

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

**FARELERDE KOKAİN İNTOKSİKASYON MODELİNDE ALFA-
METİL DOPA, DEKSMETOTİMİDİN, MOKSONİDİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MURAT SEYİT

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. BÜLENT ERDUR**

DENİZLİ - 2012

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FARELERDE KOKAİN İNTOKSİKASYON MODELİNDE ALFA-
METİL DOPA, DEKSMETOTİMİDİN, MOKSONİDİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MURAT SEYİT**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. BÜLENT ERDUR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 21.07.2009 tarih ve 2009TPF006 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2012

Doç. Dr. Bülent ERDUR danışmanlığında Dr. Murat SEYİT tarafından yapılan "Farelerde Kokain İntoksikasyon Modelinde Alfa-Metil Dopa, Deksmetotimidin, Moksonidin Etkinliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması 05/06/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

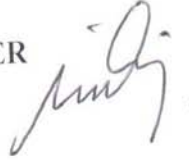
BAŞKAN Doç. Dr. Mustafa SERİNKEN




ÜYE Doç. Dr. Bülent ERDUR



ÜYE Doç. Dr. İbrahim TÜRKÇÜER



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım. 01/10/2012


Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aŐamalarında yardımını hiç esirgemeyen tez sorumlum sayın Doç. Dr. Bülent ERDUR başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen saygı değer hocalarım; Anabilim Dalı başkanım sayın Doç. Dr Mustafa SERİNKEN'e, sayın Doç. Dr. İbrahim TÜRKCÜER'e, deneysel çalışmada yardımını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Selim KORTUNAY, sayın Vet. Hek. Barbaros ŐAHİN'e, istatistiksel aŐamada yardımcı olan Doç. Dr Ahmet ERGİN'e, hayatım boyunca benden destek ve yardımlarını esirgemeyen annem ve babama; hayatımın anlamı, hayat arkadaşım Duygu ARAS SEYİT'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Murat SEYİT

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
İNGİLİZCE ÖZET	IX
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
EPİDEMİYOLOJİ	3
KOKAİN FARMAKOLOJİSİ.....	5
KOKAİN KULLANIM YOLLARI	7
KOKAİN ZEHİRLENMESİNİN PATOFİZYOLOJİSİ.....	8
LABARATUAR BULGULARI.....	11
TEDAVİ	12
GEREÇ VE YÖNTEM	17
VERİ ANALİZİ.....	19
BULGULAR	20
TARTIŞMA	29
SONUÇLAR	38
KAYNAKLAR	39
EKLER	

KISALTMALAR

AMD:	Alfa Metil Dopa
AKC:	Amerikan Kalp Cemiyeti:
AST:	Aspartat aminotransferaz
BUN:	Kan üre nitrojeni
D:	Deksmetotimidin
dk:	Dakika
EEG:	Elektroensefalografi
EKG:	Elektrokardiyografi
GABA:	Gamma-aminobutyric acid
HCL:	Hidroklorik asit
iv:	İntravenöz
KPR:	Kardiyopulmoner resüstasyon
LDH:	Laktat dehidrogenaz
M:	Moksonidin
MI:	Miyokart infarktüsü
NaHCO₃:	Sodyum bikarbonat
NMDA:	N-methyl-d-aspartate
P:	Propofol
PT:	Protrombin zamanı
sn:	Saniye
SVT:	Supraventriküler taşikardi
SPSS:	Statistical Program For Social Sciences
SSS:	Santral sinir sistemi
VF:	Ventriküler fibrilasyon
VT:	Ventrikülertaşikardi
Z:	Ziprasidone
5-HT:	5-hydroxytryptamine

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo-1	Kokain kullanım yolları ve etkinliği	6
Tablo-2	Çalışma gruplarına göre ölüm ve nöbet aktivitesi oranlarının dağılımı	20
Tablo-3	Alfa-Metil Dopa ve salin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	21
Tablo-4	Moksonidin ve salin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	21
Tablo-5	Deksmetotimidin ve salin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	22
Tablo-6	Alfa-Metil Dopa ve Moksonidin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	22
Tablo-7	Alfa-Metil Dopa ve Deksmetotimidin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	23
Tablo-8	Moksonidin ve Deksmetotimidin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	23

ÖZET

Kokain intoksikasyon modelinde Alfa-metil dopa, deksmedotimidin ve moksonidinin tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesi

Dr. Murat SEYİT

Akut kokain toksisitesi fare modelinde alfa-metil dopa, deksmetotimidin ve moksonidinin etkinliklerini araştırılarak kokain toksitesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Bunun için 100 tane erkek CF1 faresi deneysel çalışma öncesinde 4 gruba randomize edildi. Bu gruplara intraperitoneal yoldan 200mg/kg alfa-metil dopa, 0.25 mg/kg moksonidin, 40 µgr/kg deksmedotimidin ve 0.5 ml Salin uygulandı. Bu uygulamadan 10 dakika sonra letal dozun %70' i olan 105 mg/kg kokain 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. Elde edilen bulgular Plasebo ile karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında nöbet ve ölüm açısından anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). deksmetotimidin salin ile karşılaştırıldığında nöbet ve ölümü önleme açısından en yüksek etkinliğe sahip olduğu bulundu ($p<0,05$). Alfa-metil dopa ve deksmetotimidin grupları nöbet aktivitesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$), ölüm açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Moksonidin ve deksmetotimidin grupları ölüm ve nöbet aktivitesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) Böylece bu çalışma sonucunda; deksmetotimidin kokaine bağlı nöbet ve ölümü engellemede etkili olabileceği düşünülmüştür. Tek başına alfa-metil dopa, moksonidin nöbet ve ölümü engellememektedir.

SUMMARY

Assessment of Pretreatment Dexmedetomidine, Moxonidine and Alpha-Methyl DOPA for the Prevention of Acute Cocaine Toxicity in a Mouse Model

Dr. Murat SEYİT

The study object is to evaluate the efficacies of pretreatment dexmedetomidine, moxonidine and alpha-methyl dopa in a mouse model for acute cocaine toxicity. For this study are used one hundred male (30-35 gram) CF-1 mice were randomized to 4 groups in this experimental study. Then all animals received intraperitoneal injections of moxonidine (25 mg/kg), dexmedetomidine (40 µg/kg), alpha-methyl dopa (200 mg/kg) or saline (saline only) as a pretreatment. Ten minutes later, all animals intraperitoneally received 105 mg/kg cocaine (an estimated lethal dose to 70%). All of the 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. The result is there were significant differences among all groups in terms of seizure and lethality ($p < 0.05$) with respect to placebo. The dexmedetomidine showed the highest protective effect in terms of seizures and death relative to saline ($p < 0.05$). There were no significant differences among moxonidine and alpha-methyl dopa groups in terms of seizure ($p > 0.05$) but there were difference of death ($p < 0.05$). There were no significant differences among moxonidine and alpha-methyl dopa in terms of seizure and death to saline ($p > 0.05$). As a conclusion is that this study suggests that dexmedetomidine may be more effective than moxonidine and alpha-methyl dopa only for the prevention of cocaine-induced seizure and lethality. However, moxonidine and alpha-methyl dopa only does not prevent cocaine-induced seizure and lethality.

GİRİŞ

Akut kokain intoksikasyonu, özellikle batı ülkelerinde olmak üzere önemli acil servis başvuru nedenlerindedir (1). Kokainin etkisi alınan miktara, alım süresine ve kullanım yoluna bağlıdır. Kardiyovasküler ve nörolojik etkileri, amfetamin grubu maddelerin etkisine benzer şekilde santral sinir sistemi 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).

Bilindiği gibi batı ülkelerinde kokain kullanımının risklerinin giderek artan farkındalığı ve yoğun karşıt kampanyalara bağlı olarak kullanımı düşüşe geçmiş olmasına rağmen (3); ülkemizde özellikle büyük şehirlerde yaşayan gelir düzeyi yüksek kişiler arasında kullanımı artmaktadır. Türkiye’de madde kullanımının yaygınlığı konusunda yapılmış geniş kapsamlı çalışmalar yoktur. Ankara’da üniversite öğrencilerinde yapılan bir araştırmada halüsinojen ve kokain kullanımı %5 oranında bulunmuştur (4).

Akut kokain toksisitesinde güncel tedavi yaklaşımı benzodiazepinlerin kullanımı şeklindedir (5). Ancak benzodiazepinlerin bahsedilen nörotransmitterlere direkt etkisinin olmaması nedeniyle, tek başına kullanımları kokain toksisitesini engellemede yetersiz kalmaktadır. Bu da farklı ilaç kullanımı gereksinimini doğurmaktadır.

Kokain; dopamin, noradrenalin ve serotoninin periferik ve santral sinir sisteminde aktivitesini arttırarak bu nörotransmitterlerin geri alımını bloke eder. Kesin mekanizmalar belli olmasına rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalarda alfa 2 adrenerjik reseptör (adrenoseptör) agonisti ilaçların sadece noradrenerjik sistemlerde değil, dopaminerjik sistemde de etkileri olduğu ileri sürülmüştür(6).

Alfa 2 adrenoseptör agonisti ilaçlar, kokain intoksikasyonunda mortalite ve nöbet tedavisinde deneme aşamasında olan ilaçlardır. Bu ilaçların kullanımı ve etkinliği ile ilgili literatürde yeterli çalışma yoktur. Kullandığımız ilaçlardan alfa-metil dopa ve yıkımı sonucu ortaya çıkan metaboliti alfa-metilnoradrenalin (yalancı nörotransmitter) santral sinir sistemindeki alfa 2 reseptörleri uyararak ve baroreseptör refleks sensitivitesini artırarak sempatik aktiviteyi azaltır (6). Deksmidotimidin, alfa 2 adrenoseptör agonistidir. Koopere sedasyon, anksiyolitik etki ve solunum depresyonu olmadan analjezi sağlamaktadır. Sempatik tonusun azalması ve periferik noradrenalin salıverimesinin azalması ile alfa 2 adrenoseptör agonistler çoğu cerrahi işlemde kritik dönemlerdeki hipertansif yanıtları azaltırlar (7). Moksonidin ise santral etkili sempatolitik, imidazolin I1 reseptör agonisti ve santral alfa 2 adrenoseptör agonisti antihipertansif bir ilaçtır (8).

Çalışmamızda, farelerde kokain intoksikasyonuna bağlı nöbet ve ölümleri engelleme açısından alfa-metil dopa, deksmedotimidin ve moksonidin etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Kokain, Güney Amerika'da 3000 yıldan beri kullanıldığı bilinen koka bitkisinin (*Erythroxylon coca*) yapraklarından elde edilen bir alkoloiddir. Avrupa'da medikal amaçlı koka kullanımını ilk olarak 1596'da bildirmiştir. Kokain ilk olarak Albert Niemann tarafından 1859'da koka bitkisinin yapraklarından elde edilmiştir. 1884 yılında William Steward Halsted tarafından yapılan ilk sinir bloğunda anestezi olarak kokain kullanılmıştır. Aynı yıl Sigmund Freud'un '*Über Coca*' isimli yazısında, kokainin astım ve sifilizde tedavi edici olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (9). Amerika'da 1885 yılında John Styth Pemberton "French Wine Cola" isimli içeceği üretmiştir. Bu içeceğin 8 oz'unda (237 ml), 60 mg kokain bulunmaktaydı. Bu içeceğin adı daha sonra, günümüz ismiyle "Coca-Cola" olarak değiştirilmiştir. Kokain kullanımına bağlı ölümler 1893 yılında bildirilmiştir (10). 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 (11). Özellikle Avrupa'da alınan yasal önlemler ve özellikle amfetamin gibi diğer uyarıcıların da bulunmasıyla 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 erişkinlerdir. Kokainin toz hali ise daha çok 30 yaş erişkin beyaz erkekler tarafından tercih edilmekteydi. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 30 milyondan fazla insanın kokain kullandığı ve 1,7 milyon düzenli kullanıcı olduğu tahmin edilmektedir (12). Avrupa ülkelerinde kokain kullanımına bağlı acil servis başvurusu giderek artış göstermektedir (13).

EPİDEMİYOLOJİ

Kokain, tüm dünyada 14 milyon kişi tarafından kullanılmakta olup, kötüye kullanılan maddeler arasında eroinen sonra ikinci sırada yer almaktadır. Dünyadaki yasadışı kokain üretimi, üç Kuzey Amerika ülkesinde yoğunlaşmaktadır. Bolivya, dünyadaki kokain kaynağının onda birine sahipken; Peru, 1995'den bu yana

*cocayetiştirme*de %60'lık bir paya sahiptir. Kolombiya ise 1993–1999 yılları arasında dünyadaki yasadışı kokain üretiminde %75'lik paya sahip olmuştur. Ancak bu oran 2000–2002 arasında %37'ye gerilemiştir (14). Dünyadaki en büyük kokain marketi olan ABD'den sonra, Güney Afrika ve Batı Avrupa'da da kokain kullanımı son yıllarda oldukça yaygınlaşmıştır. Batı Avrupa'nın 1998–2001 yılları arasında kokain kullanımı %8'den %17'ye yükselerek iki katlık bir artış gerçekleştirmiştir (15). ABD'de 2005 yılında yapılmış bir araştırmada, çalışmaya katılanların %13,8'nin hayatının bir herhangi döneminde, %2,3'ünün son bir yıl içinde, %1'inin ise son bir ay içerisinde kokain kullandığı tespit edilmiştir (16). Avrupa'daki en yüksek kullanım oranı %5,2 ile Birleşik Krallık'ta tespit edilmiştir (15).

ABD'de yasa dışı ilaçlar arasında kokain, acil servis başvurularının çoğunluğunu oluşturmaktadır. Yirminci yüzyılın 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 üstü Amerika'luların 34 milyonu hayatında bir defa kokain kullanmıştır; bunların da 2 milyonu halen kokain kullanmaktadır (17).

Avustralya'da yapılan bir araştırmada; kokain yüksek doz alımının genellikle uzun süreli kokain kullanıcılarında görüldüğü ve bu kullanıcıların sıklıkla başka ilaçlara da bağımlılığı olduğu tespit edilmiştir. Bu kullanıcıların, son aylarda kullandıkları kokain dozunu giderek arttırdığı saptanmıştır (18). Kokainin yüksek doz kullanımı, özellikle ortam sıcaklığı yüksek olduğunda daha fatal seyretmektedir (19).

Amerikan Zehir Kontrol Akademi'si merkezlerine 2005 yılında toplam 124 tane kokaine bağlı ölüm bildirilmiştir (20). Kokain yüksek dozuna bağlı ölüm, erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek tespit edilmiştir (21,22).

KOKAİN FARMAKOLOJİSİ

Kokainin kimyasal ismi “*benzoylecgonine*” dir. *Erythroxylon coca* bitkisinin yapraklarından elde edilir. *Erythroxylon coca*, Peru, Bolivya, Meksika ve Endonezya’da bulunan bir bitkidir. Kokain, $C_{17}H_{21}NO_4$ moleküler formülüne sahip kristalize bir alkaloddur. Kokain molekülünün önemli bir parçası olan ecgonine, atropin ve skopolaminin de dahil olduğu tropan ailesinden, ester tipinde bir lokal anesteziktir. 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 salınımını ve geri emilimini azaltır (23,24,25). Monoaminerjik sistemi potansiyalize eder. Bu etkisini presinaptik bölgedeki dopamin, serotonin ve norepinefrin taşıyıcılarına olan yüksek afinitesi sayesinde gerçekleştirir (26). Kokainin en güçlü etkilerinden biri, indirekt bir dopamin agonisti gibi sinaptik aralıktaki dopamin seviyelerini artırmaktır. Kokain diğer SSS stimulanlarına olan cevabı artırır. Akut olarak hareket artışı oluşur. Yüksek dozlarda stereotipik davranışsal etkiler, daha yüksek dozlarda ise konvülsiyon ve ölüm gelişebilmektedir. Bu davranışsal yanıtları, nucleus accumbens ve striatumdaki dopaminerjik nörotransmisyonu düzenleyerek oluşturmaktadır (27).

Lokal anestetik 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 (28). 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 formu, 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 direkt olarak kana geçmektedir. Bu nedenle damar içine uygulanan kokain gibi etkisi hızlı başlar (29,30). 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 hepatik 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 (31). 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 hepatik perfüzyonun azaldığı durumlarda, kokainin kan düzeyleri yükselebilir. Gebelikte dolaşımdaki progesteron seviyeleri artarak hepatik N-demetilasyon aktivitesini artırır. Bu da norkokain oluşumunu indükler. Kokain’e göre vazokonstrüksiyon 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 (28). Kokainin idrardaki düzeyi 5-15 gün içerisinde idrarda ölçülebilen en düşük düzey olan 30 ng/ml'ye der (32). Ergonine metil ester'in plazmadaki yarılanma süresi 4 saattir. Tkrkle itrah edilen kokainin yarılanma süresi 21,6-110,4 saat olarak saptanmıştır. Bu da göstermektedir ki kokain, muhtemelen SSS ve ya 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 lme neden olmaktadır.

KOKAİN KULLANIM YOLLARI

Burun yoluyla (inhalasyon) alınan kokain, 1-3 dakika içinde etkisini göstermeye balar. Etkisi 20-30 dakika içinde maksimuma eriir ve ortalama bir saat kadar sürer. Bu yüzden, etkisinin devamını sağlamak üzere sık sık yeniden kullanılması gerekir. Yapılan bir çalışmada, kilo başına 1,5 mg kokainin burun içine verilmesinden sonra 30-60 dakika içinde en yüksek düzeye eritii, kandaki miktarının bu süre içinde 120–474 ng/ml arasında saptandığı bildirilmiştir (33). Bu kişilerin kanlarında 6 saat sonra bile kokainin varlığı saptanabilmitir.

Kokain, sigara Şeklinde, i.v. injeksiyon, mukoza veya aız yolu gibi çeşitli yollarla vcoda alınır. Sigara Őeklindeki alımlarda, hidroklorür halindeki tuzu yerine, ısı etkisi ile bozulmayan ve düşük sıcaklıklarda buharlamaya uğrayan serbest baz kokain tercih edilir.

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 çözdükten sonra kurutulmasıyla elde edilen toza “*crack*” adı verilir. Buruna ekme yoluyla alınan *crack*, 8-10 saniye etki etmektedir. Kokain satıcıları genellikle kokaini, başka bir madde ile karıştırarak

(tağış) satarlar. Tağış amacıyla kokaine karıştırılan maddeler arasında kafein, efedrin, lidokain, fenilpropamin, fensiklidin sayılabilir.

Mukozaya %0,5'lik kokain çözeltisi sürülecek olursa, mukoza yüzeyinin solduğu (vazokonstrüksiyon) ve ağrı hissinin ortadan kalktığı görülür. Konjonktivaya damlatılan birkaç damla ile anestezi olur ve kornea refleksi kaybolur. Midriyazis meydana gelir. Kokain' in dekstro izomeri (psödokokain), kokaine oranla çok daha az toksik olmasına karşın daha iyi bir lokal anesteziiktir.

Kokainin, ilk lokal anesteziik madde olarak kullanımı 1884 yılındadır. Lokal olarak vazokonstrüksiyon da yaptığından dolayı uygun bir anestezi sağlar. Kokainin lokal anesteziik etkisi, mukozada bulunan sodyum kanallarındaki membrana bağlı spesifik bir proteinin reseptör kısmına bağlanarak gerçekleşir ve sodyum kanalları doğrudan bloke edilir (34). Aksonal membran stabilleşir ve bu da lokal anestezi sağlar.

KOKAİN ZEHİRLENMESİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

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

Disritmiler: Kokainin kardiyovasküler etkileri primer olarak kalbe olan direkt etkisinden, sekonder olarak ise SSS'ine olan etkisinden kaynaklanır. Pregangliyonik sempatik sinir ucundan norepinefrin geri alımını inhibe ederek santral ve periferik adrenerjik stimülasyona neden olur. Endojen katekolaminlerin 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 (35). 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 ortaya 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 (35). 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.

Myokard Infarktüsü ve Akut Koroner Sendromlar: Amerikalı 18–45 yaş arası 10.085 yetişkin arasında 2001 yılında 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 (36). 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 (37). 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 nitrikoksitin üretimini azaltır. Alfa adrenerjik sistem stimülasyonu sonucu, hücre içine kalsiyum geçişini artırarak direkt vazokonstriktör 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 (38).

Ajite (*Excited*) deliryum: 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, paranoya, hırçın davranışlar, küfür etme gibi anlamsız ve saldırgan davranışlar görölmüştür. Bu tablodan sonra hastalarda genellikle kardiyopulmoner arrest gelişmiştir (39). Tekrarlayan kokain kullanımları, fatal seyreden ajite deliryum ile ilişkilidir. Kullanım sıklığı ile bu tablonun gelişme riski doğru orantılıdır. Bu tablo, intrasinaptik 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.

Nörolojik etkiler: Kokain kullanıcılar da iskemik ve hemorajik inme riski kontrol grubuna göre 14 kat daha yüksek bulunmuştur. Darke ve arkadaşları (40), 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 stimölün 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 eşiğini düşürerek konvülsiyonların oluşumunu kolaylaştırır. Kokain bağımlı nöbetler hem yeni kullanıcılar da hem de uzun süre kullananlarda karşımıza çıkabilir. Ayrıca status epileptikusa da neden olabilir. Kokain gibi intrasinaptik dopamini arttıran ilaçlar beyin değişik bölgelerindeki farklı reseptör alttıplerini etkileyerek dopamin reseptörlerinin duyarlılığını değiştirir (39).

Asidemi: Deneysel çalışmalarda, azalmış intrasellüler pH varlığında miyoflamentlere kalsiyum girişinin azaldığı ve kontraktil proteinlerin duyarsızlaştığı, böylelikle de myokardiyal kontraktilitenin 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.

Hipertermi: Callaway ve Clark'ın (41) 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 bir çok komplikasyon ile ilişkilidir. Artmış dopaminerjik transmisyon kokain kullanıcılarında hipertermiye neden olmaktadır. Ruttenber ve arkadaşları (39) ise hiperterminin artmış musküler aktivite ile ilişkili olduğunu düşünmektedir. Artmış vücut ısı kas yıkımı yaparak miyoglobüriye sebep olabilir. Miyoglobüri de renal perfüzyonu bozarak böbrek yetmezliğine neden olabilir.

LABORATUVAR BULGULARI

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 (BUN), 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. Genellikle 1 mg/lt'nin üzerindeki konsantrasyonlar toksisite ile ilişkilidir. Ölümler 0.1-20.9 mg/lt konsantrasyon aralığında olabilmektedir. 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 ise kokainin oral alım sonrasında idrarda 24 saat boyunca tespit edilebileceğini göstermişlerdir (42). 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 (30). Göğüs ağrısı olan hastada kardiyak belirteçler, hipertermisi olan hastalarda laktat dehidrogenaz (LDH), aminotransferaz (AST) , protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), 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 unstabil kabul edilip, oksijen, damaryolu ve monitorizasyon 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 ilaç 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 monitorize 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 artırılmalıdır. Kokain kullanımı endojen katekolamin yapımını artırarak reküren veya refrakter ventriküler fibrilasyon (VF) ya da ventriküler taşikardi'ye (VT) neden olabilir. Teorik olarak vazopressin kullanımı epinefrin kullanımına göre daha avantajlı olabilir (43,44). Kokainin neden olduğu hiperadrenerjik durum miyokardın oksijen tüketimini artırır. Epinefrin de aynı etkiye sahiptir. Diğer taraftan vazopressin koroner kan akımını artırarak miyokarda oksijen sağlamaktadır (45). Kokain toksisitesi, sıklıkla asidoza yol açar. Epinefrin etkinliğini asidotik ortamda kaybetmektedir (45). Vazopressin ise ciddi asidozda bile vazokonstrüktör etkinlik göstererek kardiyopulmoner resüstasyon (KPR) sırasında koroner perfüzyonu sağlar (46).

Beta-adrenerjik blokerler: Kanıtlar seçici olmayan beta-blokerlerden kokaine bağılı iskemide kaçınılması gerektiğini göstermektedir. Antihiperansif etkisi nedeniyle kullanılan propranolol kardiyak debiyi azaltır ve kokainin indüklediğı azalmış koroner kan akımını daha da düşürür. Ölümden hemen önce genellikle hipotansiyon görülür. Bunun nedeni kokainin beta-adrenerjik bloker etkinliğidir. AKC 2010 klavuzuna göre; beta-adrenerjik blokerlerin tek başına kullanımı, kardiyak perfüzyonu kötüleştirebileceğı ve paradoksal hipertansiyona sebep olabileceğı için önerilmemektedir. Holter görüntülemeye kokaine bağılı iskeminin haftalar sonra bile gelişebileceğı gösterilmiştir (47). Kokain kullanımına devam eden veya kullanımı bırakmış hastalarda iskemik göğüs ağrıları bildirilmiştir. Kokain kullanımına bağılı iskeminin, kokain kesildikten sonra iki hafta içinde dahi devam ettiği gösterilmiştir (47). Malbrain ve arkadaşları, kokain kullanımına bağılı hayatı tehdit edici hipertansiyon tedavisinde esmolol kullanımını önermektedir (48). Esmolol, selektif beta1 adrenerjik bloker etkiye sahiptir, etkisi çabuk başlayıp çabuk sonlanmaktadır. Plazma yarı ömrü 9 dakikadır. Ciddi hipertansiyonda esmolol ve sodyum nitroprusidin birlikte kullanımı önerilmektedir.

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 kullanılabilceğini 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 artıran sinerjistik etkisi dikkatlice düşünölmelidir.

Hipertansiyon: Kokain SSS stimölasyonu ve perifer alfaadrenerjik agonist etkisi nedeniyle hipertansiyona neden olabilir. Kokaine bağılı hipertansiyon i.v. benzodiazepinlere iyi yanıt verir. Nitrogliserin veya sodyum nitroprusid gibi vazodilatörler, özellikle göğüs ağrısının eşlik ettiği hastalarda iyi bir seçenek olabilir.

Kokaine bağlı disritmiler: Ventriküler ektopi genellikle geçicidir. Hipersempatik durumu 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 (48), 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 (51). Paroksizmal supraventriküler taşikardi (SVT), 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 resüsitasyon yapılması önerilmektedir (52). Kokain miyokardiyal alfa adrenerjik reseptörleri aktive ederek VF'ye neden olmaktadır. Ayrıca kokain kullanımı kalpte sitozolik kalsiyum seviyelerini artırarak da VF'nin oluşumuna neden olur.

Kokaine Bağlı Göğüs Ağrısı ve Miyokard Infarktüsü: Kokain ilişkili göğüs ağrısında aksi ispat edilene kadar iskemi varlığı düşünölmelidir. Oksijenizasyon, damaryolu ve monitörizasyon sağlanmalıdır. 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) ekilmeli, göğüs radyografik görüntölemesi yapılmalıdır. Kokaine bağlı infarkt ve iskemide nitrogliserin, koroner vazodilatasyon yapıcı etkisinden dolayı uygun bir ilaçtır. Düşük ve bölünmüş dozlarda benzodiazepin, kokainin kalp üzerine olan semptomimetik etkinliğini baskılar. Morfin sülfat da hemodinamik durumu ve kan akımını düzenleyen ilaçlardan biridir. Morfin ve benzodiazepin kullanımını kısıtlayan nedenler hipotansiyon ve solunum depresyonudur. Kercher (53), karaciğer hastalığı, organik beyin sendromu olan hastalarda lorazepam gibi kısa etkili benzodiazepinlerin düşük dozda kullanımını önermektedir. AKC 2010 klavuzuna 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 labetolol 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 (54). 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 (47). Tekrarlayan koroner vazokonstriksiyonun sebebi, kandaki artmış benzoilekgonin ve etil-metil ekgonindir. Ayrıca azalmış dopamin seviyeleri de intermitant koroner spazma yol açabilir (14). Holter monitörizasyonu, kokain kullanımından haftalar sonra bile kokaine bağlı iskemiye gösterebilir (47). Kokain kullanımı kesildikten 2 hafta sonrasına kadar iskemi devam edebilir. Bu nedenle bu dönemde beta adrenerjik blokajdan kaçınılmalıdır.

Nörolojik etkiler: İlaç ya da toksin bağımlı nöbetlerin en sık nedeni kokain kullanımıdır. Hayatı tehdit edici olabilir. Genellikle generalize olmak ile beraber parsiyel nöbetler de görülebilir. Uzun süreli kullanımda ya da yüksek doz kullanımda ortaya çıkar. Hastaların hava yolu açıklığı sağlanmalı ve hipertermi önlenmelidir. Benzodiazepinler, ilk basamak tedavidir. Kokaine bağlı nöbetleri sonlandırmada %75-90 etkinliğe sahiptir. Perrone ve Hoffman (55), bütün olgularda intrakranial lezyon varlığı olabileceği için beyin tomografisi çekilmesini önermektedir. Renzi (56) ise, hastanın başka bir sağlık problemi olmadığı ve baş ağrısı, nörolojik semptomları olmadığı takdirde tomografi çekilmesini önermemektedir.

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

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 monitorize 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, butirofenonların kullanımını önermektedir (57). Literatürde karşıt görüşler de yayınlanmıştır. Callaway ve Clark, haloperidol gibi butirofenonların kokaine bağımlı nöbetleri potansiyalize edebileceğini belirtmiştir (41). Colucciello ve Tomaszewski, haloperidolün kokain bağımlı ajitasyonda kullanılabilirliğini bildirmiştir. Ancak klinik verilere ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir (58).

Kokaine bağlı Rabdomiyoliz: Acil serviste kokain kullanımına bağlı rabdomiyoliz oranı % 5-30 arasında bildirilmiştir. Patogeneizde birkaç mekanizma suçlanmaktadır. Bunlardan birisi sağlıklı düz kas hücrelerinde kokainin aşırı birikmesine bağlı enerji kaynaklarının kullanılamamasıdır. Diğer hipotezler, kokainin hücre membranına direkt 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 miyoglobüriden 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 alkalizasyonu için sodyum bikarbonat kullanılabilir.

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 alfa-metil dopa, deksmedotimidin, moksonidinin etkinliklerini karşılaştırmaktır. Çalışmamızda kullanılan 100 tane 30-35 gr ağırlığında olan CF-1 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 CF-1 fare kullanıldı. Farelerin ağırlıkları 30-35 gram arasında değişmekteydi. Erkek fareleri seçmemizin nedeni, dişi farelerin toksisiteye olan duyarlılığından dolayı oluşabilecek farklılığı ortadan kaldırmaktı. Fareler Isparta Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edildi. Fareler; 12 saat gece ve 12 saat gündüz fotoperiyod uygulanıp, standart yem ve su verilen ad libitum olarak beslendi. Tüm deneyler Mart 2011'da aynı laboratuvarında yapıldı.

Çalışma Grupları ve Uygulama:

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

- 1.gruba; Alfa-metil dopa: İP 200mg/kg (ALFAMET, İbrahim Ethem, İstanbul, TÜRKİYE)
- 2.gruba; Moksonidin: İP 0.25 mg/kg (PHYSIOTENS, Solvay, Brussels, BELGIUM)
- 3.gruba; Deksmetimidin: İP 40 mikrogram/kg (PRECEDEX, Abbott Park, Illinois, U.S.A)
- 4.gruba; Salin: İP 0,5 ml (plasebo)

Alfa-metil dopa, deksmedotimidin ve moksonidin dozları 70 kg'lık bir insanın yüzey alanına göre hesaplanan eşdeğerdir dozlardır (59). Tüm çalışma gruplarındaki ilaçlar kokain öncesi ön tedavi olarak uygulandı. Gruplara ilaç uygulamasından 10 dk sonra intraperitoneal yoldan 105 mg/kg kokain hidroklorür (HCl) uygulandı (letal

dozun%70'i) (60). Kokain HCl tozu İsviçre'deki Lipomed Laboratuvarından temin edildi.

Yöntem ve Prosedürler:

Bütün enjeksiyonlar 25 gauge (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 (61,62). Araştırmacıların uygulanan ilaçları bilmemesi gerekliliği nedeniyle, kombinasyon grubunu taklit etmek için alfa-metil dopa, deksmedotimidin, moksonidin 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 (63,64) 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 ve nöbet başlama zamanları değerlendirildi. 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.

VERİLERİN ANALİZİ:

Tüm istatistiksel analizler *Statistical Program For Social Sciences(SPSS) forWindows* (17,0 version) programında yapıldı .Yüzdeler olağan şekilde hesaplandı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve fisher exact testi kullanıldı. Sağkalım analizi olarak Kaplan-Meier yaşam analizi kullanıldı. Çalışma, kokainin kontrol grubununun %30 hayatta kalması varsayılarak öldürücülüğü% 30'luk bir farkı tespit etmek için %80 güç için tasarlanmıştır. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza, ağırlıkları 30–35 gr arasında değişen 100 erkek fare alındı. Fareler bilgisayar randomizasyonuna göre 25'erli 4 gruba ayrıldı. Farelere kokain uygulamasından 10 dakika önce 1. Gruba alfa-metil dopa, 2. gruba moksonidin, 3. gruba deksmedotimidin, 4. gruba normal salin (kontrol) intraperitoneal olarak uygulandı. Çalışma gruplarında oluşan nöbet aktivitesi ve ölüm oranları tablo 2' de verilmiştir.

Dört grup arasında ölüm ve nöbet aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2).

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

Değişkenler	Tedavi Grupları				p
	1. grup (Alfa-metil Dopa)	2. grup (Moksonidin)	3. grup (Deksmedotimidin)	4. grup (Salin)	
Nöbet n(%) Var	21 (84)	23 (92)	17 (68)	25 (100)	0,009
Yok	4(16)	2 (8)	8 (32)	0 (0)	
Ölüm n (%) Var	12 (48)	13 (52)	3 (12)	18 (72)	<0,001
Yok	13 (52)	12 (48)	22 (88)	7 (28)	

Gruplarda ölüm ve nöbet aktivitesi açısından, kontrol grubu ile Alfa-metil dopa grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Alfa-metil dopa ve salin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	1. grup (Alfa-metil dopa)	4. grup (Salin)	p
Nöbet n (%) Var	21(84)	25 (100)	0,11
	4 (16)	0 (0)	
Yok			
Ölüm n (%) Var	12 (48)	18 (72)	0,083
	13 (52)	7 (28)	
Yok			

Gruplarda ölüm ve nöbet aktivitesi açısından, kontrol grubu ile moksonidin grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (tablo 4).

Tablo 4: Moksonidin ve salin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	2. grup (Moksonidin)	4. grup (Salin)	p
Nöbet n (%) Var	21(84)	25 (100)	0, 49
	4 (16)	0 (0)	
Yok			
Ölüm n (%) Var	12 (48)	18 (72)	0,145
	13 (52)	7 (28)	
Yok			

Gruplarda ölüm ve nöbet aktivitesi açısından, kontrol grubu ile deksmedotimidin grubu arasında anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$) (Tablo5).

Tablo 5: Deksmetotimidin ve salin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	3. grup (Deksmetotimidin)	4. grup (Salin)	p
Nöbet n (%) Var	18(76)	25 (100)	0,004
	7 (28)	0 (0)	
Yok			
Ölüm n (%) Var	3 (12)	18 (72)	<0,001
	22 (88)	7 (28)	
Yok			

Alfa-metil dopa ve moksonidin grupları ölüm ve nöbet aktivitesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Alfa-metil dopa ve moksonidin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	1. grup (Alfa-metil Dopa)	2. grup (Moksonidin)	p
Nöbet n (%) Var	21(84)	23 (92)	0,54
	4 (16)	2 (8)	
Yok			
Ölüm n (%) Var	12 (48)	13 (52)	0,52
	13 (52)	12 (48)	
Yok			

Alfa-metil dopa ve deksmedotimidin grupları nöbet aktivitesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$), ölüm açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7 Alfa-metil dopa ve deksmetotimidin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	1. grup (Alfa-metil Dopa)	3. grup (Deksmedotimidin)	
Nöbet n (%) Var	21 (84)	17(68)	0,11
Yok	4 (16)	8 (32)	
Ölüm n (%) Var	12 (48)	3 (12)	0,005
Yok	13 (52)	22 (88)	

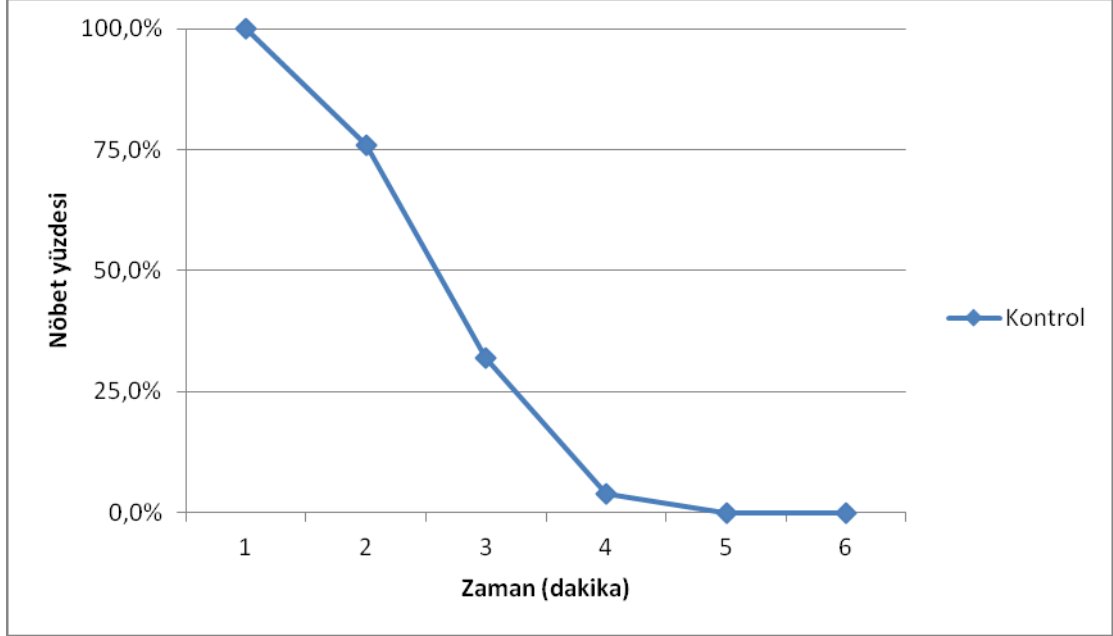
Moksonidin ve deksmedotimidin grupları ölüm ve nöbet aktivitesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Moksonidin ve deksmedotimidin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	2. grup (Moksonidin)	3. grup (Deksmedotimidin)	
Nöbet n (%) Var	23 (92)	17 (68)	0,034
Yok	2 (8)	8 (32)	
Ölüm n (%) Var	13 (52)	3 (12)	0,002
Yok	12 (48)	22 (88)	

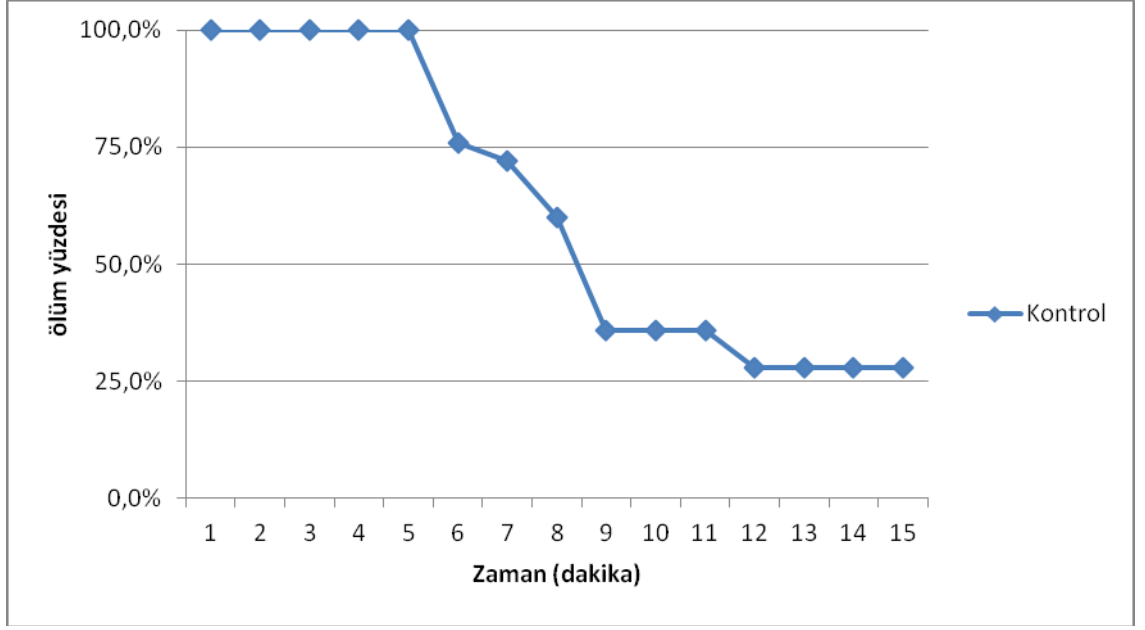
Kontrol grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 2. dakikada başlayıp 5. dakika sonunda gruptaki tüm farelerde (%100) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 1).

Grafik-1: Kontrol grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafiği



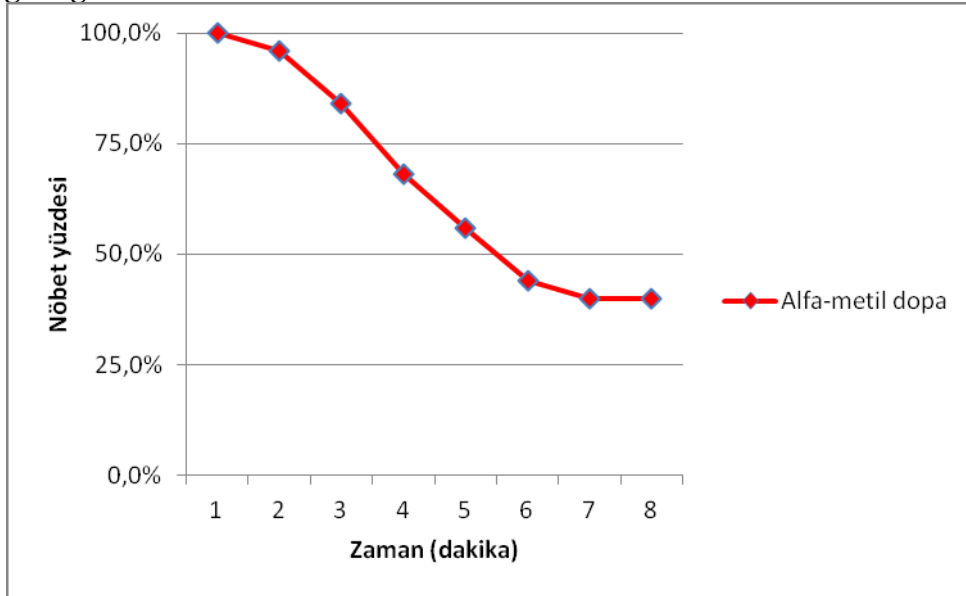
Kontrol grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 6. dakikada başlayıp 12. dakika sonunda gruptaki 18 farede (%72) ölüm saptandı (Grafik 2).

Grafik-2: Kontrol grubunda ölüm / zaman grafisi



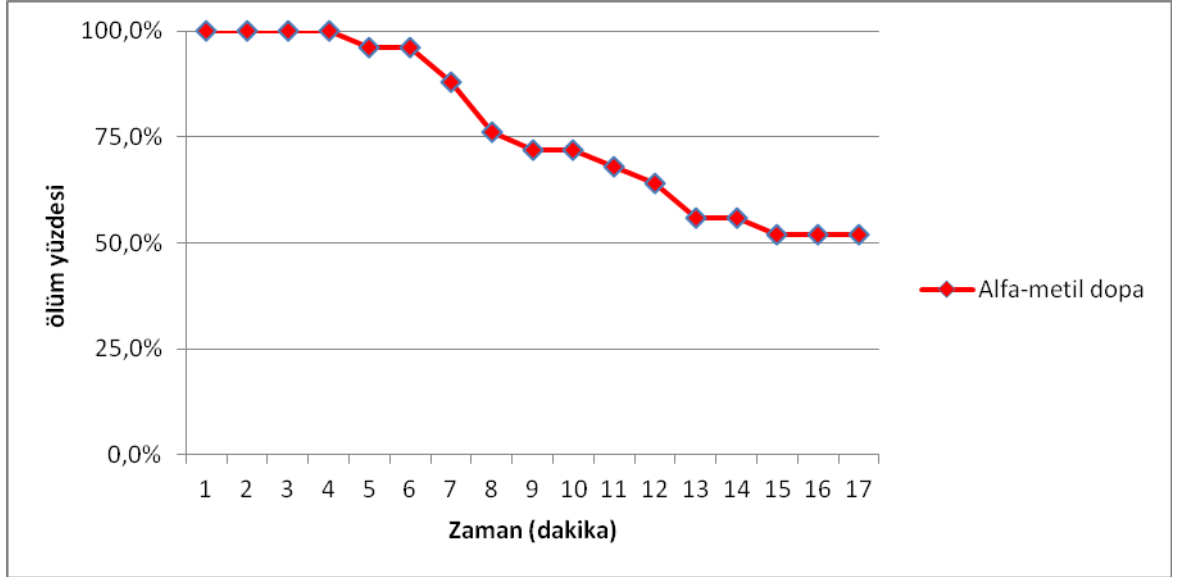
Alfa-metil dopa grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 2. dakikada başlayıp 7. dakika sonunda 15 farede (%60) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 3).

Grafik-3 Alfa-metil dopa sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafiği



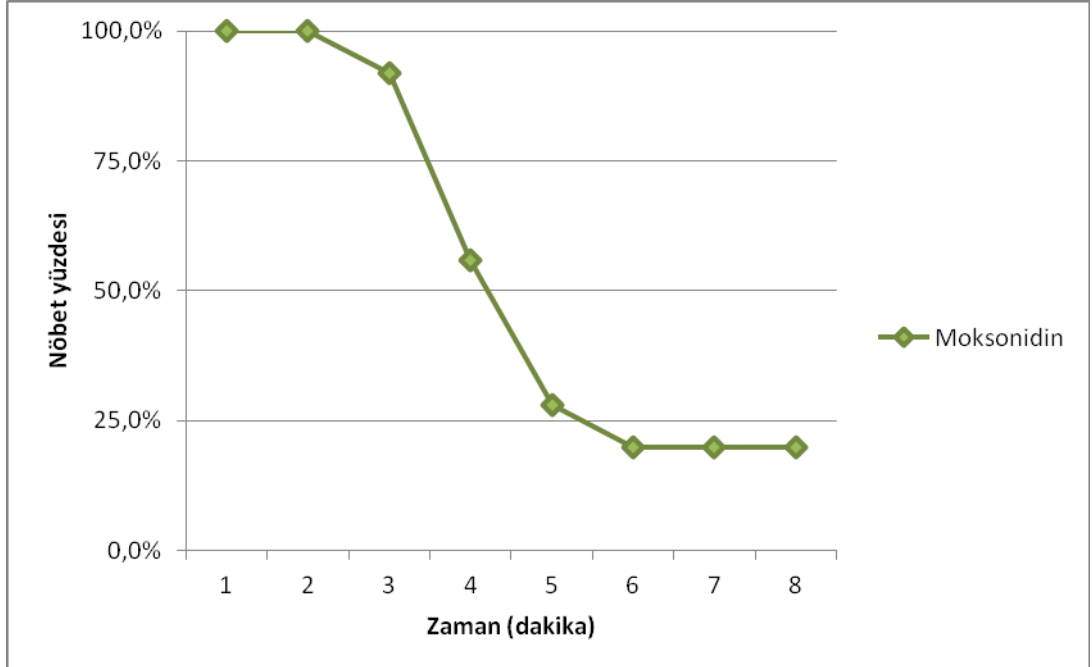
Alfa-metil dopa grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 5. dakikada başlayıp 15. dakika sonunda gruptaki 12 farede (%48) ölüm saptandı (Grafik 4) .

Grafik -4: Alfa-metil dopa sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafiği



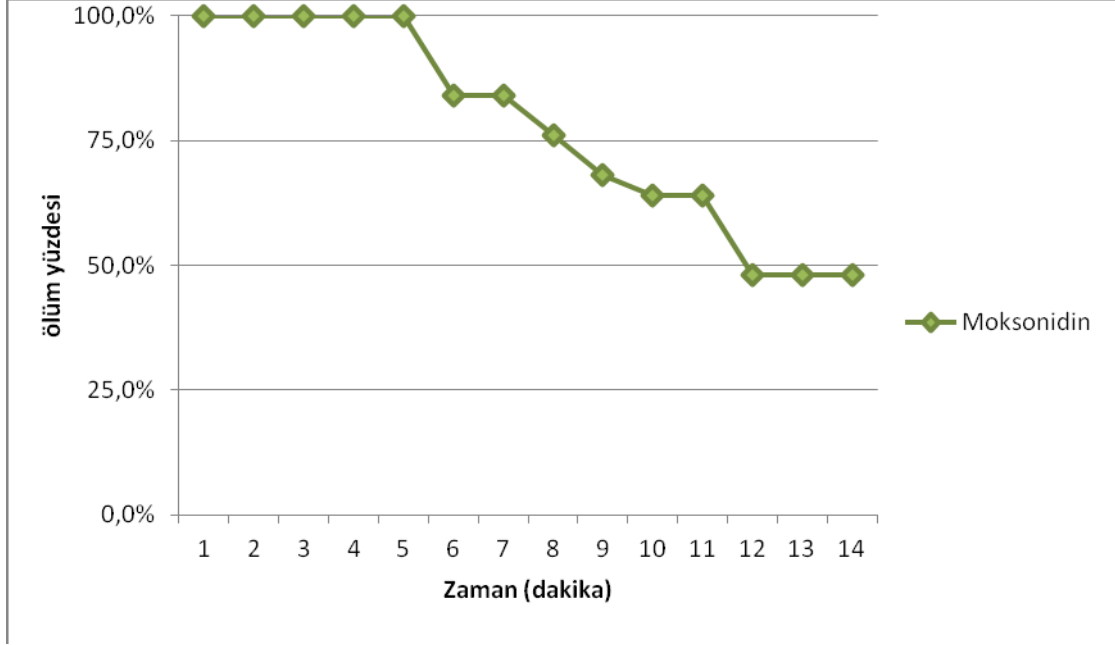
Moksonidin grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 3. dakikada başlayıp 6. dakika sonunda gruptaki 20 farede (%80) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 5).

Grafik -5: Moksonidin sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafiği



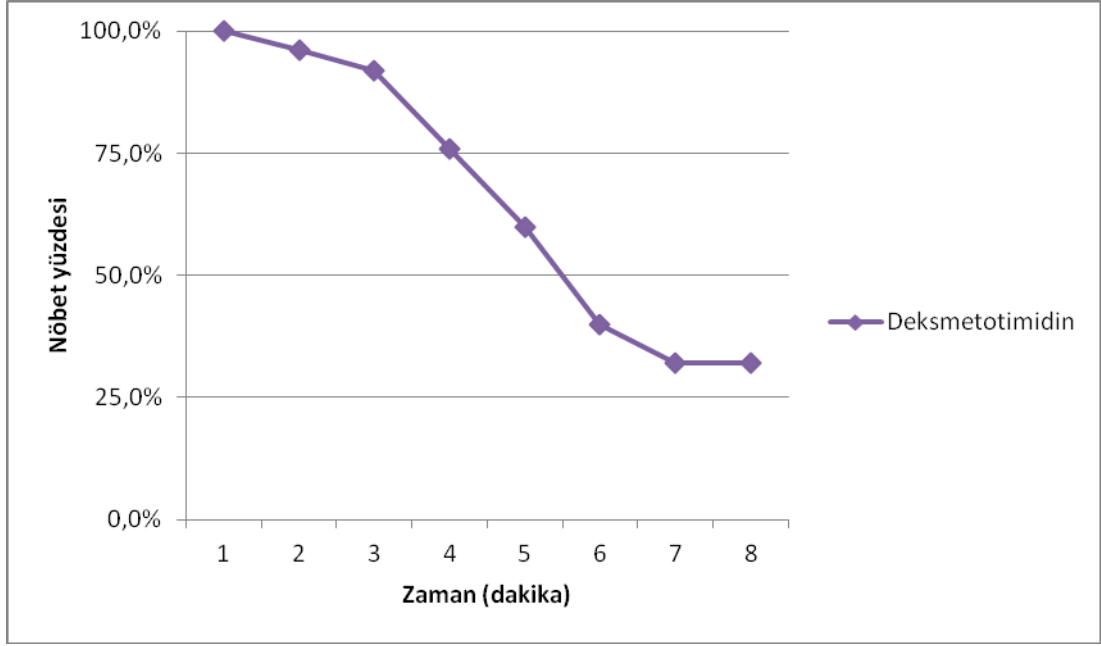
Moksonidin grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 6. dakikada başlayıp 12. dakika sonunda gruptaki 13 farede (%52) ölüm saptandı (Grafik 6) .

Grafik -6: Moksonidin sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafiği



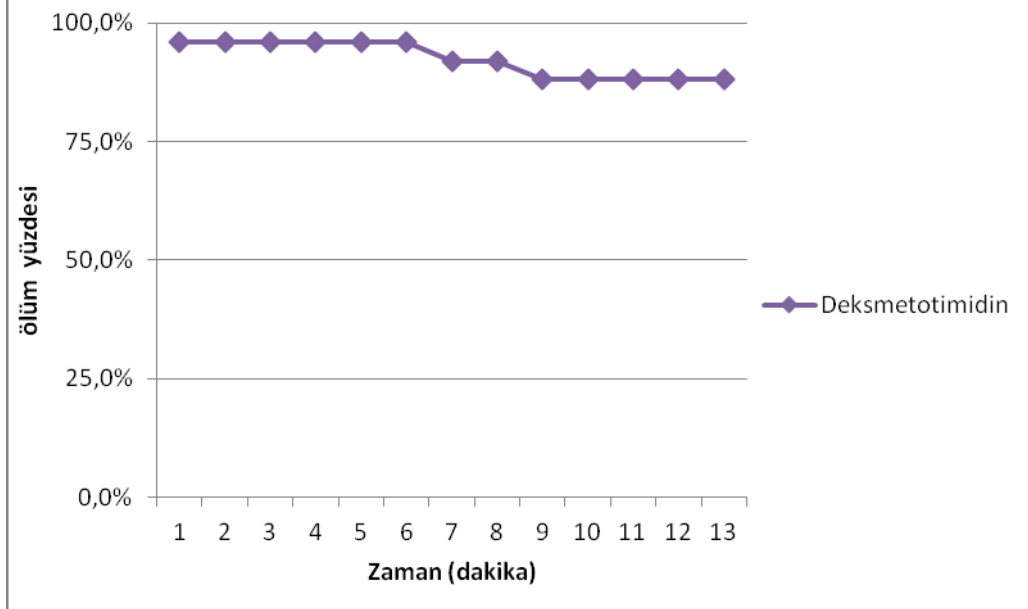
Deksmetotimidin grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 2. dakikada başlayıp 7. dakika sonunda gruptaki 17 farede (%68) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 7).

Grafik -7 Deksmetotimidin sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi

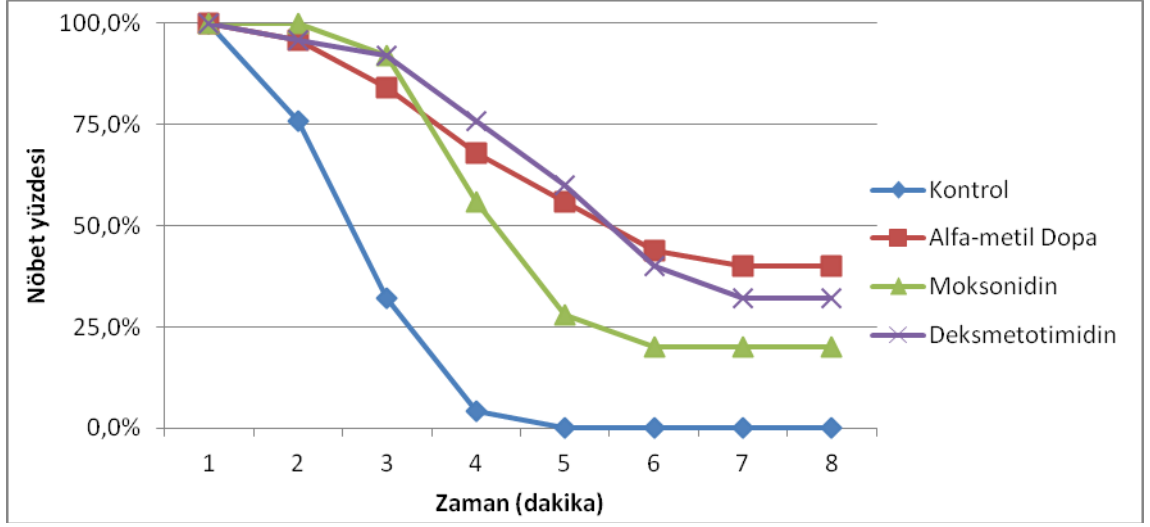


Deksmetotimidin grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 1. dakikada başlayıp 9. dakika sonunda gruptaki 3 farede (%12) ölüm saptandı (Grafik 8).

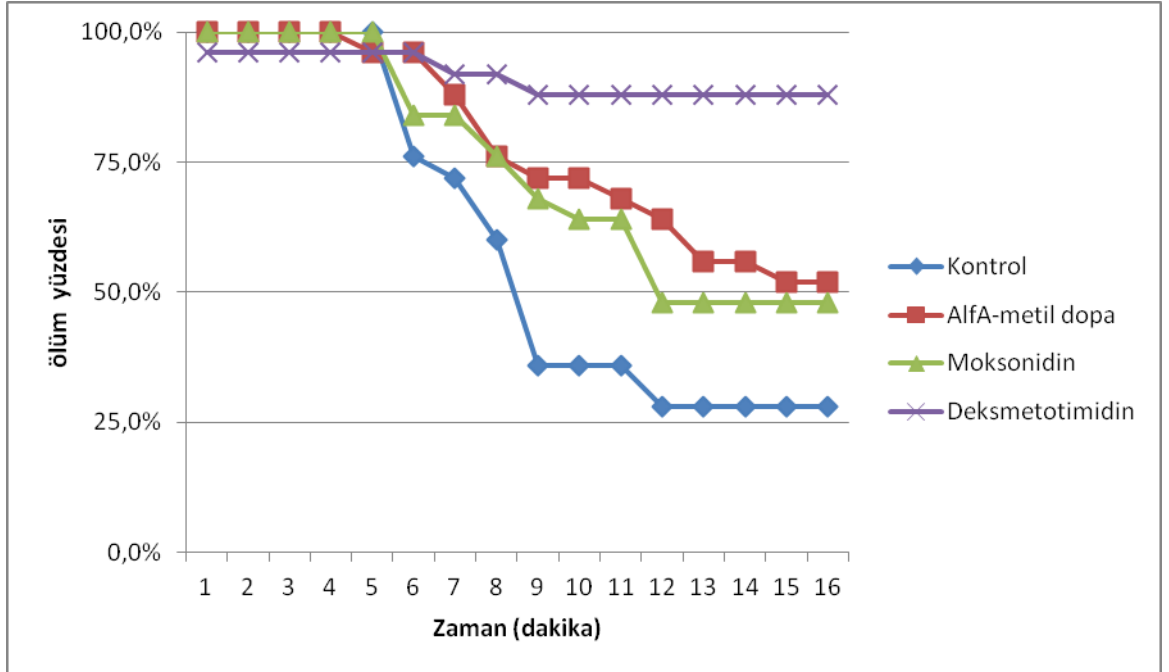
Grafik -8: Deksmetotimidin sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafiği



Grafik-9: Gruplarda nöbet aktivitesi / zaman grafiği



Grafik-10: Graplarda ölüm / zaman grafiği



TARTIŞMA

Daha önce yapılan çalışmalarda moksonidinin, kokain toksisitesi üzerine olan yararlı etkileri bildirilmiştir (65,66). Çalışmamıza başladığımızda hipotez olarak, farelerde kokain intoksikasyonunda alfa 2 adrenoseptör agonisti olan alfa-metil dopa, deksmedotimidin ve moksonidin kullanımının nöbet aktivitesini azaltacağı ve sağ kalımları artıracığını ileri sürmüştük. Çalışmamızda deksmetotimidini akut kokain toksikasyonuna bağlı nöbet ve ölümleri engellemede etkili bulduk. Tek başına alfa-metil dopa ve moksonidin kullanımının kokaine bağlı nöbet ve ölümleri önlemede etkili olmadığını gördük. Kokaine bağlı ölümleri önlemede en etkili tedavi seçeneği deksmetotimidin iken; kokaine bağlı nöbetleri önlemede en etkili tedavi seçeneğinin yine deksmetotimidin olduğunu gördük.

Kokain, santral ve periferel sinir sisteminde dopamin, norepinefrin ve serotonin geri alım pompalarını bloke ederek, monoamin nörotransmitterlerinin aktivitesini artırır (67). Bu mekanizmalar aracılığıyla kardiyovasküler komplikasyonlar, nöbetler ve ölüm meydana gelmektedir (68,69). Dopaminerjik, serotonerjik ve muskarinik kolinerjik reseptörlerin antagonisti olan ilaçlar kokaine bağlı toksisiteyi azaltabilir (61,70). Kokaine bağlı nöbetler, dopamin-1 reseptörlerinin uyarılması ile ilişkilidir; bu nedenle dopamin-1 antagonistleri kokaine bağlı ölümleri azaltır. Dopamin-2 reseptör agonisti veya antagonistleri ise kokaine bağımlı nöbetlerde etkisizdir (71).

Santral sinir sisteminde en önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA, kokain ve diğer lokal anesteziğin hedefidir. GABA supresyonu, kokaine bağlı nöbet gelişiminde rol oynamaktadır (72,73). Kokainin postsnaptik GABA-A reseptörlerine reversibl olarak bağlanıp, inhibitör olarak etki gösterdiği bilinmektedir. Diazepamın kokain toksitesine bağlı nöbetleri engelleme mekanizması, GABA-A reseptörlerinin aktivitesini artırmasıdır. Yapılan çalışmalarda, GABA geri alımını inhibe eden ilaçlar (diazepam, fenobarbital gibi), kokaine bağımlı nöbetleri engellemede etkili bulunmuşlardır (62,74,75).

Glutamaterjik sistemin de kokaine bağlı nöbet gelişim mekanizmasında önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. NMDA reseptör antagonistleri kokaine bağlı nöbet ve ölümleri azaltmaktadır (76,77,78). Diazepam, kokaine bağlı konvülsiyonları

bloke eder ve paroksizmal aktiviteyi en aza indirir; böylece kokaine bağımlı ölümcül etkilerden korumuş olur (2,79).

Her ne kadar kokaine bağılı nöbet oluşma mekanizmaları hakkında kısıtlı bilgiler olsa da, nöbetleri engellemede kullanılan ilaçlar GABAerjik ve glutamaterjik nörotransmitter sistemi hedef almaktadır. Kokain intoksikasyonuna bağılı acil servis başvuruları artmakla beraber, kokaine bağılı nöbetleri engellemede hala bir yetersizlik söz konusudur (13).

Farelerde kokain toksisitesi üzerine yapılan çalışmalarda genellikle kokainin nörotoksitesini üzerine odaklanılmıştır ancak; kokain yüksek dozda kullanıldığında hızlı sodyum kanallarını antagonize ederek kardiyotoksisiteye ve vazokonstriksiyon yapması nedeniyle de vasküler etkilere sebep olduğu görülmüştür (80).

Akut kokain toksisitesinde güncel tedavi yaklaşımı benzodiazepinlerin kullanımı şeklindedir. Derlet ve arkadaşlarının (81) 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. Bu çalışma da, benzodiazepinlerin kokain toksisitesine bağılı ölüm ve nöbet oranlarını engellemede etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak benzodiazepinlerin bahsedilen nörotransmitterlere direkt etkisinin olmaması nedeniyle, tek başına kullanımları kokain toksisitesini engellemede yetersiz kalmaktadır. Bu da farklı ilaç kullanımı gereksinimini doğurmaktadır.

Alfa 2 adrenoseptör agonisti olan deksmetomidin bu ilaç koopere sedasyon, anksiyolitik etki ve solunum depresyonu olmadan analjezi sağlamaktadır. Sempatik tonusun azalması ve periferik noradrenalin salıverilmesinin azalması ile alfa 2 adrenerjik agonistler çoğu cerrahi işlemde kritik dönemlerdeki hipertansif yanıtları azaltmaktadır (7,82).

Tseng ve arkadaşlarının (83) 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.

Alfa-metil dopa metabolizması sonucu ortaya çıkan alfa-metil noradrenalin (yalancı nörotransmitter) merkezi sinir sistemindeki alfa 2 adenoseptörleri uyararak ve baroreseptör refleks sensitivitesini artırarak sempatik aktiviteyi azaltır (84,85). Sempatik aktivitenin azalması mortalitenin azalmasına sebep olacağı düşünülmüştür. Baroreseptör sensitivitesinin artması kokainin meydana getireceği komplikasyonları azaltacaktır.

Alfa-metil dopa metabolizması sonucu ortaya çıkan metabolitin etkisiyle merkezi sinir baroreseptör refleks sensitivitesini artırarak sempatik aktiviteyi azaltır (85). Sempatik aktivitenin azalması ile de hastanın ajitasyonu azalmaktadır.

Deksmedotimidin 1999 yılında FDA tarafından yoğun bakım ünitelerinde 24 saatten daha kısa infüzyon için onay almıştır. Ancak bu onay Avrupa için geçerli değildir. Kullanım alanı özellikle kalp-damar patolojisi olan hastalardır. Etki olarak özellikle kalp hızı ve basıncını düşürmesi, sürekli infüzyon ile benzersiz sedasyon sağlaması ve infüzyonun kesilmesi ile hastanın hızlıca uyanması avantajdır. Solunum

sisteminde minimal depresyon yapabildiği unutulmamalıdır (7,86). Deksmidotimidinin sedatif etkisi ile kokain kullanımına bağlı ajitasyonu olan hastaların sakinleştirilmesi amacı ile kullanılabilmesi düşünülmektedir.

Whittington ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; iki grup rat çalışmaya alınmıştır. Birinci gruba salin, ikinci gruba da deksmedotimidin 20µg/kg İV bolus sonrası 1µg/kg/dakika İV infüzyon şeklinde verilmiş. İnfüzyondan 15 dakika sonra ratlara 1.25 mg/kg/dakika kokain nöbet oluşuncaya kadar infüzyon olarak verilmiş. Çalışma sonucunda deksmedotimidinin nöbet oluşturmak için gerekli olan kokain dozunu önemli ölçüde arttırdığı ve nükleus ambigusta ekstrasellüler dopamin konsantrasyonunu ise arttığı görülmüştür (87). Kokaine bağlı nöbetler, dopamin-1 reseptörlerinin uyarılması ile ilişkilidir; bu nedenle dopamin-1 antagonistleri kokaine bağlı ölümleri azaltır (71). Deksmidotimidinin kokaine bağlı konvülsiyonların tedavisinde etkili olduğu ve kokaine bağlı nöbetlerde nöbet eşiğini arttırdığı gösterilmiştir (87). Yine benzer bir çalışmada Coursin'in deksmedotimidinin etkili sedasyon ve analjezi sağladığı gösterilmiştir (88).

Ayrıca Farag ve arkadaşlarının bildirdiği benzer bir vakada 45 yaşında kokain bağımlısı olan bayan hastanın kokaine bağlı gelişen hipertansiyon sonrası meydana gelen subaraknoid kanamada deksmedotimidin (1 mikrogram/kg 10 dakikada) infüzyonu ile kan basıncı düşürülerek hastanın mortalitesi üzerine olumlu etkisi olmuştur (89).

Javed ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kokainin indüklediği hipertansiyonda ve komplikasyonu olarak gelişen aort disseksiyonunda deksmedotimidin kullanılmış ve kan basıncının düşürülmesi üzerine etkili bulunmuştur (90). Kokain kullanan hastalarda aort disseksiyonu daha sık görülmesi nedeni ile deksmedotimidin ile kokaine bağlı oluşabilecek ölümcül bir komplikasyon olan aort disseksiyonu önlenmiştir.

Maccioli ve arkadaşlarının bildirdiği bir olguda da 49 yaşında bayan hastanın değişken bilinç durumu, alışılmadık hareketler, anksiyete ve ajitasyon ile acil servise

başvurmuş. Kokaini her gün tükettiği ve 2 yıldır günlük ortalama 32 g alkol tükettiği belirtilmiş. Yoğun bakıma yatırılarak takip edilen, kan basıncı 200/90 mmHg ve dakika nabız sayısı 140 olması üzerine hastaya deksmedotimidin (1 mikrogram/kg 20 dakikada ve sonrasında 0.2-0.7 mikrogram/kg/saat infüzyon) başlanmış. Yaklaşık 36 saat sonra kan basıncı 110/60 mmHg ve dakika nabız sayısı 80 olan hastanın deksmedotimidin tedavisi kesilmiş. Ayrıca hastanın bilincinin açık olduğu, anksiyetesinin geçtiği ve ajitasyonun sona erdiği gözlenmiş (91).

Page ve arkadaşlarının AHA (American Heart Association) “2000 guideline”i de dikkate alınarak yaptığı çalışmada kokain toksitesine bağlı gelişen akut koroner sendrom ve göğüs ağrısında beta blokörlerin kullanılmaması gerektiği gösterilmiştir. Bunun yanında akut koroner sendrom tedavisinde yer almasına rağmen kokain kullanımına bağlı akut koroner sendromda beta adrenerjik reseptör antagonisti kullanılmaması ve hastanın bu yönde sorgulanması önerilmiştir (92,93). Bu hastalarda, beta blokerlerin tek başına kullanımı, kardiyak perfüzyonu kötüleştirebileceği ve paradoksal hipertansiyona sebep olabileceği için önerilmemektedir. Bunun yerine antihipertansif ve badikardik etkiye sahip deksmedotimidin kullanılabilir (94).

Kokaine bağlı gelişen aritmilerde yapılan çalışmalarda önerilen antiaritmik sodyum bikarbonattır (94). Kokaine bağlı ölümcül ritim olan ventriküler taşikardiye karşı sodyum bikarbonat kullanılmaktadır.

Kersten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kokain kullanımına bağlı gelişen kardiovasküler mortalite ve morbidite azaltılması amaçlanmıştır (95). Çalışmanın temeli kokainin toksik etkilerini gösterdiği reseptör düzeyindeki etkileri önlemektir. Kokainin kardiyak etkileri özellikle sodyum kanlarını bloke etmesi, doğrudan negatif inotropik etki ve artmış periferik adreno reseptör aktivitesine bağlı gelişen katekolamin geriliminin inhibe edilmesi sonucu artmış santral sempatik sinir sistemi aktivitesidir. Çalışma için deney hayvanı olarak köpek seçilmiş ve deney hayvanlarına anestezi altında torasik aortaya kateter takılmıştır. Deney hayvanlarının vital bulguları kaydedildikten sonra hayvanların bir grubuna intra venöz olarak Kokain 0.5 mg/kg bolus olarak verilmiştir. Hayvanlar 30 dakika gözlenerek bulguları

kaydedilmiştir. Diğer iki grup hayvana da deksmetotimidin 2-4 mcg/kg intra venöz olarak 15 dakikada infüzyon verildikten sonra deney hayvanlarına kokain 0.5 mg/kg bolus olarak verilmiş ve hayvanlar kayıt altına alınmıştır. Kokain verilen hayvanlarda kalp hızının arttığı, ortalama arter basıncının arttığı, sol ventrikül sistolik ve diastolik sonu basıncının arttığı, kardiyak outputun arttığı, sistemik vasküler rezistansın arttığı görülmüştür. Deksmetotimidin ile öntedavi verilen köpeklerde kalp hızı azaldığı, kardiyak outputun arttığı, sistolik vasküler dirençin azaldığı, diastolik koroner rezistansın arttığı, koronerlerde akımda değişiklik olmadığı görülmüştür. Ancak kokainin farklı mekanizmalar ile etki etmesi kokain toksitesinde kardiyak toksitenin önlenmesini zorlaştırmaktadır. Kokain nöral ve miyokard dokusunda sodyum iletkenliğini bloklar, katekolamin presinaptik sempatik sinir uçlarının içine geri alımını inhibe eder ve norepinefrinin salınımını inhibe eder. Kokain sempatik sinir terminallerine ve sempatoadrenal nöral aks merkezi uyarılması ile norepinefrin salınımı ile sempatik sinir sistemi tonusunu artırır. Son bulgular ayrıca kokainin kalsiyum bağımlı efektör hücre yanıtlarını arttırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak deksmetotimidin ile öntedavi ile yükselmiş kalp hızı azalır, miyokard kontraktilesi ve miyokard oksijen tüketimi artar. Kokainin sebep olduğu etki deksmetotimidin ile sistemik vasküler rezistansın artmasına alfa adreno reseptörler ile katkı sağlar.

Beta adrenoseptör antagonistleri ve alfa 2 adrenoseptör antagonistleri, kokaine bağlı nöbet ve ölüm oranlarını artırırken; alfa 2 adrenoseptör agonist ve alfa 1 adrenoseptör antagonistleri kokainin nöbet yapıcı etkilerini azaltır (96,97).

Moksonidin ise santral etkili sempatotolitik, santral alfa 2 adrenoseptör agonisti, antihipertansif ve imidazolin I1 reseptör agonistidir (8).

Vonend ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada moksonidinin renal yetmezlik gelişen hastalarda nitrendipin gibi hipertansiyonun tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Moksonidinin günlük dozu 0.3 mg'ı geçmemesi önerilmektedir (98). Kokaine bağlı gelişebilecek hipertansiyonda moksonidin kullanılabilmektedir.

Ayrıca Fairbanks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intratekal verilen moksonidinin fareler üzerinde ağrı duyusunu azalttığı gösterilmiş ve farelerde ajitasyon önlenmiştir (99). Benzer çalışmalarda Stone ve arkadaşları intratekal verilen moksonidinin spinal anestezide ayrıca nöropatik ağrıda tek başına veya opioidler ile birlikte verilebileceğini göstermişlerdir (100,101). Kokaine bağlı gelişen ajitasyonu moksonidin ile önlemeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır.

Fenton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalara verilen moksonidinin santral yoldan periferik santral aktiviteyi azalttığı, periferik vasküler direnci azaltarak antihipertansif etkide bulunduğu ve monoterapi olarak hipertansiyonda kullanılabileceği gösterilmiştir (102).

Yine Gaponova ve arkadaşların bir çalışmasında benzer sonuçlar bulunmuş ve ayrıca moksonidinin metabolik sendrom hastaları, diabetes mellitus hastaları ve obstruktif akciğer hastalığı olan hastalarda da kullanılabileceği gösterilmiştir (103). Moksonidinin, kokaine bağlı gelişen koroner vazospazm azaltılarak miyokardial iskemi önlenmeye çalışılarak hastanın mortalitesi üzerine etki etmesi beklenmektedir.

Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alfa reseptör uyarımı insanlarda sedasyon ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında imidazoline agonisti moksonidin bağımlılık bozukluklarının tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olduğu görülüyor (104). Kokain ile bağımlı hale getirilmiş farelere moksonidin 1mg/kg dozunda verildiğinde moksonidin sedasyon yapmadan kokainin tetiklediği diğer ilaçlar ile ilişkili etkisini azalttığı görülmüştür. Moksonidinin uyuşturucu bağımlılığı tedavisi için diğer alfa-2 reseptör agonisti olan klonidinden daha potansiyel özellikleri ön plana çıkmaktadır. Ayrıca moksonidin klonidin gibi lokomotor aktivitede azalmalara neden olmadığı görülmüştür.

Ma ve arkadaşlarının yaptığı deneysel fare modelinde intraserebroventriküler enjekte edilen moksonidinin (5 microg/4 microL) ve intragastrik moksonidinin (0.1-1.0 mg/kg) kan basıncını düşürdüğü, barorefleks sensitivitesini arttırdığı

gösterilmiştir. Moksonidinin intragastrik veya intraserebroventriküler verilmesi arasında fark bulunmamıştır (105). Moksonidinin antihipertansif etkisi ile kokaine bağlı mortalitenin azaltılması amaçlanmıştır.

Zwieten'in yaptığı bir çalışmada moksonidinin alfa-metil dopa'ya oranla daha az santral alfa 2 adrenoseptörlerine bağlandığı, dolayısı ile alfa-metil dopaya oranla daha az yan etki potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kalp yetmezliğinde de kullanılabileceği önerilmiştir (106). Yine Zwieten'in yaptığı bir çalışmada alfa-metil dopanın periferik sempatoinhibisyon yaptığı ve yükselmiş olan kan basıncını alfa 2 adrenoseptör üzerindeki etkisi ile pons ve medullaya etki ederek yaptığı gösterilmiştir (107). Alfa-metil dopanın moksonidine göre yan etki potansiyeli daha yüksek olmakla birlikte alfa-metil dopa kullanan hastalarda moksonidin kullananlara göre belirgin olarak ağız kuruluğu, impotans ve sedayon görülmüştür. Sedatif etkisinden dolayı kokain toksitesinde meydana gelen ajitasyonu önlemek için de kullanılabilir.

Bock'un yaptığı bir çalışmada tavşanlara intra sisternomedüller alfa-metil dopa (0.4 mg/kg) verilmiş, farelerin kan basıncının düştüğü ve sempatoinhibisyon meydana geldiği gözlenmiştir (108). Sempatik sistemin inhibasyonu ile kokaine bağlı gelişen ajitasyonun azaltılması amaçlanmıştır.

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 kısıtlamalar 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 alfa-metil dopa, deksmetotimidin ve moksonidin sadece klinik çalışmalarda uygulanan dozlarda uygulanmıştır. Ancak daha düşük ve daha yüksek dozlarda kullanılması farklı sonuçlara neden olabilir. Başka bir kısıtlama ise reseptör düzeyinde uyarılma derecesini ölçemediğimiz ve hemodinamik, elektrokardiyogram ve

elektroensefalogram monitorizasyonunu yapamadığımız için ölümlerin mekanizmasının açıklanamaması ve subklinik nöbetlerin tespit edilememesidir.

Ayrıca klinik pratikte hastalar genellikle kokain intoksikasyonunda toksik etkiler ortaya çıktıktan sonra başvurmaktadırlar. Ancak biz çalışmamızda, kullandığımız ilaçları kokain öncesinde ön tedavi olarak uyguladık. Bunun nedeni, yaptığımız ön çalışmada ilaçları kokain uygulamasından sonra verdiğimizde, ilaçların etkinliği daha başlamadan farelerde ölümlerin başlamış olmasıdır. Etkinlik araştırması açısından daha önce yapılan çalışmalarda gibi kokain uygulaması öncesinde araştırma yapacağımız ilaçları uyguladık. Bu model daha önce birçok çalışmada kullanılmış, kabul edilmiş bir modeldir. Son olarak kokain ve diğer ilaçların kan düzeyleri ölçülemediği için bunların absorpsiyon, metabolizma ya da distribüsyonlarındaki farklılıklar ölçülemediği için.

SONUÇLAR

Sonuç olarak; acil servise ajitasyon nedeniyle başvurunun yaygın sebepleri arasında kokain intoksikasyonu bulunur. Alfa 2 adrenoseptör agonisti ilaçlar da kokain intoksikasyonunda mortalite ve nöbet tedavisinde deneme aşamasında olan ilaçlardır. Bu ilaçların yaygın kullanımının belirli bir yan etkisi bulunmamaktadır. Çalışma sonucumuza göre, deksmetotimidin ciddi kokain intoksikasyonu ile gelen hastalarda hipotezimizi destekler şekilde yararlı etkileri olan tedavi seçeneğidir. Alfa-metil dopa ve moksonidin kullanıldığında kokain toksisitesinde etkili bulunmamıştır. Kokain toksisitesinde özellikle deksmetotimidin ölüm ve nöbetleri önlemede etkili tedavi seçeneği olabilir.

KAYNAKLAR

1. O'Brien MS, Anthony JC. Risk of Becoming Cocaine Dependent: Epidemiological Estimates for the United States, 2000–2001. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1006–1018.
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. Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of Psychiatry*. 9.baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2003; 413-419.
4. Yüksel N, Dereboy Ç, Çifter İ. Üniversite öğrencileri arasında madde kullanımı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1994; 5: 283-286.
5. American Heart Association. Part 10.2: toxicology in ECC. *Circulation* 2005; 112: 4, 126–32.
6. 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.
7. Votava M, Hess L, Slíva J, Krsiak M, Agová V. Dexmedetomidine selectively suppresses dominant behaviour in aggressive and sociable mice. *Eur J Pharmacol*. 2005; 523(1-3):79-85.
8. Carolyn A, Fairbanks, Laura S. Stone, George L. Wilcox. *Pharmacology & Therapeutics*, Volume 123, Issue 2, August 2009 :224-238.
9. Freud S. *Über Coca*. Neu durchgesehener und vermehrter Separat-Abdruck aus dem *Centralblatt für die gesamte Therapie*, II. Vienna: Verlag von Moritz Perles 1884; 289-314.
10. Burnett LB, Roldan CJ, Adler J. *Emergency medicine, Toxicology, Toxicity of Cocaine* <http://emedicine.medscape.com/article/813959-overview>, available at Aug

31, 2007.

11. Köknel Ö: Bağımlılık, Altın Kitaplar Yayınevi, 1998: 76-78.
12. Chen K, Kandel D. Relationship between extent of cocaine use and dependence among adolescents and adults in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*. 2002; 68: 65-85.
13. 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.
14. Costa AM. United Nations Office on Drugs and Crime. Global illicit drug trends. 2003: 8-9.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Kaye S, Darke S. Non-fatal cocaine overdose among injecting and non-injecting cocaine users in Sydney, Australia. *Addiction* 2004; 99: 1315-1322.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Ross SF, Renyi AL. Inhibition of the uptake of tritiated catecholamine by antidepressants and related agents. *Eur. J. Pharmacol* 1967; 2: 182-189.
25. Hertting G, Axelrod J. Effects of drugs on the uptake and metabolism of 3H-norepinephrine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1961; 134: 146-150.
26. 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.
27. Woolverton WL, Johnson KM. Neurobiology of cocaine abuse. *Trends Pharmacol. Sci* 1992; 13: 193-200.

28. Przywara DA, Dambach GE. Direct action of cocaine on cardiac cellular electrical activity. *Circ Res* 1989; 65: 185-192.
29. Prakash A, Das G. Cocaine and the nervous system, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 575-581.
30. Das G, Laddu A. Cocaine: friend or foe? (Part 1) *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicology* 1993; 31: 449-455.
31. Benowitz NL. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72: 3-12.
32. Cone EJ, Weddington WW, Prolonged occurrence of cocaine in human saliva and urine after chronic use. *Journal of Analytical Toxicology* 1989; 13: 65–68.
33. Van Dyke C, Barash P, Jatlow P, Byck R. Cocaine: Plasma concentrations after intranasal application in man. *Science*, 1976, 191: 859-861.
34. Wang GK. Cocaine-induced closures of single batrachotoxin- activated Na⁺ channels in planar lipid bilayers. *J. Gen. Physiol* 1989, 92: 747-765.
35. Karch SB. Cardiac arrest in cocaine users. *Am J Emerg Med* Jan 1996; 14(1): 79-81.
36. 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.
37. 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.

38. Jouriles NJ. Pericardial and myocardial disease. In: Rosen P, ed. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 5th ed. St Louis, Mo: Mosby; 2002.
39. 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.
40. 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.
41. Callaway CW, Clark RF. Hyperthermia in psychostimulant overdose. *Ann Emerg Med*. Jul 1994; 24(1): 68-76.
42. Lewin NA, Goldfrank LR, Weisman RS. Cocaine. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 3rd ed. Appleton Century Crofts: Norwalk, Conn; 1986; 222-232.
43. DiMaio TG, DiMaio VJM. *Excited Delirium Syndrome: Cause of Death and Prevention*. New York: CRC Taylor and Francis Group; 2006.
44. 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.
45. McIntyre KM. Vasopressin in asystolic cardiac arrest. *N Engl J Med* Jan 8 2004; 350(2): 179-181.
46. 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.

47. 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.
48. 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.
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. 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.
52. 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: 829-861.
53. Kercher EE. Anxiety disorders. In: Rosen P, ed. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 4th ed. St Louis, Mo: Mosby; 1998.
54. 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): 124-126.

55. Perrone J, Hoffman RS. Cocaine. In: Tintinalli JE, ed. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 4th ed. NY: McGraw-Hill; 1996.
56. Renzi FP. Cocaine poisoning. In: Harwood-Nuss AL, ed. *The Clinical Practice of Emergency Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Raven Publishers; 1996.
57. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS. Nonseasonal heatstroke. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 3rd ed. Appleton Century Crofts: Norwalk, Conn; 1986.
58. Colucciello SA, Tomaszewski C. Substance abuse. In: Rosen P, ed. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 4th ed. St Louis, Mo: Mosby; 1998.
59. Hasan ZA, Woolley DE. Comparison of the effects of propofol and thiopental on the pattern of maximal electroshock seizures in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1994; 74: 50-53.
60. 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.
61. 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.
62. Derlet RW, Albertson TE: Anticonvulsant modification of cocaine-induced toxicity in the rat. *Neuropharmacology* 1990; 29: 255-259.
63. 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.

64. 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.
65. Carolyn A, Fairbanks, Laura S. Stone, George L. Wilcox. *Pharmacology & Therapeutics*, Volume 123, Issue 2, August 2009 :224-238.
66. Smith RJ, Aston-Jones G. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 15;70(8):712-9. Epub 2011 Jul 23.
67. Vroegop MP, Franssen EJ, van der Voort PHJ. The emergency care of cocaine intoxications. *Neth J Med*. 2009;67: 122-126.
68. McCord J, Jneid H, Hollander JE, Lemos JA, Cercek B, Hsue P, et al. Management of Cocaine-Associated Chest Pain and Myocardial Infarction. *Circulation* 2008; 117: 1897–1907.
69. Goldberger BA, Graham NA, Nelson SJ, Cadet JL, Gold MS. A marked increase in cocaine-related deaths in the State of Florida: precursor to an epidemic *J Addict Dis* 2007; 26: 113–116.
70. Zimmerman JL. Poisoning and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med* 2003; 31: 2794-2801.
71. Witkin JM, Newman AH, Nowak G, Katz JL. Role of dopamine D1 receptors in the lethal effects of cocaine and a quaternary methiodide analog. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1993; 267: 266–2.
72. Ikeda M, Dohi T, Tsujimoto A. Protection from local anesthetic-induced convulsions by gamma-aminobutyric acid. *Anesthesiology* 1982; 56: 365–368.

73. Ye JH, Liu PL, Wu WH, McArdle JJ. Cocaine depresses GABA A current of hippocampal neurons. *Brain Res* 1997; 770: 169–175.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Karler R, Calder LD. Excitatory amino acids and the actions of cocaine. *Brain Res* 1992; 582: 143–146.
79. 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.
80. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996; 124:57-73.
81. Derlet RW, Albertson TE. Acute cocaine toxicity: antagonism by agents interacting with adrenoceptors. *Pharmacol. Biochem. Behav* 1990; 36: 225–231

82. Guneli E, Karabay Yavasoglu NU, Apaydin S, Uyar M, Uyar M. Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of tramadol and dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007 88:9-17.
83. 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.
84. Carolyn A, Fairbanks, Laura S. Stone, George L. Wilcox. *Pharmacology & Therapeutics*, Volume 123, Issue 2, August 2009 :224-238.
85. Farsang C, Ramirez-Gonzalez MD, Mucci L, Kunos G. Possible role of an endogenous opiate in the cardiovascular effects of central alpha adrenoceptor stimulation in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980;214:203-208.
86. Maccioli GA. *Anesthesiology.* 2003 ;98(2):575-7.
87. Whittington RA, Virag L, Vulliemoz Y, Cooper TB, Morishima HO. *Anesthesiology.* 2002 Sep;97(3):693-700.
88. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. *Curr Opin Crit Care.* 2001 Aug:221-6.
89. Farag E, Chahlavi A, Argalious M, Ebrahim Z, Hill R, Bourdakos D, Woo H. *Anesth Analg.* 2006 Dec;103(6):1618-20.
90. Javed F, Benjo AM, Reddy K, Shoaib Akram M, Khan SA, Sabharwal MS, Nadkarni G, Aziz EF, Herzog E. *Case Report Med.* 2011;2011:174132.
91. Maccioli GA. *Anesthesiology.* 2003 ;98(2):575-7.

92. Page RL 2nd, Utz KJ, Wolfel EE. *Ann Pharmacother*. 2007 Dec;41(12):2008-13. Epub 2007 Oct 23.
93. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 6: advanced cardiovascular life support: 7D: the tachycardia algorithms. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation *Circulation*. 2000 Aug 22;102(8 Suppl):I158-65.
94. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: the era of reperfusion: section 1: acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2000 Aug 22;102:I172-203
95. Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC, *Anesth Analg*. 1995 Jan;80(1):114-21
96. O'Dell LE, George FR, Ritz MC. Antidepressant drugs appear to enhance cocaine-induced toxicity. *Exp. Clin. Psychopharmacol* 2000; 8: 133–141.
97. Derlet RW, Albertson TE. Acute cocaine toxicity: antagonism by agents interacting with adrenoceptors. *Pharmacol. Biochem. Behav* 1990; 36: 225–231.
98. Vonend O, Marsalek P, Russ H, Wulkow R, Oberhauser V, Rump LC. *J Hypertens*. 2003 Sep;21:1709-17.
99. Fairbanks CA, Wilcox GL. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Jul;290(1):403-12.
100. Carolyn A, Fairbanks, Laura S. Stone, George L. Wilcox. *Pharmacology & Therapeutics*, Volume 123, Issue 2, August 2009 :224-238.

101. Stone LS, Fairbanks CA, Wilcox GL. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Dec;1009:378-85.
102. Fenton C, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. *Drugs.* 2006;66(4):477-96.
103. Gaponova NI, Abdrakhmanov VR, Baratashvili VL, Tereshchenko SN. *Kardiologiia.* 2011;51(6):91-6.
104. Smith RJ, Aston-Jones G, *Biol Psychiatry.* 2011 Oct 15;70(8):712-9
105. Ma XJ, Shen FM, Liu AJ, Shi KY, Wu YL, Su DF . *Acta Pharmacol Sin.* 2007 Oct;28(10):1550-8.
106. van Zwieten PA. *Expert Opin Investig Drugs.* 1998 Nov;7(11):1781-93.
107. van Zwieten PA. *J Hypertens Suppl.* 1999 Aug;17(3):S15-21.
108. Bock C, Niederhoffer N, Szabo B. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1999 Apr;359(4):262-71.

Fare no:	Righting reflex kaybı (dk)	Tonik-klonik aktivite başlama (dk)	Sıçrayıcı tarzda hareket başlama (dk)	Sedasyon varlığı	Exitus (dk)	Sonuç:
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Ek-1: Deneysel çalışmada farelerdeki değişiklikleri değerlendirme skalası