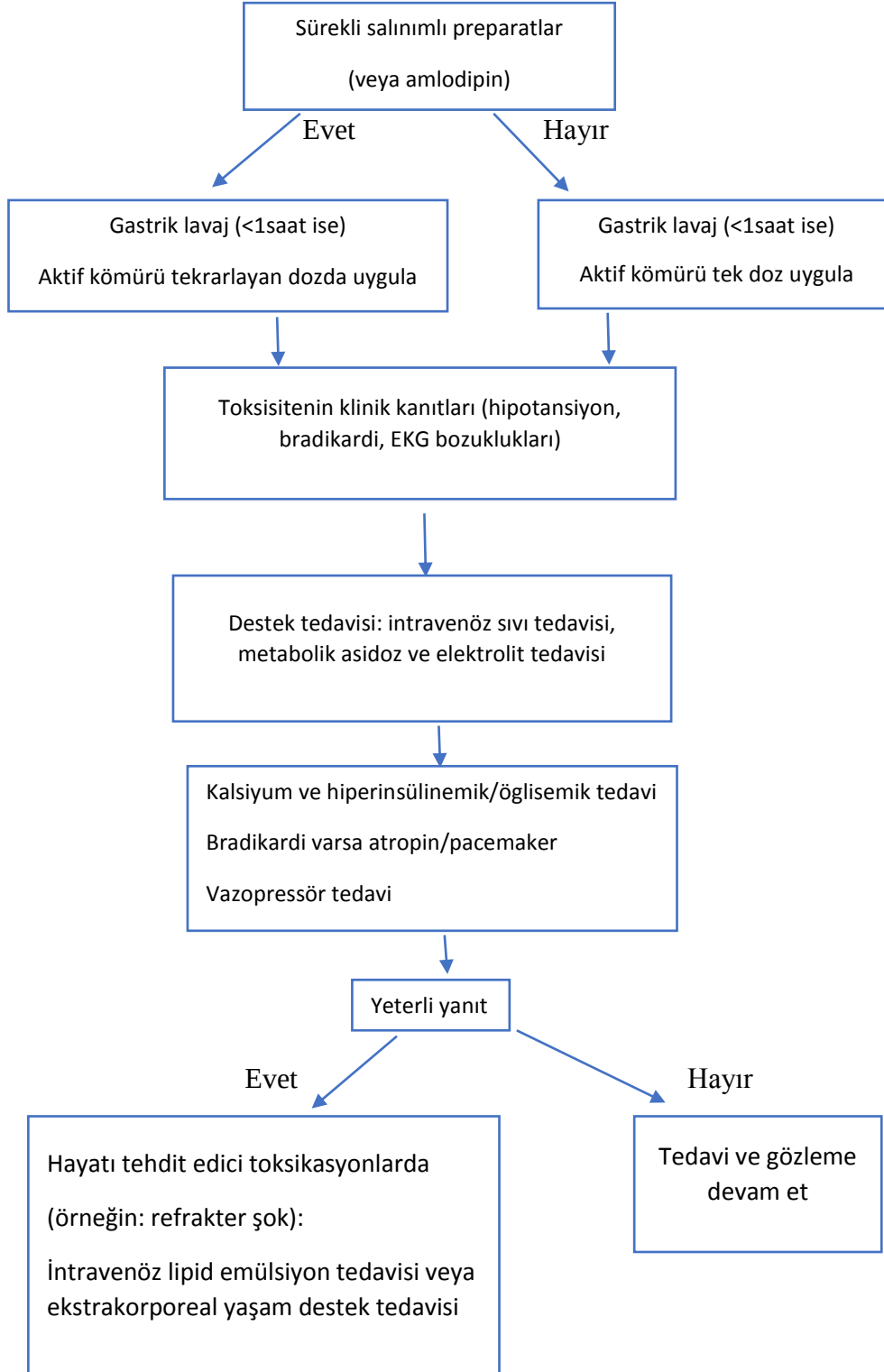
Kalsiyum kanal blokerlerinin aşırı dozu sonrası merkezi sinir sisteminin hipoperfüzyonuna bağlı olarak ajitasyon, bilinç bozukluğu ve nöbetler gibi çeşitli kardiyovasküler olmayan etkiler tanımlanmıştır [36, 38-40]. Ayrıca aşırı dozda, kalsiyum kanal blokerler kardiyovasküler sistem dışındaki kalsiyum kanallarını inhibe edebilir. Pankreatik adacık hücrelerinin L-tipi kanallarının seçici olmayan şekilde bloke edilmesi, insülin salınımını azaltarak hiperglisemi oluşturabilir [36, 40-44]. Laktik asidoza ek olarak, diyabetik ketoasidoza benzer bir metabolik durum gelişebilir [1, 42, 45]. Laktik asidozis, zayıf doku perfüzyonunun ortaya çıkması ve mitokondriyal kalsiyum girişinin inhibisyonuyla piruvat dehidrogenaz aktivitesinin azalmasıyla ağırlaşabilir [45, 46]. Barsak enfarktüsü ve ileus oluşabilir [1, 47-49]. Refrakter şok ve kardiyak arrest sonuçta ölümle sonuçlanabilir.

Kalsiyum kanal blokerlerin aşırı dozu sonrası uygulanacak tedavi algoritması tabloda özetlenmiştir (Tablo 2) [37]. Toksikasyonun tedavisi oral alımdan itibaren bir saat içinde başvuran vakalarda erken ve aktif kömür ile yetişkinlerde 50 g, çocuklarda 1 g/kg, maksimum 50 g agresif gastrointestinal dekontaminasyon şeklinde uygulanmalıdır. Gastrik lavaj ve aktif kömür entübe olmayan bilinç kaybı olan hastalarda kontrendikedir [37]. Kalsiyum tedavisi ile kalsiyumun idame ettirilmesi hemodinamik iyileşmenin yanı sıra mortalitenin azalması gibi olumlu sonuçlar gösterir [50].

Hiperinsülinemi/öglisemi tedavisi, kalsiyum kanal blokerleri toksisitesi olan hastalarda birinci basamak müdahale haline gelmiştir [51]. Şok sırasında yüksek doz insülinin kardiyak metabolizmayı desteklediği düşünülmektedir. Kardiyomiyositler stres durumunda serbest yağ asitlerinden ziyade glikozu kullanır. Bu bağlamda insülin, miyokardiyal glukoz alımını ve inotropik fonksiyonu arttırarak karbonhidrat metabolizmasını artırır [17, 42, 52]. Yüksek doz insülin, aynı zamanda inotropik etkilere katkıda bulunan hücre içi kalsiyum alımını etkiler [17]. Kalsiyum kanal blokeri toksikasyonu olan vaka raporlarında uygulanan insülin dozlarında büyük bir farklılık olmuştur. Yüksek doz insülin [1 U/kg intravenöz (iv) bolus, ardından 0,5-2,0 U/kg/saat infüzyon], genellikle insanlarda ve hayvanlarda hemodinamik parametreler üzerinde pozitif etkiler göstermiştir [50]. İnsülin tedavisi kan glikozu ve elektrolit takibi yapılarak 10 U/kg/saat'e kadar titre edilebilir [37].

Ağır kalsiyum kanal blokerleri toksikasyonunda hipotansiyon tedavisinde büyük dozlarda çoklu vazopresör ve inotropik ajanların kullanılması gerekebilir [35, 42, 51]. Tek bir adrenerjik ajanın diğerine üstünlüğü gösterilememiştir [42]. Bununla birlikte norepinefrin, güçlü α_1 -adrenerjik aktiviteyle periferik damar direncini, orta dereceli β_1 -adrenerjik aktiviteyle miyokard fonksiyonunu arttırması sebebiyle hipotansif kalsiyum kanal blokerleri zehirlenmesinde kullanılacak en uygun başlangıç katekolamini olmalıdır. Hipotansiyon, öncelikle dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri toksikasyonu olan hastalarda tipik olarak bulunan periferik vazodilatasyondan kaynaklanıyorsa α_1 -adrenerjik agonistler (örneğin fenilefrin) rasyonel seçeneklerdir. Teorik olarak, izoproterenol ve daha

Tablo 2. Kalsiyum kanal blokerleri toksisitesinde tedavi algoritması



az ölçüde dobutamin gibi saf β -adrenerjik reseptör agonistlerinin kullanımı periferik vazodilatasyonun aracı olduğu hipotansiyonu daha da kötüleştirebileceğinden tartışmalıdır [38].

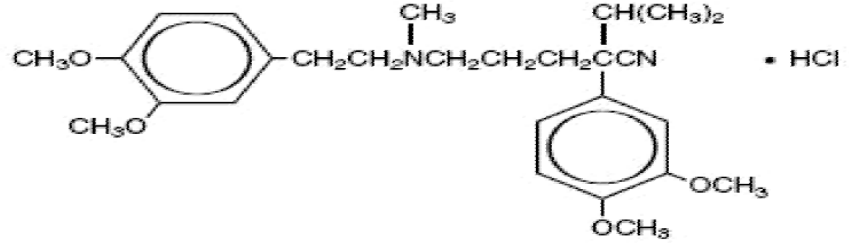
Atropin, bradikardide uygulanabilmesine rağmen, ciddi toksikasyonlarda her zaman etkili olmayabilir ve ağırlıklı olarak AV düğümünün distalinde yerleşmiş iletim bozukluklarında bradikardiyi daha da kötüleştirebilir [37]. Kalsiyum kanal blokeri zehirlenmesinin hayvan modellerinde, glukagon genellikle kalp hızını ve kalp debisini artırır, ancak insan verileri değişken sonuçlar verir [50, 53]. Dolayısıyla, glukagon, kalsiyum kanal blokeri zehirlenmesi için en uygun tedavi seçeneği olmayabilir. Bununla birlikte, kombine kalsiyum kanal blokeri ve β bloker zehirlenmesi durumunda, glukagon uygulanmalıdır [37]. Lipid emülsiyonu hayatı tehdit eden kardiyovasküler toksisiteli hastalarda daha önce sözü edilen konvansiyonel terapiler yetersiz olduğunda düşünülmelidir [37].

2.3. Çalışmada Kullanılan Ajanlar

2.3.1. Verapamil

Kapalı formülü: $C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$

Açık formülü: α -[3-[[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]metilamino]propil]-3,4-demetoksi α -(1-metiletil)hidroklorür



Şekil 1. Verapamilin kimyasal formülü

Verapamilin kimyasal formülü şekilde verilmiştir (Şekil 1). Yapısal olarak papaverine benzeyen, kompleks bir etki mekanizması olan ve koroner dilatatör olarak kullanılan ilk kalsiyum kanal blokeridir. Daha sonra AV düğüm üzerinde depresyon yapıcı etkisi bulunmuş ve antiaritmik ilaç olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Daha potent bir kalsiyum kanal blokeri olan L-verapamille D-verapamilin rasemik karışımıdır. Verapamil yavaş kanalların hem aktivasyonunu ve hem de inaktivasyondan derlenmesini yavaşlatır [54].

2.3.1.1. Farmakokinetik Özellikler

Emilim: Verapamil gastrointestinal sistemden %90 oranında absorbe olmaktadır, ancak ilk geçiş etkisine uğradığı için biyoyararlanımı sadece %10-20 arasındadır. Verapamil oral uygulandığında maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içerisinde ulaşmaktadır. Verapamil iv uygulamayı takiben 1-5 dakikada etki gösterir ve etki süresi 10-20 dakikadır [33].

Dağılım: Verapamil %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır [33]. Ayrıca hayvan çalışmalarında karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer dokularına dağıldığı bildirilmiştir [55].

Metabolizma: Akut uygulamadan sonra eliminasyon yarı ömrü üç ile altı saattir; kronik tedavi ile 9 saatin üzerine çıkar [33]. Karaciğerde yoğun şekilde metabolize olur. Plazmada 12 adet metaboliti tespit edilmiştir; bunlardan yalnızca norverapamilin dikkate değer farmakolojik etkisi vardır ve verapamilin 1/5'i kadar etkinlik gösterir [33].

Atılım: Verapamil ve metabolitleri esas olarak renal yoldan elimine edilirler. Renal yoldan atılan ilacın %3-4'ü değişmemiş ilaç halindedir. Uygulanan ilacın beş gün içerisinde metabolitleri yaklaşık olarak %70'i idrarla, %16'sı feçes ile atılmaktadır [33].

2.3.1.2. Farmakodinamik Özellikler

Verapamil miyokard kontraktilesini azaltır, koronerleri ve periferik damarları dilate eder. Böylece koroner kan akımı artar ve sistemik vasküler direnç azalır. Diğer kalsiyum kanal blokerleri gibi verapamilin de venöz kapasitans damarlarına etkisi klinik dozlarda minimaldir. Negatif kronotropik etkisi nedeniyle azalan sistemik vasküler dirence refleks taşikardi yanıtı oluşturmaz. Diyastolik dolum zamanını ve koroner kan akımını arttırırken koroner vasküler direnci azaltması sayesinde miyokarda oksijen sunumunu arttırır. Kalp hızını, kontraktileyi ve sistemik vasküler rezistansı azaltması ile miyokardın oksijen

ihtiyacını düşürür. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda iv verapamil kontraktilite ve sol ventrikül fonksiyonunda belirgin bir azalmaya neden olur. Konjestif kalp yetmezliği olmayan hastalarda miyokard infarktüsünün kontrolünde etkindir ve uzun dönem mortalitesini düşürür. Koroner vasküler spazmı direkt olarak antagonize etmesi nedeniyle klasik ve Prinzmetal anjınının tedavisinde etkilidir [54].

Sinoatrial düğümün iletim hızını uzatır, spontan hızını yavaşlatır böylece kalp hızını düşürür. Atrioventriküler düğümün iletim hızını hem iletimi azaltarak hem de uyarılara yanıtızlığını arttırarak azaltır. Bu etkisi sayesinde paroksizmal supraventriküler taşikardiyi düzeltir ve atriyal flutter, fibrilasyon ve multifokal atriyal taşikardide ventriküler yanıtı yavaşlatır. %90'ın üstünde bir etkinlikle paroksizmal supraventriküler taşikardiyi sinüs ritmine döndürür. Wolf-Parkinson-White sendromu olan hastalarda verapamilin AV düğümdeki iletiyi azaltması ile aksesuar yolaklardan olan iletim artabilir, bu nedenle bu hastalarda kalp hızı artabilir; hatta atriyal fibrilasyon görülebilir. Diyastolik fonksiyonda sağladığı düzelme ile verapamil, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatide, β -blokerleri tolere edemeyen hastalarda kullanılır. Kalsiyum kanal blokerleri hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmeseler de, verapamil hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını düşürücü etkileri nedeniyle hipertansiyon tedavisinde endikedir [54].

2.3.1.3. Verapamilin Dozu ve Uygulanması

Anjina pektorisin tedavisinde oral olarak günde üç defa 120 mg, bazı anjinalı hastalarda ise günde üç defa 80 mg önerilmektedir Supraventriküler aritminin tedavisinde oral ve intravenöz olarak verilebilir. Oral olarak günlük doz 120-480 mg'dır. İki yaşına kadar olan çocuklarda; günde iki veya üç defa 20 mg, iki yaş ve üzerindeki çocuklarda ise; günde iki veya üç defa 40-120 mg verilebilir [56].

Supraventriküler aritmi tedavisinde intravenöz olarak verildiğinde enjeksiyon sırasında mutlaka elektrokardiyografi (EKG) takibi yapılmalıdır. 5-10 mg 2-3 dakika süresince, diğer 5 mg doz ise ilk dozdan 5-10 dakika sonra enjekte edilmelidir. Çocuklarda daha dikkatli olunması gerekmektedir. Verapamil dozu neonatal dönemde; 0,75-1 mg, bebeklik döneminde; 0,75-2 mg, 1-5 yaşlarındaki çocuklarda; 2-3 mg, 6-15 yaşlarındaki çocuklarda; 2,5-5 mg'dır [56].

Verapamilin kontrollü salım yapan oral preparatları anjina ve hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Hipertansiyon tedavisinde günde iki defa 160 mg doz önerilmekte olup günlük doz 240-480 mg arasındadır [56].

2.3.1.4. Verapamil Toksisitesi

Verapamil miyokarddaki L-tipi kalsiyum kanallarını antagonize ederek miyokard ve vasküler dokulara kalsiyum akışını inhibe eder. Negatif inotropik ve kronotropik etkilere sahiptir ve bu ilacın aşırı dozları kardiyak outputu azaltır; hipotansiyon ve şoka neden olur [3]. Verapamil zehirlenmelerinde toksikasyon semptomları alınan doza, müdahale zamanına ve miyokardın kontraktıl

fonksiyonuna bağılıdır. Öncelikle kan basıncının düşmesi, şok semptomları, bilinç kaybı, I. ve II. dereceden AV blok (sıklıkla ektopik ritimlerin oluştuğu veya oluşmadığı Wenckebach periyodikli), komple AV blok, ektopik ritm, asistoli, sinüs bradikardisi, sinüs durması görülebilir [33].

Pankreas beta hücrelerinden insülin salınmasında rol oynayan kalsiyumun girişini inhibe edebildiğinden dolayı verapamilin yüksek dozu glukoza toleransı azaltabilir. Miyokarda karbonhidrat girişini bozar ve bu negatif inotropik etkiye katkıda bulunur. Nadiren hiperprolaktinemi yapabilir [33].

Verapamil toksisitesi tedavisinde prospektüs bilgilerinde kalsiyum spesifik bir antidot olarak belirtilir ve %10 kalsiyum glukonat solüsyonundan 10-20 mL intravenöz olarak (2,25-4,5 mmol) uygulanması tavsiye edilir. Ancak yapılan çalışmalarda Ca^{+2} , verapamile bağılı bradikardi ve periferik vazodilatasyonu tedavi etmekte minimal etkili bulunmuştur [57]. Verapamile bağılı kardiyojenik şok ve arteriyal vazodilatasyona bağılı gelişen hipotansiyon dopamin, dobutamin, epinefrin veya noradrenalinle tedavi edilir [3].

Toksisite tedavisinde glukagon, 4-aminopiridin (potasyum $[K^+]$ kanal blokeri), amrinon, Bay K 8644 (kalsiyum agonisti) etkinliği deneysel olarak araştırılmıştır [57]. Amrinon ve glukagon tedavisinin hipotansiyon ve bradikardi tedavisinde etkin olduğu görülmüştür. Lipofilik özelliği nedeniyle lipid emülsiyonlarının toksisite tedavisinde kullanımı araştırılmıştır ve yapılan hayvan deneylerinde intravenöz lipid emülsiyonuyla standart resüsitasyon yöntemlerinin

birlikte kullanımının, ortalama arter basıncı ve yaşam oranını, standart resüsitasyon yöntemlerine göre arttırdığı gösterilmiştir [58].

2.3.2. İnsülin

İnsülin, Tip I diyabetli hastaların hepsinde ve Tip II diyabetli hastaların çoğunda tedavinin temelini oluşturur. İnsülin intravenöz, intramusküler ya da subkutan yoldan uygulanabilir. Uzun süreli tedavide esas olarak subkutan yol kullanılır. Subkutan insülin periferik dolaşıma katılarak normale yakın düzeyde glisemi sağlayabilir fakat fizyolojik insülin salgılanmasından iki ana şekilde farklılık göstermektedir:

- 1) Absorbsiyon kinetikleri, intravenöz ya da oral glukoz uygulamasında gözlenen insülin düzeylerindeki hızlı yükselme ve düşmeyi taklit edemez.
- 2) Enjekte edilen insülin, portal dolaşım yerine periferik dolaşıma geçtiği için, portal/periferik insülin konsantrasyon oranı fizyolojik değildir ve bu durum, insülinin karaciğer metabolik süreçleri üzerindeki etkilerini değiştirebilir [59].

2.3.2.1. İnsülinin Etkisi

İnsülin reseptörleri 2 alfa ve 2 beta alt birimden oluşmuştur. İnsülin ekstrasellüler ortamdaki alfa alt birime bağlanır. Beta alt birim intraselüler ortamda bulunur ve otofosforilasyona uğrar ve bu da tirozin kinazı aktifler [59].

Glukoz metabolizmasının düzenlenmesi açısından önemli dokular karaciğer, çizgili kas, yağ dokuları ile beynin özgül bölgeleri ve pankreas adacıklarıdır. İnsülinin etkileri anaboliktir ve insülin sinyali ana besin maddeleri olan glukoz, lipidler ve aminoasitlerin hücre içine alımı, kullanımı ve depolanmasının sağlanmasında çok önemlidir. İnsülin glikogenezi, lipogenezi ve protein sentezini uyarır ayrıca bunların katabolizmasını inhibe eder. Hücre düzeyde, insülin hücre içine substrat ve iyon transportunu uyarır, hücre kompartmanları arasında protein yer değiştirmesini sağlar, özgül enzimlerin etkilerini düzenler ve gen transkripsiyonu ile mRNA translasyonunu kontrol eder. İnsülinin bazı etkileri (glukoz ve iyon transport sistemlerinin aktifleştirilmesi, özgül enzimlerin fosforilasyonu ve defosforilasyonu gibi) saniye veya dakikalar içerisinde olurken, diğer etkileri (protein sentezi artırıcı ve gen transkripsiyonu ile hücre çoğalmasını düzenleyen etkileri gibi) dakikalar saatler hatta günler içerisinde görülebilir [59].

2.3.2.2. İnsülin Preparatları ve Kimyası

Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen insan insülini su bazlı çözeltilerde çözünür. Klinikte kullanılan insülin preparatlarının dozları ve konsantrasyonları için uluslararası ünite (*international units*) birimi kullanılır. İnsülinin 1 ünitesi, aç bırakılmış bir tavşanın kan glukoz konsantrasyonunu 45 mg/dL'ye düşürmek için gerekli olan insülin miktarı olarak tanımlanmıştır. İnsülinin ticari preparatları, milimetresinde 3,6 mg insülin içeren, 100 ünite/ml

konsantrasyonda çözelti ya da süspansiyon şeklinde sunulmaktadır. Hormon dirençli hastalarda kullanılmak üzere, insülinin daha konsantre çözeltileri de piyasada mevcuttur [59].

2.3.2.3. İnsülin Formülasyonları

İnsülin preparatları etki süresine göre kısa etkililer ve uzun etkililer olarak sınıflandırılmışlardır (Tablo 3) [59].

Tablo 3. İnsülin preparatları

Kısa etkili	Uzun etkili
Aspart	Detemir
Glulisin	Glarjin
Lispro	NPH
Regüler	

Kısa etkili grupta regüler insüliniden farklı olarak çok hızlı etkili insülinler (aspart, glulisin, lispro) bulunmaktadır. Benzer şekilde NPH insüline göre daha uzun etki süresine sahip bazı formülasyonlar da (detemir, glarjin) mevcuttur. İnsülinin absorpsiyon ve farmokokinetik profilini değiştirmek için iki yaklaşım

kullanılmaktadır. Birinci yaklaşım subkutan enjeksiyondan sonra absorpsiyonu yavaşlatan formülasyonlara dayanmaktadır. Diğer yaklaşım ise insan insülinin protein yapısını ya da aminoasit dizilimini değiştirerek, insülin reseptörüne bağlanma yeteneği aynen korunurken, doğal ya da regüler insülinle karşılaştırıldığında çözelti içindeki ya da enjeksiyon sonrası özelliklerini değiştirerek, davranış şeklini hızlandırmak veya uzatmaktır [59].

2.3.2.4. İnsülin Dozaj ve Rejimleri

Çoğu hastada insülin replasman tedavisi uzun etkili bir insülinle (bazal), yemek sonrası ihtiyaçları karşılamak üzere kısa etkili bir insülinin birlikte verilmesinden oluşmaktadır [59].

Tip I diyabetli hastalardan oluşan popülasyonda insülin dozu 0,2-1 ünite/kg/gün aralığında genellikle 0,6-0,7 ünite/kg/gün'dür. Obez hastaların çoğu ve ergenlikteki gençler periferik dokuların insüline olan direncinden dolayı daha yüksek dozdaki insülin dozlarına gereksinim gösterirler. Bazal doz günlük total dozun %40-50'sidir, geri kalan öğünle ilgili ya da yemek öncesi insülinidir [59].

2.3.2.5. Advers Etkiler

En önemli risk hipoglisemidir. Hem Tip I hem de Tip II diyabet hastalarında insülinle tedavi sırasında orta düzeyde kilo alımı görülmektedir. Her ne kadar sık rastlanan bir sorun olmasa da rekombinant insan insülinine karşı

alerjik reaksiyon olabilir. Enjeksiyon yerinde yağ doku atrofisi eski insülin preparatlarının nadir bir yan etkisiydi. Lipohipertrofi etkisi insülinin yüksek lokal konsantrasyonundaki lipojenik etkisine bağlanmaktadır [59].

2.3.2.6. Kısa Etkili Regüler İnsülin

Doğal ya da regüler insülin molekülleri nötral pH'daki sulu çözeltilerde hekzamerler halindedir ve kümelenme yapısı subkutan enjeksiyon sonrası absorpsiyonu yavaşlatmaktadır. Regüler insülin yemekten 30-45 dakika önce enjekte edilmelidir. Regüler insülin intravenöz ya da intramüsküler olarak uygulanabilir [59].

Regüler insülinin etki başlangıcı 30-60 dakika, pik etki zamanı 2-3 saat, etki süresi 4-6 saattir [59].

2.3.2.7. Verapamil Toksisitesinde İnsülin Tedavisi

Kalsiyum kanal blokajının kardiyovasküler sonuçları, atriyal ve ventriküler miyositlerde elektromekanik kasılmanın azaltılması, sinoatriyal ve atriyoventriküler pacemaker aktivitesinin yavaşlaması, atriyoventriküler düğüm iletkenliğinde azalma ve vasküler düz kasın vazodilatasyonunu içerir [3]. Ayrıca, kalsiyum kanal blokeri pankreas beta hücrelerine kalsiyum akışını engeller ve hiperglisemi, normal metabolizmayı ve kardiyak miyositlerin karbonhidratları kullanımını bozan hipoinsülinemik bir duruma neden olur [3].

Verapamilin vasküler düz kas üzerindeki etkisi, sistemik vasküler direnç azalması, hipotansiyon ve şoka neden olabilir. Hayatı tehdit eden kalsiyum kanal blokeri toksikasyonunda genellikle hipoglisemiye önlemek için eş zamanlı glukoz uygulaması ile birlikte insülin infüzyonları verilerek hiperinsülinemik öglisemi terapisi kullanılır. Kalsiyumun, hücresel hareketi, uyarılabilir hücrelerin elektriksel aktivasyonu ve vücutta çeşitli enzimatik reaksiyonların düzenlenmesinde karmaşık ve önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [3]. Miyositlerde, kalsiyum kanalları yoluyla kalsiyum girişi, sarkoplazmik retikulum tarafından hücre içi kalsiyum salınmasını arttırarak troponin ile birleşmeye ve dolayısıyla miyokardiyal hücrelerin kasılmasını kolaylaştırmaya yardımcı olur [3].

Normal koşullar altında, miyokardiyal hücreler esas olarak serbest yağ asitlerinin oksidasyonundan aerobik enerji üretir; ancak şokta, kalp karbonhidrat metabolizmasına bağımlı hale gelir [52]. Kalsiyum kanal blokeri kaynaklı şokta kalp, hipoinsülinemi (kalsiyum aracılı insülin sekresyonunun inhibisyonu) ve kazanılmış bir insülin direnci nedeniyle karbonhidratları etkili bir şekilde kullanamaz [41]. Dahası, depresyondaki kalp debisi etkili insülin ve glukoz iletimini azaltır [60]. Dolayısıyla, verapamil doz aşımında ortaya çıkan negatif inotropi, sadece kalsiyum kanal antagonizmasına atfedilmeyebilir; bunun nedeni, şok esnasında miyokardda karbonhidrat kullanımının ve metabolizmasının bozulması olabilir [61].

İnsülin, kalsiyum kanal blokeri doz aşımını iyileştirmede birkaç önemli role sahiptir. İnsülin, plazma iyonlaşmış kalsiyum seviyelerini arttırır, hiperglisemik asidotik durumu iyileştirir, karbonhidratların miyokard kullanımını

geliştirir ve inotropik etki sağlar [12-14]. Stresli miyokarda inotropik etkiyi artırır [15].

2.3.3. İntravenöz Lipid Emülsiyonları

Parenteral beslenme tedavisinin bir parçası olan intravenöz lipid emülsiyon (İVLE) solüsyonları kullanıma 1961'de başlamış ve bugünkü kullanımı günümüzde de devam etmektedir [62]. İVLE, propofol, paklitaksel, etomidat ve diazepam gibi yüksek lipid-çözünür ilaçların verilmesi için bir taşıyıcı olarak kullanılmıştır. İVLE genellikle orta zincirli trigliseritler, uzun zincirli trigliseritler veya bunların her ikisinin birleşiminden oluşur (Tablo 4) [63]. En sık kullanılan formülasyon yumurta fosfolipidleri ve gliserol ile birlikte %10-30 arasında değişen konsantrasyonlarda uzun zincirli trigliseritlerden oluşur. Uzun zincirli trigliseritler, linoleat, oleat, palmitat, linolenat ve stearat gibi serbest yağ asitlerini içerir. İVLE üretiminde soya yağı yaygın olarak kullanılır; çünkü soya yağı serbest yağ asiti olan linolenat ve linoleatın iyi bir kaynağıdır [62]. İVLE'nin biyolojik özellikleri ve metabolizması, endojen şilomikronların biyolojik özellikleri ve metabolizması ile benzerdir [64]. Dolaşan lipoprotein lipaz, trigliseritleri hidrolize eder; serbest yağ asitlerini serbest bırakır. Serbest yağ asitleri dokular tarafından alınır ve bir enerji substratı olarak kullanılır [64]. Dokulara girdikten sonra, serbest yağ asitleri karnitin translokaz yoluyla mitokondriye taşınırlar. Burada beta oksidasyonu ve daha düşük oranda omega

oksidasyonu olur, sonuçta adenozin trifosfat olarak depolanmış enerji ortaya çıkar [62].

Tablo 4.Lipid emülsiyonlarının kompozisyonları

Lipidler	Ticari isim/parti numarası	Firma	Yağ içeriği (g/L)
LCT	İntralipid %20 veya %10	Kabi vitrum	Soya yağı (200 veya 100)
	Endolipid %20 veya %10	Bruneau	Soya yağı (200 veya 100)
MCT/ LCT	Lipofundin MCT, 50/50, %20 veya %10	B.Braun Melsungen	Soya yağı (100 veya 50)+MCT(100veya50)
	MCT/LCT,70/30, %20 (V. 12 274)		Soya yağı (60)+MCT(140)
	SL-MCT/LCT 70/30, %20 (V. 12 276)		Soya yağı (60)+MCT(140); yapılandırılmış yağlar
MCT	MCT %20 (CH E 86024)	B.Braun Melsungen	MCT(200)
	MCT %20 (OL G000 R2PXE0815)	Travenol	MCT(200)

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

Lipid emülsiyonları total enerjinin %60'ını aşarsa yüksek ateş, nöbet, lökositoz, ve şok tablosu ile karakterize yağ yüklenmesi sendromuna neden olmaktadır. Hemodinamik açıdan stabil olmayan, kardiyak arrest durumundaki bir

hastada İVLE kullanılırken fayda zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır [65]. Lipid uygulanmasının kanama riskini artırdığı görüşü ise tartışmalıdır. Lipid infüzyonu alan hastalarda kanamaya yol açan trombositopeni gösterilememiştir [66]. Uygulama hızı 4 saatte 0,1 g/kg'ı geçmemelidir. İVLE'nin 100 mg/kg hızından yüksek bir hızda verilmesi halinde pulmoner hipertansiyona neden olabileceği bildirilmiştir. Lipid emülsiyon uygulamasında yağ embolisi genellikle 1 mikrondan büyük yağ damlacıklarında görülen bir yan etkidir. Özellikle 5 mikrondan büyük olanlar pulmoner, splenik, plasental ve serebral emboliye neden olabilirler [67-69].

Toplam parenteral beslenme ile karşılaştırıldığında zehirlenmelerde İVLE tedavisinin daha hızlı uygulanması olumsuz etkilerin ortaya çıkmasına yol açmıştır [70]. Yağ aşırı yüklenme sendromu, yağ embolisi, priapizm ve basit hipoksiden akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve ventilatör bağımlı solunum yetmezliğine kadar değişen solunum yolu komplikasyonları bildirilmektedir. ARDS gibi bildirilen solunum yolları komplikasyonlarının İVLE'den kaynaklanıp kaynaklanmadığını veya zehirlenen hastanın kritik koşullarından mı kaynaklandığını belirlemek için daha kontrollü tasarımı çalışmalara ihtiyaç vardır [71].

Lokal anestezi sistemik toksisite (LAST) tedavisinde yüksek dozda İVLE kullanımı sonrası nörolojik yan etkiler; mental durumda kötüleşme, somatik ağrı, kalıcı baş ağrısı ve beyin manyetik rezonans görüntülemesinde dural venöz sinüslerde yüksek intravasküler lipid sinyali gösterdiği bildirilmiştir [72].

Bildirilen bütün bu yan etkilere rağmen lipid emülsiyonlarının akut ve kısa dönemde kullanımında, yalnızca allerjik reaksiyonların gözlenebilme olasılığı literatürde ön plana çıkmıştır [67].

2.3.3.1. İlaç Toksisitesinde İntravenöz Lipid Emülsiyon Tedavisi

İVLE tedavisi ile tedavi başarısı bildirilen birçok toksik madde, lipid çözünür olduğundan, İVLE'nin potansiyel faydası için ana hipotezi, vasküler alanda uygulanmasının lipid çözünür bileşiği çekirdeğine fiziksel olarak çeken yeni bir lipid fazı oluşturmastır. Bu mekanizma için çeşitli adlar dolaşır: lipid lavabosu, lipid sekestrasyonu, lipid kanalı. Genel fikir, toksik maddelerin fiziksel olarak yeni bir lipid ortamına çekmekte, onları orijinal hedef organlarından uzaklaştırmakta ve bu organlar üzerindeki toksik yükü azaltmaktadır [73].

İVLE'nin hemodinamik iyileşmeyi hızlandıracak ikinci mekanizması biyoenerji kaynağı olmasıdır. Serbest yağ asitleri mol başına, glikozdan çok daha fazla ATP üretir [74].

Üçüncü hipotez, hücre içi kalsiyum veya sodyum kanalları içerdiğini ve sonuç olarak membran potansiyellerinin değiştirilmesidir. Bu konuyla ilgili çalışmalar izole edilen kardiyomiyosit hücrelerinin deneysel modelleriyle sınırlıdır [75, 76].

Weinberg ve ark. [6] 1998 yılında, total parenteral beslenme solüsyonu olarak kullanılan bir soya yağı emülsiyonunun sıçanlarda bupivakain toksik

dozunun yol açtığı kardiyovasküler kollapsı önleyebileceğini veya resüsitasyonu iyileştirebileceğini göstermişlerdir. Aynı laboratuvarda yapılan daha sonraki çalışmalar, izole sıçan kalbinde [77] ve anestezi uygulanmış köpekte [78] bu bulguları doğrulamıştır. Köpeklere uygulanan deneysel modelde, bupivakain sonrasında dolaşımın spontan geri dönüşü, lipid alan tüm hayvanlarda gerçekleşmiştir, ancak salin kontrollerinin hiçbirinde görülmemiştir. O zamandan beri, LAST'ın geriye döndürülmesinde lipid emülsiyon infüzyonunun etkinliği diğer laboratuvar ve klinik sistematik analizlerle de doğrulanmıştır [10].

Rosenblatt ve ark. LAST tedavisinde lipid emülsiyon tedavisinin ilk klinik uygulamasını orta yaşlı bir erkek hastada mepivakain ve bupivakainin ile periferik sinir bloğu uygulamasından kısa bir süre sonra gelişen kardiyak arrest vakasında bildirmişlerdir. Hasta, standart resüsitatif çabalara yaklaşık 20 dakika yanıt vermemiş, ancak 100 ml bolus lipid emülsiyonu verildikten kısa bir süre normal vital bulgular elde etmiştir. Nörolojik defisit veya kardiyovasküler sekel bildirilmemiştir. [7]. Bu olgu birçok lipid resüsitasyon vakası için tipik olarak kabul edilmektedir.

Non-lokal anestezik ilaç toksisitesinin tedavisinde lipid emülsiyon tedavisinin ilk kullanımı, Sirianni ve ark. tarafından rapor edilen bupropion ve lamotrijin ile toksisite vakasının tanıklı kardiyak arrestten saatler sonrasında kurtarılmasıdır. 90 dakikalık ventriküler taşikardi/fibrilasyon ve nabızsız elektriksel aktiviteyi takiben yüksek doz vazopresörler ve çok sayıda elektroşok sonrası lipid kullanılmıştır. Tek bir bolus lipid emülsiyonundan sonra hastanın vital bulguları iyileşmiş ve nörolojik defisit olmaksızın hastaneden ayrılmıştır

[79]. Bu yayın ve hayvan çalışmaları bir dizi lipofilik ilacın neden olduğu toksisitelerin acil tedavisi için lipit emülsiyonunun daha yaygın kullanımı için kapıyı açmıştır. Verapamil, propranolol, bupropion, klomipramin, lamotrijin, haloperidol, ketiapin, sertralin ve organofosfatlar gibi lipofilik ajanların toksisitelerinde İVLE kullanılmıştır [80].

Lipid emülsiyonları, şu şekilde kullanılmalıdır: Kardiyak arrest varlığında %20'lik lipid emülsiyonu kilograma 1,5 ml olacak şekilde bolus tarzında uygulanmalıdır. Ardından dakikada 0,25 ml/kg hızında infüzyona geçilmelidir. Dolaşım yeniden sağlanıncaya kadar, toplam en fazla 3 ml/kg olacak şekilde, 3-5 dakikada bir bolus tekrarlanmalıdır. İnfüzyon tedavisinin hızı ise, dolaşım stabil olana kadar, dakikada 0,5 ml/kg'a kadar yükseltilebilir. Dolaşım stabil hale geldikten sonra en az 10 dk daha infüzyona devam edilmelidir. İlk yarım saat içinde maksimum doz 10 ml/kg' dır [8].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda Kasım 2017'de gerçekleştirildi. Bu çalışma Gazi Üniversitesi rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 66332047-604.01.02- sayı ve G.Ü.ET-17.067 kod numarası ile onaylanmıştır.

3.1. Denekler

Çalışmada ağırlıkları 250-350 g arasında 24 adet Wistar cinsi erkek erişkin sıçan kullanıldı. Deney hayvanları araştırma başlangıcına kadar yedi gün süreyle $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'ta 12 saat aydınlık-12 saat karanlıkta barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Deneklere ad libitum su ve standart pellet sıçan yemi verildi.

3.2. Deney Düzenegi

Sıçanlar, her grupta altı sıçan olacak şekilde randomize edildi. Verapamil toksikasyonu sonrası dahil oldukları gruba göre tedavi protokolleri uygulandı.

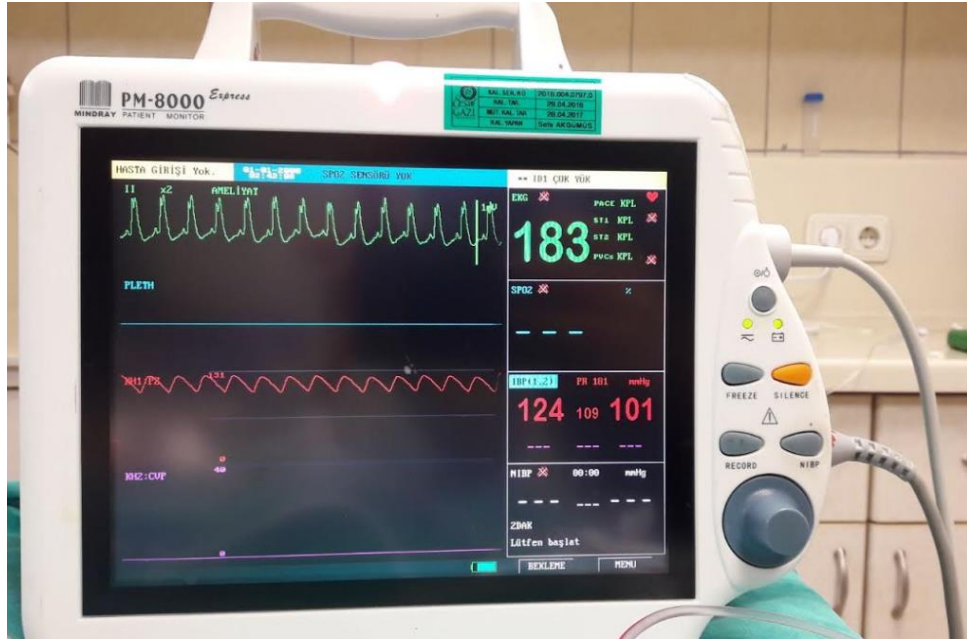
Grup K: Kontrol, yükleme ve infüzyon olarak %0,9 NaCl, **Grup L:** %0,9 NaCl ile aynı volümlerde %20'lik lipid emülsiyonu yükleme ve infüzyonu, **Grup İ:** İnsülin ile %5 dekstroz eş zamanlı infüzyonu yapıldı, diğer gruplarla eşit volüm replasmanı sağlamak için eksik kalan volümler %0,9 NaCl ile tamamlandı, **Grup Lİ:** %20'lik lipid emülsiyonu, insülin ve %5 dekstroz infüzyonu diğer gruplarla eşit volüm replasmanı sağlanacak şekilde yapıldı.

İntraperitoneal 75 mg/kg ketamin (Ketamin hidroklorür, Ketalar[®], 1 mL/50 mg, Pfizer[®], İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg ksilazin (Ksilazin hidroklorür, Alfazyne[®], 1 mL/20 mg, EGE-VET[®], İzmir, Türkiye) enjeksiyonu ile sıçanların anestezileri sağlandı. Uygulamaları kolaylaştırmak için sıçanların boyun ve gövde bölümlerindeki tüyler traşlandı. Çalışma süresince supin pozisyonda ekstremiteleri sabitlenmiş olarak tutuldular (Resim 1). Yeterli anestezi derinliği sağlandıktan sonra çalışma ilaçlarının uygulanması ve hidrasyon amacı ile kuyruk veni 24 G intraket (Bıçakçılar[®]-B-CAT2, İstanbul, Türkiye) ile kanüle edildi (Resim 1).



Resim 1. Kuyruk veninden kanüle edilen sıçanlara supin pozisyon verilmesi

Kalp atım hızı ve ritm takibi için D₂ derivasyonunda monitörize edildi (MINDRAY® Patient Monitor PM-8000 Express, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co Ltd) (Resim 2).



Resim 2. Sıçanların kardiyak monitörizasyonu ve invazif kan basıncı monitörizasyonu

Sıçanların kontrollü solunumları için cerrahi trakeostomi açıldı. Trakea çaplarına göre 16 G intraket (POLYFLON® IV Kanül, Poly Medicure Ltd Faridabad, INDIA) veya 18 G intraket (Wellcath-X® Plus Sütür Delikli Radyoopak Çizgili IV kanül, HD Aksu Sağlık Medikal TicLtd Şti Türkiye) yerleştirildi (Resim 3).



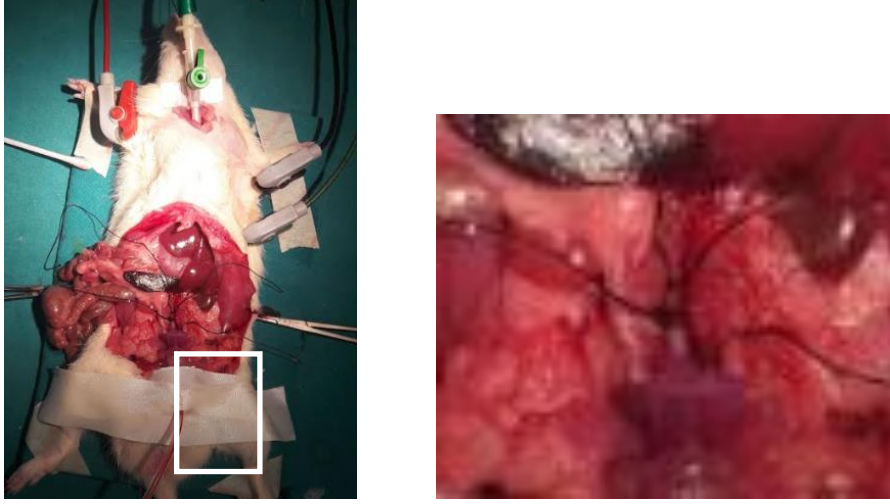
Resim 3. Sıçanların trakeostomiyle solutulması

Trakeostomi sonrası 0,6 mg/kg rokuronyum (Esmeron[®], rokuronyum bromür, 50 mg/5 mL, Merck Sharp & Dohme İlaçları Ltd Şti, İstanbul, Türkiye) bolus olarak uygulanarak kas gevşemesi sağlandı; sıçanların solunumları otomatik ventilatörle (Harvard Apparatus Rodent Model Ventilator, Inspira asv, Hollstone) %100 O₂, 4 L/dk, 12 mL/kg tidal volüm, solunum sayısı 40–55 soluk/dk olacak şekilde sürdürüldü (Resim 4). Sıçanlar, deney sırasında hareket etmeye başladığında 0,6 mg/kg rokuronyum ve başlangıç dozunun dörtte biri kadar ketamin/ksilazin karışımı uygulandı.



Resim 4. Sıçanların solutulduğu ventilatör parametreleri

İnvaziv sistemik arter basıncı monitörizasyonu ve kan gazı kontrolü amacı ile abdominal aorta cerrahi olarak 26 G intraket (IV NEO ALPHA™, Lakhani Medicare Pvt.Ltd. Faridabad, India) ile kanüle edildi (Resim 5).



Resim 5. Sıçanlarda abdominal aortun kanülasyonu

İnvaziv arter basıncı monitörizasyonu arteriyel kanüle bağlanan bir transdüser (SASAN® Medical Disposable Products Pressure Set, Ankara, Türkiye) ile yapıldı.

Girişimsel işlemler bittikten sonra sıçanların EKG ve invaziv kan basıncı izlenerek bazal (T_b) kalp atım hızları (KAH_b) ve ortalama arter basıncı (OAB_b) değerleri kaydedildi. Abdominal aorttan kan gazı örneği alındı.

Serumlar ve çalışma ilaçları infüzyon pompaları (B. Braun Melsungen AG-products-Perfusor® Spase, Germany; B. Braun Melsungen Infusomat® Space, Germany) ile uygulandı (Resim 6).



Resim 6. Çalışmada kullanılan infüzyon pompaları

Grupların tümüne verapamil (İsoptin® 5 mg/2 mL ampul, ABBOTT Laboratories, ABD) 37,5 mg/kg/saat hızında infüzyonu yapılarak deneye başlandı. Verapamil infüzyonu sırasında ratlarda bazale göre (T_b) kalp atım hızı (KAH) %50'nin altına düşme zamanı ve/veya ortalama arter basıncı (OAB) %50 altına düşme zamanı (T_0) kaydedildi. Verapamil infüzyonu OAB ve/veya KAH %50 düştüğünde 15 mg/kg/saat'e azaltıldı ve eş zamanlı olarak gruplar için belirlenen tedavi protokolleri uygulandı.

Gruplarda tedavi protokolleri

Grup K: Kontrol Grubu

Verapamil infüzyonu sırasında sıçanlarda kalp hızının ve/veya ortalama arter basıncının başlangıç değere göre %50'nin altına düşme zamanı (T_0) saptandığında verapamil infüzyonu 15 mg/kg/saat'e azaltılarak, %0,9 NaCl (12,4

mL/kg) 10 dakika içinde yüklendi, sonrasında 12,4 ml/kg/saat infüzyona devam edildi.

Grup L: Lipid Emülsiyonu Grubu

Verapamil infüzyonu sırasında sıçanlarda kalp hızının ve/veya ortalama arter basıncının başlangıç değere göre %50'nin altına düşme zamanı (T_0) saptandığında verapamil infüzyonu 15 mg/kg/saat'e azaltılarak, 10 dakika %20'lik lipid emülsiyonu (12,4 mL/kg) yüklendi, sonrasında 12,4 mL/kg/saat infüzyona devam edildi.

Grup İ: İnsülin Grubu

Verapamil infüzyonu sırasında sıçanlarda kalp hızının ve/veya ortalama arter basıncının başlangıç değere göre %50'nin altına düşme zamanı (T_0) saptandığında verapamil infüzyonu 15 mg/kg/saat'e azaltılarak, 100 Ü/kg insülin ile %5 dekstroz (50 mg/100 mL) 0,55 mL/saat eşzamanlı infüzyonu yapıldı ve diğer gruplarla aynı zaman diliminde aynı volüm replasmanı sağlamak için eksik kalan volümler %0,9 NaCl ile tamamlandı.

Grup Lİ: Lipid Emülsiyonu+İnsülin Grubu

Verapamil infüzyonu sırasında sıçanlarda kalp hızının ve/veya ortalama arter basıncının başlangıç değere göre %50'nin altına düşme zamanı (T_0) saptandığında verapamil infüzyonu 15 mg/kg/saat'e azaltılarak, lipid emülsiyonu 10 dakika içinde (12,4 mL/kg) yüklendi, sonrasındaki 50 dakikada 12,4 mL/kg/saat infüzyona devam edildi. Lipid emülsiyonu infüzyonunun başından

itibaren beraberinde 100 Ü/kg/saat insülin ile %5 dekstroz (50 mg/100 mL) infüzyonu 0,55 mL/saat hızında devam edildi.

Takip Parametreleri

Sıçanlarda kalp hızının ve / veya ortalama arter basıncın başlangıç değere göre %50'nin altına düşme zamanı (T₀) ile 1 saat boyunca her 10 dakikada bir (T₀, T₁₀, T₂₀, T₃₀, T₄₀, T₅₀, T₆₀) KAH ve OAB kaydedildi. T₀, T₂₀, T₆₀ zamanlarında da arteriyel kan gazı alındı. Deneyin ilk 60 dakikası içinde ritim bozuklukları ve bu süre içinde oluşursa asistoli zamanları kaydedildi. Takip zaman dilimi içinde kardiyak arrest gelişen sıçanlarda arrest zamanı (T_{son}) kaydedildi ve son arteriyel kan gazı örneği alındı. Bu sürede kardiyak arrest gerçekleşmeyen sıçanlardan son arteriyel kan gazı örneği alındıktan sonra kalp kanı alınarak ötenazi uygulandı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS (Version 20.0) programında yapılmıştır. Ratların ağırlığı, OAB ve KAH değerleri deskriptif olarak analiz edilmiştir. Ratların ağırlıkları, OAB ve KAH değerlerinin tedavi grupları arasında fark olup olmadığını nonparametrik olarak analiz etmek için Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Analiz sonucunda gruplar arasında bulunan farkın, hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için ikili gruplar arasında Mann Whitney U testi

yapılmıştır. Ratların OAB ve KAH ard arda ölçüm değerlerinin varyansı, tekrarlı ölçümler varyans analizi (repeated mixed linear model analysis) ile incelenmiştir.. Sferisite varyansının sağlanmadığı durumlarda Greenhouse –Geisser düzeltmesi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlenmiştir. Tedavi gruplarına göre denekler arasında sağ kalım olasılığı, Kaplan-Meier Sağ Kalım analizi ile yapılmıştır. Yapılan tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya başlamadan önce tedavi gruplarında yer alan ratların ağırlıkları ölçülmüştür. Ratların ağırlıkları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplardaki ratların ağırlık değerleri (g) (ort $\pm$ SS)(min- maks)

GRUPLAR	Ağırlık $\pm$ SS	Min	Maks	p değeri
Kontrol (n=6)	285,66 $\pm$ 35,06	247	328	0,479
Lipid Emülsiyon (n=6)	277,83 $\pm$ 35,97	226	333	
İnsülin (n=6)	255,0 $\pm$ 25,41	222	286	
Lipid+İnsülin (n=6)	260,16 $\pm$ 41,19	214	335	

Gruplardaki OAB'nın Karşılaştırılması

Araştırmada gruplara göre ratların stabilizasyon sonrası bazal (Tb), T0 ve diğer zamanlarda alınan OAB değerleri tabloda verilmiştir (Tablo 6).

Gruplar arasında OAB değerleri T20, T30 ve T60 dakikalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$); diğer zamanlarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Lipid emülsiyon grubunda yer alan ratların insülin grubunda yer alan ratlarla karşılaştırıldığında 20. ve 30. dakikada istatistiksel olarak farklı olduğu ($p<0,05$); Lipid emülsiyon grubunda yer alan ratların OAB'nın insülin grubunda yer alanlara göre daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 6).

İnsülin grubunda yer alan ratların 20, 30 ve 60. dakikada lipid emülsiyon grubunda yer alan ratlarla karşılaştırıldığında OAB değerleri açısından düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu ($p<0,05$) saptanmıştır.

Tablo 6. Gruplardaki OAB'nın karşılaştırılması (ort $\pm$ SS)(min- maks)

Zaman (dk)	OAB Kontrol (n=6)	OAB Lipid Emülsiyon (n=6)	OAB İnsülin (n=6)	OAB Lipid+İnsülin (n=6)	p değeri
Tb	93,16 $\pm$ 6,43 (86-103)	85,33 $\pm$ 18,62 (66-108)	94,66 $\pm$ 15,25 (74-113)	102,33 $\pm$ 27,48 (66-150)	0,570
T0	45,66 $\pm$ 3,01 (43-51)	42,66 $\pm$ 9,60 (33-55)	46,66 $\pm$ 7,84 (37-57)	45,33 $\pm$ 18,64 (19-75)	0,894
T10	34,83 $\pm$ 17,93 (11-57)	52,66 $\pm$ 9,60 (42-70)	41,0 $\pm$ 6,74 (32-48)	48,83 $\pm$ 13,55 (25-61)	0,129
T20	48,20 $\pm$ 9,03 (33-56)	56,83 $\pm$ 9,94 (45-71)	40,0 $\pm$ 6,67* (31-48)	56,80 $\pm$ 9,41 (41-66)	0,026*
T30	43,40 $\pm$ 8,50 (33-56)	55,66 $\pm$ 10,85 (44-75)	38,0 $\pm$ 7,17* (28-48)	55,80 $\pm$ 8,52 (44-68)	0,018*
T40	39,60 $\pm$ 10,71 (28-54)	53,16 $\pm$ 9,02 (42-64)	39,40 $\pm$ 9,37 (28-54)	51,60 $\pm$ 8,70 (37-59)	0,089
T50	36,80 $\pm$ 11,96 (22-51)	52,83 $\pm$ 10,57 (39-65)	38,40 $\pm$ 9,15 (28-53)	49,60 $\pm$ 9,91 (40-65)	0,080
T60	38,25 $\pm$ 9,42 (25-47)	51,66 $\pm$ 14,03 (35-75)	35,0 $\pm$ 8,36** (22-44)	41,80 $\pm$ 8,13 (32-49)	0,030*

*insülin grubu<lipid emülsiyon grubu ve lipid+insülin grubu

** insülin grubu < lipid emülsiyon grubu

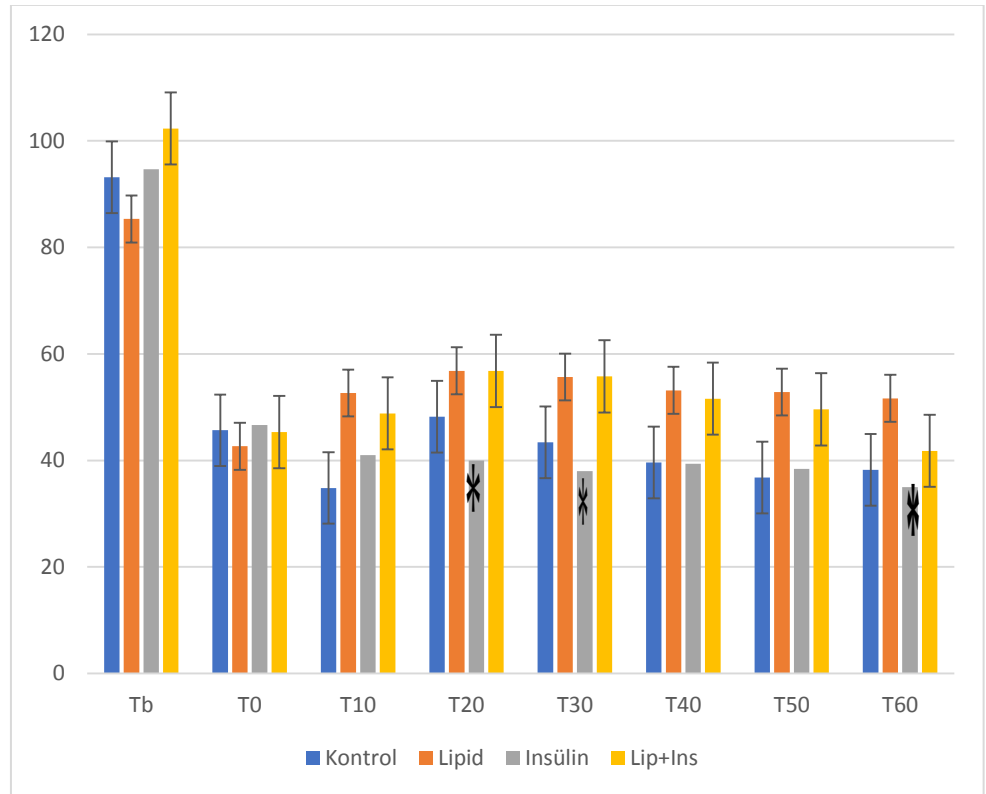
Tb: bazal durum zamanı

T0: OAB/ KAH'nda %50 azalma olan zaman

Lipid ve insülin grubunda yer alan ratların 20. ve 30. dakikada insülin grubunda yer alan ratlarla karşılaştırıldığında OAB değerleri açısından yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır.

Kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında ratların stabilizasyon sonrası (Tb), T0 ve ardışık diğer zamanlarda alınan OAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır.

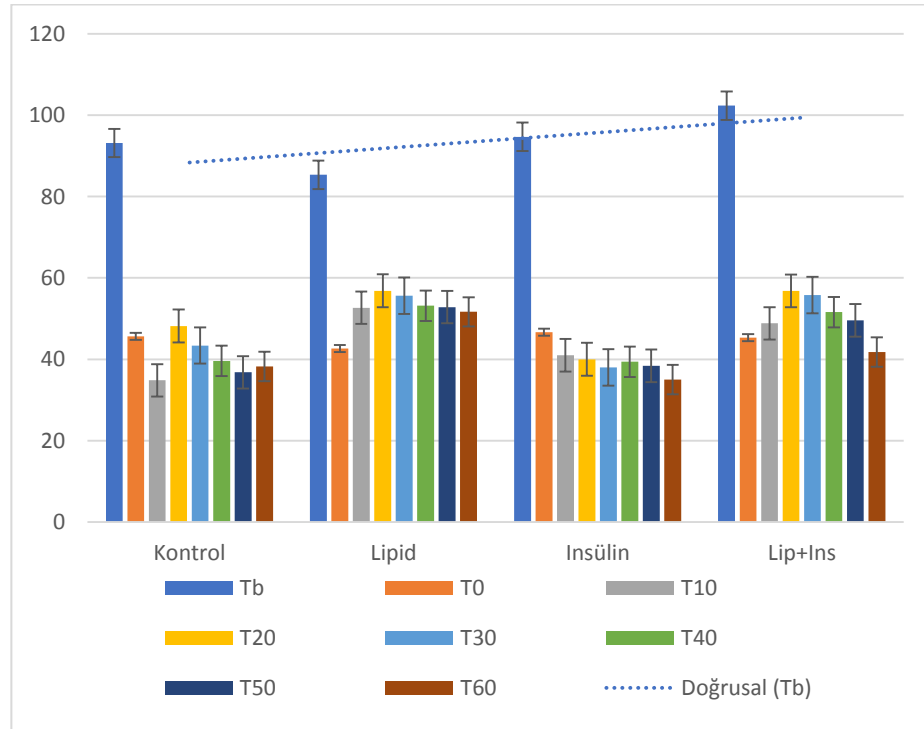
Şekil 2. Farklı zamanlarda ölçülen OAB'nın gruplara göre değişimi



Elde edilen sonuca göre OAB'nın 8 ölçüm sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca gruplara göre OAB değerlerine bakıldığında, T bazalın diğer ardışık zamanlarda yapılan OAB ölçüm sonuçları arasında, T0 ile T20 arasında ileri derecede ($p<0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı

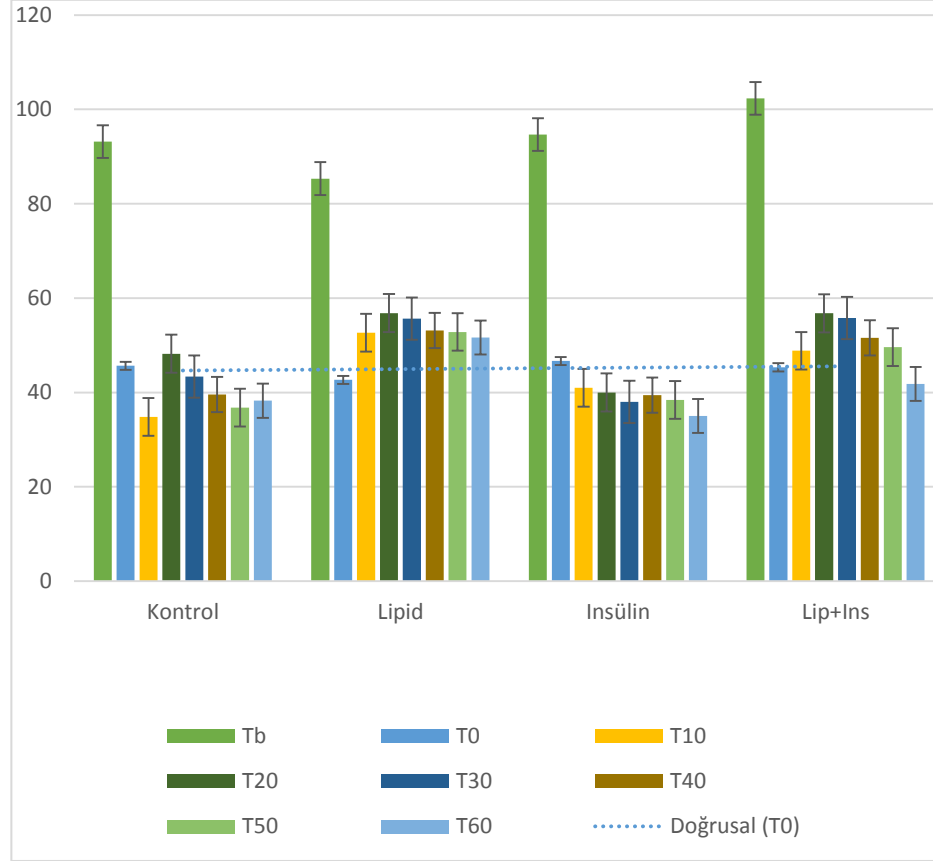
bir değişim gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca T20'nin T0, T40, T50 ve T60 arasında; T30'un Tb, T40, T50 ve T60 arasında; T40'ın T20, T30 ve T60 arasında; T50'nin Tb, T20, T30, T60 arasında ve T60'ın Tb, T20, T30, T40, T50 arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gösterdiği ($p<0,05$) belirlenmiştir. Araştırmada diğer ardışık zamanlarda yapılan OAB ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği ($p>0,05$) belirlenmiştir. Şekil 2'deki grafikte tekrarlı zamanlarda (8 farklı zamanda) yapılan ölçümlerin gruplara göre nasıl değiştii ve tahmini değerler görölmektedir.

Şekil 3. OAB değerlerinin T bazal değere göre değişimi



Şekil 3'de tekrarlı zamanlarda T bazal değere göre ve şekil 4'te T0'a göre yüzde değişimi yer almaktadır.

Şekil 4. OAB değerlerinin T0'a göre değişimi



Gruplardaki KAH'nın Karşılaştırılması

Araştırmada gruplara ayrılan ratların stabilizasyon sonrası Tb, T0 ve diğer ardışık zamanlarda kalp atım hızının değerleri aşağıda tabloda verilmiştir (Tablo 7).

Gruplar arasında KAH değerlerinin analizinde ratların KAH değerleri ardışık zamanlarda yapılan ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği belirlenmiştir.

Tablo 7. Gruplardaki KAH 'ın karşılaştırılması (ort±SS)(min- maks)

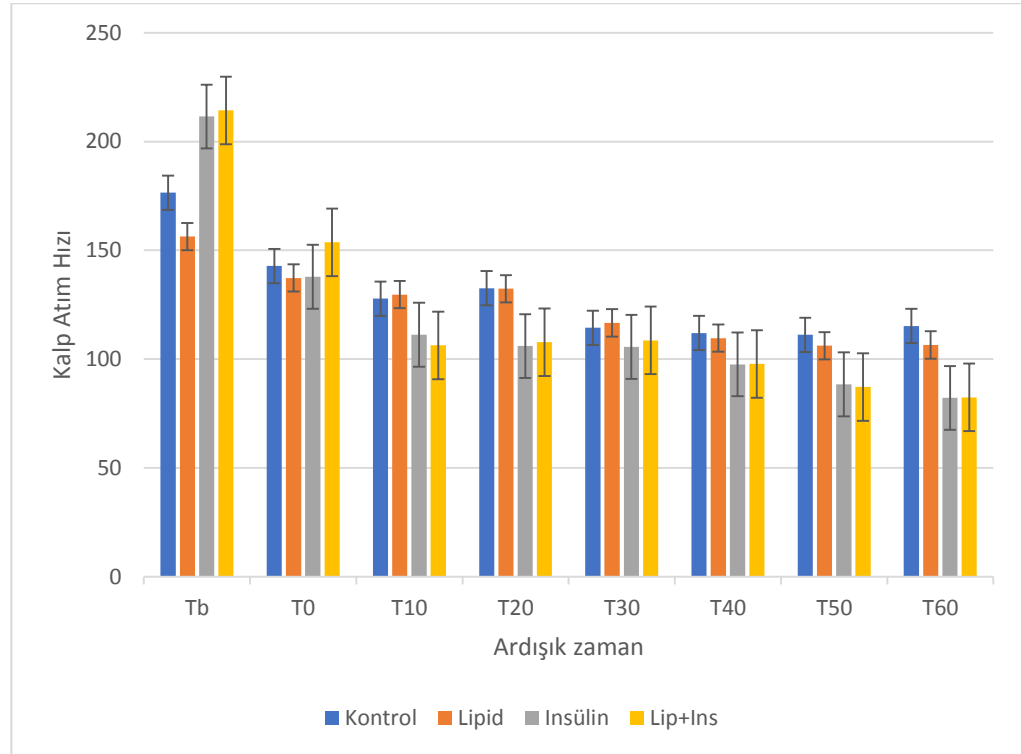
Zaman	Kontrol Grubu (n=6)	Lipit Emulsiyon (n=6)	İnsülin (n=6)	Lipit+İnsülin (n=6)	p değeri
Tb	176,50±19,79 (152-200)	156,33±15,87 (143-187)	211,50±55,99 (122-293)	214,33±58,83 (150-295)	0,068
T0	142,83±24,16 (105-163)	137,33±12,75 (122-150)	137,83±17,32 (108-160)	153,66±24,57 (123-197)	0,457
T10	127,83±27,28 (34-155)	129,66±12,67 (111-147)	111,20±23,52 (80-146)	106,33±19,89 (85-135)	0,202
T20	132,60±26,96 (94-159)	132,33±28,80 (101-183)	106,0±15,09 (96-130)	107,80±24,36 (76-137)	0,175
T30	114,40±21,91 (93-142)	116,66±19,72 (87-140)	105,60±25,65 (85-150)	108,60±24,17 (83-140)	0,761
T40	112,0±25,90 (79-140)	109,66±20,50 (92-145)	97,60±20,54 (77-132)	97,80±23,65 (73-130)	0,632
T50	111,20±29,37 (73-144)	106,16±20,88 (82-130)	88,40±37,63 (42-143)	87,20±21,48 (67-118)	0,405
T60	115,25±18,08 (90-131)	106,50±29,64 (83-160)	82,20±30,20 (40-116)	82,40±25,22 (56-120)	0,234

Elde edilen sonuca göre KAH'ın 8 ölçüm sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Buna göre grupların KAH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim vardır ($p<0,001$). Elde edilen sonuçlara göre T bazal ve T0 tüm gruplardan istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p<0,001$).

Analize göre T10'un T30, T40, T50 ve T60'dan büyük olduğu; T20'nin T40, T50, T60'dan büyük olduğu; T30'un T50 ve 60'dan büyük ancak T10 ve T20'den küçük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca T40'ın T60'dan büyük ancak T10, T20, T30'dan küçük olduğu; T50'nin T10, T20, T30, T40'tan küçük olduğu ve bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,05$) saptanmıştır. Ancak T10 ile

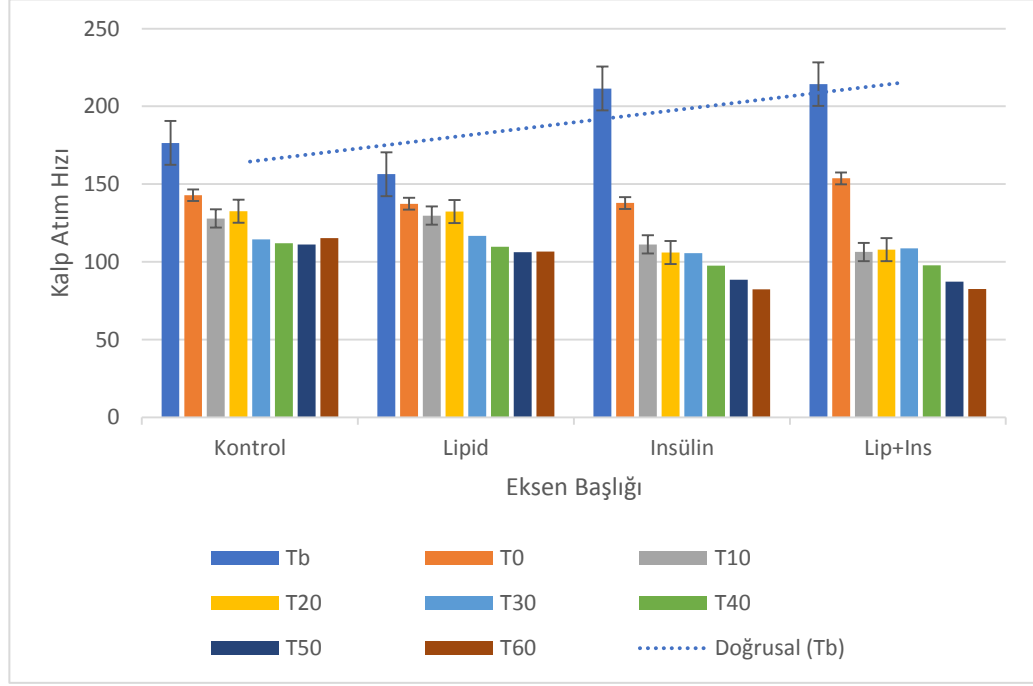
T20 arasında, T30 ile T40 arasında, T40 ile T50 arasında ve T50 ile T60 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$). Şekil 5'te tekrarlı zamanlarda (8 farklı zamanda) yapılan ölçümlerin gruplara göre nasıl değiştiği ve tahmini değerler görülmektedir.

Şekil 5. Farklı zamanlarda ölçülen KAH'ın gruplara göre değişimi

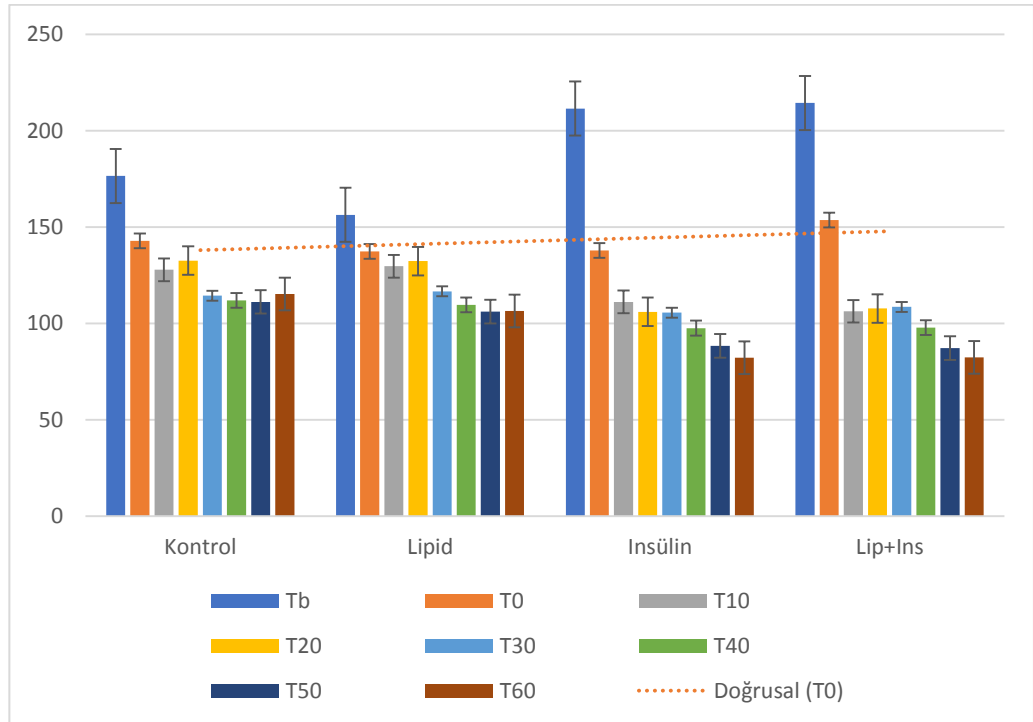


Şekil 6'da tekrarlı zamanlarda T bazale göre ve şekil 7'de T0'a göre yüzde değişimi yer almaktadır.

Şekil 6. KAH'ın T bazal değere göre değişimi



Şekil 7. KAH'ın T0'a göre değişimi



Tedavi Gruplarına Göre Sağ Kalım Analizi

Araştırmanın başlangıcında yer alan 24 denekten 60. dakika sonrasında 4 denek (%83,3 sağ kalım olasılığı) eksitus olmuş, 20 denek yaşamıştır (Tablo 8). Tedavi gruplarına göre sağ kalım dağılımını incelemek üzere Kaplan-Meier sağ kalım analizi yapılmıştır.

Tablo 8. Tedavi gruplarına göre sağ kalım olasılıkları (n=6)

GRUP	Eksitus sayısı	60.dk Sağ kalım (n=6)	50. dk Sağ kalım (n=6)	60. dk Sağ kalım (n=6)
Kontrol	2	4	%83,3	%66,6
Lipid	0	6	%100	%100
İnsülin	1	5	%83,3	%83,3
Lipid+İnsülin	1	5	%83,3	%83,3
Toplam	4	20	%87,5	%83,3

Gruplara göre pH değerlerinin değişimleri

Araştırmada yer alan ratların gruplara göre pH değerlerinin belirlenen zamanlara göre değişimleri tabloda yer almaktadır (Tablo 9). Gruplar arasında T bazal, T0 ve Tsonda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p>0,05$) görülmez iken; T20'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney

U ikili karşılaştırma analizine göre İnsülin ve Lipid + İnsülin grubunun Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bir değere sahip olduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir.

Tablo 9. pH değerlerinin gruplar arasındaki farkı (ort $\pm$ SS)(min- maks)

ZAMAN	Kontrol (n=6)	Lipid (n=6)	İnsülin (n=6)	Lipid+İnsülin (n=6)	p değeri
Tbazal	7,18 $\pm$ 0,06 (7,06-7,25)	7,28 $\pm$ 0,50 (7,23-7,35)	7,18 $\pm$ 0,12 (6,98-7,32)	7,20 $\pm$ 0,07 (7,10-7,32)	0,083
T0	7,17 $\pm$ 0,07 (7,04-7,27)	7,22 $\pm$ 0,09 (7,09-7,36)	7,12 $\pm$ 0,11 (6,97-7,24)	7,16 $\pm$ 0,09 (7,04-7,31)	0,298
T20	7,15$\pm$0,06 (7,08-7,22)	7,09 $\pm$ 0,12 (6,90-7,23)	7,01 $\pm$ 0,87 (6,90-7,15)	6,92$\pm$0,08 (6,83-7,07)	0,007*
Tson	7,08 $\pm$ 0,06 (7,02-7,16)	7,07 $\pm$ 0,11 (6,87-7,20)	7,01 $\pm$ 0,14 (6,80-7,20)	6,92 $\pm$ 0,06 (6,87-7,04)	0,149

*Kontrol grubu > İnsülin ve Lipid + İnsülin grubu

Gruplara göre PO₂ değerlerinin değişimleri

Araştırmada yer alan ratların gruplara göre PO₂ değerlerinin belirlenen zamanlara göre değişimleri tabloda yer almaktadır (Tablo 10). Gruplar arasında T bazal, T0, T20 ve Tson'da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p>0,05$) belirlenmemiştir.

Tablo 10. PO₂ değerlerinin gruplar arasındaki farkı

ZAMAN	Kontrol (n=6)	Lipid (n=6)	İnsülin (n=6)	Lip+İns (n=6)	p
Tbazal	177,83±36,90	174,33±22,49	198,66±21,76	184±23,24	0,232
T0	185,50±30,92	185,00±25,70	208,16±29,66	192±27,20	0,451
T20	197,16±26,12	196,00±12,18	217,33±49,45	210±14,72	0,565
Tson	210,18±18,12	194,00±31,04	239,40±63,13	201±56,76	0,283

Gruplara göre bikarbonat (HCO₃) değerlerinin değişimleri

Araştırmada yer alan ratların gruplara göre HCO₃ değerlerinin belirlenen zamanlara göre değişimleri tabloda yer almaktadır (Tablo 11). Gruplar arasında T bazal, T0, T20 ve T sonda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (p>0,05) belirlenmemiştir.

Tablo 11. HCO₃ değerlerinin gruplar arasındaki farkı (ort±SS)(min- maks)

Zaman	Kontrol (n=6)	Lipid (n=6)	İnsülin (n=6)	Lipid+İnsülin (n=6)	p değeri
Tbazal	20,05±2,14 (17,60-23,20)	17,76±3,07 (14,80-22,50)	17,55±4,59 (8,40-20,80)	18,66±2,92 (13,30-21,30)	0,632
T0	19,33±2,59 (15,20-21,80)	16,50±2,92 (11,40-20)	15,83±5,26 (6,70-21,80)	16,70±5,51 (6,50-21,50)	0,447
T20	13,83±2,71 (9,20-16,40)	12,98±2,51 (9,10-16,20)	11,88±2,72 (7,0-14,0)	11,88±3,95 (5,20-16,00)	0,521
Tson	13,85±1,02 (13-15,20)	12,05±2,94 (9,10-16,60)	11,14±3,56 (5,40-15,0)	10,02±3,34 (6,90-13,70)	0,347

Gruplara göre baz açığı (BE) değerlerinin değişimleri

Araştırmada yer alan ratların gruplara göre BE değerlerinin belirlenen zamanlara göre değişimleri tabloda yer almaktadır (Tablo 12). Gruplar arasında T bazal, T0, T20 ve Tson'da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p>0,05$) belirlenmemiştir.

Tablo 12. BE değerlerinin gruplar arasındaki farkı (ort $\pm$ SS)(min- maks)

Zaman	Kontrol (n=6)	Lipid (n=6)	İnsülin (n=6)	Lipid+İnsülin (n=6)	Chi-Square χ^2	p
Tbazal	-8,82 $\pm$ 1,58 -11,2-(-6,3)	-6,08 $\pm$ 3,34 -12,8-(-4,1)	-10,43 $\pm$ 6,22 -22,5-(-5,6)	-8,80 $\pm$ 2,85 -12,6 -(-4,4)	5,256	0,154
T0	-9,63 $\pm$ 1,62 -11,9-(-8)	-9,01-4,04 -16,7- (-5,4)	-13,30 $\pm$ 5,27 -22,9-(-8,1)	-11,51 $\pm$ 5,84 -21,9 - (-5)	4,060	0,255
T20	-14,33 $\pm$ 2,53 -16,8-(-10,7)	-15,21 $\pm$ 3,11 -19,4-(-10,7)	-18,40 $\pm$ 4,17 -25,5-(-12,8)	-17,80 $\pm$ 2,70 -22- (-14,7)	6,022	0,111
Tson	-16,05 $\pm$ 2,29 -18,8-(-13,2)	-15,98 $\pm$ 4,33 -21,4-(-9,6)	-19,62 $\pm$ 4,78 -26,9-(13,5)	-20,14 $\pm$ 3,43 -23,2-(-16,1)	4,728	0,193

Gruplara göre Na⁺ değerlerinin değişimleri

Araştırmada yer alan ratların gruplara göre Na değerlerinin belirlenen zamanlara göre değişimleri tabloda yer almaktadır (Tablo 13). Gruplar arasında T bazal ve T0'da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p>0,05$) görülmez iken; T10 ve T20'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney

U ikili karşılaştırma analizine göre T20 için Lipid grubunun İnsülin grubu ile Kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük bir değere sahip olduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir. Tson için ise sadece lipid grubunun, insülin grubundan istatistiksel olarak daha düşük bir değere sahip olduğu ($p<0,05$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir.

Tablo 13. Na⁺ değerlerinin gruplar arasındaki farkı (ort $\pm$ SS)(min- maks)

Zaman	Kontrol (n=6)	Lipid (n=6)	İnsülin (n=6)	Lipid+İnsülin (n=6)	p değeri
Tbazal	145,66 $\pm$ 2,65 (143-150)	143,33 $\pm$ 3,38 (139-148)	146,50 $\pm$ 3,27 (142-150)	145,33 $\pm$ 1,75 (143-148)	0,415
T0	145,33 $\pm$ 2,80 (141-148)	144,33 $\pm$ 4,22 (138-150)	146,33 $\pm$ 2,65 (142-149)	146,66 $\pm$ 4,84 (140-154)	0,767
T20	147,50 $\pm$ 1,76 (146-150)	143,16$\pm$3,18 (138-146)	149,16 $\pm$ 3,76 (145-156)	145,33 $\pm$ 3,50 (139-149)	0,029*
Tson	147,75 $\pm$ 2,98 (144-151)	143,66$\pm$3,26 (138-147)	150,0 $\pm$ 0,70 (149-151)	144 $\pm$ 3,74 (140-150)	0,020**

*Lipid grubu < İnsülin grubu ile Kontrol grubu

** Lipid grubu < İnsülin grubu

Gruplara göre Ca⁺² değerlerinin değişimleri

Araştırmada yer alan ratların gruplara göre Ca değerlerinin belirlenen zamanlara göre değişimleri tabloda yer almaktadır (Tablo 14). Gruplar arasında T bazal, T0, T20 ve Tsonda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p>0,05$) belirlenmemiştir.

Tablo 14. Ca^{+2} değerlerinin gruplar arasındaki farkı (ort $\pm$ SS)(min- maks)

Süreler	Kontrol (n=6)	Lipid (n=6)	İnsülin (n=6)	Lipid+İnsülin (n=6)	p değeri
Tbazal	0,99 $\pm$ 0,21 (0,62-1,22)	1,02 $\pm$ 0,21 (0,68-1,31)	0,95 $\pm$ 0,14 (0,76-1,13)	1,04 $\pm$ 0,66 (0,98-1,17)	0,576
T0	0,98 $\pm$ 0,10 (0,82-1,13)	1,01 $\pm$ 0,20 (0,74-1,37)	0,96 $\pm$ 0,19 (0,75-1,30)	0,98 $\pm$ 0,019 (0,74-1,32)	0,932
T20	0,89 $\pm$ 0,08 (0,79-1)	0,98 $\pm$ 0,13 (0,79-1,10)	1,0 $\pm$ 0,22 (0,73-1,32)	1,03 $\pm$ 0,17 (0,83-1,34)	0,477
Tson	0,97 $\pm$ 0,12 (0,84-1,13)	0,97 $\pm$ 1,55 (0,72-1,14)	1,0 $\pm$ 0,04 (0,97-1,07)	1,09 $\pm$ 0,18 (0,79-1,29)	0,445

Gruplara göre K^+ değerlerinin değişimleri

Araştırmada yer alan ratların gruplara göre K değerlerinin belirlenen zamanlara göre değişimleri tabloda yer almaktadır (Tablo 15). Gruplar arasında T bazal, T0, T20 ve Tson'da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p>0,05$) belirlenmemiştir.

Tablo 15. K^+ değerlerinin gruplar arasındaki farkı (ort $\pm$ SS)(min- maks)

Zaman	Kontrol (n=6)	Lipid (n=6)	İnsülin (n=6)	Lipid+İnsülin (n=6)	p değeri
Tbazal	3 $\pm$ 0,38 (2,50-3,56)	3,53 $\pm$ 0,68 (2,80-4,50)	3,10 $\pm$ 0,44 (2,50-3,70)	3,21 $\pm$ 0,27 (2,80-3,50)	0,478
T0	2,83 $\pm$ 0,41 (2,40-3,40)	2,93 $\pm$ 0,52 (2,40-3,90)	2,68 $\pm$ 0,25 (2,40-3,0)	2,98 $\pm$ 0,26 (2,60-3,30)	0,464
T20	2,53 $\pm$ 0,26 (2,20-3)	3,05 $\pm$ 0,75 (2,40-4,20)	2,5 $\pm$ 0,27 (2,20-2,90)	2,61 $\pm$ 0,41 (2,10-3,20)	0,389
Tson	2,72 $\pm$ 0,33 (2,40-3,10)	2,73 $\pm$ 0,47 (2,10-3,50)	2,44 $\pm$ 0,11 (2,30-2,60)	2,68 $\pm$ 0,54 (2,20-3,50)	0,589

Gruplara göre kan şekeri değerlerinin değişimleri

Araştırmada yer alan ratların gruplara göre kan şekeri değerlerinin belirlenen zamanlara göre değişimleri tabloda yer almaktadır(Tablo 16). Gruplar arasında T bazal, T0, T20 ve Tson'da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p>0,05$) belirlenmemiştir. Yapılan ikili karşılaştırma analizlerinde T0'da Lipid grubunun glukoz değeri lipid+insülin grubundan istatistiksel olarak daha düşük olduğu ($p<0,05$), T20'de ise lipid grubunun glukoz değerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir.

**Tablo 16. Glukoz değerlerinin gruplar arasındaki farkı (ort±SS)(min- maks)
(ort±SS) min- maks)**

Zaman	Kontrol (n=6)	Lipid (n=6)	İnsülin (n=6)	Lipid+İnsülin (n=6)	P değeri
Tbazal	273,5±41,80 (228-329)	296,16±55,36 (209-369)	301,33±51,54 (232-367)	307,33±43,05 (263-361)	0,609
T0	281,16±48,90 (215-340)	264,0±33,12* (210-314)	288,0±77,38 (221-421)	329,0±57,67* (273-427)	0,199
T20	314,83±39,98^λ (267-375)	252,66±17,53^λ (231-269)	283,0±56,70 (211-368)	286,33±59,65 (200-357)	0,122
Tson	326,5±37,22 (285-371)	278,33±43,44 (210-343)	268,0±33,23 (229-319)	255,0±82,21 (165-349)	0,246

*Lipid grubu< Lipid+İnsülin grubu

^λ Lipid grubu< Kontrol grubu

5. TARTIŞMA

Lipid emülsiyonlar başta lokal anestezi toksisitesine bağlı kardiyak arrest tedavisi olmak üzere, son zamanlarda lokal anestezi olmayan özellikle lipofilik ajanların toksisitelerinin tedavilerinde de kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleriyle oluşan toksite tedavisinde, lipid emülsiyonlarının yanısıra özellikle inatçı vakalarda insülinin yüksek dozu tedavide kullanılmakta ve olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Bu tez çalışmasında; ratlarda verapamil toksite modeli oluşturarak tedavide İVLE ile YDİ ayrı ayrı ve birlikte verildiğinde toksite bulgularının tedavisi üzerine olan etkinliklerini karşılaştırdık. Çalışmamızda insülin tedavi grubunda 20. ve 30. dakikalardaki OAB' daki azalma, lipid emülsiyon ve lipid+insülin grubuna göre; 60. dakikadaki azalma ise lipid emülsiyon grubuna göre istatistiksel yönden belirgin olarak daha fazladır. Gruplardaki sağ kalım oranları lipid grubunda %100 iken, kontrol grubunda %66.6, insülinin tek ve lipidle verildiği gruplarda ise %83.3 olarak bulunmuştur.

Weinberg ve ark. [6] 1998 yılında, total parenteral beslenme solüsyonu olarak kullanılan bir soya yağı emülsiyonunun, sıçanlarda bupivakain toksik dozunun yol açtığı kardiyovasküler kollapsı önleyebileceğini veya resüsitasyonu iyileştirebileceğini göstermişlerdir. O zamandan beri, LAST'ın geriye döndürülmesinde lipid emülsiyon infüzyonunun etkinliği diğer laboratuvar ve klinik sistematik analizlerle de doğrulanmıştır [10].

Lokal anestezi olmayan ilaç toksisitesinin tedavisinde lipid emülsiyon tedavisinin ilk kullanımı, Sirianni ve ark. [79] tarafından rapor edilen bupropion ve lamotrijin ile oluşan toksisite vakasının tanıklı kardiyak arrestten saatler sonrasında kurtarılmasıdır. 90 dakikalık ventriküler taşikardi/fibrilasyon ve nabızsız elektriksel aktiviteyi takiben yüksek doz vazopresörler ve çok sayıda elektroşok sonrası lipid kullanılmıştır. Tek bir bolus lipid emülsiyonundan sonra hastanın vital bulguları iyileşmiş ve nörolojik defisit olmaksızın taburcu edilmiştir. Bu vaka takdimi ve yapılan hayvan çalışmaları bir dizi lipofilik ilacın neden olduğu toksisitelerin acil tedavisi için lipid emülsiyonunun daha yaygın bir kullanımı için kapıyı açmıştır [11, 79, 81-83]. Daha sonra lipid emülsiyonlarının verapamil, beta blokerler ve trisiklik antidepresanlar gibi diğer lipofilik ilaçların toksikasyonunda başarılı bir panzehir olarak kullanılmasına odaklanılmıştır. Bu konuda yayınlanmış büyük vaka serilerinin olmamasına karşın, başarıları ilgi uyandırıcıdır ve lipid tedavisi için endikasyon ve sınırlamalar araştırılmaktadır [84-86].

Kalsiyum kanal blokerleri toksisitesinin tedavisi için insanlarda İVLE'yi değerlendiren kontrollü herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çoğu hayvan çalışmaları öncelikli olarak verapamil ile zehirlenmeyi incelemektedir [11, 81-83]. Bania ve arkadaşları [81] yaptıkları çalışmada; intravenöz infüzyon yoluyla köpeklerde verapamil toksisitesi oluşturmuş, OAB bazale göre %50 düştüğünde, tüm köpeklere atropin ve kalsiyum klorid uygulamışlardır. Daha sonra köpekler, İVLE veya %0,9' luk NaCl solüsyonunu eşdeğer hacimde alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, İVLE ile tedavi edilen

köpeklerin, NaCl solüsyonuyla tedavi edilenlere kıyasla ölçüm yapılan tüm zamanlar boyunca daha yüksek bir OAB'ye sahip olduğu ve İVLE ile tedavi edilen hayvanların 7/7'si hayatta kalırken, serum fizyolojik ile tedavi edilenlerden sadece 1/7'sinin hayatta kaldığı tespit edilmiştir. Yine benzer olarak Tebbutt ve arkadaşları [11], kemirgen bir hayvan modelinde, verapamili intravenöz yolla uygulayarak toksisite oluşturmuşlar ve toksisite belirlendikten sonra, İVLE veya %0,9' luk NaCl solüsyonu uygulamışlardır. İVLE ile tedavi edilen hayvanlarda verapamilin ortalama letal dozunun daha yüksek olduğunu ve verapamil infüzyonu sırasında %0,9 NaCl solüsyonu ile karşılaştırıldığında kalp hızında daha düşük bir azalma olduğunu gözlemişlerdir.

Sürekli verapamil infüzyonunu farklı kemirgen bir hayvan modelinde uygulayan Perez ve arkadaşları [82], toksisiteyi iyileştirmek için gereken optimal İVLE dozunu tespit etmeye çalışmışlardır. 24.8 mL/kg doz ile, kalp hızı, OAB ve BE bakımından en büyük düzelme görülürken, 18.63 mL/kg doz ile en uzun ortalama sağkalım süresi elde edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan tüm İVLE dozları insan toksisitesinde önerilenlerin üzerindedir.

Başka bir çalışmada ise, Perichon ve arkadaşları [83], yüksek doz senaryosunu taklit etmek için orogastrik tüp vasıtasıyla verapamil uygulamışlardır. Bu çalışmada; her bir sıçana, 0,2 mmol/kg kalsiyum klorür, Hartmann solüsyonu veya %20 İVLE içeren bir tedavi rejimi, 4 mL/kg ilk yükleme dozu 10 dakika boyunca, ardından 4 mL/kg/saat infüzyon şeklinde verilmiş olup; İVLE uygulanan grupta , diğer gruplara kıyasla mortalitenin arttığı sonucuna varılmıştır.

Diğer bir kemirgen çalışmasında, yine kalsiyum kanal blokerleri grubundan bir ilaç olan nifedipin toksisitesindeki İVLE'nin etkisi incelenmiştir. Toksisitenin indüklenmesinden beş dakika sonra, sıçanlar 18.6 mL/kg %20 İVLE veya %0,9' luk NaCl solüsyonu alacak şekilde randomize edilmiş; hayatta kalma, KAH, OAB ya da baz fazlalığı açısından gruplar arasında fark olmadığı tespit edilmiştir [87]. Başka bir çalışmasında ise bu kez domuzlarda İVLE'nin nifedipin toksisitesindeki etkileri incelenmiş, kardiyak arreste yakın, hayvanlara 17 mL/kg %20 İVLE verilmiştir. Lipidden 10 dk öncesinde ve sonrasında sistemik vasküler rezistans (SVR) karşılaştırıldığında lipidden sonra SVR'de anlamlı bir azalma olduğu, ancak KAH, OAB, santral venöz basınç ve kardiyak output (KO) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir [88].

Yayınlanmış bir vaka takdiminde; levotiroksin, bupropion, zolpidem, ketiapin, klonazepam ve benazepril ile birlikte yaklaşık 13 g sürekli salınımlı verapamil alan bir hasta tanımlanmıştır. Nodal bradikardi ile başvuran vakaya; iv sıvılar, kalsiyum, glukagon ve norepinefrin verilmesine rağmen hipotansif kalması üzerine, 20 dakika boyunca 100 mL intralipid ve ardından 23 saat boyunca 0.5 mL/kg/saat verilmiştir. İntralipid vermeye başladıktan bir saat sonra, norepinefrin infüzyon hızı yarım doz azaltılıp, bir saat sonra glukagon infüzyonu durdurulmuştur. Serum verapamil seviyeleri, intralipid uygulaması öncesi ve sırasında, oral alımdan 20 ve 36 saat sonra belirlenmiş, bu değerlerin terapötik aralıktan daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla 0.45 ve 0.28 mg/mL, tedavi aralığı 0.05-0.20 mg/mL). Hasta 3 gün sonra herhangi bir sekel olmaksızın taburcu edilmiştir [89].

Sürekli salınımlı verapamilin aşırı dozunun alımından 3 saat sonra hipotansiyon ve tam kalp bloğu ile acil servise başvuran başka bir vakaya ise kalsiyum ve hiperinsülinemi/öglisemi tedavisi gibi destekleyici bakım verilmiştir. Sindirimden 19 ve 29 saat sonra, intralipid bolus devamında infüzyon olarak uygulanmış; intralipidin verilmesinden sonra verapamil konsantrasyonu ölçüldüğünde verapamil konsantrasyonunda azalma olduğu izlenmiş olup, intralipidin verapamilin sekresyonunda ve serumdan etkili bir şekilde uzaklaştırılmasında etkili olduğunu ortaya konmuştur. İntralipid uygulaması hastanın kan basıncında bir artış ile ilişkili bulunmuş, ancak aynı anda diğer vazoaaktif ilaçlar verildiğinden klinik iyileşmeye göreceli katkısını belirlemenin zor olduğu sonucuna varılmıştır [90]. Lamotrijin ve bupropion toksik dozununu almış bir hastanın sunulduğu yayında; serum bupropion konsantrasyonunun intralipid infüzyonundan sonra arttığı tespit edilmiştir. Otörler analitik yöntemlerinin ayrıntılarını sunmamasına rağmen, örneklerde toplam ilaç konsantrasyonunu (serum+lipid) ölçmüş olabilirler diye düşünülmüştür [79].

Lokal anestezi olmayan ilaç toksisitesinde lipid tedavisinin optimal doz ve tedavi süresi belirsizliğini korumaktadır. Verapamil toksisite modeli uygulanan hayvan çalışmalarında lipid infüzyonu öncelikle tekli bolus dozlar şeklinde uygulanırken; vaka takdimlerinde, yaygın olarak başlangıçtaki bolusun ardından sürekli infüzyon şeklinde uygulanmıştır. İlk dozların belirlenmesi, önceki vaka raporlarına dayanmaktadır ve tedavinin süresi hastanın klinik iyileşmesi ile belirlenmiştir [89]. Bununla birlikte, genel olarak intravenöz lipid emülsiyonları kritik hastalara parenteral beslenme olarak güvenli ve rutin olarak verilmektedir.

Akut dönemdeki yan etkiler; alerjik reaksiyon ve yağ veya pulmoner emboli gelişme potansiyeli şeklinde sıralanabilir. Uzun süreli kullanım gerektiren hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir [91].

Çalışmamızda da verapamil toksisite tedavi protokolünde kullandığımız bir ajan olan yüksek doz insülinin (YDİ); beta-bloker ve kalsiyum kanal blokleri zehirlenmesinde ve bu ilaçlar tarafından uyarılan kardiyojenik şokta ortaya koydukları belirgin etkileri için birçok öneri ve kanıtlanmış mekanizma vardır. Bunlar genel olarak üç kategoriye ayrılır: artmış inotropi, artmış hücre içi glikoz taşınması ve vazodilatasyon. YDİ bir vasopresör değildir. Aksine, insülin sistemik, koroner ve pulmoner vasküler yatağın vazodilatatörüdür. Bu vazodilatör etkiler; büyük bir insülin intraselüler sinyal yolağı olan PI3K üzerindeki etkisiyle endoteldeki nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivitesinin güçlendirilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Mikrovasküler işlev bozukluğu kardiyojenik şokun bir işaretidir ve insülinin, kapiller ve prekapiller yüksek konsantrasyonu mikrovasküler perfüzyonu arttırmaktadır. Bu etkiler hızlı görünür, vasküler yatağa gelen toplam kan akışındaki değişimlerden bağımsız olarak ortaya çıkar ve egzersiz yapan kasıne benzer kapiller perfüzyon sağlayabilir. Hücre kültürü sistemlerinde, bu yararlı vasküler etkilerini ortaya çıkarmak için daha yüksek bir insülin dozu aralığı gereksiniminin olmasıyla bağlantılı olarak, bazal konsantrasyonların üzerindeki eNOS aktivitesini artırmak için suprafizyolojik dozlarda insülin gereklidir. Vasküler direncin bu mekanizmalarla azaltılması, inotropiden bağımsız olarak kalp debisinin artmasına neden olmaktadır [92].

Glikozun kardiyak ve iskelet kasında hücre içi taşınması, insülinle büyük ölçüde arttırılmakta bu da inotropik özelliklerinin önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Stresli miyokardda öncelikli enerji substratı olarak glikoz kullanılırken, normal koşullar altında yağ asidi oksidasyonu tercih edilmektedir [43]. İnotropik fonksiyonu güçlendiren bu glikoz transport mekanizmaları eksplant edilen kalplerde gösterilmiştir [93]. Bununla birlikte bu mekanizmanın, artmış kardiyovasküler etkilerin çeşitli mekanizmalarından sorumlu birincil mekanizma olduğu düşünülmez. Yüksek konsantrasyonlarda insülin; inotropik etkilere katkıda bulunan, kalsiyum kullanımı ve PI3K yolağını içeren birçok hücre içi mekanizmayı etkilemektedir [93, 94]. Bu etkilerin başlangıcı, eksplant edilen insan miyokardında 5 dakika içinde ölçülebilir. Bu inotropik etkilerin, katekolamin ajanların aksine O₂ gereksinimlerini arttırmadan koroner kan akımını arttırarak ortaya çıktığı gösterilmiştir [16].

Kline ve ark. [2, 52, 61, 95], köpeklerdeki verapamil zehirlenmesinde YDİ kullanarak çalışmalar yapmışlardır. Yaptıkları bir araştırmada; köpekler %0,9' luk NaCl solüsyonu (2 ml/dakika), epinefrin (titre edilen 1 mcg/kg), glukagon (0.2-0.25 mg/kg bolus ve bunu takiben 150 mcg/kg/dakika infüzyon), CaCl₂ solüsyonu (20 mg/kg bolus ardından 0,6 mg/kg/saat infüzyon) ya da YDİ (%20 dekstroz ile 19.8-27.5 U/kg/saat) ile tedavi edilmiştir. Hayatta kalma oranları normal serum fizyolojik grubunda 0/6, epinefrin grubunda 4/6, glukagon ve CaCl₂ solüsyonu gruplarında 3/6 ve YDİ grubunda ise 6/6 idi. YDİ ile tedavi edilen köpekler OAB veya KAH'da önemli bir iyileşme olmamasına karşın; sistol sonu maksimum elastans, sol ventrikül diyastol sonu basınç, ventriküler relaksasyon ile koroner

arter kan akımında belirgin bir artışa sahip oldukları tespit edilmiştir [16]. Aynı tedaviler başka bir köpek çalışmasında değerlendirildiğinde; YDİ tedavisinin miyokard kontraktilitesini arttırdığı ve miyokardiyal oksijen dağılımı/iş oranını iyileştirdiği bulunmuştur [95]. Ayrıca YDİ tedavisinin miyokardiyal glukoz konsantrasyonlarını arttırdığı da saptanmıştır [16, 52, 61, 96]. Sonuç olarak, Kline ve ark.; köpek verapamil zehirlenmesi modelinde yüksek doz epinefrin, glukagon ve kalsiyum tedavisine kıyasla YDİ tedavisinin sağ kalımı artırdığını saptamıştır [2, 16, 52, 61, 95].

Bir başka çalışmada Krukenkamp ve ark. [97]; köpeklerde 0.2 mg/kg propranolol kullanarak miyokard depresyonunu indüklemişlerdir. Miyokardiyal depresyon, 1 mcg/kg iv bolus izoproterenole cevap vermemesi olarak tanımlanmıştır. Deneklere 33.3-50 U/kg insülin bolus, ardından 10-15 U/kg/saat sürekli insülin infüzyonu verilmiş olup, glikoz konsantrasyonları her 5 dakikada izlenmiş ve 100 mg/dL'den (5.6 mmol/L) daha yüksek plazma glikoz konsantrasyonlarını korumak için köpeklere %50 dekstroz ve potasyum verilmiştir. Kontrol grubundaki insülin konsantrasyonları 22 ± 7 U/mL ve tedavi grubunda bolus ve 30 dakika infüzyon sonrası sırasıyla 5660 ± 60 ve 4730 ± 480 U/ml'ye kadar yükselmiştir. İnsülin; miyokardiyal depresyonunu ve başlangıçtaki kardiyak fonksiyonu %80 geri döndürmüş, miyokard oksijen tüketimini değiştirmeden tepe kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir artma oluşturmuştur.

Kerns ve ark [98] yine bir köpek modelinde; propranolol zehirlenmesi (0.25 mg/kg/dk) için insülin, glukagon ve epinefrini karşılaştırmışlardır. Gruplara

tedavi olarak; 4 U/dk insülin, 50 mcg/kg glukagon bolusun ardından 150 mcg/kg/saat sürekli infüzyon veya 1 mcg/kg/dk epinefrin infüzyonu uygulanmıştır. İnsülin grubunda KO ile kontraktilitede artış ve SVR'de azalma olduğu bulunmuştur. Epinefrin grubunda 30-90 dakikayı aşkın sürede kontraktilite artarken, kontraktilite çalışmanın geri kalan kısmında istikrarlı bir şekilde azalmıştır. Epinefrin kan basıncını geçici olarak yükseltmiş, ancak bu devam etmemiştir. Genel sağ kalım oranı; insülin grubunda 6/6, glukagon grubunda 4/6 ve epinefrin grubunda 1/6 olarak bulunmuştur. 240 dk çalışma süresi boyunca genel sağkalım oranı insülin ile tedavi edilen grupta belirgin şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur.

Holger ve ark. [99] ise başka bir çalışmada; propranolol zehirlenmesi gerçekleştirdikleri bir domuz modelinde, tedavide YDİ (10 U/kg/saat) ile vasopresin ve epinefrinin kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. İnsülin grubunda SVR'de azalma görülürken, OAB ve KO'da artma tespit edilmiştir. Kalp debisindeki artmanın, inotropideki artma ile vazodilatasyon kombinasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Vasopressin ile birlikte epinefrin tedavisi başlangıçta OAB ve SVR'yi arttırmış, ancak daha sonra Kerns ve ark. [98] tarafından yapılan araştırmada bu değerlerde sürekli düşüş izlenmiştir. KO ve KAH, tedavinin başlangıcından itibaren sürekli olarak azalmıştır. Sağ kalım oranları YDİ tedavi grubunda 5/5, vazopresin ile birlikte epinefrin grubunda ise 0/5 olarak tespit edilmiş ve çalışmanın erken sonlandırmasına yol açmıştır. İki tedavi grubunda sağ kalım oranları arasında önemli bir fark bulunmuştur.

Çalışmalar YDİ tedavisi vasopresörlerle birlikte kullanıldığında hiçbir avantaj veya antagonizma oluşmadığını bulmuştur. Engebretsen ve ark. [100], bir alfa-adrenerjik agonist olan fenilefrinin eklenmesinin, dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri zehirlenmesinde görülen periferik vazodilatasyonun üstesinden geleceği ve sağ kalımı, kardiyak indeksi, OAB ile SVR'yi artıracak hipotezini geliştirmiştir. Domuzlara OABxKO değeri başlangıçtaki değerin %25'ine düşünceye kadar nifedipin verilmiş, daha sonra %0,9' luk NaCl solüsyonu, insülin (2-10 U/kg/saat'e kadar titre edilmiş) ya da insülin ve fenilefrin (2.4-3.6 mcg/kg/saat'e kadar titre edilmiş) kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. YDİ tedavisine fenilefrin eklenmesiyle sağ kalım, kardiyak indeks, SVR, KAH, OAB veya BE açısından fark görülmemiştir.

Yüksek doz insülin tedavisini insanlardaki diğer tedavilerle karşılaştıran hiçbir klinik araştırma yapılmamış olsa da birçok olgu sunumu, YDİ tedavisinin kalsiyum kanal blokerleri ve beta bloker zehirlenmesi ile uyarılan kardiyojenik şokta olumlu etkilerinin olduğunu bildirmektedir [101-107]. İnsülin bolusları vaka raporlarında 0.1-10 U/kg arasında uygulanmıştır. Sürekli insülin infüzyon oranları 0,015 ile 22 U/kg/saat arasında değişmekte olup, hastaların büyük çoğunluğu 0,5 ile 2 U/kg/saat arasında infüzyon almıştır. İki hastada hızlı iyileşme nedeniyle insülin bolusundan sonra sürekli infüzyona ihtiyaç duyulmamıştır [45, 101, 102, 104-107]. Vaka takdiminin birinde ise tedavi 49 saat devam etmiştir [45]. Hasin ve ark. ise [103], çok düşük doz insüline (0.015 U/kg/saat) yanıt veren verapamil ve metoprolol kombinasyonu toksikasyonunu rapor etmişlerdir. Bu vaka takdiminde, başvurunun 48. saatinde insülin tedavisi başlanmış olup ve aşırı

dozdan dolayı oluşan toksisite bu zaman diliminde çözülmüş olabilir şeklinde yorum yapılmıştır. Son yayınlanan vaka takdimleri; hastanın klinik durumunu ve kalp debisini stabilize etmek için insülin dozlarının 10 U/kg/saat olarak daha güvenli ve etkili bir şekilde kullanıldığını bildirmektedirler [104, 108, 109].

Engbretsen ve ark. [110], beta bloker/kalsiyum kanal blokeri toksik dozunu birlikte alan ve YDİ ile tedavi edilen bir vaka takdimi yayınlamışlardır. Bu yayında insülin dozunu maksimum 10 U/kg/saat'e kadar titre etmek yerine, yanlışlıkla 16.7 U/kg/saat'e kadar yükselttiklerini; hastanın hipoglisemi atağı geçirdiğini (57 mg / dL) ancak hızla düzeldiğini ve klinik açıdan herhangi bir belirgin semptom göstermediğini bildirmişlerdir.

Stellpflug ve ark. [111] tarafından bildirilen nebivolol toksikasyonu vakasında ise yine yanlışlıkla 2 saat süresince 22 U/kg/saat'lik insülin infüzyonu yapılmıştır. Terapötik hatanın farkedilmesinden sonra, insülin infüzyonu 10 U/kg/saat'e kadar titre edilmiş, 7 saatten fazla bir süre de bu hızda insülin infüzyonu uygulanmıştır. YDİ tedavisine 36 saat boyunca devam edilmiş ve hiçbir belirgin yan etki gözlemlenmeden hasta düzelmiştir. Yine Place ve ark. [112] verapamil toksikasyonu olan bir hastaya 1 U/kg insülin bolus olarak vermeyi planlarken, hatalı bir şekilde 10 U/kg insülin bolus olarak vermişler ve hızlı hemodinamik düzelme sağlandığını ve hiçbir yan etki ortaya çıkmadığını bildirmişlerdir.

Yukarıda söz edilen vakaların yanısıra YDİ ile tedavi başarısızlığına ilişkin birkaç vaka raporu da bildirilmiştir. Yayınlanan bir vaka takdiminde

kalsiyum kanal blokerleri grubundan bir ilaç olan amlodipin ile toksikasyon gelişmiş bir vaka; YDİ ve vazopresör tedavisine rağmen hipotansif kalmaya devam etmiş ve hastada oligürük renal yetmezlik gelişmiştir [113]. Tedavideki başarısızlığının; vazopresörlerin birlikte uygulanması sonucu ardyük artışı ve kalp debisinin azalması, insülin dozunun yetersizliği, YDİ verilmesinin geciktirilmesi, tedavi süresinin yetersizliği veya inotropik tedaviye yanıt vermeyen altta yatan başka bir patofizyolojiden kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır [108, 114].

İnsülinin tedavi dozunu çoğu klinisyen, başlangıçta 1 U/kg bolus ve ardından 0.5-1 U/kg/saat sürekli infüzyon şeklinde önermektedir [115-120]. Daha agresif YDİ protokollerinden birinde, 10 U/kg kadar yüksek insülin dozları refrakter vakalarda kullanılmıştır [121]. Bu protokol, 1 U/kg bolus sonrasında 1 U/kg/saat sürekli infüzyon başlatılmasını önermektedir. KO'da herhangi bir artış veya klinik düzelme görülüyorsa, infüzyon hızının her 10 dakikada bir 2 U/kg/saat, maksimum 10 U/kg/sa'ye kadar artırılabilceği rapor edilmiştir. YDİ'nin etkisinin başlangıcı 15-45 dakika olarak bildirilmesine rağmen hastalarda klinik olarak etkinin başlangıcını ölçen herhangi bir çalışma yoktur. İnsan ve köpek miyokard çalışmalarında 5 dakika içerisinde inotropik iyileşmeler görülmüştür [122]. Geleneksel olarak, YDİ tedavisi daha çok refrakter vakalar içindir. YDİ'de en büyük yarar, kurtarma tedavisi yerine tedavide erken evrede kullanılarak elde edilmektedir [105].

Yüksek doz insülin tedavisinin önerilen hedefleri; kan basıncını artırmak veya tek başına OAB artışını sağlamak değil, beraberinde temel vasküler yatakların ve organların perfüzyonunu sağlamaktır. Mental durum, cilt sıcaklığı

ve rengi, periferik nabızlar, idrar çıkışı ve vital bulguların izlenmesi ile değerlendirme yapılabilir. İnsülin, inotrop ve vazodilatatördür, sistolik kan basıncını minimal düzeyde etkilemektedir. Tedavi süresince, OAB'nın > 65 mmHg olması, sistolik kan basıncının > 90 mmHg olması ve KAH > 50 olması gibi geleneksel hemodinamik parametreler elde edilemiyebilir. Klinik parametrelerin değerlendirilmesiyle yeterli perfüzyonun sağlanması, özellikle şokta mikro sirkülasyon/oksijenasyon konsantrasyonun belirlenmesi [123], geleneksel hemodinamik hedeflerden daha önemli olarak kabul edilmektedir. Non-invaziv KO monitorizasyonu, YDİ tedavisinin etkilerini değerlendirmek için önemli veriler sağlayacaktır. Kan basıncı ve nabızın tek başına monitörize edilmesi özellikle vasopresörler kullanıldığında yanıltıcı olabilmektedir. Çünkü bu değerler kalp debisini ve perfüzyonu yansıtmamaktadır. Vital bulgular iyileşmiş gibi görünerek yanlış bir güvenlik hissi yaratabilmekte, SVR'nin artışında altta yatan nedenler doku perfüzyonunu ve hayatta kalma oranını düşürebilmektedir. Terapötik yanıtı izlerken biyokimyasal parametrelerin ve laktat konsantrasyonların da yardımcı olabildiği bildirilmiştir [99].

İnsülin tedavisinin başında, hipoglisemi önlemek için bir dekstroz infüzyonu başlatılmalıdır. Shepherd ve ark. [40], %80 koruma için eşit bir oranda %10 dekstroz ve 1/2 normal serum fizyolojik uygulamayı önerirken; diğerleri 100 mg/dL glikoz konsantrasyonlarını korumak için %5-10 dekstroz vermektedirler. Bununla birlikte, normal glikoz konsantrasyonunu korumak için santral yoldan %10'dan daha fazla konsantrasyonda glukoz infüzyonu gerekebilir ve aşırı sıvı yükü riskini en aza indirmek için gecikmeden uygulanmalıdır. İnsülinin

başlatılması ve titrasyonu sırasında, ilave dekstoz boluslarının veya infüzyon hızlarının artmasının gerekip gerekmediğini görmek için her 10 dakikada bir glikoz konsantrasyonları kontrol edilmelidir. İnsülin dozu dengeye ulaştığında, glukoz konsantrasyonları her 30-60 dakikada kontrol edilebilir [40]. Potasyum konsantrasyonları insülin titrasyonları sırasında, her saat ve daha sonra sabit kaldığından her 6 saatte bir kontrol edilmelidir [40, 43]. YDİ tedavisi sırasında konsantrasyonlar düşebileceği için magnezyum ve fosfor konsantrasyonları da izlenmelidir [3].

Kardiyak fonksiyon iyileştikten sonra YDİ tedavisini azaltmanın en iyi yolunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Hemodinamik parametreler stabilize olduktan sonra insülin infüzyonu kademeli olarak azaltılıp kesilebilmektedir. Alternatif olarak, lipid depolarından insülin kademeli olarak serbest bırakıldığından insülin infüzyonu aniden durdurulabilir. Artan insülin konsantrasyonları nedeniyle insülinin sonlandırılmasından sonra 24 saat süreyle dekstroz takviyesi gerekebilir [3]. Potasyum konsantrasyonları hücrel kaymalara bağlı olarak insülin kesildikten sonra da değerlendirilmelidir [3].

Yüksek doz insülin tedavisinin en sık görülen yan etkileri arasında hipoglisemi ve elektrolit dengesizlikleri, özellikle hipokalemi bulunmaktadır. YDİ kullanılışından sonra geri dönüşsüz yan etkiler rapor edilmemiştir. Greene ve ark. [105] YDİ tedavisinin uygulandığı şiddetli kalsiyum kanal blokeri (verapamil, diltiazem veya amlodipin) toksikasyonu vakalarında ilaç yan etkilerini prospektif olarak incelemiştir. Bu derlemede, serum glikozu ve potasyum konsantrasyonları hastalar stabilize oluncaya kadar 30 dakikada bir ve daha sonra

her 1-2 saatte izlenmiştir. Potasyum konsantrasyonları 3.8-4.0 mEq/L ve glikoz konsantrasyonları 65 mg/dL ile 110 mg/dL arasında muhafaza edilmiş, hiçbir hastada klinik olarak önemli bir hipoglisemi veya hipokalemi tespit edilmemiştir. Bir hastada 565 mg/dL kan glikoz konsantrasyonu görülmüş, ancak bu da hızla düzeltilmiştir. Başlangıçta ve tedavi sırasında ortalama kan şekeri konsantrasyonları sırasıyla 207 mg/dL ve 210 mg/dL olarak ve iki hastada <3.5 mEq/L potasyum konsantrasyonu tespit edilmiş, ancak EKG'de hipokalemi veya aritmi bulguları ortaya çıkmamıştır.. Tedavi sırasında ortalama potasyum replasmanı 2.7 mmol/saat [105] olarak yapılmıştır. Diğer çalışmalarda birçok hastanın potasyum desteğine ihtiyaç duymadığı tespit edilmiştir [43].

Holger ve ark. [124] ilaç kaynaklı sebeplerden kardiyojenik şokta olan hastalara YDİ tedavisi uygulamış ve bu tedaviye bağlı görülen yan etkileri bildirmiştir. On iki hastanın altısında hipoglisemik durum yaşanmıştır. En düşük glukoz düzeyi, toplam 8 hipoglisemik atak geçiren bir hastada 21 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Yedi hastada (minimum 2.3 mEq/L) hipokalemi (<3.0 mEq/L) gelişmiş olup, bu hastalara potasyum verilmiştir. Olumsuz aritmiler kaydedilmemiş, hastalar sekelsiz bir şekilde taburcu edilmiştir. Diğer olgu sunumlarında, hipoglisemi ve hipokalemi insidansları klinik olarak önemsiz bulunmuş ve kolayca çözülmüştür. Yuan ve ark. [45], YDİ tedavisi gerektiren aşırı doz kalsiyum kanal blokeri alan beş vaka rapor etmiştir. Bunların dördünde hipoglisemi görülmüş, ancak bunlarda glikoz konsantrasyonları sadece saatlik olarak kontrol edilmiştir. Tüm hastalarda, potasyum, fosfat veya magnezyum

anormallikleri bildirmişler ancak ortaya çıkan herhangi bir belirti bildirilmemişlerdir.

Çalışmamızda insülin tedavi grubunda 20. ve 30. dakikalardaki OAB' daki azalma, lipid emülsiyon ve lipid+insülin grubuna göre; 60. dakikadaki azalma ise lipid emülsiyon grubuna göre istatistiksel yönden belirgin olarak daha fazladır. Gruplardaki kan gazları değerlendirildiğinde; lipid+insülin tedavi grubunda 20. dakikada pH değeri diğer tedavi gruplarına göre istatistiksel yönden belirgin olarak daha düşük bir değerde ama yine de 7.0 civarındadır. Hemodinamik parametrelerdeki bozulmaya bağlı olarak tüm gruplarda asidoza zaman içinde gittikçe artan bir eğilim göstermektedir. Gruplardaki sağ kalım oranları lipid grubunda % 100 iken, kontrol grubunda %66.6, insülinin tek ve lipidle verildiği gruplarda ise %83.3 olarak bulunmuştur.

Verapamil toksisite tedavisinde lipid emülsiyona ek olarak aynı anda insülin eklemenin tedaviye herhangi bir katkı sağlamadığı, lipid ve insülinin tedavide ayrı ayrı kullanılabileceği ancak toksisite tedavisinde tek başına İVLE kullanılmasının sağ kalım yönünden YDİ tedavisine göre daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Tüm bunların ışığında çalışmamızın verapamil aşırı dozuna bağlı oluşan toksisitenin tedavisinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz

6. KAYNAKLAR

1. Salhanick SD and Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Safety* 2003;26(2):65-79.
2. Kline JA, Raymond RM, Schroeder JD and Wattset JA. The diabetogenic effects of acute verapamil poisoning. *Toxicology and applied pharmacology* 1997;145(2):357-362.
3. Patel NP, Pugh ME, Goldberg S and Eiger G. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: a review. *American Journal of Critical Care* 2007;16(5):498-503.
4. Watling SM, Crain JL, Edwards TD, Stiller RA. Verapamil overdose: case report and review of the literature. *Annals of pharmacotherapy* 1992; 26(11):1373-8.
5. Levine M, Hoffman RS, Lavergne V, Stork CM, Graudins A, Chuang R, et al. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity. *Clinical Toxicology* 2016;54(3):194-221.
6. Weinberg GL, Vadeboncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ., Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1998;88(4):1071-5.
7. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a

- presumed bupivacaine-related cardiac arrest. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2006;105(1):217-8.
8. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Regional anesthesia and pain medicine* 2010;35(2):152-61.
 9. Neal JM, Woodward CM, and Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2017 version. *Regional anesthesia and pain medicine* 2018;43(2):150-3.
 10. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM, et al. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clinical Toxicology* 2010;48(1):1-27.
 11. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Academic Emergency Medicine* 2006;13(2):134-139.
 12. Farah A and Alousi A. The actions of insulin on cardiac contractility. *Life sciences* 1981;29(10):975-1000.
 13. Tune JD, Mallet RT, and Downey HF. Insulin improves cardiac contractile function and oxygen utilization efficiency during moderate ischemia without compromising myocardial energetics. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1998;30(10):2025-35.

14. Cho HS, Lee JJ, Chung IS, Shin BS, Kim JA, Lee KH. Insulin reverses bupivacaine-induced cardiac depression in dogs. *Anesthesia & Analgesia* 2000;91(5):1096-102.
15. Weissler AM, Altschuld RA, Gibb LE, Pollack ME, Kruger FA. Effect of insulin on the performance and metabolism of the anoxic isolated perfused rat heart. *Circulation research* 1973;32(1):108-16.
16. Hsu CH, Wei J, Chen YC, Yang SP, Tsai CS, Lin CI. Cellular mechanisms responsible for the inotropic action of insulin on failing human myocardium. *The Journal of heart and lung transplantation* 2006;25(9):1126-34.
17. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clinical toxicology* 2011;49(4):277-83.
18. Vural N. Toksikoloji tanımı ve kapsamı, Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları Ankara 2005;1-20.
19. Vural N. Toksikoloji tarihçesi, Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları. Ankara 2005;2-9.
20. Bağırıcı F, Bostancı M. Kalsiyum Kanal Blokerleri Ve Demeyssel Epilepsi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2010;18(2):135-49.
21. Reuter H. The dependence of slow inward current in Purkinje fibres on the extracellular calcium concentration. *The Journal of Physiology* 1967;192(2):479-492.

22. Tsien RW, Fox AP, Hess P, McCleskey EW, Nilius B, Nowycky MC, Rosenberg RL, Multiple types of calcium channel in excitable cells. *Society of General Physiologists series*, 1987;41:167-87.
23. Nowycky MC, Fox AP, Tsien RW. Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature* 1985;316(6027):440.
24. Lory P, Rassendren FA, Richard S, Tiaho F, Nargeot J., Characterization of voltage-dependent calcium channels expressed in *Xenopus* oocytes injected with mRNA from rat heart. *The Journal of physiology* 1990;429(1):95-112.
25. Spedding M, Paoletti R. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. *Pharmacological Reviews* 1992;44(3):363-76.
26. Karaaslan Y, Kabakçı G, Oto M. Kalsiyum kanal blokerleri ve klinik kullanımları-1. *Türk ilaç ve tedavi dergisi* 1989;4:34-8.
27. Llinas R, Sugimori M, Lin JW, Cherksey B. Blocking and isolation of a calcium channel from neurons in mammals and cephalopods utilizing a toxin fraction (FTX) from funnel-web spider poison. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1989;86(5):1689-93.
28. Genç O. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları. *Genel Tıp Dergisi* 1997;7:43-6.
29. Miller RJ. Multiple calcium channels and neuronal function. *Science* 1987;235(4784):46-52.

30. Yousef WM, Omar AH, Morsy MD, Abd El-Wahed MM, Ghanayem NM. *The mechanism of action of calcium channel blockers in the treatment of diabetic nephropathy. International Journal of Diabetes and Metabolism* 2005;13(2):76.
31. Brunton LL, Randa HD. *Miyokardiyal İskemi ve İskeminin Tedavisi. In: Goodman and Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı. Güneş Tıp Kitapevleri* 2017;450-477.
32. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *In: Goodman and Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. Nobel Tıp Kİtapevleri* 2009;737-966.
33. Kayaalp SO. *Antianjinal İlaçlar, In: Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 13. Baskı. Ertem Basım* 2012.
34. DeWitt CR, Waksman JC. *Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and β -blocker toxicity. Toxicological reviews* 2004;23(4):223-38.
35. Levine M, Curry SC, Padilla-Jones A, Ruha AM. *Critical Care Management of Verapamil and Diltiazem Overdose With a Focus on Vasopressors: A 25-Year Experience at a Single Center. Annals of emergency medicine* 2013;62(3):252-8.
36. Pearigen PD, Benowitz NL. *Poisoning due to calcium antagonists. Drug Safety* 1991;6(6):408-30.
37. Rietjens S, de Lange DW, Donker DW, Meulenbelt J. *Practical recommendations for calcium channel antagonist poisoning. Netherlands Journal of Medicine* 2016;74(2):60-7.

38. Nelson LS, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Goldfrank LR. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. McGraw-Hill Medical New York. 2011.
39. Shannon MW, Borron SW, Burns M. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. *System* 2007;133:1.
40. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by β -adrenergic and calcium-channel blockers. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2006;63(19):1828-35.
41. Devis G, Somers G, Van Obberghen E, Malaisse WJ. Calcium antagonists and islet function: I. Inhibition of insulin release by verapamil. *Diabetes* 1975; 24(6):547-51.
42. Kerns W. Management of β -adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. *Emergency Medicine Clinics* 2007;25(2):309-331.
43. Lheureux PE, Zahir S, Gris M, Derrey AS, Penalzoza A., Bench-to-bedside review: hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Critical Care* 2006;10(3):212.
44. Ohta M, Nelson J, Nelson D, Meglasson MD, Erecińska M. Effect of Ca^{++} channel blockers on energy level and stimulated insulin secretion in isolated rat islets of Langerhans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1993; 264(1):35-40.
45. Yuan TH, Kerns WP, Tomaszewski CA, Ford MD, Kline JA. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 1999;37(4):463-74.

46. Denton, RM. Regulation of mitochondrial dehydrogenases by calcium ions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics* 2009;1787(11):1309-16.
47. Gutierrez H, Jorgensen M. Colonic ischemia after verapamil overdose. *Annals of internal medicine* 1996;124(5):535
48. Perbet S, Constantin JM, Guérin R, Faure M, Brugère C, Da Inès D, et al. Non-occlusive colonic ischemia induced by verapamil ER overdose. *Intensive care medicine* 2009;35(5):956-7.
49. Wax PM. Intestinal infarction due to nifedipine overdose. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 1995;33(6):725-8.
50. St-Onge, M, Dubé PA, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clinical Toxicology* 2014;52(9):926-44.
51. Palatnick W, Jelic T. Emergency department management of calcium-channel blocker, beta blocker, and digoxin toxicity. *Emergency medicine practice* 2014;16(2): 1-19; quiz 19-20.
52. Kline JA, Leonova E, Raymond RM. Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine. *Critical care medicine* 1995;23(7):1251-63.
53. Bailey B. Glucagon in β -Blocker and calcium channel blocker overdoses: A systematic review. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 2003;41(5):595-602.

54. Gökmen N, Öçmen E. Antihipertansifler, vazodilatatörler, diüretikler ve statinler. In *Temel Anestezi Güneş Tıp Kitabevleri*. 2016;153-178.
55. Hamann SR, Blouin RA, McAllister R. Clinical pharmacokinetics of verapamil. *Clinical pharmacokinetics*, 1984.;9(1):26-41.
56. Bayer G, Martindale: the complete drug reference. *Australian prescriber* 2015;38(2):59.
57. Tuncok Y, Apaydın Ş, Kalkan Ş, Ateş M, Güven Hülya. The effects of amrinone and glucagon on verapamil-induced cardiovascular toxicity in anaesthetized rats. *International journal of experimental pathology*, 1996. 77(5):207-12.
58. Kayıpmaz AE, Güllalp B, Benli S. Lipofilik ajan toksisitesinde yeni ufuklar. *Journal of Academic Emergency Medicine/Akademik Acil Tıp Olgu Sunumlari Dergisi* 2011;10(2):80-85.
59. Brunton LL, Randa HD. Hormonlar ve Hormon Antagonistleri. In: *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics* 2017;669-788.
60. Kerns R, Charlotte N. Are we ready to utilize insulin-glucose as routine therapy for calcium channel blocker toxicity. *Int J Med Toxicol* 1998; 1(5):23.
61. Kline JA, Leonova E, Williams TC, Schroeder JD, Watts JA. Myocardial metabolism during graded intraportal verapamil infusion in awake dogs. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1996;27(5):719-26.

62. Turner-Lawrence DE, Kerns W. Intravenous fat emulsion: a potential novel antidote. *Journal of Medical Toxicology*. 2008;4(2):109-14.
63. Lutz O, Lave T, Frey A, Meraihi Z, Bach AC. Activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase on long-and medium-chain triglyceride emulsions used in parenteral nutrition. *Metabolism*, 1989;38(6):507-13.
64. Waitzberg DL, Torrinhas RS, TM Jacintho. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2006;30(4):351-67.
65. Weinberg G, Di Gregorio G, Hiller D, Hewett A, Sirianni A. Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion. *Annals of internal medicine* 2009;150(10):737-38.
66. Demirkol D. Kritik hasta çocuklarda parenteral beslenme. *Klinik Gelişim* 2011;24:44-9.
67. Brull SJ. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesthesia & Analgesia* 2008;106(5):1337-9.
68. Gussow L. IFE as antidote: The next big thing? *Emergency Medicine News* 2008;30(7):8-9.
69. Takifuji K, Tanimura H. Adverse effects of intravenous fat emulsion administration. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1998;99(3):171-5.
70. Hayes BD, Gosselin S, Calello DP, Nacca N, Rollins CJ, Abourbih D, et al. Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration. *Clinical Toxicology* 2016;54(5):365-404.

71. Hoegberg LC, Gosselin S. Lipid resuscitation in acute poisoning: after a decade of publications, what have we really learned? *Current Opinion in Anesthesiology* 2017;30(4):474-9.
72. Corwin DJ, Topjian A, Banwell BL, Osterhoudt K. Adverse events associated with a large dose of intravenous lipid emulsion for suspected local anesthetic toxicity. *Clinical Toxicology* 2017;55(6):603-7.
73. Cave G, Harvey M. Lipid emulsion therapy in lipophilic drug toxicity. *Annals of emergency medicine* 2008;51(4):449-50.
74. Hantson P, Beauloye C. Myocardial metabolism in toxin-induced heart failure and therapeutic implications. *Clinical Toxicology* 2012;50(3):166-171.
75. Huang J, Xian H, Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992;89(14):6452-6.
76. Mottram AR, Valdivia CR, Makielski JC. Fatty acids antagonize bupivacaine-induced INa blockade. *Clinical toxicology* 2011;49(8):729-33.
77. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Regional anesthesia and pain medicine* 2006;31(4):296-303.

78. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Regional anesthesia and pain medicine* 2003;28(3):198-202.
79. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Annals of emergency medicine* 2008;51(4):412-5.
80. Ozcan MS, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity. *Journal of intensive care medicine* 2014;29(2):59-70.
81. 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. *Academic emergency medicine* 2007;14(2):105-11.
82. 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. *Academic emergency medicine*, 2008. 15(12):1284-9.
83. Perichon D, Turfus S, Graudins A. Intravenous lipid emulsion does not improve hemodynamics or survival in a rodent model of oral verapamil poisoning. *Clinical Toxicology* 2013;51(4):277.
84. Brent J. Poisoned patients are different-Sometimes fat is a good thing. *Critical care medicine* 2009;37(3):1157-8.
85. Picard J, Harrop-Griffiths W. Lipid emulsion to treat drug overdose: past, present and future. *Anaesthesia* 2009;64(2):119-121.

86. Cave G, Harvey M. Lipid emulsion as antidotal therapy-Ready to register? *Critical care medicine* 2009;37(7):2325-6.
87. Chu J, Medlej K, Bania T, Perez E, Mouravev R. The effect of intravenous fat emulsions in nifedipine toxicity. *Academic Emergency Medicine* 2009;16(4):226.
88. Murphy CM, Williams C, Quinn ME, Nicholson B, Shoe T, Beuhler MC. Pilot trial of intravenous lipid emulsion treatment for severe nifedipine-induced shock. *J Med Toxicol* 2016;12(4):380-5.
89. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009;80(5):591-3.
90. French D, Armenian P, Ruan W, Wong A, Drasner K, Olson KR, et al. Serum verapamil concentrations before and after Intralipid® therapy during treatment of an overdose. *Clinical Toxicology* 2011;49(4):340-4.
91. Liang CW, Diamond SJ, Hagg DS. Lipid rescue of massive verapamil overdose: a case report. *Journal of medical case reports* 2011;5(1):399.
92. Holger JS, Dries DJ, Barringer KW, Peake BJ, Flottesmesch TJ, Marini JJ. Cardiovascular and metabolic effects of high-dose insulin in a porcine septic shock model. *Academic Emergency Medicine* 2010;17(4): 429-35.
93. von Lewinski D, Bruns S, Walther S, Kögler H, Pieske B. Insulin causes $[Ca^{2+}]_i$ -dependent and $[Ca^{2+}]_i$ -independent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circulation* 2005;111(20):2588-95.

94. Bechtel LK, Haverstick DM, Holstege CP. Verapamil toxicity dysregulates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Academic Emergency Medicine* 2008;15(4):368-74.
95. Kline JA, Tomaszewski CA, Schroeder JD, Raymond RM. Insulin is a superior antidote for cardiovascular toxicity induced by verapamil in the anesthetized canine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1993;267(2):744-50.
96. Kline JA, Raymond RM, Leonova ED, Williams TC, Watts JA. Insulin improves heart function and metabolism during non-ischemic cardiogenic shock in awake canines. *Cardiovascular research* 1997;34(2):289-98.
97. Krukenkamp I, Sørli D, Silverman N, Pridjian A, Levitsky S. Direct effect of high-dose insulin on the depressed heart after beta-blockade or ischemia. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 1986;34(05):305-9.
98. Kerns W, Schroeder D, Williams C, Tomaszewski C, Raymond R. Insulin improves survival in a canine model of acute β -blocker toxicity. *Annals of emergency medicine* 1997;29(6): 748-57.
99. Holger JS, Engebretsen KM, Fritzlar SJ, Patten LC, Harris CR, Flottemesch TJ. Insulin versus vasopressin and epinephrine to treat β -blocker toxicity. *Clinical Toxicology* 2007;45(4): 396-401.
100. Engebretsen KM, Morgan MW, Stellpflug SJ, Cole JB, Anderson CP, Holger JS. Addition of phenylephrine to high-dose insulin in dihydropyridine overdose does not improve outcome. *Clinical Toxicology* 2010;48(8):806-12.

101. Verbrugge LB, van Wezel HB. Pathophysiology of verapamil overdose: new insights in the role of insulin. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2007;21(3):406-9.
102. Boyer EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *New England Journal of Medicine*, 2001;344(22):1721-2.
103. Hasin T, Leibowitz D, Antopolsky M, Chajek-Shaul T. The use of low-dose insulin in cardiogenic shock due to combined overdose of verapamil, enalapril and metoprolol. *Cardiology* 2006; 106(4): 233-6.
104. Page CB, Hacket LP, Isbister GK. The use of high-dose insulin-glucose euglycemia in beta-blocker overdose: a case report. *Journal of Medical Toxicology* 2009;5(3):139-43.
105. Greene SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive care medicine* 2007;33(11):2019-24.
106. Bryant SM, Espinoza TR, Aks SE. Seven years of high dose insulin therapy for calcium channel antagonist poisoning. *Clinical Toxicology* 2009;47:751.
107. Pizon A, LoVecchio F, Matesick L. Calcium channel blocker overdose: one center's experience. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 2005;43(6):679-80.

108. Stellpflug SJ, Fritzlar SJ, Cole JB, Engebretsen KM, Holger JS. Cardiotoxic overdose treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin in the setting of hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Medical Toxicology* 2011;7(2):151-3.
109. Min L, Deshpande K. Diltiazem overdose haemodynamic response to hyperinsulinaemia-euglycaemia therapy: a case report. *Critical Care and Resuscitation* 2004;6(1):28.
110. Engebretsen KM, Holger JS, Harris CR. Therapeutic misadventure of high dose insulin without adverse effects. *Clinical toxicology* 2008;46(7):604.
111. Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, Cole JB, Holger JS. Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin. *Clinical toxicology* 2010;48(3):227-9.
112. Place R, Carlson A, Leiken J, Hanashiro P. Hyperinsulin therapy in the treatment of verapamil overdose. *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 2000;38(5):576-7.
113. Vogt S, Mehlig A, Hunziker P, Scholer A, Jung J, González AB, et al. Survival of severe amlodipine intoxication due to medical intensive care. *Forensic science international* 2006;161(2-3):216-20.
114. Cumpston K, Mycyk M, Pallash E, Manzanares M, Knigh, J, Aks S, Hryhorczuk D. Failure of hyperinsulinemia/euglycemia therapy in severe diltiazem overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2002;40(5):618.
115. Kuo I, Akpa BS. Validity of the lipid sink as a mechanism for the reversal of local anesthetic systemic toxicity a physiologically based

- pharmacokinetic model study. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2013;118(6):1350-61.
116. Ok SH, Sohn JT, Baik JS, Kim JG, Park SS, Sung HJ, et al. Lipid emulsion reverses levobupivacaine-induced responses in isolated rat aortic vessels. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2011;114(2):293-301.
 117. 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. *Anesthesia & Analgesia*, 2007;104(1):186-192.
 118. Downes MA, Calver LA, Isbister GK. Intralipid therapy does not improve level of consciousness in overdoses with sedating drugs: a case series. *Emergency Medicine Australasia* 2014;26(3):286-90.
 119. American College of Medical Toxicology. ACMT position statement: interim guidance for the use of lipid resuscitation therapy. *Journal of Medical Toxicology* 2011;7:81-2.
 120. Gosselin S, Morris M, Miller-Nesbitt A, Hoffman RS, Hayes BD, Turgeon AF, Gilfix BM, et al. Methodology for AACT evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clinical Toxicology* 2015;53(6):557-64.
 121. Chu J, Bania TC, Spiel A, Medlej K. The effect of intravenous lipid emulsions on intravenous phenytoin toxicity. *Academic Emergency Medicine* 2011;18:8-9.

122. Reikerås O, Gunnes P, Sørli D, Ekroth R, Jorde R, Mjøs OD. Haemodynamic effects of low and high doses of insulin during beta receptor blockade in dogs. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 1985;5(5):455-67.
123. Boerma EC, C Ince. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive care medicine* 2010;36(12):2004-18.
124. Holger JS, Engebretsen KM, Stellpflug SJ, Cole JB, Cooper AC, Harris CR. High Dose Insulin: A Consecutive Case Series. *Clinical toxicology*. 2010;48(6):613-14.

7. ÖZET

Verapamil toksisitesinin spesifik bir antidotu yoktur. Tedavide hedefler; ilacın vücuttan uzaklaştırılması, kalp kontraktilitesinin iyileştirilmesi ve atriyoventriküler nodal iletimin arttırılması, vasküler tonusun arttırılması, doku oksijenasyonunun sürdürülmesi ve metabolik destek sağlanmasıdır. Toksikite tedavisinde destekleyici yaklaşımlar, inotropik ajanlar, kalsiyum, yüksek doz insülin, gibi ajanlar kullanılmaktadır.

Bu tez çalışmasında ise ratlarda verapamil toksisite modeli oluşturularak tedavide intravenöz lipid emülsiyonu (İVLE) ve yüksek doz insülin (YDİ) ayrı ayrı ve birlikte verildiğinde toksisite bulgularının tedavisi üzerine olan etkinliklerini karşılaştırmayı planladık.

Çalışmada ağırlıkları 24 adet Wistar cinsi sıçan, her grupta altı sıçan olacak şekilde randomize edildi. Yeterli anestezi derinliği sağlandıktan sonra çalışma ilaçlarının uygulanması ve hidrasyon amacı ile kuyruk veni kanüle edildi. Kalp atım hızı (KAH) ve ritm takibi için D₂ derivasyonunda monitörize edildi. Cerrahi trakeostomi açılıp kas gevşetici verildi. Sıçanların solunumları otomatik ventilatörle sürdürüldü. İnvazif sistemik arter basıncı monitörizasyonu ve kan gazı alınması amacı ile abdominal aorta kanüle edildi. Bazal KAH ve ortalama arter basıncı (OAB) değerleri kaydedildi.

Grupların tümüne verapamil 37,5 mg/kg/sa hızında infüzyonu başlandı. Verapamil infüzyonu sırasında ratlarda bazale göre (T_b) KAH ve/veya OAB %50'nin altına düşme zamanı (T₀) kaydedildi. Verapamil infüzyonu OAB ve/veya

KAH %50 düştüğünde 15 mg/kg/sa'e azaltıldı ve eşzamanlı olarak gruplar için belirlenen tedavi protokolleri uygulandı. Lipid grubunda 10 dakika %20'lik lipid emülsiyonu (12,4 mL/kg) yüklendi, sonrasında 12,4 mL/kg/sa infüzyona devam edildi. İnsülin grubunda 100 Ü/kg insülin ile %5 dekstrozu (50 mg/100 mL) 0,55 mL/sa eşzamanlı infüzyonu yapıldı. Lipid insülin grubunda lipid emülsiyonu ve insülin-dekstrozu birlikte uygulandı. Farklı zamanlarda KAH, OAB, kan gazı ile sıçanlar izlendi. Kardiyak arrest zamanı kaydedildi. 60. dakikaya kadar yaşayan sıçanlardan kalp kanı alınarak kurban edildi.

Çalışmamızda insülin tedavi grubunda 20. ve 30. dakikalardaki OAB' daki azalma, lipid emülsiyon ve lipid+insülin grubuna göre; 60. dakikadaki azalma ise lipid emülsiyon grubuna göre istatistiksel yönden belirgin olarak daha fazladır. Gruplardaki kan gazları değerlendirildiğinde; lipid+insülin tedavi grubunda 20. dakikada pH değeri diğer tedavi gruplarına göre istatistiksel yönden belirgin olarak daha düşük bir değerde ama yine de 7.0 civarındadır. Hemodinamik parametrelerdeki bozulmaya bağlı olarak tüm gruplarda asidoz zaman içinde gittice artan bir eğilim göstermektedir. Gruplardaki sağ kalım oranları lipid grubunda % 100 iken, kontrol grubunda %66.6, insülinin tek ve lipidle verildiği gruplarda ise %83.3 olarak bulunmuştur.

Verapamil toksisite tedavisinde lipid emülsiyona ek olarak aynı anda insülin eklemenin tedaviye herhangi bir katkı sağlamadığı, lipid ve insülinin tedavide ayrı ayrı kullanılabileceği ancak toksisite tedavisinde tek başına İVLE kullanılmasının sağ kalım yönünden YDİ tedavisine göre daha üstün olduğu

sonucuna varılmıştır. Tüm bunların ışığında çalışmamızın verapamil aşırı dozuna bağlı oluşan toksisitenin tedavisinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

8. ABSTRACT

THERAPEUTIC EFFECT OF HIGH DOSE INSULIN ADMINISTRATION IN COMBINATION WITH LIPID EMULSION IN THE VERAPAMIL TOXICITY MODEL

Verapamil toxicity cannot be treated with a specific antidote. The purposes of treatment are to scavenge the drug from the body, augment the cardiac contractility and atrioventricular nodal transmission, increase the vascular tonus, maintain tissue oxygenation and provide metabolic support. Many palliative treatments such as inotropic agents, calcium and high dose insulin are available.

In this study, verapamil toxicity model in rats was produced and treatment with intravenous lipid emulsion (IVLE) and/or high dose insulin (HDI) was compared.

Twenty-four Wistar rats were randomized as 6 rats in 4 groups. After sufficient anesthesia depth was ensured, tail vein was cannulated for drug infusion and hydration. Electrocardiogram for heart rate (HR) and D_2 was monitored. Surgical tracheostomy was performed and muscle relaxant was administered. Ventilation of the rats was maintained with an automated ventilator. Abdominal aorta was cannulated for invasive blood pressure monitorization and blood gas analysis. Basal HR and mean arterial pressure (MAP) were recorded.

All rats were infused verapamil 37.5 mg/kg/h. When HR and / or MAP decreased by 50% of basal values (T_b), toxicity was determined (T_0) and HR and

MAP were recorded. Then the verapamil infusion was reduced to 15 mg/kg/h and treatment protocol for each group was commenced concomitantly. In lipid group, 10 minutes 20% lipid emulsion (12.4 mL/kg) was infused, and then continued at the rate of 12.4 mL/kg/h. In insulin group, 100 U/kg insulin and 5% dextrose (50 mg/100 mL) 0.55 mL/h were co-infused. In lipid+insulin group, lipid emulsion and insulin-dextrose were infused concomitantly. HR, MAP and blood gas analyses were repeated at different times. Cardiac arrest time was recorded. Rats that survived at 60 minutes were sacrificed by blood aspiration from abdominal aorta.

In our study, the decrease in MAP at the 20th and 30th minutes and at the 60th minutes in the insulin group were significantly higher than lipid emulsion and lipid+insulin group. Blood gas analyses revealed significantly lower pH in lipid+insulin group at the 20th minute compared to other treatment groups; but still around 7.0. Acidosis was predominant in all groups by time due to hemodynamic alterations. Survival was 100% in lipid, 66.6% in control and 83.3% in insulin and lipid+insulin groups.

It was concluded that adding insulin to lipid treatment did not contribute in the treatment of verapamil toxicity; lipid and insulin may be administered separately but single used of IVLE yielded much better results than HDI. In the light of all these results, we are of the opinion that our study may be instructive in verapamil overdose toxicity.

9. EKLER

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Esmâ

Soyadı: ARIK

Doğum Yeri ve Tarihi: ILGIN 28.06.1988

Eğitimi:

2014 yılından itibaren GÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

2013-2014: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

2012-2013: Horasan Devlet Hastanesi Acil Servis, Pratisyen Hekim

2006-2012: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

2002-2006: Konya Meram Fen Lisesi

1999-2002: Fatih İlköğretim Okulu

1994-1999: Atatürk İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

e-mail: esmaark88@gmail.com

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: -

Bilimsel Etkinlikleri:

* Verapamil Toksisite Modelinde Lipid Emülsiyonu ile Birlikte Uygulanan Yüksek Doz İnsülin Uygulmasının Tedaviye Etkisi. Tez çalışması.

* Akondroplazik İki Gebede Sezaryenle Doğum İçin Tek Doz Spinal Anestezi.

İnan, G., Yayla, E., Taş, Ü., Arık, E., & Günaydın, B. *Turkish Journal of Anesthesia & Reanimation*, 2015;43:285-7

* Arnold Chiari Tip-1 Malformasyonlu Gebede Spinal Anestezi Yönetimi.

Emmez G., Arık E., Özdemir Ç., Bayram M., & Günaydın B. 23 Uludağ Anestezi. Kış Sempozyumu Sözlü Bildiri 2017.

Katıldığı Kongre, Sempozyumlar Ve Aldığı Sertifikalar:

- 14-15 Mart 2015, European Resuscitation Council Ankara
- 2-6 Aralık 2015, Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği Ulusal Kongresi Antalya
- 18- 20 Mart 2016, 22. Uludağ Anestezi Kış sempozyumu Bursa
- 10-12 Mart 2017, 23. Uludağ Anestezi Kış Sempozyumu Bursa
- 23-31 Mayıs 2017, Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu Ankara