

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**FARELERDE KOKAİN İNTOKSİKASYON MODELİNDE
LORAZEPAM, LEVETİRASETAM VE LORAZEPAM-
LEVETİRASETAM KOMBİNASYONUNUN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HASAN AVCI

**DANIŞMAN
PROF.DR. BÜLENT ERDUR**

DENİZLİ - 2016

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**FARELERDE KOKAİN İNTOKSİKASYON MODELİNDE
LORAZEPAM, LEVETİRASETAM VE LORAZEPAM-
LEVETİRASETAM KOMBİNASYONUNUN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HASAN AVCI

**DANIŞMAN
PROF.DR. BÜLENT ERDUR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 21.08.2014 tarih ve 2014TPF033 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2016

Prof. Dr. Bülent ERDUR danışmanlığında Dr. HASAN AVCI tarafından yapılan “Farelerde Kokain İntoksikasyon Modelinde loirazepam, levetirasetam ve lorazepam-levetirasetam kombinasyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması gün:10/05/yıl:16 Tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Bülent ERDUR

ÜYE Prof. Dr. Mustafa SERİNKEN

ÜYE Yrd. Doç. Dr. Bekir DAĞLI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün:17/06/yıl:16

Prof. Dr. İlgaz AKDOĞAN
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜRLER

Özellikle tezimin tüm aşamalarında yardımını hiç esirgemeyen tez sorumlusu sayın Prof. Dr. Bülent ERDUR başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen saygı değer hocalarım; Prof. Dr Mustafa SERİNKEN'e, Doç.Dr. İbrahim TÜRKÇÜER'e, Yrd. Doç. Dr. Atakan YILMAZ'a ve Yrd. Doç. Dr. Emrah UYANIK'a ayrıca deneysel çalışmada yardımını esirgemeyen Sayın Doç.Dr. Selim KORTUNAY, Sayın Vet. Hek. Barbaros ŞAHİN ve tıpta uzmanlık tez projemizin makine/teçhizat ve sarf malzemesi alımında desteklerinden dolayı Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Kordinasyon Birimine, hayatım boyunca benden destek ve yardımlarını esirgemeyen annem, babam ablam ve abime, öğrencilik yıllarımdan uzmanlık eğitimimi bitirmeme kadar bana can yoldaşlığı yapan sevgili eşim, hayat arkadaşım Ayşe Gülem AVCI'ya ve son olarak da uzmanlık eğitimimin başında hayatıma yaşama sevinci katan, yakışıklı oğlum İsmail Ulaş AVCI'ya; sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan Avcı

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
GRAFİK.....	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET	VIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	4
KOKAİN FARMAKOLOJİSİ.....	5
KOKAİN KULLANIM YOLLARI	8
KOKAİN PATOFİZYOLOJİSİ	9
Hipertermi	9
MI ve Akut Koroner Sendromlar	10
Disritmiler	10
Nörolojik etkiler	11
Ajite Deliryum	11
Asidemi.....	12
TANI YÖNTEMLERİ.....	12
TEDAVİ	13
Epinefrin ve Vazopressin.....	13
Lidokain	14
Beta-blokerler	14

Kokaine bağlı Disritmiler	15
Kokaine bağlı VF	15
Kokaine Bağlı Gögüs Ağrısı ve MI	15
Hipertansiyon	16
Nörolojik etkiler	16
Hipertermi	17
Metabolik etkiler	17
Kokaine bağlı Rabdomiyoliz	17
Psikiyatrik etkiler	18
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA	33
SONUÇ	49
KAYNAKLAR	50
EKLER	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
AKC: Amerikan Kalp Cemiyeti
EKG: Elektrokardiyografi
GABA: Gamma aminobütirik asit
İV: İntravenöz
MI: Myokart İnfarktüsü
NMDA: N-metil-D-aspartat
SE: Status epileptikus
SSS: Santral Sinir Sistemi
SSSE: Self-sustained status epileptikus
SV2A: Sinaptik Vezikül 2 A
VF: Ventriküler Fibrilasyon
VT: Ventriküler Taşikardi

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1 Kontrol grubunda nöbet aktivitesi/zaman grafisi	27
Grafik 2 Kontrol grubunda sağkalım/zaman grafisi	27
Grafik 3 Lorazepam sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi/zaman grafisi	28
Grafik 4 Lorazepam sonrası kokain grubunda ölüm/zaman grafisi	28
Grafik 5 Levetirasetam sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi/zaman grafisi	29
Grafik 6 Levetirasetam sonrası kokain grubunda Ölüm/zaman grafisi	30
Grafik 7 Lorazepam+levetirasetam sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi/zaman grafisi	30
Grafik 8 Lorazepam+levetirasetam sonrası kokain grubunda ölüm/zaman grafisi	31
Grafik 9 Gruplarda nöbet aktivitesi/zaman grafisi	32
Grafik 10 Gruplarda ölüm/zaman grafisi	32

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Kokain kullanım yolları ve etkinliği	7
Tablo 2 Çalışma gruplarına göre ölüm ve nöbet aktivitesi oranlarının dağılımı	22
Tablo 3 Salin ve lorazepam gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	23
Tablo 4 Salin ve levetirasetam gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	23
Tablo 5 Salin ve lorazepam+levetirasetam gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	24
Tablo 6 Lorazepam ve levetirasetam gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	25
Tablo 7 Lorazepam ve lorazepam+levetirasetam gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	25
Tablo 8 Levetirasetam ve lorazepam+levetirasetam gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	26

ÖZET

Farelerde Kokain İntoksikasyon Modelinde Lorazepam, Levetirasetam ve Lorazepam-Levetirasetam Kombinasyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Dr. Hasan Avcı

Amaç: Akut kokain toksisitesi fare modelinde lorazepam, levetirasetam ve lorazepam-levetirasetam kombinasyonunun etkinliklerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 100 tane erkek balb-c faresi (35-40 gram) deneysel çalışma öncesinde 4 gruba randomize edildi. Bu gruplara intraperitoneal yoldan 1 mg/kg lorazepam, 200 mg/kg levetirasetam, lorazepam-levetirasetam kombinasyonu (1 mg/kg+200 mg/kg) ya da salin uygulandı. Bu uygulamadan 10 dakika sonra 105 mg/kg kokain (letal dozun %70'i olan) intraperitoneal yoldan uygulandı. Tüm gruplardaki fareler nöbet aktivitesi (mısır patlağı şeklinde sıçrama, tonik klonik aktivite ya da doğrulma refleksinin kaybı) ve ölüm açısından kokain uygulamasından sonraki 30 dakika boyunca hangi ilacın uygulandığını bilmeyen araştırmacı (kör gözlemci) tarafından takip edildi.

Bulgular: Plasebo ile karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında nöbet ve ölüm açısından anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Gruplar nöbet aktivitesi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lorazepam ve lorazepam+levetirasetam istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Ölüm açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lorazepam+levetirasetam istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0,000$), lorazepam ve levetirasetam istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Levetirasetam kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nöbet aktivitesi açısından sınırda anlamlı iken ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Çalışma sonucumuza göre akut kokain intoksikasyonunda lorazepam ve lorazepam-levetirasetam kombinasyonunu nöbet açısından etkili bulduk. Akut kokain intoksikasyonunda ölüm açısından değerlendirildiğimizde lorazepam-levetirasetam kombinasyon tedavisini etkili bulduk. Bu çalışma sonucunda lorazepam-levetirasetam kombinasyonunun kokaine bağlı nöbet ve ölümü önlemede daha etkili bir ajan olabileceği düşünülmüştür.

SUMMARY

Assessment of Pretreatment Lorazepam, levetiracetam and Combination of Lorazepam-levetiracetam for the Prevention of Acute Cocaine Toxicity in a Mouse Model

Dr. Hasan Avci

Study Objective: In this study we aimed to evaluate the efficacies of pretreatment lorazepam, levetiracetam and combination of Lorazepam-levetiracetam in a mouse model for acute cocaine toxicity.

Methods: One hundred twenty male (35-40 gram) balb-c mice were randomized to 4 groups in this experimental study. Then all animals received intraperitoneal injections of lorazepam (1 mg/kg), levetiracetam (200 mg/kg), and combinations of lorazepam-levetiracetam (1 mg/kg-200 mg/kg) or saline as a pretreatment. Ten minutes later, all animals intraperitoneally received 105 mg/kg cocaine (an estimated lethal dose to 70 %). All animals in each group were observed for the seizures (popcorn jumping, tonic-clonic activity, or a loss of the righting reflex) and lethality over the following 30 minutes by a blinded observer.

Results: There were significant differences among all groups in terms of seizure and lethality ($p < 0.001$) with respect to placebo. Compared with the control group lorazepam and combinations of lorazepam+levetiracetam groups in terms of seizure activity it was statistically significant ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Compared with the control group in terms of lethality lorazepam+levetiracetam statistically significant ($p < 0.001$), lorazepam and levetiracetam was not statistically significant. Levetiracetam compared with the control group, while significant in terms of seizure activity at the border, in terms of lethality was not statistically significant.

Conclusion: We concluded that studies lorazepam and the combination of lorazepam+levetiracetam at acute cocaine intoxication are effective in terms of seizures. We evaluated lorazepam-levetiracetam combination, in acute cocaine

intoxication for lethality and we have found an effective therapy. This study indicates that the combination of lorazepam-levetiracetam are more effective combination in preventing both cocaine seizures and lethality.

GİRİŞ

Kokain kullanımı her yıl on binlerce acil servis başvuru nedeni olup, yüzlerce kişinin ölümüne neden olmaktadır (1). Kokainin etkisi alınan miktara, alım süresine, kullanım yoluna, plazma proteinlere bağlanma oranına ve metabolizma oranına bağlıdır. Kokainin post-reseptör aktivitesi sadece doğrudan birkaç reseptöre ve transporterlara bağlanmasına rağmen, bu bağlanma multiple nörotransmitter sistemlerinin aktivasyon kaskatını başlatır. Bu yolların aktivasyonunu sonucu kokainin toksik etkileri görülür. Kardiyovasküler ve nörolojik etkileri, amfetamin grubu maddelerin etkisine de benzer. Santral sinir sistemi (SSS) stimülasyonu yapar. Serebral korteksin bu stimülasyonu, huzursuzluk, heyecan hali ve motor aktivitenin artması şeklinde belirtilere neden olur. Genel sempatik stimülasyon durumu ortaya çıkar. Toksik dozlarda medulla spinalisteki motor merkezler uyarılır. Bu da tonik-klonik nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olur. Kokaine bağlı nöbetler, kokain toksisitesinde morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (2).

GABAerjik sistem üzerine etkili ilaçlar akut kokain toksisinde etkilidir. Benzodiazepinler, kokain intoksikasyonuna bağlı nöbetlerin tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır (3). Lorazepam akut nöbet ve status epileptikus tedavisindeki ilk basamak ilaçlardandır. Benzodiazepinlerin etkisi gamma aminobütirik asit (GABA) reseptörü-klor kanalı kompleksindeki benzodiazepin reseptörüne bağlanması ile beraber SSS'in en yaygın inhibitör nöromedyatörü olan GABA'nın klor kanalını açıcı etkisini kolaylaştırır. Yeni nesil antiepileptiklerden olan levetirasetamın bensesiz geniş bir etki spektrumu ve terapotik indeksi vardır. Levetirasetamın etki mekanizması sinaptik vezikül 2 A (SV2A) bağlanarak göstermektedir. Ancak SV2A bağlanmanın sinaptik fonksiyonları nasıl etkilediği ve nöbet koruyucu etkisinin hangi moleküler mekanizmaların aracılık ettiği net olarak anlaşılamamıştır. Levetirasetam status epileptikus ve dirençli status epileptikus tedavi kılavuzlarına girmiş yeni nesil antiepileptik ilaçlardandır.

Bilindiği gibi batı ülkelerinde kokain kullanımının risklerinin giderek artan farkındalığı ve yoğun karşıt kampanyalara bağlı olarak kullanımı düşüşe geçmiştir

olmasına rağmen (4); ülkemizde özellikle büyük şehirlerde yaşayan gelir düzeyi yüksek kişiler arasında kullanımını artmaktadır (5). Türkiye’de madde kullanımının yaygınlığı konusunda yapılmış geniş kapsamlı çalışmalar yoktur. Ankara’da üniversite öğrencilerinde yapılan bir araştırmada halüsinojen ve kokain kullanımını %5 oranında bulunmuştur (5). 2008 yılında, İzmir’de 9. sınıfta eğitim gören rastgele örnekleme seçilen 6500 öğrencide, madde kullanım oranları risk ve koruyucu faktörler araştırılmıştır ve bu çalışmada madde kullanım sıklığı kokain için %0.1 olarak bulunmuştur (6).

Çalışmamızda, farelerde kokain intoksikasyonuna bağlı nöbet ve ölümleri engelleme açısından lorazepam, levetirasetam ve lorazepam-levetirasetam kombinasyonunun etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Literatür araştırmalarımıza göre çalışmamız kokain intoksikasyonunda, benzodiazepin grubundan lorazepamın ve yeni nesil antiepileptiklerden olan levetirasetamın etkinliğini değerlendiren ilk çalışmadır.

GENEL BİLGİLER

Kokain, *Erythroxylum coca* bitkisinin yapraklarında bulunan doğal olarak oluşan bir maddedir. Güney Amerika'ya özgü bu bitki aynı zamanda Afrika, Güney Asya ve Avustralya'da yetiştirilir. 3000 yıl önce güney Amerika yerlileri açlık hissini köreltmek ve bitkinliklerini azaltmak için koka bitkisinin yapraklarını çiğnemişlerdir (7). Kokain alkaloidinin izolasyonu ilk defa Almanya'da 1859 yılında Albert Niemann tarafından anestezik özellikleri ile birlikte karakterize edilmiştir. Niemann bu alkaloidin acı bir tadı olduğunu ve dilde tuhaf bir hissizlik, uyuşma meydana getirdiğini belirtmiştir. 1880 yılında Von Anrep kokainin deri altına infiltre edildiğinde derinin iğnenin batışına karşı duyarsız hale geldiğini görerek bu maddenin klinik uygulamada lokal anestezik olarak kullanılmasını önermiştir. Psikoanalizin babası olarak bilinen Sigmund Freud 1884 yılında kokainin fizyolojik etkileri üzerine genel bir araştırma yapmış ve meydana getirdiği neşe durumunu ve öforiyi tasvir ederek kokainin önemli bir terapötik potansiyele sahip olduğunu iddia etmiştir. Kokainin merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkisinden çok etkilenen Freud, kokaini bir meslektaşını morfin bağımlılığından kurtarmak için kullanmış ve bunda başarılı olmuştur. Ancak modern zamanın ilk kokain bağımlısını yaratmıştır. Aynı yıl Carl Koller göz ameliyatlarında, Hall ise diş hekimliğinde lokal anestezi olarak kokaini kullanmıştır. 1885 yılında Amerikalı cerrah Halsted kokainin sinir liflerinde uyarı iletimini bloke ettiğini göstererek cerrahide kullanmaya başlamıştır. 1863 yılında Angelo Mariani adlı bir kimyager Vin Mariani olarak adlandırdığı içerisinde kokain olan şarabı piyasaya sunarak kokainin popüler bir madde olmasına sebep olmuştur. Koka bitkisinden kokaini ekstrakte ettikten sonra şarapta çözücü olarak etanolü kullanmıştır. 1886 yılında John Slith Pemberton kokain-kafein karışımını Coca Cola ismi ile pazarlamaya başlamıştır (7). 1891 yılından itibaren kokainin çok ciddi tehlikeleri fark edilmiş ve 200 adet sistemik zehirlenme olayı rapor edilerek bu olayların 13 tanesi ölümle sonuçlanmıştır. Kokain kullanım alışkanlığı, I. Dünya Savaşından sonra tüm Avrupa'da giderek artmıştır. Türkiye'de yayılmasının ise Sovyet Devrimi sonrası gelen Beyaz Ruslar aracılığıyla olduğu söylenmektedir (8). 1930'lu yıllardan sonra özellikle Avrupa'da alınan yasal önlemler ve özellikle amfetamin gibi diğer uyarıcıların da bulunmasıyla, kokain

kullanımı hızla azalmasına rağmen; 1960'lı yıllarda özellikle *crack* kokain kullanımının artmasıyla, kokain tüketimi tekrar artmaya başlamıştır. *Crack* kokain kullanıcıları, genellikle şehir merkezinde yaşayan sosyoekonomik düzeyi düşük olan 18–30 yaş arası genç erişkinlerdi. Kokainin toz hali ise daha çok 30 yaş erişkin beyaz erkekler tarafından tercih edilmekteydi. 30 yıldan az sürede kokain önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılında 1,5 milyon kokain kullanıcısı vardır (9). Avrupa ülkelerinde kokain kullanımına bağlı acil servis başvurusu giderek artış göstermektedir (10).

EPİDEMİYOLOJİ

Kokain, tüm dünyada 14 milyon kişi tarafından kullanılmakta olup, kötüye kullanılan maddeler arasında eroinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Türkiyede ise esrar ve eroinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Dünyadaki yasadışı kokain üretimi, üç Kuzey Amerika ülkesinde yoğunlaşmaktadır. Bolivya, dünyadaki kokain kaynağının onda birine sahipken; Peru, 1995'den bu yana *coca* yetiştirmede %60'lık bir paya sahiptir. 1993–1999 yılları arasında Kolombiya ise dünyadaki yasadışı kokain üretiminde %75'lik paya sahip olmuştur. Ancak bu oran 2000–2002 arasında %37'ye gerilemiştir (11). Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'ne giren kokainin neredeyse yarısının (ortalama 375 ton) Orta Amerika ve Meksika kara koridorundan geçtiği tahmin edilmektedir. Dünyadaki en büyük kokain marketi olan ABD'den sonra, Güney Afrika ve Batı Avrupa'da da kokain kullanımı son yıllarda oldukça yaygınlaşmıştır. 1998–2001 yılları arasında Batı Avrupa'nın kokain kullanımı %8'den %17'ye yükselerek iki katlık bir artış gerçekleştirmiştir (12). ABD'de 2005 yılında yapılmış bir araştırmada, çalışmaya katılanların %13,8'nin hayatının herhangi bir döneminde, %2,3'ünün son bir yıl içinde, %1'inin ise son bir ay içerisinde kokain kullandığı tespit edilmiştir (13). Avrupa'daki en yüksek kullanım oranı %5,2 ile Birleşik Krallık'ta tespit edilmiştir (12).

ABD'de yasa dışı ilaçlar arasında kokain, acil servis başvurularının çoğunluğunu oluşturmaktadır. 1990'lı yılların sonlarındaki verilere göre, kokain kullanımına bağlı yılda 6000 ölüm tespit edilmiştir. Kokain ABD'de marihuandan sonra ikinci sıklıkta kullanılan yasadışı maddedir. Ulusal ilaç kullanımı ve sağlık

araştırmaları 2004 yılı verilerine göre, 12 yaş ¼st¼ Amerika’lıların 34 milyonu hayatında bir defa kokain kullanmıştır; bunların da 2 milyonu halen kokain kullanmaktadır (14).

Avustralya’da yapılan bir araştırmada; kokain y¼ksek doz alımının genellikle uzun s¼reli kokain kullanıcılarında gr¼ld¼ę¼ ve bu kullanıcıların sıklıkla başka ilaçlara da bağımlılığı olduę¼ tespit edilmiştir. Bu kullanıcıların, son aylarda kullandıkları kokain dozunu giderek arttırdıę¼ saptanmıştır (15). Kokainin y¼ksek doz kullanımı, özellikle ortam sıcaklığı y¼ksek olduę¼nda daha fatal seyretmektedir (16).

2005 yılında Amerikan Zehir Kontrol Akademi’si merkezlerine toplam 124 tane kokaine bağlı l¼m bildirilmiştir (17). Kokain y¼ksek dozuna bağlı l¼m, erkeklerde kadınlara oranla daha y¼ksek tespit edilmiştir (18,19).

KOKAİN FARMAKOLOJİ

Kokainin kimyasal ismi “*benzoylemethylecognine*” dir. *Erythroxylon coca* bitkisinin yapraklarından elde edilir. *Erythroxylon coca*, Peru, Bolivya, Meksika ve Endonezya’da bulunan bir bitkidir. Kokain, C₁₇ H₂₁ NO₄ molek¼ler form¼l¼ne sahip kristalize bir alkoloiddir. Kokain molek¼l¼n¼n önemli bir parçası olan ecgonine, atropin ve skopolaminin de dahil olduę¼ tropan ailesinden, ester tipinde bir lokal anesteziiktir. Kokain, primer etkisiyle norepinefrin geri alımını bloke eder; sekonder etkisi ile norepinefrin salınımını artırır. Bu etkiler ile sinir uçlarındaki norepinefrin seviyelerini artırır. Kokain ayrıca serotonin ve dopaminin de salınım ve geri emilimini azaltır (20-22). Monoaminerjik sistemi potansiyalize eder. Bu etkisini presinaptik bölgedeki dopamin, serotonin ve norepinefrin transporturlarına olan y¼ksek afinitesi sayesinde gerçekleştirir (23). Kokainin en g¼c¼l¼ etkilerinden biri, indirekt bir dopamin agonisti gibi sinaptik aralıktaki dopamin seviyelerini artırmaktır. Kokain diğer SSS stimulanlarına olan cevabı artırır. Akut olarak hareket artışı oluşur. Y¼ksek dozlarda stereotipik davranışsal etkiler, daha y¼ksek dozlarda

ise konvülziyon ve ölüm gelişebilmektedir. Bu davranışsal yanıtları, nucleus acumbens ve striatumdaki dopaminerjik nörotransmisyonu düzenleyerek oluşturmaktadır (24).

Lokal anestezi etkisini sodyum kanallarını bloke ederek gösterir. Sodyum kanalları bloke olunca istirahat membran potansiyeli ve aksiyon potansiyelinin amplitüdü azalır ve aksiyon potansiyelinin süresi uzar. Kokain ayrıca potasyum kanallarını bloke eder. Bazı hücre membranlarında sodyum-kalsiyum değişimini bloke edebilir (25). Kokain yağda çözünür ve kan beyin bariyerini kolayca geçerek SSS'ni, özellikle limbik sistem aktivitesini uyarır. Ventral bazal nükleustaki dopaminerjik iletimi güçlendirir ve böylelikle yaygın kullanımının nedeni olan zevk veren davranışsal etkilere neden olur. Hidroklorit form, oral, nazal, gastrointestinal, rektal, üretral ve vaginal membran gibi mukozal membranlardan kolaylıkla absorbe edilebilir. Ayrıca damar içine enjekte edilebilir ya da yutulabilir. Yutulan kokain mideden asidik bir ortam olması nedeniyle daha az miktarda emilir. Emilim daha çok duodenumdan gerçekleşir.

Crack formu, hidroklorit molekülünün ayrılmasıyla oluşmaktadır. Bu form ısıya dayanıklıdır. Bu fiziksel özelliği nedeniyle de sigara şeklinde içilebilmektedir. Ayrıca kokain kullanıcıları *crack* kokaini limon suyu veya sirke ile çözerek intravenöz (i.v.) olarak da kullanmaktadır. *Crack* form, yağda çözünebilir ve pulmoner kapillerden hızlıca kana emilir. *Crack* form, sigara halinde içilirken çıkan çıtırtı sesinden dolayı bu adı almıştır. *Crack* form bir pipoda içilirse 50–100 mg, sigara olarak içilirse 300 mg kokain içerir. *Crack* kokainin vazokonstriksiyon etkisinin sınırlı olmasından dolayı sigara halinde kullanıldığında direk olarak kana geçmektedir. Bu nedenle damar içine uygulanan kokain gibi etkisi hızlı başlar (26,27). Kokainin kullanım yollarıyla etkinliği karşılaştırmalı olarak Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1 Kokain kullanım yolları ve etkinliği

Kullanım yolu	Başlangıç süresi	Pik etki süresi (dakika)	Etki süresi (dakika)	Yarı ömür (dakika)
İnhalasyon	7 sn	1-5	20	40-60
İntravenöz	15 sn	3-5	20-30	40-60
Nazal	3 dk	15	45-90	60-90
Oral	10 dk	60	60	60-90

Kokainin yaklaşık olarak %30–50’si hepatic esteraz ve plazma psödokolinesteraz enzimleri ile metabolize edilir ve ecgonine metil ester oluşur. %30–40’ı ise enzimatik olmayan bir yoldan hidrolize uğrayarak benzoylecgonine meydana gelir. Kokainin kalan küçük bir kısmı ise demetilaz enzimlerinin etkisi ile azot atomuna bağlı metil grubunu kaybederek norkokaine dönüşür (28). İlk iki form suda çözünebilir ve metabolik olarak aktiftir. Homozigot atipik kolinesteraz genine sahip insanlarda kokain metabolizma süresi uzar. Hipotansiyon ve düşük debili kalp yetmezliği gibi hepatic perfüzyonun azaldığı durumlarda, kokainin kan düzeyleri yükselebilir. Gebelikte dolaşımdaki progesteron seviyeleri artarak hepatic N- demetilasyon aktivitesini artırır. Bu da norkokain oluşumunu indükler. Kokain’e göre vasokonstrüksiyon etkisi daha güçlü olan norkokain, kadınları kardiyotoksik yan etkilere duyarlı hale getirir. Kokain plasenta yolu ile fetusa geçer.

Kokain kullananların idrarında, alımın kesilmesinden sonra benzoylecgonine düzeyi süratle azalır. Alımdan sonraki 24–96 saat içinde kokainin idrardaki düzeyi 300 ng/ml’nin altına iner. Bu fazda benzoylecgonine yarılanma süresi 7,5 saat olarak ölçülmüştür (25). Kokainin idrardaki düzeyi 5-15 gün içerisinde idrarda ölçülebilen en düşük düzey olan 30 ng/ml’ye düşer (29). Ergonine metil ester’in plazmadaki yarılanma süresi 4 saattir. Tükrükle itrah edilen kokainin yarılanma süresi 21,6-110,4 saat olarak saptanmıştır. Bu da göstermektedir ki kokain, muhtemelen SSS ve yağ dokusunda birikime uğramakta ve buralardan yavaş yavaş

kana ve oradan da idrara geçmektedir. Böylelikle hassas yöntemlerle kullanımdan sonra 2-3 haftalık bir zaman diliminde idrarda saptamak mümkün olmaktadır. İnsanlarda i.v. yoldan uygulanan 20 mg kokain dahi ölümcül olabilirken, oral yoldan ise ancak 500-1400 mg kokain ölüme neden olmaktadır.

KOKAİN KULLANIM YOLLARI

Kişiler kokaini sigara gibi içerek, çiğneyerek, buruna direkt çekerek, ağız yoluyla, dilaltından ve damar içi yoldan kullanırlar. Sigara şeklindeki alımlarda, hidroklorür halindeki tuzu yerine, ısı etkisi ile bozulmayan ve düşük sıcaklıklarda buharlaşmaya uğrayan serbest baz kokain tercih edilir.

Gönüllü çalışmalarında maksimum konsantrasyona burun yoluyla inhalasyonuyla 20-40 dakika arasında ve sigara içimi sonrası 5 dakika ulaşır (30). İntravenöz uygulamanın ardından, kokainin dağılım yarı ömrü 11 dakika ve eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 80 dakikadır (30). Burun yoluyla (inhalasyon) alınan kokain, 1-3 dakika içinde etkisini göstermeye başlar. Etkisi 20-30 dakika içinde maksimuma erişir ve ortalama bir saat kadar sürer. Bu yüzden, etkisinin devamını sağlamak üzere sık sık yeniden kullanılması gerekir. Yapılan bir çalışmada, 100 ve 200 mg kokain kullanımı sonrası sırasıyla serum konsantrasyonu 2,5 ve 10 mikromolar olarak bildirmiştir (31). Çalışmaların çoğu düşük dozlarda ve eğlence dozlarında intravenöz kullanılan kokainin (20-50 mg) 0,4 ve 1,5 mikromolar arasında serum konsantrasyonları ürettiğini göstermiştir (30, 32-34). Kokain baz 40 ila 50 mg sigara veya burun yoluyla 100 mg inhalasyonu sonrası en yüksek plazma konsantrasyonları da yaklaşık 1 mikromolar'dur (30, 32-35).

Kokain'in, diğer bir kullanım yolu da, karışım halinde i.v olarak eroin ile birlikte enjeksiyonudur. Bu karışıma "*Speedball*" isminde özel bir ad verilir. Kokainin sodyum bikarbonat (NaHCO₃) ile birlikte çözündürülüp daha sonra kurutulmasıyla elde edilen toza "*crack*" adı verilir. Buruna çekme yoluyla alınan *crack*, 8-10 saniye etki etmektedir. Kokain satıcıları genellikle kokaini, başka bir

madde ile karıştırarak (tağşiş) satarlar. Tağşiş amacıyla kokaine karıştırılan maddeler arasında kafein, efedrin, lidokain, fenilpropamin, fensiklidin sayılabilir.

Kokainin, ilk lokal anestezi madde olarak kullanımı 1885 yılındadır. Lokal olarak vazokonstriksiyon da yaptığından dolayı uygun bir anestezi sağlar. Kokainin bu etkisi, mukozada bulunan sodyum kanallarındaki membrana bağlı spesifik bir proteinin reseptör kısmına bağlanarak gerçekleşir ve sodyum kanalları doğrudan bloke edilir (36). Aksonal membran stabilleşir ve bu da lokal bir anestezi sağlar.

Mukozaya %0,5'lik kokain çözeltisi sürülecek olursa, mukoza yüzeyinin solduğu (vazokonstriksiyon) ve ağrı hissini ortadan kaldırdığı görülür. Konjunktivaya damlatılan birkaç damla ile anestezi olur; kornea refleksi kaybolur. Midriyazis meydana gelir. Kokain'in dektro izomeri (psödokokain) kokaine oranla çok daha az toksik olmasına karşın daha iyi bir lokal anesteziktir.

KOKAİN PATOFİZYOLOJİSİ

Kokaine bağlı ölümlerin en sık nedeni taşiaritmilerdir. Ani ölüm ile sonuçlanan diğer nedenler ise inme, subaraknoid kanama, hipertermi ve ajite deliryum sonucudur. Akut vazospazm, disritmiler veya kronik aterosklerotik hastalığın alevlenmesi ile miyokart infarktüsü (MI) gelişebilir.

Hipertermi: Callaway ve Clark'ın (37) tanımladığı gibi ısı regülasyonundaki bozukluk, kokain intoksikasyonunda ciddi bir problemdir. Bu hastalar, 45,6 °C'ye kadar ulaşabilen rektal vücut ısıları ile başvurabilirler. Hipertermi ağır toksisitenin bir göstergesi olup; böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon, asidoz, karaciğer hasarı ve rabdomiyoliz gibi birçok komplikasyon ile ilişkilidir. Artmış dopaminerjik transmisyon kokain kullanıcılarında hipertermiye neden olmaktadır. Ruttenber ve arkadaşları (38) ise hiperterminin artmış müsküler aktivite ile ilişkili olduğunu düşünmektedir. Artmış vücut ısı kas yıkımı yaparak miyoglobüriye sebep olabilir. Miyoglobüri de renal perfüzyonu bozarak böbrek yetmezliğine

neden olabilir.

MI ve Akut Koroner Sendromlar: 2001 yılında, 18–45 yaş arası 10.085 Amerikalı yetişkin arasında yapılan bir çalışmada, düzenli kokain kullanımının MI riskini artırdığı gösterilmiştir. Her 4 ölümcül olmayan MI hastasının yaklaşık birinde, hayatı boyunca 10 defadan fazla kokain kullanımı olduğu tespit edilmiştir (39). Kokain kullanımı sonrası oluşan MI vakalarının çoğunda, aterosklerotik lezyon mevcuttur. Bu mevcut olan lezyonlara ek olarak kokaine bağlı nabız ve kan basıncındaki artış miyokardiyal yükü artırmaktadır. Metabolik gereksinimlerin karşılanamaması sonucu da asemptomatik olan tıkanıklık klinik belirti vermektedir. Hollander ve Hoffman'ın 91 tane kokain ilişkili MI hastasını aldığı bir çalışmada, hastalardan 54'üne yapılan kardiyak kateterizasyon sonucunda, hastaların %31'inde koroner ateroskleroz görülmüştür. Otopsi serilerinde ise bu oran %50'den fazla olduğu bildirilmiştir (40). Ayrıca, kokainin diğer bir etkisi de plazma plazminojen seviyelerini artırmaktır. Ek olarak alfa adrenerjik sistem aktivasyonu ile platelet agregasyonuna neden olmaktadır. Vazokonstriktör bir madde olan endotelinin üretimini artırıp, vazodilatör olan nitrozoksit üretimini azaltır. Alfa adrenerjik sistem sitümlasyonu sonucu, hücre içine kalsiyum geçişini artırarak direkt vazokonstriktif etki yapar. Tüm bu faktörlerin birleşimi sonucu koroner arterlerde spazm gelişir. Bu da MI gelişmesini etkileyen önemli bir faktördür. Katekolaminlerin vazokonstriktör etkileri, endotel disfonksiyonu olan kişilerde daha da belirginleşir. Hafif düzeyde koroner arter hastalığı olan kişilerde bile kokain kullanımı ile birlikte vasküler spazmlar ortaya çıkabilir. Kokain trombositlerdeki tromboksan üretimini artırır, protein C ve antitrombin III üretimini azaltır ve trombüs oluşumuna yatkınlık sağlar. Miyokardit insidansı kokain kullananlarda kullanmayanlara göre 5 kat daha fazla saptanmıştır. Küçük bir grupta yapılan çalışmada, 10 kokain kullanıcısının 8'inde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında bulunmuştur (41).

Disritmiler: Kokainin kardiyovasküler etkileri primer olarak kalbe olan direkt etkisinden, sekonder olarak ise SSS olan etkisinden kaynaklanır. Preganglionik

sempatik sinir ucundan norepinefrin gerialımını inhibe ederek santral ve periferik adrenerjik sitimülasyona neden olur. Endojen katalaminlerin artışı, taşikardi, hipertansiyon ve vazokonstrüksiyona neden olarak miyokardın oksijen tüketimini artırır. Bir çalışmada; 48 mg kokain kullanan kişilerde kan norepinefrin düzeyinin 2 katına çıktığı gösterilmiştir (42). Kokain kullanımına bağlı kalpte aritmilere neden olabilen aksesuar yollar oluşabilmektedir. Bu da *Wolf Parkinson White Sendromu* ile sonuçlanabilir. Aritmiye yatkın kalp rahatsızlığı olan bireylerde düşük doz kokain kullananlarda dahi taşiaritmiler çıkabilir. Yapılan bir çalışmada; daha önce kokain kullanan asemptomatik 200 hasta incelenmiş ve kişilerin 1/3' ünde QRS voltajlarının arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu da sol ventriküldeki genişlemeyi göstermektedir (42). Kokain kinidin benzeri direk kardiyotoksik etki yaparak, QRS genişlemesi ve QT segment uzamasına neden olur. Yüksek dozlarda hızlı sodyum kanallarını bloke ederek faz 0'ı uzatır. Bu da negatif inotropik etkiye, bradikardi ve hipotansiyona neden olur. Kokainin öfori yapıcı etkisine tolerans çabuk gelişmektedir ancak; lokal anestezi etkisine tolerans çabuk gelişmemektedir.

Nörolojik etkiler: Kokain kullanıcılarında iskemik ve hemorajik inme riski kontrol grubuna göre 14 kat daha yüksek bulunmuştur. Darke ve arkadaşları (43), otopsi serilerinde kokain kullanıcılarındaki beyin damarlarındaki ateroskleroz oranını %10, kokain kullanmayanlarda ise %1 olarak tespit etmişlerdir. Kokain SSS'de norepinefrin, dopamin ve serotonin geri alımını inhibe ederek stimulan etki gösterir. Ayrıca adrenal bezden epinefrin salınımını artırır. Kokaine bağlı gelişen nöbetler, toksisitenin en ciddi özelliğidir. Kokain genellikle generalize tonik-klonik nöbetlere neden olur. Sigma ve muskarinik reseptörlerin uyarılması sonucu sinaptik boşluktaki serotonin seviyelerinin artması tonik-klonik aktiviteye neden olmaktadır. Kokain, nöbet eşliğini düşürerek konvülsiyonların oluşumunu kolaylaştırır. Kokain bağımlı nöbetler hem yeni kullanıcılarında hem de uzun süre kullananlarda karşımıza çıkabilir. Status epileptikusa da neden olabilir. Kokain gibi intrasynaptik dopamini arttıran ilaçlar beynin değişik bölgelerindeki farklı reseptör subtiplerini etkileyerek dopamin reseptörlerinin duyarlılığını değiştirir (38).

Ajite Deliryum (*Excited*): Kokain toksisitesine bağlı ölümlerin yaygın başvuru şeklidir. Florida’da bir merkezde 1979–1990 arasında yapılan araştırmada her 6 ölümden birinde ajite deliryumun terminal olay olduğu saptanmıştır. Bu tablodaki hastalarda, agresyon, hiperaktivite, hipertermi, paronoya, hırçın davranışlar, küfür etme gibi anlamsız ve saldırgan davranışlar görölmüştür. Bu tablodan sonra hastalarda genellikle kardiyopulmoner arrest gelişmiştir (38). Tekrarlayan kokain kullanımları, fatal seyreden ajite deliryum ile ilişkilidir. Kullanım sıklığı ile bu tablonun gelişme riski doğru orantılıdır. Bu tablo, intrasınaptik alandaki dopamin konsantrasyonlarının artışı ve dopamin taşıyıcılarının regölasyonundaki bir defekt sonucu oluşur. Hipertermi ajite deliryuma eşlik ediyorsa mortalitenin arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle yaz aylarında ajite deliryuma bağlı ölümler daha sık görölür.

Asidemi: Deneysel çalışmalarda, azalmış intraselüler pH varlığında miyoflamentlere kalsiyum girişinin azaldığı ve kontraktıl proteinlerin duyarsızlaştığı, böylelikle de myokardiyal kontraktılitenin azaldığı gösterilmiştir. Asidoz genellikle repolarizasyon ve depolarizasyon anormalliklerine neden olarak reeksitasyon dönemleri oluşur ve bu da disritmilere neden olur. Bu nedenle kokaine bağlı ölümlerde asideminin önemli bir rolü vardır.

TANI YÖNTEMLERİ

Laboratuvar Bulguları

Kokain toksisitesi olduğu bilinen ve orta derecede semptomları olan hastalarda laboratuvar çalışmaları gerekli değildir. Ancak tanı net değil ve hastanın ciddi toksisitesi varsa tam kan sayımı, elektrolit seviyeleri, kan glukoz seviyesi, gebelik testi, kalsiyum, kan üre azotu, kreatinin seviyeleri, arter kan gazı analizi, kreatin kinaz seviyeleri bakılmalıdır. Miyoglobüriyi tespit etmek için idrar analizi yapılabilir. Ayrıca idrar, kan, mide içeriği toksikolojik olarak analiz edilebilir. Kokainin yarı ömrü 30-45 dakika gibi çok kısa olduğu için yüksek plazma kokain konsantrasyonları nadiren tespit edilebilir. Acil serviste yaygın karşılaşılan 1-3

mikroM konsantrasyonlarında, yüksek afiniteli monoamin taşıyıcıları maksimum inhibe olur (1). Kokainin daha yüksek konsantrasyonlarında sodyum ve potasyum kanalları inhibe olur ve böylece kardiyak etkiler ortaya çıkar (1). Kan kokain konsantrasyonu mortalite ile ilişkili değildir. Yaklaşık 4 saat (5 yarı ömür) içinde kokainin tamamı metabolitlerine dönüşür. Tek bir intranasal kokain kullanımı sonrasında, kokainin idrarda 4-8 saat arasında tespit edilebildiğini gösterilmiştir. Lewin ve arkadaşları (44) ise kokainin oral alım sonrasında idrarda 24 saat boyunca tespit edilebileceğini göstermişlerdir. Benzoilekgonin, tek bir kullanım sonrası 60 saat boyunca idrarda tespit edilebilmektedir. Uzun süreli kokain kullanımda ise bu süre 22 güne kadar uzayabilmektedir. İdrarda benzoilekgoninin kokaine oranı 100/1'in altındaysa, kokainin 10 saatten daha kısa bir süre önce alındığı düşünülür (27). Göğüs ağrısı olan hastada kardiyak belirteçler, hipertermisi olan hastalarda laktat dehidrogenaz, aminotransferaz, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, kan ve idrar kültürleri istenmelidir. Bilinç durumu bozuk olan hastalarda ise serum osmolalitesi ve keton bakılmalıdır.

TEDAVİ

Acil servise kokain toksisitesi ile başvuran her hasta anstabil kabul edilip ABC, oksijen, damaryolu ve monitörizasyon uygulanmalıdır. Hastaların vücut ısıları mutlaka ölçülmeli; hipertermiye sekonder ajitasyon ve nöbetler olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Hiperpreksi tespit edildiğinde hızla tedavi edilmelidir. Hastalar hipoglisemiden korunmalıdır. Gerektiğinde benzodiazepinler, sedatize edici ajan olarak iyi bir seçenektir. Gebelik mutlaka sorgulanmalı ve dışlanmalıdır. Acil serviste fark edilmemiş gebelik oranları % 6'ya kadar çıkmaktadır. Hastalar taşikardi ve hipertansiyonları geçene kadar mutlaka monitörize edilmelidir. Normal vital bulguları olan normotermik hastalar, 2-6 saatlik gözlem sonrasında taburcu edilebilirler.

Epinefrin ve Vazopressin: Epinefrin kardiyak arrest tedavisinde kullanılan primer olarak alfa adrenerjik etkinliğe sahip olan bir ilaçtır. Epinefrin ve kokainin

benzer kardiyovasküler etkileri vardır. Amerikan Kalp Cemiyeti'ne (AKC) göre, eğer epinefrin kullanılacaksa, yüksek doz epinefrinden kaçınılmalı ve doz aralıkları arttırılmalıdır. Kokain kullanımı endojen katekolamin yapımını arttırarak reküren veya refrakter ventriküler fibrilasyon (VF) ya da ventriküler taşikardi'ye (VT) neden olabilir. Teorik olarak vazopressin kullanımı epinefrin kullanımına göre daha avantajlı olabilir (45,46). Kokainin neden olduğu hiperadrenerjik durum miyokardın oksijen tüketimini artırır. Epinefrin de aynı etkiye sahiptir. Diğer taraftan vazopressin koroner kan akımını artırarak myokarda oksijen sağlamaktadır (47). Kokain toksisitesi sıklıkla asidoza yol açar. Epinefrin etkinliğini asidotik ortamda kaybetmektedir (47). Vazopressin ise ciddi asidozda bile vazokonstrüksiyon etkinliğini göstererek kardiyopulmoner resüstasyon (KPR) sırasında koroner perfüzyonu sağlar (48).

Lidokain: Lidokain ventriküler disritmilerde kullanılan primer ilaçtır. Bazı hayvan çalışmaları, kokainin kardiyak etkilerini azaltıp ölümden koruduğunu göstermiştir. Derlet ve arkadaşları (49), lidokainin, kokainin SSS üzerindeki toksisitesini artırdığını göstermiştir. Derlet (50), lidokainin kullanılabileceğini ancak verilen dozun çok dikkatli takip edilmesi gerektiğini belirtmiştir. AKC'ye göre lidokain, kokain ile sodyum kanallarına bağlanmak için yarışır ve kokainin etkinliğini azaltır. Kokain toksisitesinde lidokain kullanımına karar vermek için çok dikkatli olunmalıdır. Lidokainin ventriküler ritm bozuklukları üzerine olan yararlı etkisine karşın, nöbet riskini arttıran sinerjistik etkisi dikkatlice düşünülmelidir.

Beta-blokerler: Kanıtlar nonselektif beta-blokerlerin kokaine bağlı iskemide kaçınılması gerektiğini göstermektedir. Antihiperansif etkisi nedeniyle kullanılan propranolol kardiyak debiyi azaltır ve kokainin indüklediği azalmış koroner kan akımını daha da düşürür. Ölümden hemen önce genellikle hipotansiyon görülür. Bunun nedeni kokainin beta-bloker etkinliğidir. AKC 2010 klavuzuna göre; beta blokerlerin tek başına kullanımı, kardiyak perfüzyonu kötüleştirebileceği ve paradoksal hipertansiyona sebep olabileceği için önerilmemektedir. Holter görüntülemesinde kokaine bağlı iskeminin haftalar sonra bile gelişebileceği gösterilmiştir (51). Kokain kullanımına devam eden veya kullanımı bırakmış

hastalarda iskemik göğüs ağrıları bildirilmiştir. Kokain kullanımına bağlı iskeminin, kokain kesildikten iki hafta sonra devam ettiği gösterilmiştir (51). Malbrain ve arkadaşları(52), kokain kullanımına bağlı hayati tehdit edici hipertansiyon tedavisinde esmolol kullanımını önermektedir. Esmolol selektif beta1 adrenerjik bloker etkiye sahiptir, etkisi çabuk başlayıp çabuk sonlanmaktadır. Plazma yarı ömrü 9 dakikadır. Ciddi hipertansiyonda esmolol ve sodyum nitropurusidin birlikte kullanımı önerilmektedir.

Kokaine bağlı Disritmiler: Ventriküler ektopi genellikle geçicidir ve hipersempatik durumun kontrol altına almak için benzodiazepinler kullanılmalıdır. Malign ventriküler ektopi ve VT'de iyi oksijenizasyon sağlanmalı, hiperadrenerjik durumun kontrolü için benzodiazepinler, ventriküler aritmi varlığında ise uygun antiaritmikler uygulanmalıdır. Defibrilatör ise hazır bulundurulmalıdır.

Malbrain (52), antiaritmik ajan olarak bretilyum benzeri antiaritmiklerin kullanılmasını önermektedir. Başka bir seçenek ise magnezyum sülfattır, ancak hipotansiyon etkisi açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Kokainin direkt etkisine bağlı sodyum kanal blokajı sonucu oluşan ve QRS kompleksinin 100 milisaniyeden uzun olduğu disritmilerde, sodyum bikarbonat tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmelidir (53). Paroksizmal supraventriküler taşikardi, atrial flutter ve hızlı ventrikül yanıtı atrial fibrilasyon, genellikle kısa süreli ve geçicidir. Bu nedenle acil tedaviye gerek yoktur.

Kokaine bağlı VF: AKC 2010 klavuzuna göre ilaç intoksikasyonlarına bağlı arrestlerde uzamış resüstasyon yapılması önerilmektedir (54). Kokain myokardiyal alfa adrenerjik reseptörleri aktive ederek VF'ye neden olmaktadır. Ayrıca kokain kullanımını kalpte sitozolik kalsiyum seviyelerini artırarak da VF'nin oluşumuna neden olur.

Kokaine Bağlı Göğüs Ağrısı ve Mİ: Kokain ilişkili göğüs ağrısında aksi ispat edilene kadar iskemi varlığı düşünülmelidir. Oksijenizasyon, damaryolu ve

monitörizasyon sağlanmalıdır. 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekilmeli, göğüs radyografik görüntülemesi yapılmalıdır. Kokaine bağlı infarkt ve iskemide nitrogliserin, koroner vazodilatasyon yapıcı etkisinden dolayı uygun bir ilaçtır. Düşük ve bölünmüş dozlarda benzodiazepin, kokainin kalp üzerine olan sempatomimetik etkinliğini baskılar. Morfin sülfat da hemodinamik durumu ve kan akımını düzenleyen ilaçlardan biridir. Morfin ve benzodiazepin kullanımını kısıtlayan nedenler hipotansiyon ve solunum depresyonudur. Kercher (55); karaciğer hastalığı, organik beyin sendromu olan hastalarda lorazepam gibi kısa etkili benzodiazepinlerin düşük dozda kullanımını önermektedir. AKC 2010 kılavuzuna göre, kokaine bağlı göğüs ağrısının tedavisinde benzodiazepinler, nitrogliserin ve/veya morfin etkili olabilir. Katater laboratuvar çalışmalarında kokain uygulamasının koroner akımı azalttığı gösterilmiştir. Bu etki morfin nitrogliserin fentolamin ve verapamil ile geri döndürülebilir; ancak labetalol etkisizdir. Propranolol ise kan akımındaki azalmayı daha da kötüleştirebilir. Uzamış ve açıklanamamış göğüs ağrısında seri EKG ve kardiak enzim takibi yapılmalıdır. Fibrinolitik tedavi düşünülen hastalarda unutulmamalıdır ki i.v. ilaç kullanımına bağlı vasküler patolojiler gelişebilmektedir (56). Hipertansiyon ve SSS vaskülitisi durumlarında fibrinolitik uygulaması tehlikeli olabileceği için bu durumlarda perkütan transluminal koroner anjiyoplasti daha güvenlidir. Kokain kullanımından saatler sonra dahi göğüs ağrısı gelişebilmektedir (51). Tekrarlayan koroner vazokonstriksiyonun sebebi, kandaki artmış benzoilekgonin ve etilmetilekgonindir. Ayrıca azalmış dopamin seviyeleri de intermitant koroner spazma yol açabilir (11). Holter monitörizasyonu, kokain kullanımından haftalar sonra bile kokaine bağlı iskemiye dökümanite edebilir (51). Kokain kullanımı kesildikten 2 hafta sonrasına kadar iskemi devam edebilir. Bu nedenle bu dönemde beta adrenerjik blokajdan kaçınılmalıdır.

Hipertansiyon: Kokain SSS stimülasyonu ve periferik alfa agonist etkisi nedeniyle hipertansiyona neden olabilir. Kokaine bağlı hipertansiyon i.v. benzodiazepinlere iyi yanıt verir. Nitrogliserin veya nitroprussid gibi vazodilatörler özellikle göğüs ağrısının eşlik ettiği hastalarda iyi bir seçenek olabilir.

Nörolojik etkiler: İlaç ya da toksin bağımlı nöbetlerin en sık nedeni kokain kullanımınıdır. Hayatı tehdit edici olabilir. Genellikle generalize olmakla beraber parsiyel nöbetler de görülebilir. Uzun süreli kullanımda ya da yüksek doz kullanımda ortaya çıkar. Hastaların hava yolları sağlanmalı ve hipertermi önlenmelidir. Benzodiazepinler ilk basamak tedavidir. Kokaine bağılı nöbetleri sonlandırmada %75-90 etkinliğe sahiptir. Perrone ve Hoffman (57) bütün olgularda intrakranial lezyon varlığı olabileceği için beyin tomografisi çekilmesini önermektedir. Renzi (58) ise hastanın başka bir sağlık problemi olmadığı ve baş ağrısı, nörolojik semptomları olmadığı takdirde tomografi çekilmesini önermemektedir.

Hipertermi: Hipertermi mutlaka gözden kaçırılmaması ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Hastalar eğer kardiyak ve serebrovasküler komplikasyonlardan kaybedilmediyse, mortaliteyi artıran diğer durumlar hipertermi ve rabdomiyolizdir. Hastaların vücut sıcaklıklarını düzenli olarak monitörize etmek gerekmektedir. Tedavide periferik soğutma ilk seçenektir. Hastanın vücut ısısı 30-45 dakika içerisinde 38,3°C'ye (101 Fahrenheit) indirilmelidir. Gerekirse hidrasyon ve elektrolit desteği sağlanmalıdır. Benzodiazepinler efektif ve etkili bir seçenektir. Goldfrank ve arkadaşları (59), butirofenonların kullanımını önermektedir. Literatürde karşıt görüşler de yayınlanmıştır. Callaway ve Clark (37), haloperidol gibi butirofenonların kokaine bağımlı nöbetleri potansiyalize edebileceğini belirtmiştir. Colucciello ve Tomaszewski (60), haloperidolün kokain bağımlı ajitasyonda kullanılabileceğini bildirmiş; ancak klinik verilere ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir.

Metabolik etkiler: Hipoglisemi, bilinç değişikliği ile gelen tüm hastalarda düşünölmelidir. Hipoglisemisi olan hastanın tedavisine tiamin de eklenmelidir. Asidoz gelişebilir. Bu da myokardiyal kontraktileteyi etkiler ve katalolaminlerin etkilerini potansiyelize eder.

Kokaine bağılı Rabdomiyoliz: Acil serviste kokain kullanımına bağılı

rabdomiyoliz oranı % 5-30 arasında bildirilmiştir. Patogeneizde birkaç mekanizma suçlanmaktadır. Bunlardan birisi sağlıklı düz kas hücrelerinde kokainin aşırı birikime bağlı enerji kaynaklarının kullanılamamasıdır. Diğer hipotezler kokainin hücre membranına direk toksik etkisi, kokaine bağlı nöbetler ve beraberinde kullanılan fensiklidin, amfetamin gibi ilaçlardır. Rabdomiyoliz için risk faktörleri mental durum bozukluğu, hiperaktivite, ateş, nöbetler, hipotansiyon, disritmiler ve kardiyak arresttir. Tedavide idrar çıkışını arttırmak ve böylelikle de miyoglobinin böbrekler üzerine etkisini en aza indirmek için hızlı sıvı replasmanı yapılmalıdır. İdrar çıkışı ve pH yakın izlenmelidir. İdrar çıkışı böbreklerin miyoglobünüriden en az etkilenmesi için 1-3 ml/kg/saat civarında tutulması gerekmektedir. Bu nedenle hastalarda ilk 24 saat içerisinde 20 litreye kadar sıvı ihtiyacı olmaktadır. İdrarın alkaizasyonu için sodyum bikarbonat kullanılabilir.

Psikiyatrik etkiler: Kokain kullanımına bağlı öfori, enerji artışı ve kendine güvende artış görülebilir. Yüksek dozlarda ya da uzun süreli kullanımında ise ajitasyon, anksiyete ve panik hali gelişir. Saldırgan ve hırçın bir kokain kullanıcısında sakinleştirme amacıyla lorazepam ya da midazolam, i.v. yoldan ya da i.v. yol sağlanamıyorsa intramuskuler yoldan uygulanabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Protokolü:

Çalışmamız prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü deneysel bir çalışmadır. Çalışmamızın amacı; farelerde kokain intoksikasyonuna bağlı nöbet ve ölümleri engelleme açısından lorazepam, levetirasetam ve lorazepam+levetirasetam kombinasyonun etkinliklerini karşılaştırmaktır. Çalışmamızda kullanılacak 100 tane 35-40 gr ağırlığında olan Balb/c erkek fare 4 gruba randomize edildi. Randomizasyon işlemi, bilgisayar programı kullanılarak rastgele numaralar verilerek yapıldı. Araştırmacılar, tüm çalışma boyunca tedavi gruplarını bilmeden çalışmayı sürdürdü.

Deney Hayvanlarının Seçimi:

Çalışma öncesinde Pamukkale Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmada toplam 100 tane erkek Balb/c fare kullanıldı. Farelerin ağırlıkları 35-40 gram arasında değişmekteydi. Erkek fareleri seçmemizin nedeni, dişi farelerin toksisiteye olan duyarlılığından dolayı oluşabilecek farklılığı ortadan kaldırmaktı. Fareler Pamukkale Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edildi. Fareler; 12 saat gece ve 12 saat gündüz foto periyod uygulanıp, standart yem ve su verilen ad libitum olarak beslendi. Tüm deneyler Eylül 2015 de aynı laboratuvarda yapıldı.

Çalışma Grupları ve Müdahaleler:

Çalışmamızdaki her bir grup ve intraperitoneal yoldan uygulanan ilaç dozlarının dağılımı aşağıdaki şekildedir.

1. Grup; 0,5 ml Salin (plasebo)
2. Grup; Lorazepam 1mg/kg (Lipomed AG, Arlesheim, İsviçre)
3. Grup; Levetirasetam 200mg/kg (Keppra; UCB Ic., Georgia, ABD)
4. Grup; Lorazepam 1mg/kg + levetirasetam 200mg/kg kombinasyonu

Lorazepam, Levetirasetam dozları daha önce yapılan çalışmalarda antikonvülzan etkinliği açısından kullanılan değerleridir (61-67). Tüm çalışma gruplarındaki ilaçlar kokain öncesi ön tedavi olarak uygulandı. Gruplara ilaç

uygulamasından 10 dk sonra intraperitoneal 105 mg/kg kokain HCl uygulandı (68,69). Kokain HCl (hidroklorür) tozu İsviçre'deki Lipomed Laboratuvarından temin edildi.

Yöntem ve Prosedürler:

Bütün enjeksiyonlar 25 G enjektör kullanılarak intraperitoneal yoldan uygulandı. İlaçlar kullanılmadan önce %0,9 salin ile sulandırılarak 1 ml'lik enjektörlere çekildi. Kokain HCl steril distile su ile hazırlanarak 6,3 mg/dl kokain solusyonu elde edildi. İntraperitoneal uygulama kemirgen kokain toksisite modelinde standart metod olması nedeniyle seçildi (70-72). Araştırmacıların uygulanan ilaçları bilmemesi gerekliliği nedeniyle, kombinasyon grubunu taklit etmek için lorazepam, levetirasetam ve salin gruplarında ilk enjeksiyondan sonra 0,1 ml salin enjeksiyonu uygulandı. 10 dakika sonra kokain 105 mg/kg dozunda uygulandı.

Çalışmanın Yürütülmesi ve Veri Toplama:

Kokain enjeksiyonundan sonra kokain toksisitesi bulguları açısından tüm fareler 30 dakika boyunca gözlemlendi. Gözlem süresi, daha önceki çalışmalarda (70,73) ölümlerin tamamı ortalama ilk 8,5 dakikalık süreçte gerçekleştiği için 30 dakika olarak belirlendi. Fareler, çalışmanın başlangıcından itibaren ayrı gözlem kafeslerine yerleştirildi. Gözlem sırasında farelerin ölüm oranları, ölüm zamanları, nöbet aktiviteleri, nöbet başlama zamanları, sedasyon gelişimi değerlendirildi. Sedasyon, nöbet ve ölüm gözlemsel olarak değerlendirildi. Klinik değerlendirmede nöbet, farelerin hızlı ve tekrarlayan sıçrayıcı tarzda hareketleri (patlayan mısır taneleri gibi), tonik-klonik aktivite ve doğrulma refleksi (*righting reflex*) parametreleriyle değerlendirildi. Gözlem sırasında farelerde oluşan değişiklikler daha önce her bir grup için ayrı olarak hazırlanmış gözlem skalalarına (EK 1) kaydedildi.

Verilerin Analizi:

Tüm istatistiksel analizler *Statistical Program For Social Sciences (SPSS) for Windows* (17,0 version) programında yapıldı. Sağ kalım analizi olarak Kaplan-Meier

yaşam analizi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve fisher exact test kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

BULGULAR

Çalışmamıza, ağırlıkları 35–40 gr arasında değişen 100 erkek fare alındı. Fareler bilgisayar randomizasyonuna göre 25'erli 4 gruba ayrıldı. Farelere kokain uygulamasından 10 dakika önce, 1.gruba normal salin (kontrol), 2. gruba lorazepam, 3. gruba levetirasetam, 4. gruba lorazepam+levetirasetam intraperitoneal olarak uygulandı.

Çalışma gruplarında oluşan nöbet aktivitesi ve ölüm oranları tablo 2' de verilmiştir. İlaç gruplarında levetirasetam ve lorazepam intraperitoneal enjeksiyonundan sonra bütün ilaç gruplarında başlangıçta belirgin sedasyon görüldü.

İlaç grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ilaç gruplarında nöbet ve ölüm açısından anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$).

Tablo 2: Çalışma gruplarına göre ölüm ve nöbet aktivitesi oranlarının dağılımı

Değişkenler					p
	1. grup (Salin)	2. grup (lorazepam)	3. grup (levetirasetam)	4. grup (lorazepam+ levetirasetam)	
Nöbet n(%) Var	25 (100)	12 (48)	20 (80)	14 (56)	<0,001
Yok	0 (0)	13 (52)	5 (20)	11(44)	<0,001
Ölüm n(%) Var	18 (72)	18(72)	17 (68)	4(16)	<0,001
Yok	7(28)	7(28)	8 (32)	21 (84)	<0,001

Gruplar nöbet aktivitesi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lorazepam ve lorazepam+levetirasetam istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0,001$). Ölüm açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lorazepam+levetirasetam istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.001$), lorazepam ve levetirasetam istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Lorazepam kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ölüm açısından anlamsız, nöbet aktivitesi açısından ise anlamlı bulundu (Tablo 3).

Tablo 3: Salin ve lorazepam gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	1. grup (salin)	2. grup (lorazepam)	p
Nöbet n (%) Var	25 (100)	12 (48)	<0,001
Yok	0 (0)	13 (52)	
Ölüm n (%) Var	18 (72)	18(76)	1,000
Yok	7(28)	7(28)	

Levetirasetam kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ölüm açısından anlamsız, nöbet aktivitesi açısından ise sınırda anlamlı bulundu (Tablo 4).

Tablo 4: Salin ve levetirasetam gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	1. grup (salin)	3. grup (levetirasetam)	p
Nöbet n (%) Var	25 (100)	20 (80)	0,050
Yok	0 (0)	5 (20)	
Ölüm n (%) Var	18 (72)	17 (68)	0,758
Yok	7(28)	8 (32)	

Lorazepam+levetirasetam kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; nöbet ve ölümü hem istatistiksel hem de oransal olarak önemli derecede azalttığı görüldü (Tablo 5).

Tablo 5: Salin ve lorazepam + levetirasetam gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	1. grup (salin)	4. grup (lorazepam+ levetirasetam)	p
Nöbet n (%)			
Var	25 (100)	14 (56)	<0,001
Yok	0 (0)	11(44)	
Ölüm n (%)			
Var	18 (72)	4(16)	<0,001
Yok	7(28)	21 (84)	

Kontrol grubu dışında kalan diğer gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Lorazepam ölüm ve nöbet aktivitesi açısından levetirasetam ile karşılaştırıldığında, nöbet açısından istatistiksel olarak anlamlı, ölümü engelleme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Lorazepam ve levetirasetam gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	2. grup (lorazepam)	3. grup (levetirasetam)	p
Nöbet n (%) Var	12 (48)	20 (80)	0,018
Yok	13 (52)	5 (20)	
Ölüm n (%) Var	18(72)	17 (68)	0,758
Yok	7(28)	8 (32)	

Lorazepam+levetirasetam ve lorazepam ile karşılaştırıldığında, nöbet aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ölümü engelleme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (Tablo 7).

Tablo 7: Lorazepam ve lorazepam+levetirasetam gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	2. grup (lorazepam)	4. grup (lorazepam+ levetirasetam)	p
Nöbet n (%) Var	12 (48)	14 (56)	0,571
Yok	13 (52)	11(44)	
Ölüm n (%) Var	18(72)	4(16)	<0,001
Yok	7(28)	21 (84)	

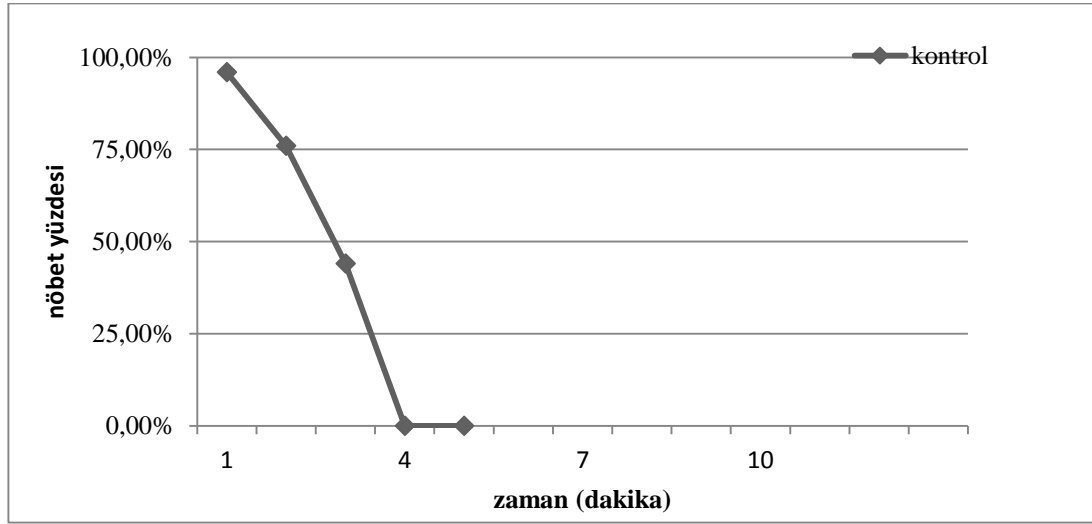
Lorazepam+levetirasetamve levetirasetam ile karşılaştırıldığında, nöbet aktivitesi açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı. Ölümü engelleme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.(Tablo 8).

Tablo 8: Levetirasetam ve lorazepam+levetirasetam gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	3. grup (levetirasetam)	4. grup (lorazepam+ levetirasetam)	p
Nöbet n (%) Var	20 (80)	14 (56)	0,069
Yok	5 (20)	11(44)	
Ölüm n (%) Var	17 (68)	4(16)	<0,001
Yok	8 (32)	21 (84)	

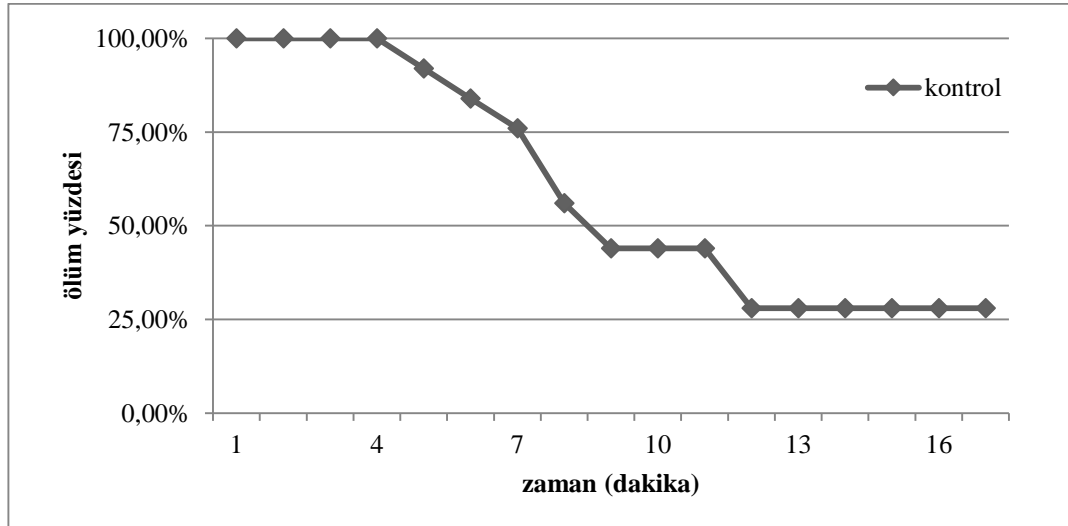
Kontrol grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 1.dakikada başlayıp 4. dakika sonunda gruptaki tüm farelerde (%100) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 1).

Grafik-1: Kontrol grubunda nöbet aktivitesi/zaman grafisi



Kontrol grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 5.dakikada başlayıp 12. dakika sonunda gruptaki 21 farede (%70) ölüm saptandı (Grafik 2).

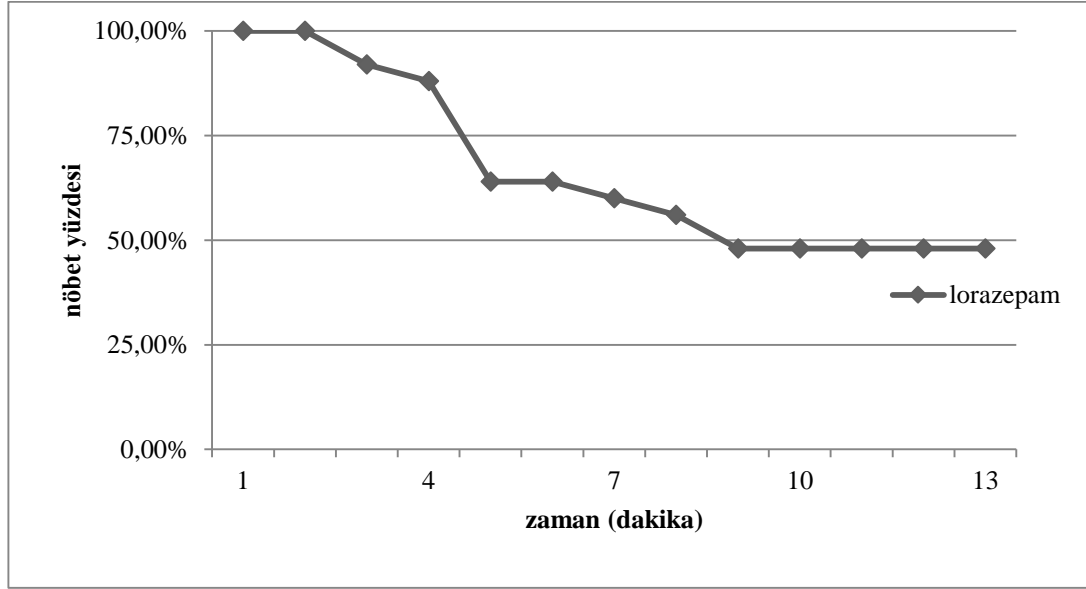
Grafik-2: Kontrol grubunda sağkalım / zaman grafisi



Lorazepam grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet

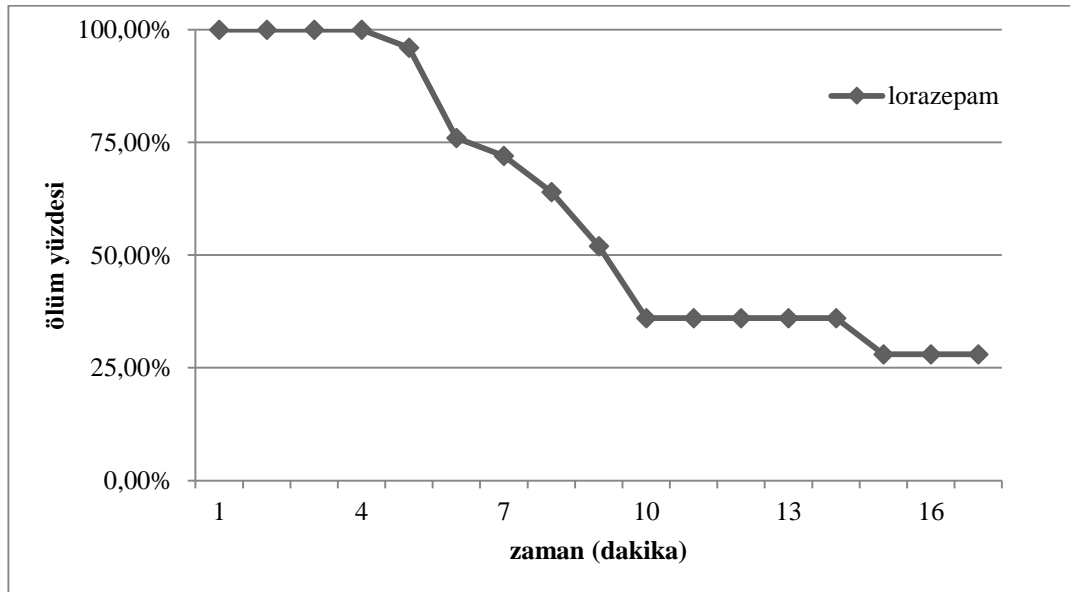
aktivitesi 3.dakikada başlayıp 8. dakika sonunda 12 farede (%48) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 3).

Grafik-3 Lorazepam sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi



Lorazepam grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 5.dakikada başlayıp 15. dakika sonunda gruptaki 18 farede (%72) ölüm saptandı (Grafik 4) .

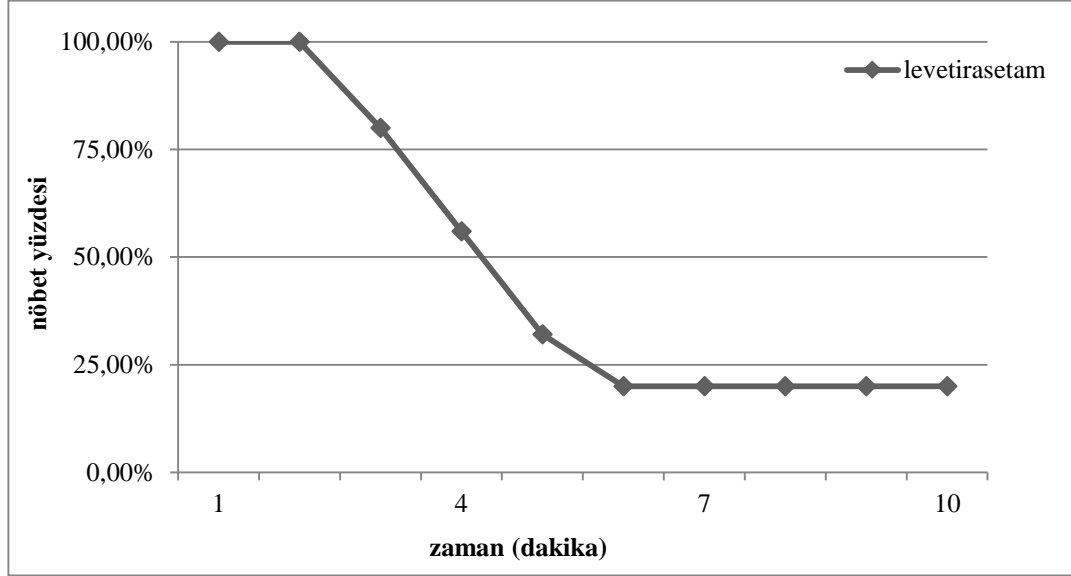
Grafik-4: Lorazepam sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi



Levetirasetam grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk

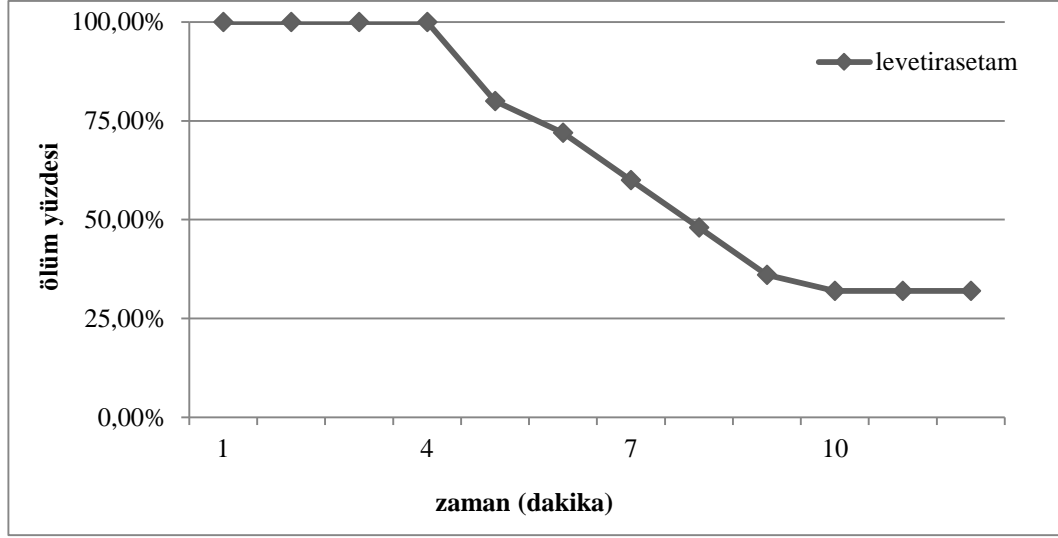
nöbet aktivitesi 3.dakikada başlayıp 6. dakika sonunda gruptaki 20 farede (%80) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 5).

Grafik-5: Levetirasetam sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi



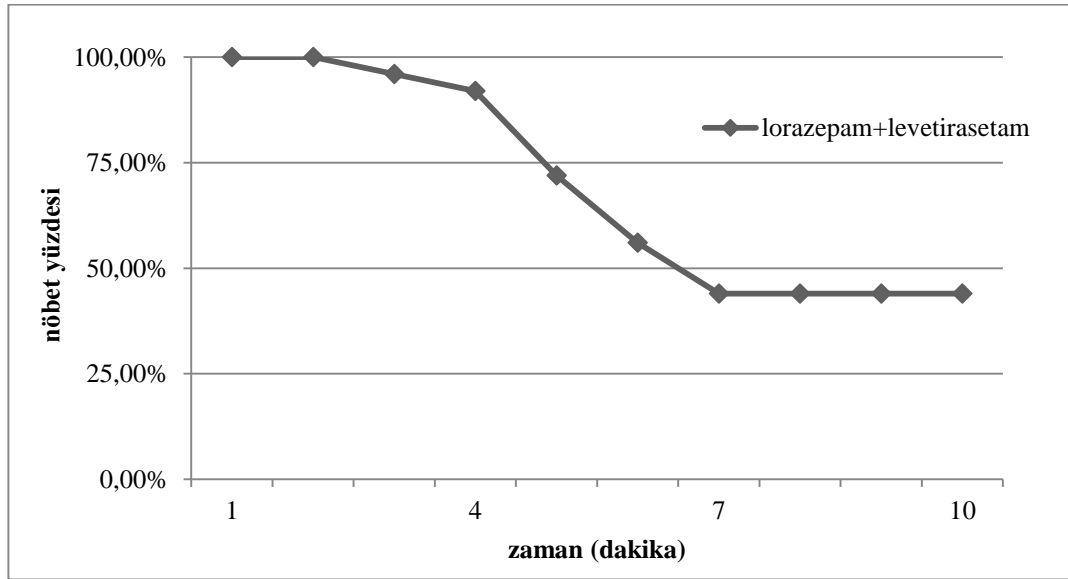
Levetirasetam grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 5.dakikada başlayıp 10. dakika sonunda gruptaki 17 farede (%68) ölüm saptandı (Grafik 6) .

Grafik -6: Levetirasetam sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi



Lorazepam+levetirasetam grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 3.dakikada başlayıp 7. dakika sonunda gruptaki 14 farede (%56) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 7).

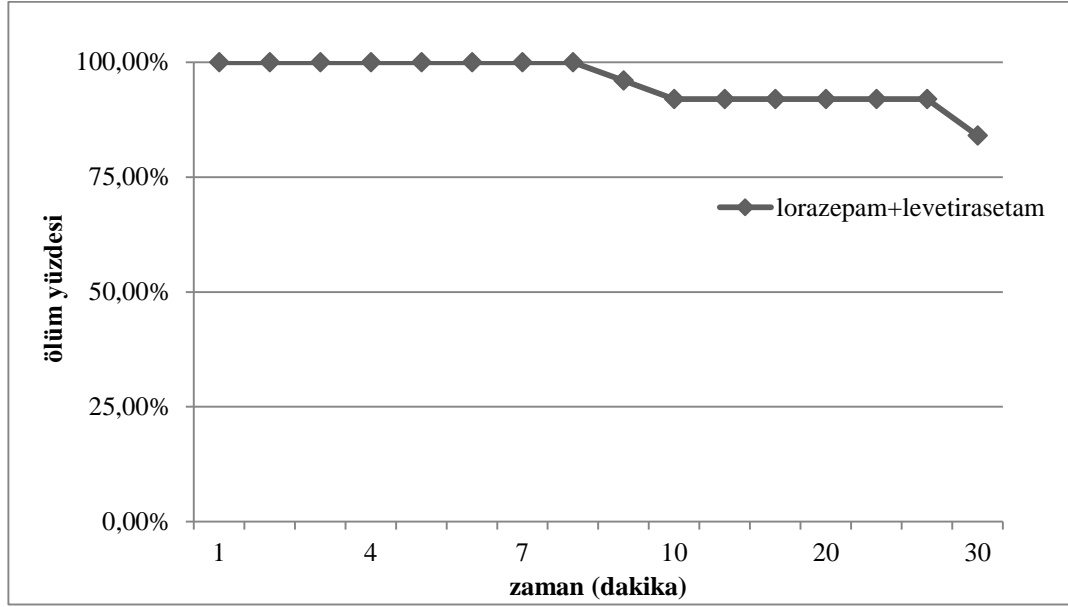
Grafik-7 Lorazepam+levetirasetam sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi



Lorazepam+levetirasetam grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 9.dakikada başlayıp 30. dakika sonunda gruptaki 4 farede (%16) ölüm saptandı

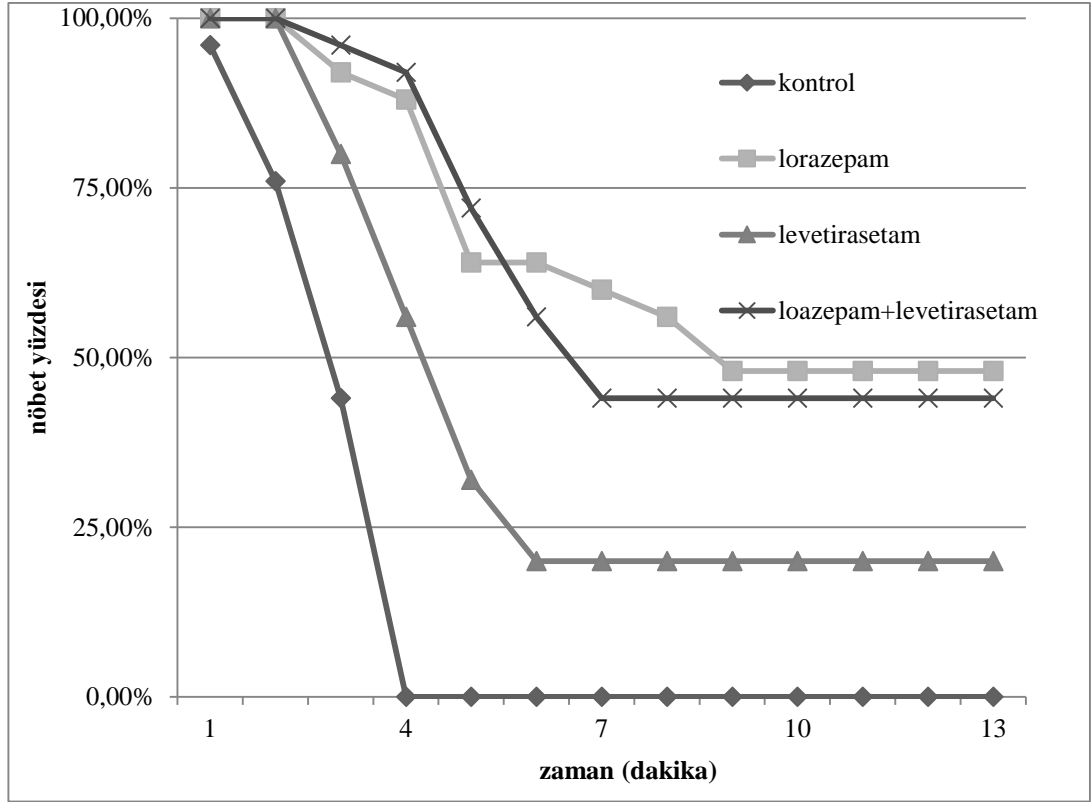
(Grafik 8).

Grafik-8: Lorazepam+levetirasetam sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi

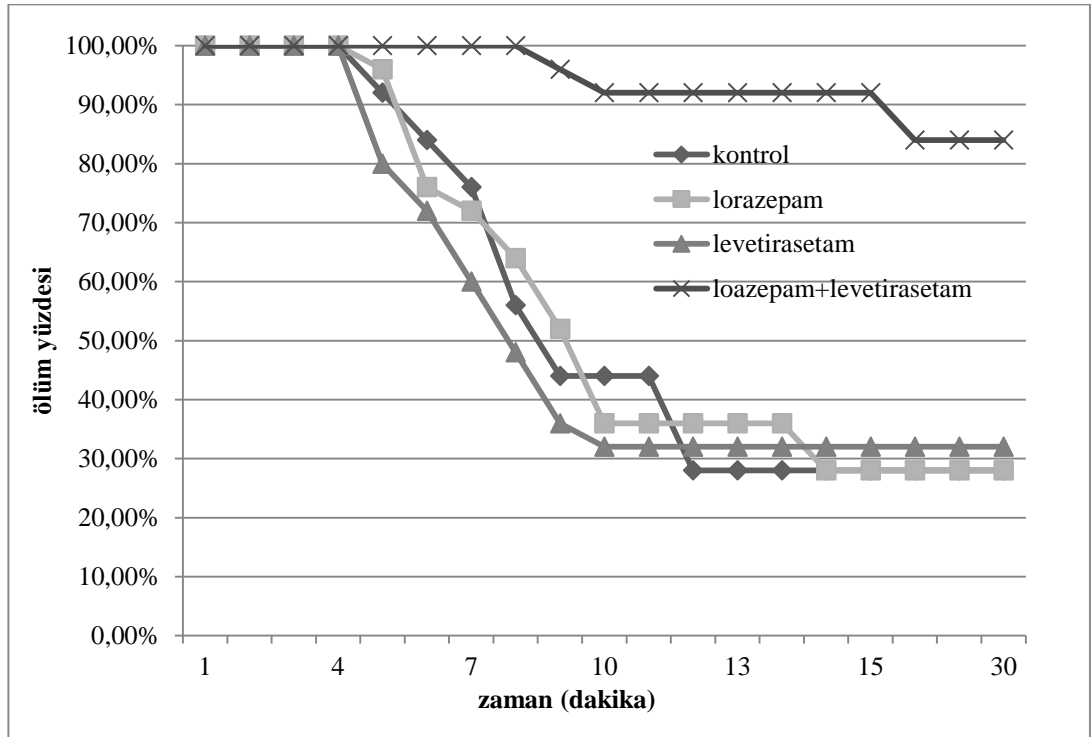


Lorazepam, levetirasetam ve lorazepam+levetirasetam grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ölüm açısından en yüksek koruyucu etkiye lorazepam+levetirasetam grubunun sahip olduğu tespit edildi ($p<0,001$, Grafik 10). Lorazepam ve levetirasetam grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ölüm açısından anlamlı bulunmadı (Tablo 3-4, Grafik 10). Gruplar nöbet aktivitesi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bütün gruplar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$, Tablo 4-5-6).

Grafik-9: Gruplarda nöbet aktivitesi / zaman grafisi



Grafik-10: Gruplarda ölüm / zaman grafisi



TARTIŞMA

Çalışmamıza ağırlıkları 35-40 gr arasında değişen 100 erkek fare alındı. Fareler bilgisayar randomizasyonuna göre 25'erli 4 gruba ayrıldı. Farelere kokain (105 mg/kg) uygulamasından 10 dakika önce, 1. gruba normal salin, 2. gruba lorazepam, 3. gruba levetirasetam, 4. gruba lorazepam+levetirasetam intraperitoneal olarak uygulandı. Lorazepam grubu kontrol grubuna göre akut kokain intoksikasyonunda nöbet açısından anlamlı ($p<0.001$) bulunmakla birlikte ölüm açısından ($p=1.000$) etkisiz bulduk. Levetirasetam grubu kontrol grubuna göre, nöbetleri engellemede sınırda anlamlı ($p=0.050$) olmasına rağmen ölüm açısından ($p=0.758$) etkisiz bulduk. Lorazepam-levetirasetam kombinasyon grubunu değerlendirdiğimizde kontrol grubuna göre nöbetleri ve ölüm oranlarını ($p<0.001$) anlamlı ölçüde azalttığımızı tespit ettik. Literatürdeki çalışmalar incelediğinde lorazepam dışındaki benzodiazepinlerin ve GABAerjik ilaçların akut kokain intoksikasyon modelinde çalışıldığını gördük (74,75). Bizde, akut nöbet ve status epileptikus tedavisinde birinci basamak tedavide önerilen lorazepamı akut kokain intoksikasyon modelinde çalıştık. Ayrıca değişik nöbet ve epilepsi modellerinde çalışılmış yeni nesil antiepileptik ilaçlardan, yeni bir etki mekanizması ve geniş terapötik endeksi olan ve status epileptikus-dirençli status epileptikus tedavisi basamaklarına yeni eklenen levetirasetamı da yine bu modelde çalıştık (76-78). Ayrıca literatür incelendiğinde kokain toksisitesinde benzodiazepinlerin yararlı etkilerinin olduğunu ve kombinasyon tedavilerinin daha etkili olduğunu gördük (79,80). Çalışmamızda hipotez olarak; farelerde kokain intoksikasyonunda benzodiazepin grubundan hızlı ve orta-uzun etkili lorazepamın, yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan levetirasetamın tek başına veya kombinasyon halinde kullanımının nöbet aktivitesini azaltacağı ve sağ kalımları artıracaklarını ileri sürmüştük. Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde kombinasyon tedavisinin daha etkili olduğunu göstermiştir (70,79,80). Literatür araştırmalarımıza göre çalışmamız kokain intoksikasyonunda, lorazepam ve levetirasetamın etkinliğini değerlendiren ilk çalışmadır.

Kokain, santral ve periferik sinir sisteminde dopamin, norepinefrin ve serotonin geri alım pompalarını bloke ederek, monoamin nörotransmitterlerinin

aktivitesini artırır (1,81). Bu mekanizmalar aracılığıyla kardiyovasküler komplikasyonlar, nöbetler ve ölüm meydana gelmektedir. Dopaminerjik, serotonerjik ve muskarinik kolinerjik reseptörlerin antagonisti olan ilaçlar kokaine bağlı toksisiteyi azaltabilir (71,82). Akut kokain toksisitesinde güncel tedavi yaklaşımları benzodiazepinlerin kullanımı önermektedir. Ancak benzodiazepinlerin bahsedilen nörotransmitterlere direk etkisinin olmaması nedeniyle, tek başına kullanımları kokain toksisitesini engellemede yetersiz kalmaktadır. Bu da kombine ilaç kullanımı gereksinimini doğurmaktadır. Santral sinir sisteminde en önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA, kokain ve diğer lokal anesteziklerin hedefidir. GABA supresyonu, kokaine bağlı nöbet gelişiminde rol oynamaktadır (83,84). Kokainin postsnaptik GABAA reseptörlerine reversibl olarak bağlanıp, inhibitör olarak etki gösterdiği bilinmektedir. Lorazepamın kokain toksisine bağlı nöbetleri engelleme mekanizması, GABAA reseptörlerinin aktivitesini artırmasıdır. Yapılan çalışmalarda; GABAerjik ilaçların (diazepam, fenobarbital), kokaine bağımlı nöbetleri engellemede etkili olduğu bulunmuştur (72,74,85).

Glutamaterjik sistemin de kokaine bağlı nöbet gelişim mekanizmasında önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. N-metil-D-aspartat (NMDA); antagonistleri kokaine bağlı nöbet ve ölümleri azaltmaktadır (86-88).

Şu anda, kokain toksisite için temel farmakolojik müdahaleler antikonvülsanlar (benzodiazepinler) uygulanmasını, kalsiyum kanalı blokerleri, adrenerjik antagonistleri ve sodyum bikarbonatı içerir. Ancak mevcut çalışmalara ve tedavilere rağmen insanlarda kokain toksisitesinin mortalitesi hala yüksektir. Bu da toksik etkilerine bağlı gelişen semptomları ve ölümleri önleyecek yeni ilaçlara gereksinim olduğunu göstermektedir. Bu yüzden daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Derlet ve arkadaşlarının (89) kokain, amfetamin ve metamfetamin toksisitesiyle ilgili yapılan çalışmasında diazepamın kokain toksikasyonundaki yararlı etkileri gösterilmiştir. Benzodiazepin (diazepam) kokain kaynaklı konvülsiyonları bloke etmiş, paroksizmal aktiviteyi azaltmış ve kısmen de kokainin öldürücü etkilerinden korumuştur (2,90).

Heard ve arkadaşlarının (75) yaptığı sistematik inceleme ve meta-analizde kokain intoksikasyon modelinde benzodiazepinlerin (diazepam, midazolam, klonazepam ve diğerleri) etkinliğini araştırmışlardır. Benzodiazepinlerin akut kokain intoksikasyonunda sağ kalımı artırdığını saptamışlardır. Benzodiazepinlerle hayatta kalma oranını ortalama % 51,7 (% 42,8 -60,7%) olarak saptamışlardır. Bu derlemede benzodiazepinlerin artan doz-cevap ilişkisi açık bir şekilde ortaya konmuştur. Ancak kokain intoksikasyon modelinde incelenen çalışmalarda kokain farklı dozlarda (40-180 mg/kg) verilmiştir. Ayrıca çalışmalar farklı hayvan gruplarında, farklı örneklem büyüklüğünde ve ilaçlar farklı bir kaç dozda yapıldığı için incelemenin sonuçlarını etkilemektedir. Bizim çalışmamızda lorazepamın akut kokain intoksikasyonunda nöbetleri önlemede etkili olup ölümleri engellemede etkisiz olmasını, bu sistematik inceleme ve meta-analizde açıkça belirtildiği gibi, artan-doz cevap ilişkisine bağlı olduğunu düşündük. Bizim çalışmamızda bütün gruplara aynı doz ilaç uygulaması yapılmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde farklı dozlar uygulanarak nöbet ve ölüm etkinliğinde lorazepam ve levetirasetam açısından yeni sonuçlar ortaya koyulabilir.

Kokain intoksikasyonunda kontrollü insan çalışmalarının hastalardan aydınlatılmış onam alınamamasına, şiddetli kokain toksisitesinin nadir olmasına, olgu sunumlarına bağlı kalınmasına, kokain kullanımının gizli tutulmasına, şüphelenilmemesine ve tedavilerin etkinliğinde bir fark tespit etmek için gerekli örneklem büyüklüğünün sağlanmasındaki yetersizliğe bağlı olarak yapılmasını zorlaştırmaktadır. Bu yüzden akut kokain intoksikasyonunda kaliteli kontrollü insan çalışmalarının yapılması mümkün görünmemektedir. Klinisyenler halen mevcut en iyi kanıtları kullanarak tedavi kararı almak zorundadır. Standart toksikoloji ve acil tıp metinleri akut kokain toksisite birinci basamak tedavide benzodiazepinleri tavsiye etmekte ve Heard ve arkadaşlarının (75) yaptığı bu çalışmada bu önerileri desteklemektedir.

Jutkiewicz ve arkadaşları (91); midazolamın kokaine bağlı konvülsiyonların tedavisinde etkili olduğunu ancak kokainin ölümcül etkilerine karşı tamamen etkili

olmadığı göstermiştir. Bu çalışmada ratların yaklaşık %60'ına yüksek dozda midazolam uygulanmıştır. Bizim çalışmamızın aksine; ölümcül dozda kokain (180mg/kg) intraperitoneal yoldan, midazolam ise 0,32 mg/kg, 1 mg/kg ve 3,2 mg/kg olarak subkutan yoldan uygulanmıştır. Midazolam kokain kaynaklı konvülsiyonları ve ölümü anlamlı oranda azaltmış. Midazolamın yüksek dozlarının konvülsiyonları azaltmak için gerekli olduğunu, ancak midazolamın sıçanlarda ölüme tamamen engel olmadığını (yaklaşık % 60 yaşam oranı) göstermiştir. Ayrıca Glutamat NMDA reseptör antagonisti dizosilpin ve valproik asit de kokain ile indüklenen konvülsiyonları en aza indirmiş, ancak ölüm oranını değiştirmemiştir. Bu çalışmada; bizim çalışmamızdan farklı olarak ölümcül dozda 180 mg/kg dozda kokain kullanılmış ve midazolam farklı dozlarda verilmiştir. Doz-cevap ilişkisi bu çalışmada da açıkça gösterilmiş, ancak midazolamın yüksek dozlarına rağmen % 60 yaşam oranı sadece midazolam monoterapisinin yeterli olmadığını kombine antiepileptik ilaç tedavisinin ya da akut kokain toksisitesinin nöbet dışındaki diğer ölümcül durumlara bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Tseng ve arkadaşlarının (2) ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada; kokain intoksikasyonunda ölüm ile nöbetler arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada, kokaine bağlı ölümlerin yalnızca nöbet aktivitesiyle mi ilişkili olduğu, yoksa nöbetle birlikte kardiyovasküler komplikasyonların da etkin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada, bir gruba diazepam 5 mg/kg dozunda ve diğer gruplara da kardiyovasküler yan etkileri engelleme açısından diazepam ile kombine olarak nifedipin, propranolol veya prazosin ön tedavi olarak verilmiştir. Sonrasında kokain 100 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Yalnızca diazepam uygulanan grupta hiç nöbet görülmezken %53 ölüm görülmüştür. Prazosin dışındaki diğer kombinasyon gruplarında ise diazepam grubuna göre anlamlı bir fark görülmemiştir. Diazepam-prazosin kombinasyonu uygulanan grupta ise hiç nöbet görülmezken, ölüm oranı %13 olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). Bu çalışma da göstermektedir ki; kokaine bağlı ölümler yalnızca nöbet aktivitesine bağlı olmayıp kardiyovasküler nedenleri de içeren bir takım multifaktöriyel mekanizmalar sonucu

gelişmektedir. Bizim çalışmamızda da lorazepam grubunda nöbet geçirenlerden daha fazla sayıda ölüm olması bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Farelerde kokain toksisitesi üzerine yapılan çalışmalarda genellikle kokainin nörotoksitesisi üzerine odaklanılmış ancak; kokainin yüksek dozda kullanıldığında hızlı sodyum kanallarını antagonize ederek kardiyotoksisiteye ve vazokonstriksiyon yapması nedeniyle de vasküler etkilere de sebep olduğu görülmüştür (92,93).

Yüksel ve arkadaşlarının (80) yaptığı benzer çalışmada kokain intoksikasyon modelinde midazolom, propofol, ziprasidon, midazolam-propofol ve midazolam-ziprasidon kombinasyonlarının farelerde ölüm ve nöbet aktivitesine etkisi değerlendirilmiştir. Midazolam-propofol ve midazolam-ziprasidon kombinasyon grupları, ölüm ve nöbet açısından en yüksek koruyucu etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Midazolam ve ziprasidon grupları da propofol ve kontrol grubuna göre daha etkili bulunmuştur. Midazolam-propofol kombinasyonu uygulanan grupta ölüm gözlenmemiştir. Nöbet oranı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında midazolam-ziprasidon grubunda en düşük olarak gözlenmiştir (%16,7). Tek başına propofol kokaine bağlı nöbet ve ölümü engellememektedir. Bizim çalışmamızda da levetirasetam tek başına nöbet ve ölümleri engellemede etkili olmamasına rağmen lorazepam ile kombinasyon tedavisinde etkinliğinin arttığını görmekteyiz. Bu da literatürü destekler nitelikte olup akut kokain intoksikasyon modelinde nöbet aktivitesini azaltmak için kombinasyon tedavilerinin monoterapiye oranla daha etkili olduğunu göstermektedir.

Cleveland ve arkadaşlarının (70) yaptığı bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada; diazepam 2mg/kg, ziprasidon 4 mg/kg ve aynı dozlarda birlikte kombinasyonlarını, kokain 105 mg/kg intraperitoneal uygulamasından 15 dakika öncesinde vererek, 30 dakika boyunca fareleri nöbet ve ölüm açısından gözlemişler. Uygulanan tüm tedavilerin plaseboya göre daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Yüksel ve arkadaşlarının (80) yaptığı çalışmada kombinasyon tedavileri, ölüm ve

nöbetleri önlemede tek ilaç uygulamalarına göre daha etkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre daha etkili olduğunu gördük. Kombinasyon tedavisindeki bu artmış etkinliğin, benzodiazepinlerin GABA ve diğer nörotransmisyonlarla etkileşimlerine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Derlet ve arkadaşlarının (94) yaptığı bir çalışmada; intraperitoneal yoldan yüksek doz kokain verilen ratlarda ön tedavi olarak uygulanan diazepamın, nöbet aktivitesini ve ölümleri engelleme açısından oldukça yüksek etkinliği olduğu gösterilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, nöbet geçirme oranlarının %90'dan %0'a, ölüm oranlarının ise %85'den %10'a düştüğü görülmüştür. Aynı çalışmada kokain uygulaması sonrasında verilen diazepam, fareler nöbet geçirdikten sonra uygulansa bile ölüm oranlarını %80'den %20'ye indirmiştir. Ayrıca bu çalışmada diazepamın kortikal elektroensefalografi kayıtlarında nöbet aktivitesini baskılamadığı görülmüştür. Bu çalışmada ki benzodiazepinlerin kokain toksisitesine bağlı ölüm ve nöbet oranları literatürdeki çalışmalarla uyumlu görünmemektedir. Mevcut literatürde benzodiazepinlerle hayatta kalma oranları ortalama % 51,7 (% 42,8 -60,7%) olarak saptanmış olup çalışmanın güvenilirliği açısından düşündürücüdür.

Gasior ve arkadaşlarının (74) yaptığı bir çalışmada; kokaine bağlı nöbetleri engelleme amacıyla farelere kokain 75 mg/kg dozda intraperitoneal yoldan verilmiş. 14 tane yeni kuşak antiepileptik ilacın (klobazam, flunarizine, lamotrigine, topiramate ve zonisamide gibi) etkinliği test edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, GABA bağımlı nöronal inhibisyon yapan ilaçların (barbiturat ve benzodiazepinler) kokaine bağımlı nöbetleri engellemede en etkili ilaçlar olduğu tespit edilmiştir. Birçok yeni kuşak antiepileptik ilacın klasik antiepileptiklerle karşılaştırıldığında, kokain toksisitesine bağlı nöbetlerde koruyucu etkinliğinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca klasik antiepileptiklere göre daha az hareket bozukluğuna yol açtıkları belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda, bu çalışmadan farklı olarak kokaini 105 mg/kg dozunda uyguladık. Bizde lorazepamı kokain intoksikasyonunda nöbetleri engellemede etkili bulduk. Bu çalışma mevcut literatürle uyumlu olup,

özellikle GABAerjik ilaçların kokain intoksikasyonunda nöbetleri engellediği ve sağ kalımları artırdığı gösterilmiştir.

Yeni grup antiepileptiklerin, kokaine bağlı nöbetleri engellemedeki etkinlikleri ve yan etkileri bakımından klasik antiepileptik ilaçlardan belirgin farkları vardır. Bazı klasik antiepileptik ilaçlar farelerde kokaine bağımlı nöbetleri önlemede etkisiz kalmaktadır (95). Klasik antiepileptik ilaçların kısıtlı etkinlikleri ve dar bir terapötik pencereleri vardır (96). Kokaine bağımlı nöbetlerde glutamaerjik, GABAerjik, serotoninerjik ve kolinerjik sistemler olmak üzere birçok reseptör sistemi suçlanmaktadır (84,86,97,98). Kokaine bağımlı nöbet aktivitesinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber; kokaine bağımlı konvülsiyonlar NMDA reseptör antagonistleri, GABAerjik ilaçlar ve bazı anti epileptik ilaçlarla önlenabilir (99,100). Kokainin hipokampüsteki nöronlar üzerine GABAA reseptörleri ile ilişkili direk inhibitör etkisi vardır (84). Farmakolojik olarak artmış endojen GABA seviyeleri gösterilmiştir. Ayrıca kokaine bağımlı striatum ve nukleus accumbenste ekstraselüler dopamin seviyelerinde artış tespit edilmiştir (101-103). Her ne kadar nöbet oluşma mekanizmaları hakkında kısıtlı bilgiler olsa da, nöbetleri engellemede kullanılan ilaçlar GABAerjik ve glutamaterjik nörotransmitter sistemi hedef almaktadır. Kokain intoksikasyonuna bağımlı acil servis başvuruları artmakla beraber, kokaine bağımlı nöbetleri engellemede hala bir yetersizlik söz konusudur (10).

Prasad ve arkadaşlarının (104) yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada; 20 dirençli status epileptikus hastası propofol ve midazolamın etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla değerlendirilmiştir. Hastaların 14'ü propofol ile 6'sı ise midazolam ile tedavi edilmiş ve iki grup arasında, nöbet aktivitesinin klinik ve elektroensefalografi bulguları açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ayrıca hastaların hemodinamik durumları, mekanik ventilasyon süresi ve mortaliteleri açısından da anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Monoterapi epilepsi tedavisi için en iyi seçenek olarak yaygın kabul edilmiş ve status epileptikus (SE) tedavisinde kontrollü çalışmalar lorazepam monoterapisinin oldukça etkili olduğunu göstermiştir (105). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, SE trafiğinde sinaptik GABA ve glutamat reseptörlerinin nöbete bağlı hem GABAerjik uyarımda bir azalmaya ve hem de hipokamp içinde glutamaterjik uyarımda bir artışa neden olduğunu göstermiştir (106,107). Her iki değişikliğin sonuçlarını düzeltmeye yönelik kombinasyon tedavisinin sadece bu patofizyolojik mekanizmalardan birini hedef alan monoterapiye göre daha üstün olduğu önerilmektedir (108).

Claassen ve arkadaşlarının (109) yayınladığı derlemede; toplam 28 çalışma ve 193 dirençli status epileptikus hastası değerlendirilmiştir. Bu hastaların 54'ü midazolam, 33'ü propofol ve 106'sı pentobarbital ile tedavi edilmiştir. Bu derleminin sonucunda, nöbet etkinliğinin kontrolünü sağlamada pentobarbitalin en etkili ilaç olduğu, bunu propofol ve arkasından midazolamın takip ettiği tespit edilmiştir. Bu derlemelerde göstermektedir ki status epileptikus ve dirençli status epileptikusta hayvan çalışmaları ile uyumlu olarak GABAerjik ve glutamaterjik sistemi hedef alan ilaçlar etkilidir.

Borowicz ve arkadaşlarının (110) yaptığı çalışmada; ketamin, etomidat ve propofolün ratlardaki nöbet aktivitesine olan etkileri araştırılmıştır. Ketamin 5 mg/kg, propofol 15 mg/kg, etomidat ise 7,5 mg/kg dozlarında uygulanmıştır. Ketamin ve propofolün nöbet aktivitesini ve nöbet süresini anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır.

Erdur ve arkadaşlarının (79) yaptığı benzer çalışmada kokain intoksikasyon modelinde ketamin, etomidat, fenitoin ve fenitoin+midazolam kombinasyonunun farelerde ölüm ve nöbet aktivitesine etkisi değerlendirilmiştir. Bütün tedaviler nöbet geçirme zamanını uzatmasına rağmen nöbeti azaltmada en etkili etomidat (%60) daha sonra fenitoin (%40) ve fenitoin+midazolam (%40) grubu bulunmuştur.

Etomidat (%24) ve fenitoin+midazolam(%16) grubu ölümü önlemede etkili bulunmuştur. Ketamin ve fenitoin grubu ölümü engellemede etkisiz bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tüm ilaç gruplarında nöbet geçirme zamanı uzamıştır. Lorazepam ve lorazepam+levetirasetam kombinasyonu nöbeti önlemede etkili bulunmuştur ancak lorazepam nöbet geçirme zamanını uzatmasına ve nöbeti önlemede etkili olmasına rağmen ölümü engellemede etkisiz kalmıştır. Levetirasetamda, fenitoin benzer şekilde, tek başına etkisiz olmasına karşın kombinasyon tedavisinde etkilidir. Bizim çalışmamızda da kombinasyon tedavisi nöbet ve ölümü engellemede en etkili tedavidir.

Derlet ve arkadaşları (72) ratlarda kokain intoksikasyonuna bağlı nöbet ve ölümleri önlemede bir takım antikonvülzan ilaçların etkinliğini araştırmıştır. Nöbet ve ölüme karşı istatistiksel olarak anlamlı koruma diazepam, fenobarbital ve GABA uptake blokörü ilaç ön tedavisi ile elde edilmiştir. Sadece kısmi bir koruma NMDA antagonisti (dizosilpin), benzodiazepin antagonistleri (flumazenil) ve aminobenzamid (ameltolide) ile elde edilmiştir. Valproik asit ve fenitoin ölümü engellemede etkisiz olup kokaine bağlı nöbeti engellemede sınırlı etki göstermiştir. Karbamazepin ve etosüksimit ölümü ve nöbeti azaltmada anlamlı saptanmamıştır. Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak GABAerjik ve glutamaterjik sistemi hedef alan tedavilerin kokain intoksikasyonunda etkili olduğunu bir kez daha göstermektedir. İlave olarak bu çalışma bir kez daha klasik antiepileptik ilaç monoterapisinin kokain intoksikasyonunda etkili olmadığını, kombine tedavinin daha etkili olduğunu göstermektedir.

Leppik ve arkadaşlarının (111) çift-kör randomize kontrollü çalışmasında status epileptikus tedavisinde lorazepam ve diazepam karşılaştırılmıştır. Hastalara lorazepam 4 mg veya intravenöz diazepam 10 mg, ya bir ya da iki doz verilmiş. Lorazepam ile atakların % 89 u kontrol edilebilmiş ve diazepam ile % 76 sı tedavi edilebilmiş. İlaçların etki başlangıç süreleri arasında önemli ölçüde farklılık saptanmamış.

Treiman ve arkadaşları (112) çok merkezli randomize kontrollü çift kör çalışmalarında 5 yıl boyunca generalize konvulsif SE da dört intravenöz tedavi rejimi karşılaştırmışlar. Generalize konvulsif SE başlangıç tedavisinde lorazepam, fenobarbital, fenitoin + diazepam ve fenitoin tedavisi alan 516 hasta çalışmaya alınmış. Tedavi başarısı hem klinik ve hem de elektroensefalografik kriterlere göre değerlendirilmiştir. Lorazepam fenitoinden daha etkili bulunmuş. Ancak fenobarbital veya diazepam+fenitoin lorazepamdan daha etkili olmasına rağmen lorazepamın kullanımını daha kolay bulunmuştur.

Allredge ve arkadaşlarının (113) 2001 yılında yaptıkları randomize çift kör bir çalışmada 205 hastada hastaneye gelmeden önce paramedikler tarafından generalize konvulsif SE olan hastalara uygulanan intravenöz lorazepam (2 mg), diazepam (5 mg) veya plasebo karşılaştırılmış. Birincil sonuç, acil servis geliş zamanına göre SE durdurulması olmuş. Tedavi başarısı plaseboya (% 21,1) göre lorazepam (% 59,1) ve diazepam (% 42,6) da daha yüksek saptanmış.

SE nörolojik acil bir durum olup mağdurları arasında mortalite ve morbidite oranları yüksektir ve yeni terapötik ajanlar bu tabloyu iyileştirmek için gereklidir. Levetirasetamın eşsiz (bensersiz-özgün) antikonvülzan etki spektrumu, çok yüksek terapötik indeksi ve nöro-koruyucu özellikleri nedeniyle SE tedavisinde potansiyel ilgi çekici olmuştur.

Mazarati ve arkadaşlarının (114) yaptığı çalışmada elektrik stimülasyonu ile indüklenen self-sustained status epileptikus (SSSE) deneysel modelinde antiepileptik ilaç levetirasetamın etkileri incelenmiştir. Bu modelde levetirasetamın uzun nöbetler sonrası etkisiz olan diazepamdan daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Levetirasetam tedavisi, diazepam farklı olarak, geç rekürren nöbet aktivitesi olmadan SSSE sürekli önlemiştir. İntravenöz levetirasetam ile öntedavi self-sustained nöbetlerin gelişmesini 30 mg/kg dozunda azaltmış, 50-1000 mg/kg dozunda engellemiştir. SSSE gelişimini 200 mg/kg dozunda azaltmış, 500-1000 mg/kg dozunda engellemiştir. Ek olarak levetirasetamın eklenmesi her iki ilacın terapötik düzeyin altında verildiğinde bile önemli ölçüde diazepamın antikonvülzan etkilerini artırmıştır. Mazarati ve

arkadaşları bu çalışmayla levetirasetamın status epileptikus tedavisinde ileri değerlendirme hak ettiği sonucuna varmıştır. Bizim çalışmamızda lorazepam ve levetirasetam tek başına nöbetleri engellemede etkili olmuşlarsa da ölümü engellemede etkili olmamıştır. Ancak kombinasyon tedavisinde hem nöbet oranlarında bir düşüş olmuş hem de ölüm oranlarında bariz bir azalma dikkati çekmiştir.

Claude ve arkadaşlarının (115) ratlarda yaptığı çalışmada, kolinerjik ajanlar (soman gazı) ile oluşturulan ağır SE modelinde, benzodiazepin monoterapisi (5 mg/kg diazepam) letaliteyi %52 den % 7 azaltmış ve 10-20 mg/kg letaliteyi daha da azaltmıştır ama 20 mg/kg dozunda nöbeti durdurmamış ve derin bir komayı indüklemiştir. Ketamin 10 mg/kg, valproat 30 mg/kg, brivaracetam 10 mg/kg, diazepam 1, 5 veya 10 mg/kg ve diğer antiepileptik ilaçlarla monoterapi SE durdurmakta başarısız olmuştur. Diazepam (1 mg/kg) ile ketamin (10 mg/kg) + valproat (30 mg/kg) kombinasyonu, diazepam ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nöbetlerin sayısını anlamlı oranda ve toksisite skorunu azaltmıştır. Diazepam (1 mg/kg) ile ketamin (10 mg/kg) + brivaracetam (10 mg/kg) kombinasyonu diazepam ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası nöbetlerin sayısı ve toksisite skorunu azaltmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda bazı ikili ilaç kombinasyonları bu modelde, monoterapi göre önemli ölçüde daha etkili olmuştur. Bu sonuçlar kolinerjik SE tedavisinde politerapinin monoterapiye göre daha etkin ve daha az toksik olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma en uygun SE ve akut nöbet tedavisinin kronik epilepsiden daha farklı ilkelere dayalı olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde bu çalışmada da kombinasyon tedavisinin ve GABAerjik-glutamaterjik sistemin ikisinde hedef alan ilaçlarla yapılan tedavinin literatürle uyumlu olarak daha etkili olduğu görülmüştür.

Rafal ve arkadaşlarının (116) hazırladığı rapor, levetirasetamın çeşitli nöbet ve epilepsi modellerinde diğer antikonvülzanlarla kombinasyon tedavisine odaklanmış prelinik çalışmaları gözden geçirmektedir. Birçok farklı klinikte kullanılan antiepileptik ya da diğer antikonvülzanlarla birlikte levetirasetamın uygulanması (genellikle bu valproat ile) mevcut antiepileptiklerin koruyucu etkinliğini artırır.

Levetirasetamın antiepileptik koruyucu aktivitesi, incelenen nöbet modeli ya da ilaç kombinasyonunundan bağımsız bir bulgu olarak geliştiği görünmektedir. Levetirasetam özellikle GABA'erjik sinir iletiminin artırılması veya glutamaterjik sinir iletiminin azaltılmasını sağlayan maddelerle bir araya getirilmiştir. Önemli olan bu kombinasyonların yan etkilerinin ya da farmakokinetik etkileşimlerinin alevlenmemesidir. Ayrıca, klinik olarak GABA'erjik inhibisyonu geliştirmek için kullanılan antiepileptik-levetirasetam kombinasyonları ilaç dirençli hastalarda sıklıkla gerekli olan rasyonel politerapi için düşünülebilir. Bizde kokain intoksikasyonunda lorazepamı sabit dozda uygulamamıza rağmen tek başına ölümleri engellemede etkili olmamış ancak levetirasetam ile kombinasyonunda ciddi oranda ölümleri azalttığını bulduk. GABA'erjik inhibisyonu artırıcı ilaçların antikonvülsan potansının artmasını, levetirasetam tarafından etkili şekilde geliştirilmesine bağladık.

Levetirasetam prelinik epilepsi modellerinde bensesiz etki profili olan antiepileptik ilaçtır. Levetirasetam geleneksel antiepileptik ilaçların keşfi için kullanılan standart model olan maksimum elektroşok (MES) ve pentylenetetrazol testlerinde etkisiz bulunmuştur. Bununla birlikte audiogenic ve kindled seizures, 6 Hz elektriksel nöbet, diken dalga deşarjlarının olduğu absans epilepsinin genetik modelinde koruyucu etki gösterir. Bu prelinik profil; levetirasetamın, klinik geniş etki spektrumu ile koreledir. Levetirasetamın bir diğer bensesiz özelliği son zamanlarda sinaptik vezikül 2 A (SVA2) olarak karakterize edilmiş kendine özgü bağlanma yeridir. Bu bağlanmanın nöbet koruyucu etkisi hangi moleküler mekanizmalar ile olduğu net anlaşılamamış, ancak SVA2' ye bağlanma afinitesi ve antikonvülsan potans arasında güçlü fonksiyonel korelasyonun varlığı, ikisi arasındaki mekanistik bağlantının açık göstergesidir. Bununla birlikte, antikonvülsan etkilere katkıda bulunabilecek diğer mekanizmalar da tespit edilmiştir.

Levetirasetam klinik olarak kullanılan birçok AEİ ların ve diğer antikonvülsan bileşiklerinin farelerdeki odyojenik nöbetlere karşı koruyucu etkisini güçlendirdiği bildirilmiştir (117,118). Levetirasetamın klonik konvülsiyonlara karşı, etkin dozun %50 (ED50) değerine eşit olan 9,7 mg/kg doz değerinin intraperitoneal

uygulanmasının ardından çok etkili olduğu bu modelde görülmüştür (119). Ancak, eğer düşük doz levetirasetam (5,5 mg / kg), klonik konvülsiyonlara karşı etkin dozun % 25 (ED25) değerine eşit olan, diğer antikonvülsanlar ile birleştirilirse onların odyojenik nöbetlere karşı potansı önemli ölçüde artar. Özellikle, GABAerjik inhibisyonu (yani, benzodiazepinler, fenobarbital, klorodiazepoksit ve valproat) artırıcı ilaçların antikonvülsan potansı, levetirasetam tarafından etkili şekilde geliştirilmiştir. Bu ilaçların etki gücü 16 kattan fazla artmıştır. Benzer şekilde, glutamat reseptör antagonistlerinin ve AMPA / kâinat reseptörü antagonisti ilaçların koruyucu etkisi levetirasetam ile kombinasyonunda belirgin bir şekilde artmıştır; potansta 19 kata kadar artış görülmüştür. Bunun aksine, sodyum kanallarını (örneğin, karbamazepin ve fenitoin) inhibe eden ilaçların gücünü çok az derecede artırmıştır. Levetirasetamın tarafından AEİ'ların antikonvülsan etkilerinin kuvvetlenmesinin artan yan etkilerle ilişkili olmadığına da altını çizmek önemlidir (117,118). Aksine, 50% toksik doz (TD50) ve ED 50 arasındaki oran olarak tanımlanan terapötik indeks, levetirasetam ile valproat, klonazepam ve fenobarbital kombinasyonlarında önemli ölçüde yükselmiştir (117). Terapötik endeksin, levetirasetam ile ilaç kombinasyonlarında önemli ölçüde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (118).

Levetirasetam, özellikle sıçanlarda amigdala kindling modelinde kuvvetli bir etkinlik göstermektedir (120,121). Sonuç olarak, levetirasetam ve diğer antiepileptikler arasındaki etkileşimler, bu modelde incelenmiştir (122). Valproat, klonazepam, karbamazepin ve fenobarbital sekonder jeneralize nöbetlere karşı doza bağlı bir koruma göstermiştir. Levetirasetamın etkisiz dozu (17 mg / kg) ile birlikte potanslarında dört katlık bir artış elde edilmiş ve doz-tepki eğrileri sola doğru kaymıştır. Levetirasetamın (108 mg / kg) daha yüksek dozuyla, yukarıda sözü edilen AED'lerin potansı (örnek; valproatın potansını dokuz kat kadar artırmış) daha da geliştirilmiştir (122). Bizim çalışmamızda da tek başına ölümleri engellemede başarız olan lorazepamın levetirasetamla kombinasyonunun ölümleri önlemede açıkça etkili olmasını, potansındaki artışa bağlı olarak geliştirdiğini düşündük

Maksimum elektroşok (MES) modelinde levetirasetamla birlikte topiramet, karbamazepin ya da okskarbazepin uygulanmış sinerjik (supraadditif) etki

gösterilmiş, bu arada yine MES modelinde fenitoin, lamotrigin, fenobarbital veya valproat kombinasyonları da additif etki göstermektedir (123) . MES modeline benzer şekilde, levetirasetam pentilentetrazol (PTZ) supramaksimal dozu ile indüklenen nöbetlere karşı etkili değildir (120), ama bu kemokonvulsantın eşliğini yükseltmiştir (124).

Levetirasetam 6 Hz elektriksel uyarım ile tetiklenen nöbetlere karşı koruyucu etki göstermiştir (125). Bu bulgu birçok araştırmacıyı, standart deneysel çalışmalarında bu modeli kullanmak için yönlendirmiştir ve şimdi yaygın olarak olası antikonvülsan bileşikleri tanımlamak için kullanılır. Örneğin lakosamid, levetirasetamla benzer şekilde, bu modelde çok etkilidir (126). İlginç olarak, bu iki AEİ kombinasyonu, 6 Hz modelinde çok güçlü bir sinerjistik etki üretmiş ve yan etkilerinde alevlenme görülmemiştir (127). 6-Hz modelinde levetirasetam ile diğer antiepileptik ilaçların kombinasyonları şimdiye kadar çalışılmamıştır.

Farooq ve arkadaşları (128) intravenöz levetirasetam ile tedavi edilmiş non-konvulsif SE iki olgu sunmuştur. İleri yaş iki erkek hastada non-konvulsif SE belirgin klinik iyileşme ile durdurulmuş. Bu durum non-konvulsif SE tedavisinde levetirasetam potansiyel bir role sahip olabileceğini göstermiştir.

Gámez ve arkadaşları (78) intravenöz benzodiazepinlere cevap vermeyen SE hastalarında intravenöz levetirasetam kullanımı ile ilgili deneyimlerini paylaşmıştır. Kliniklerinde Temmuz 2007-2008 yılları arasında intravenöz levetirasetam ile tedavi edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak gözden geçirilmiştir. Yaşları 11-90 arasında değişen 19 erkek ve 15 kadın toplam 34 SE'lu hasta intravenöz levetirasetam ile tedavi edilmiş. İntravenöz levetirasetam, IV fenitoin ve/veya IV valproik asit tedavisine cevap vermeyenlere (hastaların % 53), ya da yan etkileri, kontrendikasyonları veya potansiyel etkileşimleri (hastaların% 47) önlemek için verilmiştir. Status epileptikus, IV levetirasetam, hastaların % 71'inde net bir zamansal ilişki içinde durdurmuştur. Bu çalışmada intravenöz levetirasetam SE tedavisi için önemli bir alternatiftir olup özellikle yaşlı ve vasküler SE tedavisinde etkili bulunmuştur.

Knake ve arkadaşları (77) 2006 yılında sekonder jeneralize SE lu dört hastada dahil olmak üzere, benzodiazepin refrakter fokal status epileptikuslu 16 hasta ve 18 epizot tedavisi için intravenöz levetirasetam kullanımı ile ilgili tecrübelerini bildirmiştir. SE için verilen intravenöz levetirasetam SE' u tüm hastalarda kontrol altına almıştır ve ciddi yan etki görülmemiştir. Bu veriler intravenöz levetirasetamın benzodiazepinlere cevap vermeyen hastalarda, gelecekte SE tedavisinde alternatif olabileceğini düşündürmüştür. SE tedavisinde intravenöz levetirasetamın etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması için büyük bir prospektif, randomize, kontrollü çalışmanın gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Aiguabella ve arkadaşlarının (76) yaptığı intravenöz levetirasetamın SE'ta etkinliğini inceleyen çok merkezli retrospektif gözlemsel çalışmada benzodiazepin artı fenitoin veya valproat ile tedavi edilen hastaların tedavisine intravenöz levetirasetamın eklenmesi araştırılmıştır. Hastaların yaklaşık yarısında (% 57,5) intravenöz levetirasetam etkili bulunmuştur. İntravenöz levetirasetam, benzodiazepin artı fenitoin veya valproat ya da her iki tedaviyi alan hastaların tedavisine eklendiğinde etkinliği % 46,1 olarak saptanmış. Ön tedavi almayan hastalarda erken tedavi ile etkinliği %78,5 saptanmış. İntravenöz levetirasetam status epileptikusta etkili bir antiepileptik ilaç olmasının yanında tedavinin zamanlamasının da önemli olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kabul edilmiş bir kokain intoksikasyon modeli kullanılmış olmasına rağmen; hayvan çalışmalarından elde edilmiş bulgular sadece insan çalışmalarını desteklemek amacıyla kullanılabilir. Bizim çalışmamızın da bazı kısıtlamaları mevcuttu. İlk olarak fareler; kan basıncı, kalp hızı, pulse oksimetre ve solunum hızı açısından monitörize edilememiştir. Bu nedenle özellikle kokaine bağlı oluşan kardiyorespiratuvar komplikasyonlar gösterilememiştir. İkinci kısıtlama ise farelere kokain intoksikasyonu sonrasında oluşan epileptik aktivitenin EEG ile monitorize edilememesidir. Diğer bir kısıtlama, çalışmamızda lorazepam ve

levetirasetam deneysel çalıřmalarda uygulanan dozlarda uygulanmıřtır. Ancak daha dūřuk ve daha yūksel dozlarda kullanılması farklı sonuçlara neden olabilir. Bařka bir kısıtlama ise reseptōr dūzeyinde uyarılma derecesini ōlemediđimiz ve hemodinamik, elektrokardiyogram ve elektroensefalogram monitōrizasyonunu yapamadıđımız için ōlūmlerin mekanizmasının açıklanamaması ve subklinik nōbetlerin tespit edilememesidir.

Ayrıca klinik pratikte hastalar genellikle kokain intoksikasyonunda toksik etkiler ortaya çıktıktan sonra başvurmaktadırlar. Ancak biz çalışmamızda, kullandığımız ilaçları kokain ōncesinde ōn tedavi olarak uyguladık. Bunun nedeni, yaptığımız ōn çalışmada ilaçları kokain uygulamasından sonra verdiğimizde, ilaçların etkinliği daha başlamadan farelerde ōlūmlerin başlamış olmasındır. Etkinlik araştırması açısından daha ōnce yapılan çalışmalardaki gibi kokain uygulaması ōncesinde araştırma yapacağımız ilaçları uyguladık. Bu model daha ōnce birçok çalışmada kullanılmış, kabul edilmiş bir modeldir. Son olarak kokain ve diğer ilaçların kan dūzeyleri ōlūlemediđi için bunların absorpsiyon, metabolizma ya da distribūsyonlarında ki farklılıklar ōlūlememiřtir.

SONUÇ

Çalışma sonucumuza göre; akut kokain intoksikasyonunda nöbet açısından lorazepam ve lorazepam-levetirasetam kombinasyonu etkili bulunmuştur. Ölüm açısından değerlendirdiğimizde lorazepam-levetirasetam kombinasyonu etkili iken, lorazepam ve levetirasetam tek başına etkili bulunmamıştır. Kokain toksisitesinde özellikle lorazepam-levetirasetam kombinasyonu ölüm ve nöbetleri önlemede etkili tedavi seçeneğidir. Lorazepamın ve levetirasetamın farklı dozları kullanılarak, kokain toksisitesindeki doz etkinliklerinin araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Heard K, Palmer R, Zahniser NR. Mechanisms of acute cocaine toxicity. *Open Pharmacol J.* 2008;2(9):70-78.
2. Tseng CC, Derlet RW, Albertson TE. Acute cocaine toxicity: the effect of agents in non-seizure-induced death. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 46: 61–65.
3. American Heart Association. Part 10.2: toxicology in ECC. *Circulation* 2005; 112: 4, 126–32.
4. Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of Psychiatry.* 9.baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2003;413-419.
5. Yüksel N, Dereboy Ç, Çifter İ. Üniversite öğrencileri arasında madde kullanımı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1994; 5:283-286.
6. Yıldız U, Çelik Y, Coşkunol H, Yüncü Z, Altıntoprak E, Aydın C (2010) İzmir İli 9. Sınıf öğrencilerinde madde kullanımında cinsiyet farkı. 20 Ulusal Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, 174.
7. Goldstein RA, DesLauriers C, Burda AM. Cocaine: History, Social Implications, and Toxicity. *Disease a Month*, 2009;55: 6-38.
8. Köknel Ö: Bağımlılık, Altın Kitaplar Yayınevi, 1998:76-78.
9. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2011) Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings, NSDUH Series H-41, HHS Publication No. (SMA) 11-4658. Substance Abuse and Mental Health Services Administration: Rockville, MD.
10. de Millas W, Haasen C, Reimer J, Eiroa-Orosa FJ, Schaefer I. Emergencies

related to cocaine use: a European multicentre study of expert interviews. *European Journal of Emergency Medicine*. 2010; 17:33-36.

11. Costa AM. United Nations Office on Drugs and Crime. Global illicit drug trends. 2003:8-9.
12. Haasen C, Prinzleve M, Zurhold H, Rehm J, Güttinger A, Fischer G, et al. Cocaine use in Europe - a multi-centre study. Methodology and prevalence estimates. *Eur Addict Res* 2004; 10:139-146.
13. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2005 national survey on drug use and health: national findings (office of applied studies, NSDUH series H-30, DHHS publication no. SMA 06-4194). 2009.
14. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring the future national survey result on drug use, 1975-2009. U.S. department of health and human services. 2010;75-123.
15. Kaye S, Darke S. Non-fatal cocaine overdose among injecting and non-injecting cocaine users in Sydney, Australia. *Addiction* 2004;99:1315-1322.
16. Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, Hirsch CS, Portera L, Iqbal MI, et al. Ambient temperature and mortality from unintentional cocaine overdose. *JAMA* 1998; 279:1795-1800.
17. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila.)* 2006; 44:803-932.
18. Bernstein KT, Bucciarelli A, Piper TM, Gross C, Tardiff K, Galea S. Cocaine

and opiate-related fatal overdose in New York City 1990-2000. *BMC Public Health* 2007; 7: 31-33.

19. Tardiff K, Marzuk PM, Leon AC, Hirsch CS, Stajic M and Portera L. Accidental fatal drug overdoses in New York City: 1990-1992. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1996; 22:135-146.
20. Moore, KE, Chiueh CC, and Zeldes G. Release of neurotransmitters from the brain in vivo by amphetamine, methylphenidate and cocaine. *Cocaine and Other Stimulants*. New York, Plenum Press 1977;143-160.
21. Ross SF, Renyi AL. Inhibition of the uptake of tritiated catecholamine by antidepressants and related agents. *Eur. J. Pharmacol* 1967; 2:182-189.
22. Hertting G, Axelrod J. Effects of drugs on the uptake and metabolism of 3H-norepinephrine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1961; 134:146-150.
23. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 1987; 237: 1219-1223.
24. Woolverton WL, Johnson KM. Neurobiology of cocaine abuse. *Trends Pharmacol. Sci* 1992; 13:193-200.
25. Przywara DA, Dambach GE. Direct action of cocaine on cardiac cellular electrical activity. *Circ Res* 1989; 65:185-192.
26. Prakash A, Das G. Cocaine and the nervous system, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31:575-581.
27. Das G, Laddu A. Cocaine: friend or foe? (Part 1) *Int J Clin Pharmacol Ther*

Toxicology 1993; 31:449-455.

28. Benowitz NL. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72:3-12.
29. Cone EJ, Weddington WW, Prolonged occurrence of cocaine in human saliva and urine after chronic use. *Journal of Analytical Toxicology* 1989; 13:65–68.
30. Jeffcoat AR, Perez-Reyes M, Hill JM, et al. Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflation (snorting), or smoking. *Drug Metab Dispos* 1989;17:153–159.
31. Barnett G, Hawks R, Resnick R. Cocaine pharmacokinetics in humans. *J Ethnopharmacol* 1981;3:353–
32. Cone EJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. *J Anal Toxicol* 1995;19:459–478.
33. Chow MJ, Ambre JJ, Ruo TI, et al. Kinetics of cocaine distribution, elimination, and chronotropic effects. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:318–324.
34. Javaid JI, Fischman MW, Schuster CR, et al. Cocaine plasma concentration: relation to physiological and subjective effects in humans. *Science* 1978;202:227–228.
35. Jenkins AJ, Keenan RM, Henningfield JE, et al. Correlation between pharmacological effects and plasma cocaine concentrations after smoked administration. *J Anal Toxicol* 2002;26:382–392.
36. Wang GK. Cocaine-induced closures of single batrachotoxin- activated Na⁺ channels in planar lipid bilayers. *J. Gen. Physiol* 1989, 92:747-765.
37. Callaway CW, Clark RF. Hyperthermia in psychostimulant overdose. *Ann Emerg Med.* Jul 1994; 24(1):68-76.

38. Rutenber AJ, Lawler-Heavner J, Yin M, Wetli CV, Hearn WL, Mash DC. Fatal excited delirium following cocaine use: epidemiologic findings provide new evidence for mechanisms of cocaine toxicity. *J Forensic Sci* Jan 1997; 42(1):25-31.
39. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* Jan 30 2001; 103(4): 502-506.
40. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med* Jul-Aug 1994; 1(4): 330-339.
41. Jouriles NJ. Pericardial and myocardial disease. In: Rosen P, ed. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 5th ed. St Louis, Mo: Mosby;2002.
42. Karch SB. Cardiac arrest in cocaine users. *Am J Emerg Med* Jan 1996; 14(1): 79-81.
43. Darke S, Kaye S, Duflou J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* Dec 2006; 101(12):1771-1777.
44. Lewin NA, Goldfrank LR, Weisman RS. Cocaine. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 3rd ed. Appleton Century Crofts: Norwalk, Conn; 1986;222-232.
45. DiMaio TG, DiMaio VJM. *Excited Delirium Syndrome: Cause of Death and Prevention*. New York: CRC Taylor and Francis Group;2006.

46. Burnett LB, Roldan CJ, Adler J. American Heart Association. Toxicology in Emergency Cardiovascular Care. In: Field JM. Advanced Cardiovascular Life Support Resource Text for Instructors and Experienced Providers. 2008: 259-287.
47. McIntyre KM. Vasopressin in asystolic cardiac arrest. *N Engl J Med* Jan 8 2004; 350(2): 179-181.
48. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* Jan 8 2004; 350(2):105-113.
49. Derlet RW, Tseng CC, Albertson TE. Cocaine toxicity and the calcium channel blockers nifedipine and nimodipine in rats. *J Emerg Med* Jan-Feb 1994; 12(1): 1-4.
50. Derlet RW. More on lidocaine use in cocaine toxicity. *J Emerg Nurs.* 1997; 23(3): 232-234.
51. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med* Mar-Apr 1992; 10(2): 169-177.
52. Malbrain ML, Neels H, Vissers K, Demedts P, Verbraeken H, Daelemans R, et al. A massive, near-fatal cocaine intoxication in a body-stuffer. Case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 1994; 49(1):12-18.
53. Aufderheide TP, Gibler WB. Acute ischemic coronary syndrome. In: Rosen P, ed. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 4th ed. St Louis, Mo: Mosby; 1998: 71–76.
54. Vanden Hoek LT, Morrison JL, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. American Heart Association Guidelines for Cardiac Arrest in Special

Situations: Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122:829-8.

55. Kercher EE. Anxiety disorders. In: Rosen P, ed. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 4th ed. St Louis, Mo: Mosby;1998.
56. Krugman RD, Bays JA, Chadwich DL, Kanda MB. Committee on Child Abuse and Neglect. Distinguishing sudden infant death syndrome from child abuse fatalities. Committee on Child Abuse and Neglect. *American Academy of Pediatrics*. *Pediatrics* Jul 1994; 94(1).
57. Perrone J, Hoffman RS. Cocaine. In: Tintinalli JE, ed. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 4th ed. NY: McGraw-Hill;1996.
58. Renzi FP. Cocaine poisoning. In: Harwood-Nuss AL, ed. *The Clinical Practice of Emergency Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Raven Publishers;1996.
59. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS. Nonseasonal heatstroke. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 3rd ed. Appleton Century Crofts: Norwalk, Conn;1986.
60. Colucciello SA, Tomaszewski C. Substance abuse. In: Rosen P, ed. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 4th ed. St Louis, Mo: Mosby;1998.
61. de Jong RH, Bonin JD. Benzodiazepines protect mice from local anesthetic convulsions and deaths. *Anesth Analg*. 1981 Jun;60(6):385-9.
62. Lister RG, Nutt DJ. Mice and rats are sensitized to the proconvulsant action of a benzodiazepine-receptor inverse agonist (FG 7142) following a single dose of lorazepam. *Brain Res*. 1986 Aug 6;379(2):364-6.

63. Walton NY, Treiman DM. Lorazepam treatment of experimental status epilepticus in the rat: relevance to clinical practice. *Neurology*. 1990 Jun;40(6):990-4.
64. Markowitz GJ, Kadam SD, Boothe DM, Irving ND, Comi AM. The pharmacokinetics of commonly used antiepileptic drugs in immature CD1 mice. *Neuroreport*. 2010 Apr 21;21(6):452-6.
65. Oliveira AA, Nogueira CR, Nascimento VS, Aguiar LM, Freitas RM, Sousa FC, Viana GS, Fonteles MM. Evaluation of levetiracetam effects on pilocarpine-induced seizures: cholinergic muscarinic system involvement. *Neurosci Lett*. 2005 Sep 16;385(3):184-8.
66. Marrosu F, Bortolato M, Frau R, Orrù M, Puligheddu M, Fà M, Muroli A, Tuveri A, Mereu G. Levetiracetam attenuates spontaneous spike-and-wave discharges in DBA/2J mice. *Epilepsy Res*. 2007 Jul;75(2-3):224-7.
67. Oliveira AA, Almeida JP, Freitas RM, Nascimento VS, Aguiar LM, Júnior HV, Fonseca FN, Viana GS, Sousa FC, Fonteles MM. Effects of levetiracetam in lipid peroxidation level, nitrite-nitrate formation and antioxidant enzymatic activity in mice brain after p.
68. Cleveland NJ, Dewitt CD, Heard K. Ziprasidone pretreatment attenuates the lethal effects of cocaine in a mouse model. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 385–388.
69. Heit J, Hoffman RS, Goldfrank LR. The effects of lidocaine pretreatment on cocaine neurotoxicity and lethality in mice. *Acad Emerg Med*. 1994; 1: 438–442.
70. Cleveland NR, Krier S, Heard K. Ziprasidone, diazepam, or the combination for prevention of cocaine toxicity in a mouse model. *Acad Emerg Med* 2007;14(8):691-694.

71. Ritz MC, George FR. Cocaine toxicity: concurrent influence of dopaminergic, muscarinic and sigma receptors in mediating cocaine-induced lethality. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 129:311–321.
72. Derlet RW, Albertson TE: Anticonvulsant modification of cocaine-induced toxicity in the rat. *Neuropharmacology* 1990; 29:255–259.
73. Heard KJ, Nathan R, Cleveland NR, Krier S. The effect of olanzapine pretreatment on acute cocaine toxicity in mice. *Clinical Toxicology* 2009; 47: 542–544.
74. Gasior M, Ungard JT, Witkin JM. Preclinical evaluation of newly approved and potential antiepileptic drugs against cocaine-induced seizures. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1999; 290:1148–1156.
75. Heard K, Cleveland NR, Krier S. Benzodiazepines and antipsychotic medications for treatment of acute cocaine toxicity in animal models a systematic review and meta-analysis. *Hum Exp Toxicol.* 2011 Nov;30(11):1849-54.
76. Aiguabella M, Falip M, Villanueva V, de la Peña P, Molins A, Garcia-Morales I, Saiz RA, et al. Efficacy of intravenous levetiracetam as an add-on treatment in status epilepticus: a multicentric observational study. *Seizure.* 2011 Jan;20(1):60-4.
77. Knake S, Gruener J, Hattemer K, Klein KM, Bauer S, Oertel WH, Hamer HM, Rosenow F. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 May;79(5):588-9. Epub 2007 Sep 26.
78. Gámez-Leyva G, Aristín JL, Fernández E, Pascual J. Experience with

intravenous levetiracetam in status epilepticus: a retrospective case series. *CNS Drugs*. 2009 Nov;23(11):983-7.

79. Erdur B, Degirmenci E, Kortunay S, Yuksel A, Seyit M, Ergin A. Effects of pretreatment with etomidate, ketamine, phenytoin, and phenytoin/midazolam on acute, lethal cocaine toxicity. *Neurol Res*. 2012 Dec;34(10):952-6.
80. Yuksel A, Erdur B, Kortunay S, Ergin A. Assessment of propofol, midazolam and ziprasidone, or the combinations for the prevention of acute cocaine toxicity in a mouse model. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013 Jan;35(1):61-6.
81. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI, et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 2001; 39: 32-41.
82. Zimmerman JL. Poisoning and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med* 2003; 31:2794-2801.
83. Ikeda M, Dohi T, Tsujimoto A. Protection from local anesthetic-induced convulsions by gamma-aminobutyric acid. *Anesthesiology* 1982; 56:365–368.
84. Ye JH, Liu PL, Wu WH, McArdle JJ. Cocaine depresses GABA A current of hippocampal neurons. *Brain Res* 1997; 770:169–175.
85. Gasior M, Carter RB, Goldberg SR, Witkin JM: Anticonvulsant and behavioral effects of neuroactive steroids alone and in conjunction with diazepam. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1997; 282:543–553.
86. Itzhak Y, Stein I Sensitization to the toxic effects of cocaine in mice is associated with the regulation of N-methyl-D-aspartate receptors in the cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262:464–470.

87. Brackett RL, Pouw B, Blyden JF, Nour M, Matsumoto RR. Prevention of cocaine-induced convulsions and lethality in mice: effectiveness of targeting different sites on the NMDA receptor complex. *Neuropharmacology* 2000; 39: 407–418.
88. Karler R, Calder LD. Excitatory amino acids and the actions of cocaine. *Brain Res* 1992; 582: 143–146.
89. Derlet RW, Albertson TE, Rice P. Antagonism of cocaine, amphetamine, and methamphetamine toxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 36:745–749.
90. Hayes SN, Moyer TP, Morley D, Bove AA. Intravenous cocaine causes epicardial coronary vasoconstriction in the intact dog. *Am Heart J* 1991; 121: 1639-1648.
91. Jutkiewicz EM, Baladi MG, Cooper ZD, Narasimhan D, Sunahara RK, Woods JH et al. A Bacterial Cocaine Esterase Protects Against Cocaine-Induced Epileptogenic Activity and Lethality. *Ann Emerg Med* 2009; 54:409-420.
92. Wood DM, Dargan PI, Hoffman RS. Management of cocaine-induced cardiac arrhythmias due to cardiac ion channel dysfunction. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46: 1–10.
93. Knuepfer MM. Cardiovascular disorders associated with cocaine use: myths and truths. *Pharmacol Ther* 2003; 97:181–222.
94. Derlet RW, Albertson TE. Diazepam in the prevention of seizures and death in cocaine-intoxicated rats. *Annals of Emergency Medicine* May 1989; 18(5): 542-546.
95. Witkin JM, Tortella FC. Modulators of N-methyl-D-aspartate protect against

- diazepam- or phenobarbital-resistant cocaine convulsions. *Life Sci* 1991; 48: 51–56.
96. Dhuna A, Pascual-Leone A, Langendorf F, Anderson DC. Epileptogenic properties of cocaine in humans. *Neurotoxicology* 1991; 12:621–626.
 97. Ritz MC, George FR. Cocaine-induced convulsions: pharmacological antagonism at serotonergic, muscarinic and sigma receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997; 129:299–310.
 98. Ikeda M, Dohi T and Tsujimoto A. Inhibition of g-aminobutyric acid release from synaptosomes by local anesthetics. *Anesthesiology* 1983 58:495–499.
 99. Rogawski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990; 42:223–286.
 100. Dalby NO, Nielsen EB Comparison of the preclinical anticonvulsant profiles of tiagabine, lamotrigine, gabapentin and vigabatrin. *Epilepsy Res* 1997 28: 63–72.
 101. Dewey SL, Morgan AE, Ashby CRJ, Horan B, Kushner SA, Logan J, et al. A novel strategy for the treatment of cocaine addiction. *Synapse* 1998; 30: 119–129.
 102. Kushner SA, Dewey SL, Kornetsky C. Gamma-vinyl GABA attenuates cocaine-induced lowering of brain stimulation reward thresholds. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 133:383–388.
 103. Morgan AE, Dewey SL. Effects of pharmacologic increases in brain GABA levels on cocaine-induced changes in extracellular dopamine. *Synapse* 1998; 28: 60–65.

104. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42:380–386.
105. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus: Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *New Engl J Med.* 1998;339:79.
106. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABAA receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci.* 2005;25:7724–33.
107. Goodkin HP, Joshi S, Koshemyakin M, Kapur J. Impact of receptor changes on treatment of status epilepticus. *J Neurosci.* 2008;28:2527–38.
108. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol.* 2006;5:246–56.
109. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002; 43:146–153.
110. Borowicz KK, Czuczwar SJ. Effects of etomidate, ketamine or propofol, and their combinations with conventional antiepileptic drugs on amygdala-kindled convulsions in rats. *Neuropharmacology* 2003; 45(3):315-324.
111. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. *JAMA.* Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. 1983 Mar 18;249(11):1452-4.
112. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ,

- Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. (1998) A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 339:792–798.
113. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001 345:631–637.
114. Mazarati AM, Baldwin R, Klitgaard H, Matagne A, Wasterlain CG. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2004 Feb;58(2-3):167-74.
115. Claude G. Wasterlain, Roger Baldwin, David E. Naylor, Kerry W. Thompson, Lucie Suchomelova, and Jerome Niquet. Rational Polytherapy in the Treatment of Acute Seizures and Status Epilepticus *Epilepsia*. 2011 October ; 52(0 8): 70–71.
116. Rafal M. Kaminski, Alain Matagne, yPhilip N. Patsalos, and Henrik Klitgaard Benefit of combination therapy in epilepsy: A review of the preclinical evidence with levetiracetam *Epilepsia*, 50(3):387–397, 2009.
117. Matagne AC, Baltés E, Coupez R, Patsalos PN, Klitgaard HV. (2001) Levetiracetam enhances markedly the seizure suppression of other antiepileptic drugs in audiogenic susceptible mice. *Epilepsia* 42 (Suppl 7):82.
118. Donato Di Paola E, Gareri P, Davoli A, Gratteri S, Scicchitano F, Naccari C, De Sarro G. (2007) Influence of levetiracetam on the anticonvulsant efficacy of conventional antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Epilepsy Res* 75:112–12.
119. Gower AJ, Noyer M, Verloes R, Gobert J, Wülfert E. (1992) ucb L059, a novel

- anti-convulsant drug: pharmacological profile in animals. *Eur J Pharmacol* 222:193–203.
120. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. (1998) Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epi- lepsy. *Eur J Pharmacol* 353:191–206.
121. Łęscher W, Honack D, Rundfeldt C. (1998) Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 284:474– 479.
122. Klitgaard H, Matagne A. (2002) Levetiracetam enhances markedly the seizure suppression of other antiepileptic drugs in amygdala-kindled rats. *Epilepsia* 43(Suppl. 7):219.
123. Luszczki JJ, Andres MM, Czuczwar P, Cioczek-Czuczwar A, Ratnaraj N, Patsalos PN, Czuczwar SJ. Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographic analysis. *Epilepsia*. 2006 Jan;47(1):10-20.
124. Łęscher W, Honack D. (1993) Profile of ucb L059, a novel anticonvul- sant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 232:147–158.
125. Barton ME, Klein BD, Wolf HH, White HS. (2001) Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy. *Epilepsy Res* 47:217–227.
126. Stöhr T, Kupferberg HJ, Stables JP, Choi D, Harris RH, Kohn H, Walton N, White HS. (2007) Lacosamide, a novel anti-convulsant drug, shows efficacy with a wide safety margin in rodent models for epi- lepsy. *Epilepsy Res* 74:147–154.

127. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfanger N, Scharfenecker U, Stçhr T. (2007) Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev* 13:21–42.

128. Farooq MU(1), Naravetla B, Majid A, Gupta R, Pysh JJ, Kassab MY. IV levetiracetam in the management of non-convulsive status epilepticus. *Neurocrit Care* 2007;7(1):36-9.

Ek-1: Deneysel çalışmada farelerdeki değişiklikleri değerlendirme skalası

	Righting reflex kaybı (dk)	Tonik-klonik aktivite başlama (dk)	Sıçrayıcı tarzda hareket başlama (dk)	Exitus (dk)	Sonuç:
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					