

© Lale Karabıyık
© Burhan Sami Kalın
© Eda Macit Aydın
© Özge Nadastepe

Çoklu İlaç İntoksikasyonu Yönetiminde Propranolol için İntravenöz Lipid Tedavisi

Intravenous Lipid Emulsion Treatment for Propranolol in the Management of Multiple Drug Intoxication

Geliş Tarihi/Received : 02.11.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 15.01.2019

Lale Karabıyık, Burhan Sami Kalın, Eda Macit Aydın, Özge Nadastepe
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye

Lale Karabıyık (✉),
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye

E-posta : lalekarabıyık@yahoo.com
Tel. : +90 532 612 93 15

ÖZ Çok sayıda ilaç alınarak meydana gelen intoksikasyonlarda tanı ve tedavi yönetimi zordur. 29 yaşında kadın hasta özkıyım amaçlı aşırı doz propranolol, biperiden, risperidon ve valproik asit alarak çoklu ilaç zehirlenmesi tablosunda acil servise getirildi. Sıvı tedavisi ve çoklu yüksek doz vazopresör infüzyonuna karşın kardiyovasküler kollaps tablosu düzelmedi. Hiperinsülinemik öglisemi ve glukagon tedavisine dirençli hipotansiyonu devam eden olguya intravenöz lipid emülsiyon tedavisi uygulandı. Üç saat sonra hemodinamik stabilite sağlandı. Beta blokerler ile olan zehirlenmeler hayatı tehdit edebilen ciddi zehirlenmelerdir. Propranolol, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan yüksek lipofilik özellik gösteren beta bloker ilaçtır. Ciddi beta bloker zehirlenmelerinde önerilen klasik tedaviler yetersiz kalabilmekte ve intravenöz lipid emülsiyon uygulaması ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Biz bu olgu sunumu ile çoklu ilaç intoksikasyonlarının yönetimindeki zorluklara dikkat çekerek, diğer tedavilere dirençli beta bloker intoksikasyonlarının intravenöz lipid emülsiyon infüzyonu ile tedavi edilebileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: İntoksikasyon, lipid emülsiyon, propranolol

ABSTRACT It is difficult to manage the diagnosis and treatment in case of multiple drug intoxication. A 29-year-old female patient was admitted to the emergency department with suicidal attempt with multiple doses of propranolol, biperiden, risperidone and valproic acid. Cardiovascular collapse did not improve despite fluid therapy and multiple high-dose vasopressor infusions. Intravenous lipid emulsion treatment was applied to the patient who had hyperinsulinemic euglycemia and hypotension refractory to glucagon. Hemodynamic stability was achieved after three hours. Intoxication with beta-blockers is serious and may be life-threatening. Propranolol is a highly lipophilic beta-blocker drug that highly binds to plasma proteins. The classical therapies recommended for severe beta-blocker intoxications may be inadequate and successful results can be obtained with intravenous lipid emulsion application. In this case report, we aimed to emphasize that the management of multiple drug intoxication is difficult and intravenous lipid emulsion treatment may be successful in refractory beta-blocker intoxications.

Keywords: Intoxication, lipid emulsion, propranolol

Giriş

Beta bloker intoksikasyonları, tüm intoksikasyon vakalarının içerisinde düşük bir yüzde (% 0.9) oluşturmakla birlikte mortalite oranı yüksek seyretmektedir (1, 2). Lipid çözünürlüğünün yüksek olması ve santral sinir sistemine kolay geçişine bağlı olarak intoksikasyon durumunda; nöbet, solunum depresyonu ve koma gibi ciddi bulgular görülebilir. Kardiyovasküler sistemde; dirençli bradikardi, hipotansiyon ve şok gözlemlenebilir. Beta bloker intoksikasyonu tedavisinde;

insülin+dekstroz, glukagon, sodyum bikarbonat, noradrenalin, adrenalin, dopamin, mekanik destek (pace-maker, ekstra korporeal membran oksijenasyonu, intraaortik balon pompası) ve intravenöz lipid emülsiyon (ILE) tedavisi uygulanmaktadır. Lipid emülsiyonların, lipofilik ajanların yol açtığı kardiyak yan etkileri farklı mekanizmalar ile geriye çevirdiği çeşitli hayvan deneyleri ve olgu sunumları ile gösterilmiştir (3-7). Biz de çeşitli ilaç alımı eşliğinde yüksek doz propranolol alımı sonrasında ILE tedavisi sonucunda başarılı olduğumuz, tedaviye dirençli vakayı sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

29 yaşında 80 kg ağırlığında kadın hasta özkiyim amacıyla 10 000 mg propranolol (250 adet 40 mg) ile birlikte, biperiden (60 adet 2 mg), risperidon (130 adet 4 mg) ve valproik asit (40 adet 500 mg) aldıktan bir saat sonra acil servise getirildi. Jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi üzerine entübe edildi. Glaskow Koma Skalası (GKS): 2+entübe, pupiller dilate ve izokorik, bilateral ışık refleksi negatifti. Kalp hızı: 60 atım/dk, kan basıncı 80/40 mm Hg, solunum sayısı 16 soluk/dk idi. Çekilen EKG normal sinüs ritmindeydi. Kan glukoz düzeyi 110 mg/dL olan hastada, kan gazında pH: 7.30, PCO₂: 43 mm Hg, PaO₂: 65 mm Hg, HCO₃:14 mmol/L, SO₂: %92, iyonize kalsiyum: 1.2 mmol/L ve laktat: 4.2 mmol/L olarak saptandı (Tablo 1). Valproik asit etkisi 0.4 mg intravenöz (i.v.) naloksan uygulanarak antagonize edildi. Polietilen glikol ile "tüm barsak irrigasyonu" yapıldı. Gastrik lavaj yapılarak ilaç alımından 75 dk sonra 1 g/kg aktif kömür (AQUA-carbo 50 g /240 mL) verildi. Kan glukoz düzeyi 122 mg/dL iken hastaya beta bloker zehirlenmesine yönelik 5 mg subkutan (s.c.) glukagon yapıldı. Hasta acil servise geldikten bir saat sonra tedavi ve izlem amacıyla Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edildi. Üriner kateter ve sağ internal juguler venden santral kateter yerleştirildi. Takibinde ortalama arter basıncı 65 mm Hg hedeflenerek ve santral venöz basınç izlenerek,

%0.9 NaCl i.v. infüzyon tedavisi uygulandı. Bolus ve infüzyon dozu ile 3 saatte 2200 mL sıvı verildi. Santral venöz basınç >8 cm H₂O olduğu halde hipotansiyon devam etti. Hastada sıvı dengesinin yeterli olduğu, ultrasonografi ile vena cava inferior distensibilite indeksi değerlendirilerek desteklendi. Hastamızda kardiyak fonksiyonlar ve sıvı dengesi ekokardiyografi ile değerlendirildiğinde, kardiyak debi normal (5-5.5 L/dk) bulundu ve patolojik bulgu saptanmadı. Gelişen bradikardi (50 atım/dk) ve hipotansiyona (70/40 mm Hg) yönelik noradrenalin, adrenalin ve dopamin başlandı. Glukagon, beta bloker intoksikasyonuna yönelik 5 mg/sa dozunda s.c. üç kez uygulanabildi. İnsülin tedavisi öncesi bakılan kan glukoz düzeyi 133 mg/dL olarak ölçüldü. Hiperinsülinemi öglisemi tedavisi çerçevesinde; bolus 1 Ü/kg dozunda regüler insülin uygulandıktan sonra 1 Ü/kg/sa dozunda insülin infüzyonuna devam edildi. Beraberinde santral venöz yoldan 100 mL/sa %30 dekstroz infüze edildi. Yakın kan glukoz izlemi yapılarak kan glukoz düzeyleri 140-180 mg/dL aralığında tutuldu. Hastaya, intoksikasyondan 4 saat sonra, %20 intra lipid (INTRALipid %20 500 mL, Fresenius Kabi Ltd Şti) ile ILE tedavisi başlandı. 1.5 mL/kg i.v. bolus (3 dk sürede) ve 0.25 mL/kg/dk infüzyon dozunda totalde 40 dk süre ile uygulandı (3). Toplam 920 mL lipid solüsyonu verilen hastanın takibinde konvülsiyon gözlenmedi. EKG de atipik ritim izlenmedi. ILE infüzyonu uygulandıktan 6 saat sonra metabolik asidoz tablosu düzeldi (Tablo 1) ve 9 saat sonra noradrenalin, dopamin ve adrenalin infüzyonları kesilebildi. Kan basıncı ve nabız desteksiz olarak normal değerlere ulaştı. Yattığı süreçte hastada akut böbrek yetmezliği gelişmedi. İdrar çıkışları normal klinik düzeylerde seyretti. Gelişinde bilinci kapalı, pupil refleksi alınamayan hastanın, 48 saat sonra bilinci açıldı ve ışık refleksleri normal olarak alındı. Jugüler kateteri ve üriner kateteri çekildi. GKS 10 olan hasta ekstübe edildi. Almış olduğu intravenöz sıvılar kesilerek oral alımına başlandı. Mobilize olabilen ve yoğun bakım gereksinimi kalmayan hasta yatışının 4. gününde psikiyatri servisine devredildi.

Tablo 1. Kan gazı değerleri

Parametreler	ILE öncesi (entübe)	ILE den 6 saat sonra (entübe)
pH	7.30	7.40
FiO ₂	0.4	0.4
PCO ₂	43 mm Hg	42 mm Hg
PaO ₂	65 mm Hg	92 mm Hg
HCO ₃	14 mmol/L	24 mmol/L
SO ₂	%92	%96
İyonize Ca	1.2 mmol/L	1.1 mmol/L
Laktat	4.2 mmol/L	1.4 mmol/L

Tablo 2. Alınan ilaçların spesifik özellikleri ve dozları

Alınan ilaç	Özellik	Yağda çözünürlük	Pik (sa)	Yarılanma ömrü (sa)	Günlük doz (mg)	Toksik doz (mg)	Alınan doz (mg)
Propranolol	Beta bloker	+	1-1.5	2-6	40-360	800	10 000
Biperiden	Antikolinergik	-	1.5	18-24	2-5	Değişken	120
Risperidon	Antipsikotik	-	1-2	24-30	4-16	Değişken	520
Valproik asit	Antikonvülsan	-	1-4	5-30	1200-1500	15 000	20 000

Tartışma

Olgumuzda da olduğu gibi, özellikle özkıyım amaçlı gerçekleşen intoksikasyonlar çoklu ilaç alımı şeklinde gerçekleşmektedir. Bu tür intoksikasyonlarda, alınan ilaçlar arasındaki etkileşimler ve tedavilerindeki birbiriyle uzlaşmayan özellikler iyi bilinmelidir. Özellikle birbirinin etkisini artıran ilaçların alınmış olması ve alınan ilaçlara bağlı tedavi yaklaşımındaki farklılıklar, çoklu ilaç alımı ile ortaya çıkan bu tür intoksikasyonların yönetimini zorlaştırmaktadır. Olgumuzda birlikte alınan ilaçların etkileşimleri irdelendiğinde, tedavileri arasında herhangi bir uyumsuzluk bulunmamakla birlikte, risperidon ile biperiden arasındaki "etkiyi artırma" yönündeki etkileşim dikkat çekicidir.

Beta blokerlerin klinik özellikleri molekülün formülasyonuna bağlıdır. Bu ilaç grubu proteinlere yüksek oranda bağlanır (%90) ve geniş bir dağılım hacmine sahiptir (4). Propranolol de plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve en lipofilik beta bloker grubunda yer alır (5). Yarılanma ömrü 2-6 saattir. Sodyum kanallarını çok güçlü bloke etmesi nedeniyle yüksek doz alımlarında kardiyotoksik etkisi güçlüdür ve EKG de PR ve QRS intervallerini uzatır (6,7). Ancak olgumuzda derin hipotansiyon bulunmasına karşın, EKG izlemlerinde ritim değişikliği gözlenmedi.

Günlük propranolol dozu 40-360 mg/24 sa arasında değişir. Kişinin mevcut hastalığına ve alınan diğer ilaçlara bağlı olarak toksik doz oldukça değişkendir. Ancak günlük dozun 2-3 katını almış olan tüm hastalarda yaşamı tehdit etme potansiyeli yüksektir (8). Olgumuzun aldığı 10 000 mg doz, güvenli günlük tedavi doz aralığının yaklaşık 30 katı olup oldukça yüksek bir dozdur. Ek olarak propranolol ile eşzamanlı alınan, biperiden, risperidon ve valproik asit de günlük tedavi dozlarının üzerinde alınmıştır (Tablo 2).

Beta blokerler ile olan intoksikasyonlarda gelişen hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps tedavisinde; sıvı, vazopresör, inotrop ve kronotrop ajanlar kullanılır. Kardiyovasküler kollaps sıvı replasmanı ve katekolaminlere dirençli ise; glukagon, kalsiyum ve ILE infüzyonları uygulanabilir (9). Bizim olgumuzda hipotansiyon; sıvı, katekolamin, glukagon ve yüksek doz insülin tedavisine direnç göstererek düzelmedi. Amlodipin, verapamil, bupropion, karvedilol, propranol gibi lipofilik ilaçların intoksikasyonlarında lipit içerikli sıvıların kurtarıcı tedavi olarak kullanımı önerilmektedir (10). Lipit tedavisi ilk olarak intravenöz bupivakain toksisitesinde, hayvan ve insan çalışmalarında başarıyla uygulanmıştır (11-13). Intravenöz olarak uygulanan lipit emülsiyonunun toksisitede nasıl bir etkinliği olduğu halen tam olarak anlaşılamamıştır.

Ancak etki mekanizmasını açıklamak için birçok teori öne sürülmüştür. "Lipit sink" teorisine göre, intravenöz lipit emülsiyonu plazmada lipitten zengin bir kompartman oluşturur ve toksik ilacın dokudan lipit fazına çekilerek hedef reseptörlerden uzaklaştırılmasını sağlar. Böylece toksisiteye yol açan ilacın dokudaki konsantrasyonunda azalma gözlenir (14). İkinci bir mekanizma ise; uzun zincirli yağ asitlerinin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını ve sodyum kanallarını etkileyerek kardiyak miyosit hücrelerinde kontraktilitede artış sağlamasıdır. Hemodinamik olumlu etkiler, pozitif inotropik etkiyle açıklanabilmektedir (15).

Lipit çözünürlüğü olan lokal anestezi, antidepresan, antipsikotik ve kardiyovasküler ilaçları içeren tek veya çoklu ilaç doz aşımı olan 100 olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, 85 olguda ILE tedavisinin %84.5 oranında olumlu etkileri bildirilmiştir. Bu çalışmada verapamil doz aşımı olan 12 vakanın 10'unda ve karvedilol doz aşımı olan iki olgunun ikisinde i.v. lipit tedavisinin olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (16). Karakoç ve ark. hepsine ILE tedavisi uyguladıkları 15 olgulu beta bloker, kalsiyum kanal blokeri ve parasetamol intoksikasyonu serisinde, 14 hasta taburcu edilirken, bir hastanın eksitus olduğunu belirtmişlerdir (17).

Beta bloker zehirlenmelerinde ILE uygulamasının etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte zehirlenmelerde önerilen doz aralığı henüz net değildir. Amerikan Rejyonel Anestezi Derneği (ASRA) nin önerisine göre vücut ağırlığı 70 kg üzerinde olan hastalarda %20 lipit emülsiyonu dozu 1.5 mL/kg bolus ve 0.25 mL/kg/dk infüzyon şeklindedir. Ayrıca hemodinamik stabilite sağlanamayan hastalarda bolus doz bir ya da iki kez tekrarlanabilir ya da 12 mL/kg dozunu aşmadan infüzyon dozu iki kat artırılarak ek uygulama yapılabilir (3). Bolus uygulaması ile sürekli infüzyon uygulamasının karşılaştırıldığı dokuz erişkin hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada, ortalama arteriyel basınç açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (18). Bizim olgumuzda ise 1.5 mL/kg i.v. bolus (3 dk süresince) ve 0.25 mL/kg/dk infüzyon dozunda 40 dk süre ile toplam 920 mL ILE uygulandı. Hastamızda önerilen maksimum doz aşılmadı ve ek doz ILE uygulamasına gereksinim olmaksızın kardiyojenik şok tablosu düzeldi.

Lipit infüzyon tedavisi sırasında yan etkileri göz önünde bulundurulmalı ve kar-zarar durumu gözetilerek uygulanmalıdır. ILE uygulamasında hiperlipidemi, sarılık, nöbet, yağ embolisi, allerjik reaksiyonlar, koagülopati, pankreatit, hiperviskozite ve kardiyojenik olmayan akciğer ödemi gibi ciddi yan etkiler

gelişebilir (6). Olgumuzda, ILE uygulamasına bağlı olarak bu yan etkilerden herhangi biri gözlenmemiştir.

Risperidon, atipik antipsikotik ilaçlar grubunda yer alır. Geleneksel antipsikotiklere göre hızlı etkinlik göstermesi, şizofrenide rastlanan negatif semptomlar üzerinde etkin olması ve göreceli olarak ekstrapiramidal yan etkilerin düşük olması sebebiyle daha sık tercih edilen antipsikotik ajandır. Risperidonun hipotansiyon, taşikardi, ritim bozukluğu ve akut distoni gibi nörolojik ve kardiyovasküler yan etkileri mevcuttur. Etkili doz aralığı 4-16 mg/gün olmakla birlikte, 6 mg/gün üzerinde alındığında ekstrapiramidal yan etkilere daha sık rastlanılmaktadır (19). Biperiden ile birlikte alındığında etkisini artırır (8, 20). Olgumuzda, 520 mg olarak toksik dozda alınan risperidonun biperiden ile birlikte alınmasının, hipotansiyonu derinleştirerek tedaviye dirençli hale getirdiğini düşünmekteyiz.

Biperiden santral sinir sistemi üzerine etki gösteren antikolinergik bir ajan olup atropin benzeri etki göstererek parkinson ve ekstrapiramidal semptomların tedavisinde kullanılır. Günlük alınması gereken doz 2-5 mg'dır. Etkisini muskarinik reseptörler üzerinden gösterir ve asetilkolini bloke eder (21). Yan etki olarak halüsinasyon, hafıza kaybı, ajitasyon, midriyazis, idrar retansiyonu, ileus, yüksek ateş, taşikardi, muköz membranlarda kuruluk, kuru cilt, kardiyovasküler ve solunum yetersizliği meydana gelir. Hastada kontrol edilemeyen hipertansiyon, disritmi, hipertermi, nöbet ve koma tablosu var ise fizostigmin kullanımı endikedir (22). Biperiden antipsikotiklerle ilaç etkileşimi olduğu için, intoksikasyonlarda antipsikotiklerin etkisini artırır (8, 20). Olgumuzda risperidon etkisi biperidene bağlı artmış olabilir.

Valproik asit, epilepsi ve psikiyatrik tedavilerde sık kullanımı ve terapötik aralığının dar olması nedeniyle kolaylıkla doz aşımı oluşturarak intoksikasyona yol açabilmektedir. Valproik asit intoksikasyonunda, koma, kemik iliği depresyonu, serotonerjik sendrom, hemodinamik instabilite, serebral

ödem, çoklu organ yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, lökositopeni, trombositopeni, anemi, optik sinir atrofi, karaciğer enzimlerinde yükseklik, hiperamonyemi, metabolik asidoz, hipernatremi, hipokalsemi görülebilir ve ölümle sonuçlanabilir (23). Valproik asitin doz aşımında, özellikle ağır kardiyak instabilite, koma ve respiratuar yetmezlik tablosunda naloksan kullanımını destekleyen çalışmalar mevcuttur (24). Valproik asitin günlük tedavi dozu 1 200-1 500 mg iken, toksik dozu 15 000 mg'dan başlamaktadır. Olgumuzda alınan doz 20 000 mg olup toksik seviyededir. Mevcut bulgulardan metabolik asidoz ve kardiyak instabilite hastamızda mevcuttu. Hastamıza gastrik lavaj yapılarak, olası yüksek doz valproik asit etkilerini antagonize etmek için 0.4 mg i.v. naloksan uygulandı.

Literatür incelendiğinde çoklu ilaç intoksikasyonu oranı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Yetişkin zehirlenmelerinin %50'si birden çok ajanla olmaktadır (25). Mc Mahon ve ark. yaptığı çalışmada, intoksikasyon vakalarında ortalama 2-3 ajanın birlikte kullanıldığı bildirilmiştir (26). Çoklu ilaç intoksikasyonlarında önemli sorunlardan biri ilaçlar arası etkileşimdir. Propranolol-biperiden, valproik asit-biperiden, propranolol-risperidon, valproik asit-risperidon, arasında orta derecede etkileşim olduğu belirtilmiştir. Biperiden ile risperidon arasındaki etkileşim daha belirgin olarak öne çıkmaktadır (8, 20) Bu bilgilerin olgumuzda kliniğe yansması ilaçların sinerjistik etkisi sonucunda hipotansiyonun tedaviye dirençli olmasını açıklayabilir (27).

Sonuç olarak, çoklu ilaç intoksikasyonlarının yönetimi özellikle ilaç etkileşimleri yönünden ciddi zorluklar içerir. Lipofilik özellikte ajanları içeren çoklu ilaç intoksikasyonlarında klasik tedavilere klinik yanıt alınamayan durumlarda ILE infüzyonu yararlı olabilir. Intoksikasyonlarda ajana spesifik ILE dozları belirlenmeli ve yan etkilerine yönelik bilgiler güncellenmelidir.

Kaynaklar

- Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, et al. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol*. 2015; 53: 962-1147.
- Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2005; 23: 589-666.
- Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(2):150-153.
- Van Steeg TJ, Boralli VB, Krekels EH, Slijkerman P, Freijer J, Danhof M et al. Influence of plasma protein binding on pharmacodynamics: Estimation of in vivo receptor affinities of beta blockers using a new mechanism-based PK-PD modelling approach. *J Pharm Sci*. 2009;98(10):3816-28.
- Samuels TL, Uncles DR, Willers JW, Monteiro R, Halloran C. Logging the potential for intravenous lipid emulsion in propranolol and other lipophilic drug overdoses. *Anaesthesia*. 2011;66(3):221-2.
- Brubacher JR. Beta-Adrenergic Antagonists. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
- Cave G, Harvey MG, Castle CD. The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: a preliminary study. *J Med Toxicol* 2006; 2: 4-7.
- Olson KR. *Poisoning Drugs Overdose*. Sixth edition. 2012. NewYork Mc Graw Hill Lange. Pp 142-144.
- Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81: 453-61.
- Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev*. 2006; 25: 139-45.
- Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2006; 105: 217-8.
- Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 198-202.
- Weinberg GL, Boncouer TV, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88: 1071-5.
- Zausig YA, Zink W, Graf BM. Lipophilicity of local anesthetics and success of lipid emulsion therapy. *Crit Care Med* 2012; 40: 359-60.
- Fettiplace MR, Weinberg G. The mechanisms underlying lipid resuscitation therapy. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43:138-149.
- Cao D, Heard K, Foran M, et al. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. *J Emerg Med*. 2015; 48: 387-97.
- Sebe A, Dişel NR, Akpınar AA, Karakoç E. Role of intravenous lipid emulsions in the management of calcium channel blocker and β -blocker overdose: 3 years' experience of a university hospital. *Postgrad Med*. 2015;127(2): 119-24.
- Geib AJ, Liebelt E, Manini AF, Toxicology Investigators C. Clinical experience with intravenous lipid emulsion for drug-induced cardiovascular collapse. *J Med Toxicol*. 2012; 8: 10-4.
- Prescribing Information: Risperdal (risperidone). Janssen Pharmaceuticals 1994.
- Leikin JB, Paloucek FP. *Poison and Toxicology Compendium*. Lexi-Comp Inc, Hudson-Ohio 1998. Pp 49-106.
- Dose M, Tempel HD. Abuse potential of anticholinergics. *Pharmacopsychiatry*. 2000; 33: (Sup. 1) 43-6.
- Demirhan A, Tekelioğlu ÜY, Yıldız İ ve ark. Atropa Belladonna Meyvesi ile İlişkili Antikolinergik Toksik Sendrom: Bir Olgu Sunumu. *Turk J Anaesth Reanim* 2013; 41: 226-8.
- Andersen GO, Ritland S. Life threatening intoxication with sodium valproate. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 279-284.
- Roberge RJ, Francis EH 3rd. Use of naloxone in valproic acid overdose: case report and review. *J Emerg Med*. 2002;22(1):67-70.
- Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Kulberg AG, et al. General management of the poisoned or overdosed patient. In: *Toxicologic Emergencies*. Eds. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Kulberg AG. 3rd ed. Appleton-Century-Crofts Connecticut, USA, 1986:5-28.
- McMahon GT, McGarry K. Deliberate self-poisoning in an Irish country hospital. *Ir J Med Sci* 2001;170(2):94-7.
- https://www.drugs.com/drug_interactions.php