

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

**FARELERDE KOKAİN İNTOKSİKASYON MODELİNDE  
TETRASİKLİN, DOKSİSİKLİN VE MİNOSİKLİN GRUBU  
ANTİBİYOTİKLERİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. TARIK BEKTAŞ**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. BÜLENT ERDUR**

**DENİZLİ – 2015**

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

**FARELERDE KOKAİN İNTOKSİKASYON MODELİNDE  
TETRASİKLİN, DOKSİSİKLİN VE MİNOSİKLİN GRUBU  
ANTİBİYOTİKLERİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. TARIK BEKTAŞ**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. BÜLENT ERDUR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 01.11.2013 tarih ve 07 sayılı 2013TPF021 nolu kararı ile desteklenmiştir.


**DENİZLİ – 2015**

Prof. Dr. Bülent ERDUR danışmanlığında Dr. Tark Bektaş tarafından yapılan “ Farelerde Kokain İntoksikasyon Modelinde Tetrasiklin, Doksisisiklin ve Minosiklin Grubu Antibiyotiklerin Etkinliğinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim/Bilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Bülent ERDUR  


ÜYE

Doç. Dr. İbrahim TÜRKÜER  


ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Bekir DAĞLI  


Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.  
gün.../ay.../yıl.

  
Prof. Dr. Hüseyin İBİCİ  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı 4.

## TEŐEKKÜRLER

Bu tezin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda desteğini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Bülent ERDUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Yine Acil Tıp ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini samimi ve içten duygularla paylaşan hocalarım, Prof. Dr. Mustafa SERİNKEN'e ve Doç. Dr. İbrahim TÜRKÇÜER'e, teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde yardımcı olan annem, babam ve eşim Ayla BEKTAŞ'a çok teşekkür ederim.

Dr. Tarık Bektaş

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VII
GRAFİK DİZİNİ .....	VIII
TABLolar DİZİNİ .....	IX
ÖZET .....	X
İNGİLİZCE ÖZET .....	XII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ .....	3
2.2. KOKAİN FARMAKOLOJİSİ .....	3
2.3. KOKAİN KULLANIM YOLLARI .....	6
2.4. KOKAİN PATOFİZYOLOJİSİ .....	7
2.4.1. Disritmiler .....	7
2.4.2. MI ve Akut Koroner Sendromlar .....	8
2.4.3. Nörolojik etkiler .....	9
2.4.4. Ajite Deliryum .....	9
2.4.5. Hipertermi .....	10
2.4.6. Asidemi .....	10
2.5. TANI YÖNTEMLERİ .....	10
2.6. TEDAVİ .....	11
2.6.1. Genel Yaklaşım .....	11
2.6.2. Epinefrin ve Vazopressin .....	11
2.6.3. Lidokain .....	12
2.6.4. Beta-blokerler .....	12

2.6.5. Kokaine bağlı Disritmiler .....	13
2.6.6. Kokaine bağlı VF .....	13
2.6.7. Kokaine Bağlı Gögüs Ağrısı ve Mİ .....	13
2.6.8. Hipertansiyon .....	14
2.6.9. Nörolojik etkiler .....	14
2.6.10. Metabolik etkiler .....	14
2.6.11. Hipertermi .....	15
2.6.12. Kokaine bağlı Rabdomiyoliz .....	15
2.6.13. Psikiyatrik etkiler .....	15
2.7. İLAÇ TEDAVİSİ .....	16
2.7.1. Benzodiazepinler .....	16
2.7.2. Lorazepam .....	16
2.7.3. Midazolam .....	16
2.7.4. Diazepam .....	16
2.7.5. Kardiyovasküler Ajanlar .....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
4. BULGULAR .....	21
5. TARTIŞMA .....	35
6. SONUÇLAR .....	45
7. KAYNAKLAR .....	46
8. EKLER .....	56

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>MSS:</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>TNF:</b>	Tümör Nekroz Faktör
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>MI:</b>	Myokart İnfarktüsü
<b>AKC:</b>	Amerikan Kalp Cemiyeti
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyografi
<b>İV:</b>	İntravenöz
<b>SVT:</b>	Supraventriküler Taşikardi
<b>VT:</b>	Ventriküler Taşikardi
<b>VF:</b>	Ventriküler Fibrilasyon
<b>T:</b>	Tetrasiklin
<b>D:</b>	Doksisiklin
<b>M:</b>	Minosiklin
<b>HMGB-1:</b>	High mobility group box-1
<b>LDH:</b>	Laktat Dehidrogenaz
<b>CK:</b>	Kreatin Kinaz
<b>NMDA:</b>	N-metil-D-aspartik asit
<b>Mg:</b>	Miligram

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1</b>	<b>Kontrol grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi</b>
<b>Grafik 2</b>	<b>Tetrasiklin grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi</b>
<b>Grafik 3</b>	<b>Doksisiklin grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi</b>
<b>Grafik 4</b>	<b>Minosiklin grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi</b>
<b>Grafik 5</b>	<b>Gruplarda nöbet aktivitesi / zaman grafisi</b>
<b>Grafik 6</b>	<b>Kontrol grubunda sağkalım / zaman grafisi</b>
<b>Grafik 7</b>	<b>Tetrasiklin grubunda sağkalım / zaman grafisi</b>
<b>Grafik 8</b>	<b>Doksisiklin grubunda sağkalım / zaman grafisi</b>
<b>Grafik 9</b>	<b>Minosiklin grubunda sağkalım / zaman grafisi</b>
<b>Grafik 10</b>	<b>Gruplarda sağkalım / zaman grafisi</b>



## TABLolar DİZİNİ

		<b>Sayfa no</b>
<b>Tablo 1</b>	Kokain kullanım yolları ve etkinliği	5
<b>Tablo 2</b>	Çalışma gruplarına göre ölüm ve nöbet aktivitesi oranlarının dağılımı	21
<b>Tablo 3</b>	Salin ve Tetrasiklin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	22
<b>Tablo 4</b>	Salin ve Doksisisiklin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	23
<b>Tablo 5</b>	Salin ve Minosiklin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	24
<b>Tablo 6</b>	Tetrasiklin ve Doksisisiklin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	25
<b>Tablo 7</b>	Tetrasiklin ve Minosiklin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	26
<b>Tablo 8</b>	Doksisisiklin ve Minosiklin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	27

## ÖZET

### Farelerde Kokain İntoksikasyon Modelinde Tetrasiklin, Minosiklin ve Doksisisiklin Grubu Antibiyotiklerin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Dr. Tarık Bektaş

**Amaç:** Akut kokain toksisitesi fare modelinde Tetrasiklin, Minosiklin ve Doksisisiklin grubu antibiyotiklerin etkinliklerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 120 tane erkek balb-c faresi deneysel çalışma öncesinde 4 gruba randomize edildi. Bu gruplara intraperitoneal yoldan tetrasiklin 255mg/kg, Doksisisiklin 157mg/kg, Minosiklin 170mg/kg, ya da salin uygulandı. Bu uygulamadan 10 dakika sonra letal dozun %50' i olan 93 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.

**Bulgular:** Gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nöbet aktivitesi açısından doksisisiklin ve minosiklin istatistiksel olarak anlamlı iken, tetrasiklin anlamlı bulunmadı. Ölüm açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında minosiklin istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0.001$ ), tetrasiklinin ve doksisisiklin oransal olarak ölümü azalttığı gözlemlense de; istatistiksel olarak doksisisiklin anlamsız ( $p=0.139$ ), tetrasiklin ise sınırdan anlamlı ( $p=0.055$ ) bulundu. İlaçlar kendi aralarında karşılaştırıldığında nöbet açısından anlamlı bir fark bulunmasada, mortaliteyi önleme açısından minosiklin tetrasikline göre daha etkili bulunmuştur ( $p=0.030$ ). Oransal olarak kontrol grubu (ölüm %73,3, nöbet %93,3) ile diğer grupları karşılaştırdığımızda en az ölüm minosiklinde (%23,3), en az nöbet ise minosiklin (%73,3) ve doksisisiklinde (%73,3) görülmüştür.

**Sonuç:** Çalışma sonucumuza göre akut kokain intoksikasyonunda minosiklin ve doksisisiklini nöbet açısından etkili bulduk. Ölüm açısından değerlendirildiğimizde tetrasiklin ve doksisisiklin ölüm sayısını azaltmasına rağmen minosiklin kadar etkili bulunmamıştır. Bu

Çalışma sonucunda minosiklinin kokaine bağlı nöbet ve lm nlemede etkili bir ajan olabileceğini saptadık.

## SUMMARY

### **Assessment of Pretreatment Tetracycline (T), Doxycycline (D) and Minocycline (M) for the Prevention of Acute Cocaine Toxicity in a Mouse Model**

Dr. Tarık Bektaş

**Study Objective:** In this study we aimed to evaluate the efficacies of pretreatment Tetracycline, Doxycycline and Minocycline in a mouse model for acute cocaine toxicity.

**Methods:** One hundred twenty male (25-30 gram) balb-c mice were randomized to 4 groups in this experimental study. Then all animals received intraperitoneal injections of tetracycline (255 mg/kg), D (157 mg/kg), M (170 mg/kg) or C (saline only) as a pretreatment. Ten minutes later, all animals intraperitoneally were received 93 mg/kg cocaine (an estimated lethal dose to 50 %). 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.

**Results:** While there were significant differences between D and M group in terms of prevention of seizure compared with placebo, T group was ineffective. There were significant differences between M group in terms of death compared with placebo ( $p < 0.001$ ). However D and T group proportionally reduced the death D group was statistically ineffective ( $p = 0.139$ ) and T group was statistically borderline significant ( $p = 0.055$ ). There were no significant differences among T, D, M groups in terms of seizure, however significant differences among M vs. T in terms of mortality was observed ( $p = 0.030$ ). Seizure rate was observed least in M (%73,3) and D (%73,3) groups and mortality rate was observed least in M (23,3 %) compared with the control group (death 73.3% ,seizure 93.3% ). The least death was observed in M group and the least seizure was observed in M and D group compared with placebo.

**Conclusion:** According to the results M and D were effective for the prevention of cocaine induced seizure. Although D and T reduced the death rate, they were not as effective as M in terms of prevention of death. As a result we determined that M can be an effective agent in the prevention of cocaine induced seizure and death.

# 1. GİRİŞ

Kokain ciddi anlamda bağımlılık yapan psikomotor stimulan özellikte bir alkaloid türevidir. Özellikle Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Avrupa'da kullanım sıklığı gün geçtikçe artan yasadışı maddedir. Bu artışın sonucu olarak acil servislere kokain intoksikasyonuna bağlı komplikasyonlar ile başvuran hastaların sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. Amerika'da 30 milyon insanın kokain kullandığı ve 1,7 milyon bağımlı bulunmaktadır. Akut kokain intoksikasyonu, özellikle batı ülkelerinde olmak üzere önemli acil servis başvuru nedenlerindedir (1). İlaç bağımlısı olarak acil servise başvuruların %27'si kokain bağımlısıdır (2). Türkiye'nin aksine kokain, Amerika Birleşik Devletleri'nde acil servislere başvuran hastalarda en sık karşılaşılan ölümcül yasadışı maddedir (3,4). Amerika'da 1,7 milyon düzenli kullanıcı olduğu tahmin edilmektedir (5). Sıklıkla 25–44 yaş arası erkeklerde kullanımı yaygındır (6,7). Bilindiği gibi batı ülkelerinde kokain kullanımının risklerinin giderek artan farkındalığı ve yoğun karşıt kampanyalara bağlı olarak kullanımı düşüşe geçmiş olmasına rağmen (8); ülkemizde özellikle büyük şehirlerde yaşayan gelir düzeyi yüksek kişiler arasında kullanımı artmaktadır (9). 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 (9).

Kokainin etkisi alınan miktara, alım süresine ve kullanım yoluna bağlıdır. Kardiyovasküler ve nörolojik etkileri amfetamin grubu maddelerin etkisine benzer. Merkezi sinir sistemi (MSS) stimülasyonu yapar. Serebral korteksin bu stimülasyonu huzursuzluk, heyecan hali ve motor aktivitenin artması şeklinde belirtilere neden olarak genel sempatik stimülasyon durumu ortaya çıkar. Toksik dozlarda medulla spinalisteki motor merkezler uyarılır. Bu da tonik-klonik nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olur. Kokain nöbet eşiğini düşürerek konvülsiyonların oluşumunu kolaylaştırır. Kokaine bağlı nöbetler, kokain toksisitesinde morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (10). Kokain santral ve periferik sinir sisteminde dopamin, norepinefrin ve serotonin geri alım pompalarını bloke ederek monoamin nörotransmitterlerinin aktivitesini artırır (6). Bu mekanizmalar aracılığıyla kardiyovasküler komplikasyonlar, nöbetler ve ölüm meydana gelmektedir. Dopaminerjik,

serotonerjik ve muskarinik kolinerjik reseptörlerin antagonisti olan ilaçlar kokaine bağlı toksisiteyi azaltabilir (11,12). Kokain toksikasyonunda semptomatik tedavi dışında toksik etkiyi azaltacak aktif bir tedavi modeli yoktur. Toksik etkileri azaltmak amaçlı birçok çalışma yapılmış farklı yöntemlerle birçok ilaç denenmiştir. Akut kokain toksisitesinde güncel tedavi yaklaşımı benzodiazepinlerin kullanımı şeklindedir. Ancak; benzodiazepinlerin bahsedilen nörotransmitterlere ve toksikasyona direk etkisinin olmaması nedeniyle tek başına kullanımları kokain toksisitesini engellemede yetersiz kalmaktadır. Bu da kombine ilaç kullanımı gereksinimini doğurmaktadır.

Nöbet patogenezinin sorumlu bulunan nöroinflamasyon; mikroglia ve astrosit aktivasyonu ile MSS'de üretilen nöroinflamatuvar yanıt interlökin (IL) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Bu sitokinler aracılığı ile nöroinflamasyon gelişerek nöronal uyarılabilirlik artar ve nöbet kolaylaşır (13,14). Ayrıca inflamasyonda metalloproteinazlar artarak doku hasarı ve apoptoza neden olur. Tetrasiklin grubu antibiyotikler; doku hasarının düzeltilmesinde rol oynayan metalloproteinaz-9 inhibasyonu (15-18), proinflamatuvar sitokinlerin inhibasyonu (19) ve nöronal uyarılabilirliği arttıran poliymerazı inhibe eder (20,21). Bu grup antibiyotikler metalloproteinazları inhibe ederek apoptozu önleme, TNF-alfa ve pro-inflamatuvar sitokinleri inhibe etme etkileriyle anti-inflamatuvar ve nöroprotektif özellik gösterir. Böylece nöbet uyarılabilirliğini düşürerek nöbet geçirmeyi, süresini ve sayısını azalttığı bildirilmiştir (22,23). Ayrıca tetrasiklin grubu antibiyotikler myositlerde, proinflamatuvar sitokin olan High mobility group box-1, LDH ve CK seviyelerini azaltarak infarkt alanlarını azalttığı gösterilmiştir (24,25). Bu kardiyoprotektif etkilerinden dolayı kokainin kardiyotoksik etkilerini azalttığı düşünülebilir. Böylece kokaine bağlı kardiyak ölümlerde azalma sağlanabilir. Çalışmamızda hipotez olarak; tetrasiklin grubu antibiyotiklerin nöroprotektif etkilerinden dolayı, kokain intoksikasyonunda nöbet aktivitesini azaltacağını ve sağ kalımları artıracağını ileri sürdük.

Çalışmamızda, farelerde kokain intoksikasyonuna bağlı nöbet ve ölümleri engelleme açısından tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Kokain, Güney Amerika'da 3000 yıldan beri kullanıldığı bilinen koka bitkisinin (*Erythroxylon coca*) yapraklarından elde edilen bir alkaloiddir. İspanyol bilim adamları Avrupa'daki 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 (26). Amerika'da 1885 yılında John Styth Pemberton "French Wine Cola" isimli içeceği üretmiştir. Bu içecek her 8 oz'a (237 ml) 60 mg kokain içermekteydi. Bu içeceğin adı daha sonra, günümüz ismiyle bildiğimiz "Coca-Cola" olarak değiştirilmiştir. 1893 yılında kokain kullanımına bağlı ölümler bildirilmiştir (27). Bazı yiyecek ve içeceklerin içine girmiştir. Kokain kullanım alışkanlığı I. Dünya Savaşından sonra tüm Avrupa'da giderek artmıştır. Türkiye'de yayılmasının ise Sovyet Devrimi sonrası gelen Beyaz Ruslar aracılığıyla olduğu söylenir (28). Uzun yıllar süren bir sessiz bekleyiş dönemi sonrasında, özellikle 1980'li yıllarda batı toplumunda hızla artan bir kullanım bulmuş ve yüzyılın son çeyreğinde çok güçlü MSS'de uyarıcı etkisiyle birçok tıp adamı ve tıp dışı insanın ilgisini çekmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 30 milyondan fazla insanın kokain kullandığı ve 1,7 milyon düzenli kullanıcı olduğu tahmin edilmektedir (5). 1995 yılında 150000 kokain ilişkili acil servis başvurusu bildirilmiştir (2).

### 2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Kokain tüm dünyada 14 milyon kişi tarafından kullanılmakta olup, kötüye kullanılan maddeler arasında eroinen sonra ikinci sırada yer almaktadır. Dünyadaki illegal kokain üretimi üç Kuzey Amerika ülkesinde yoğunlaşmaktadır. Bolivya dünyadaki kokain kaynağının onda birine sahipken, Peru, 1995'den bu yana coca yetiştirilmede %60'lık bir paya sahip olmuştur. 1993–1999 yılları arasında Kolombiya ise dünyadaki illegal kokain üretiminde %75'lik paya sahip olmuştur. Ancak bu oran 2000–2002 arasında %37'ye gerilemiştir (29). 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 (30). ABD'de 2005 yılında yapılmış bir araştırmada, çalışmaya katılanların %13,8'nin hayatının bir döneminde kokain kullandığı, %2,3'ünün son bir yıl içinde, %1'inin ise son bir ay içerisinde kokain kullandığı tespit edilmiştir (31). Avrupa'daki en yüksek kullanım oranı ise %5,2 olarak Birleşik Krallık'ta tespit edilmiştir (30).

ABD'de yasa dışı ilaçlar arasında kokain acil servis başvurularının çoğunluğunu oluşturmaktadır. 1990'lı yılların sonlarındaki verilere göre, kokain kullanımına bağlı her yıl için 6000 ölüm tespit edilmiştir. Kokain ABD'de marihuanadan sonra ikinci sıklıkta kullanılan yasadışı maddedir. Ulusal ilaç kullanımı ve sağlık araştırmaları 2004 yılı verilerine göre 34.15 milyon 12 yaş üstü Amerikalı hayatında bir defa kokain kullanmıştır ve bunların da 2 milyonu halen kokain kullanmaktadır (32).

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 arttırdığı saptanmıştır (33). Kokainin yüksek doz kullanımı özellikle ortam sıcaklığı yüksek olduğunda daha fatal seyretmektedir (34).

2005 yılında Amerikan Zehir Kontrol Akademisi merkezlerine toplam 124 tane kokaine bağlı ölüm bildirilmiştir (35). Kokain yüksek dozuna bağlı ölüm erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek tespit edilmiştir (36,37).

## **2.2. KOKAİN FARMAKOLOJİ**

Kokainin kimyasal ismi "benzoilmethylecognine" dir. Erythroxyton coca bitkisinin yapraklarından elde edilir. Erythroxyton coca Peru, Bolivya, Meksika ve Endonezya'da bulunan bir bitkidir. Kokain  $C_{17}H_{21}NO_4$  moleküler formülüne sahip kristalize bir alkoloddür. Kokain molekülünün önemli bir parçası olan ecgonine, atropin ve skopolaiminin de dahil olduğu tropan ailesinden ester tipinde bir lokal anesteziiktir. Kokain primer etkisiyle



norepinefrin geri alımını bloke eder, sekonder etkisi ise norepinefrin salınımını artırır. Bu etkiler ile sinir uçlarındaki norepinefrin seviyelerini artırır. Kokain ayrıca serotonin ve dopaminin de salınım ve geri emilimini azaltır (38-40). Monoaminerjik sistemi potansiyalize eder. Bu etkisini presnaptik bölgedeki dopamin, serotonin ve norepinefrin transportörlerine olan yüksek afinitesi sayesinde gerçekleştirir (41). Kokainin en güçlü etkilerinden biri indirekt bir dopamin agonisti gibi sinaptik aralıktaki dopamin seviyelerini artırmaktır. Kokain diğer MSS 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 acumbens ve striatumdaki dopaminerjik nörotransmisyonu düzenleyerek oluşturmaktadır (42).

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 (43). Kokain yağda çözünür ve kan beyin bariyerini kolayca geçerek MSS'yi, özellikle limbik sistem aktivitesini uyarır. Ventral bazal nükleustaki dopaminerjik iletimi güçlendirir ve böylelikle yaygın kullanımının nedeni olan zevk veren davranışsal etkilere neden olur.

**Tablo-1 Kokain kullanım yolları ve etkinliği**

<b>Kullanım yolu</b>	<b>Başlangıç süresi</b>	<b>Pik etki süresi (dakika)</b>	<b>Etki süresi (dakika)</b>	<b>Yarı ömür (dakika)</b>
<b>İnhalasyon</b>	7 sn	1-5	20	40-60
<b>İntravenöz</b>	15 sn	3-5	20-30	40-60
<b>Nazal</b>	3 dk	15	45-90	60-90
<b>Oral</b>	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 ise enzimatik olmayan bir yoldan hidrolize uğrayarak benzoilecgonine meydana gelir. Kokainin kalan küçük bir kısmı ise demetilaz enzimlerinin etkisi ile azot atomuna bağlı metil grubunu kaybederek norkokaine dönüşür (44). 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 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 benzoilecgonine düzeyi süratle azalır. Alımdan sonraki 24–96 saat içinde kokainin idrardaki düzeyi 300 ng/ml’nin altına iner. Bu fazda benzoilecgonine yarılanma süresi 7,5 saat olarak ölçülmüştür (43). Kokainin idrardaki düzeyi 5-15 gün içerisinde idrarda ölçülebilen en düşük düzey olan 30 ng/ml’ye düşer (45). 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 MSS 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 500 mg-1,4 gr kokain ölüme neden olmaktadır.

### **2.3. KOKAİN KULLANIM YOLLARI**

Kokain; sigara şeklinde, i.v. injeksiyon, mukaza yolu veya ağızdan alma gibi çeşitli yollarla vücuda alınır. Sigara şeklindeki alımlarda, hidroklorür halindeki tuzu yerine, ısı etkisi ile bozulmayan ve düşük sıcaklıklarda buharlaşmaya uğrayan serbest baz kokain tercih edilir.

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, kilo başına 1,5 mg kokainin burun içine verilmesinden sonra 30-60 dakika içinde en yüksek düzeye eriştiği, kandaki miktarının bu süre içinde 120–474 ng/ml arasında saptandığı bildirilmiştir (46). Bu kişilerin kanlarında 6 saat sonra bile kokainin varlığı saptanabilmiştir.

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 NaHCO<sub>3</sub> ile birlikte çözündürülüp daha sonra kurutulmasıyla elde edilen toza "crack" adı verilir. Buruna çekme yoluyla alınan crack 8-10 saniye etki etmektedir. Kokain satıcıları çok kere 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 1884 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 bağlanmak suretiyle olur ve sodyum kanalları doğrudan bloke edilir (47). Aksonal membran stabilleşir ve bu da lokal bir anestezi sağlar.

## **2.4. 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 myokart infarktüsü (MI) gelişebilir.

**2.4.1. Disritmiler:** Kokainin kardiyovasküler etkileri primer olarak kalbe olan direk etkisinden, sekonder olarak ise MSS'ye olan etkisinden kaynaklanır. Preganglionik

sempatik sinir ucundan norepinefrin gerilimini inhibe ederek santral ve periferik adrenerjik sitimülasyona neden olur. Endojen katekolaminlerin artışı taşikardi, hipertansiyon, vazokonstrüksiyona neden olarak myokardın oksijen tüketimini artırır. Kokaini toksik düzeylerde kullananlarda dolaşımdaki katekolamin miktarı artar. Bir çalışmada 48 mg kokain kullanan kişilerde kan norepinefrin düzeyinin 2 katına çıktığı gösterilmiştir (48). 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 (48). 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.

**2.4.2. 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 (49). 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 (50). 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 sitimülasyonu 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 3 üretimini azaltır ve trombüs oluşumuna yatkınlık sağlar. Myokardit 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 (51).

**2.4.3. Nörolojik etkiler:** Kokain kullanıcılarında iskemik ve hemorajik inme riski kontrol grubuna göre 14 kat daha yüksek bulunmuştur. Darke ve arkadaşları otopsi serilerinde kokain kullanıcılarındaki beyin damarlarındaki ateroskleroz oranını %10, kokain kullanmayanlarda ise %1 olarak tespit etmişlerdir (52). Kokain MSS'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 intrasınaptik dopamini artıran ilaçlar beyin değişik bölgelerindeki farklı reseptör subtiplerini etkileyerek dopamin reseptörlerinin duyarlılığını değiştirir (53).

**2.4.4. 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 görülmüştür. Bu tablodan sonra hastalarda genellikle kardiyopulmoner arrest gelişmiştir (53). 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 regülasyonundaki bir defekt sonucu oluşur. Hipertermi ajite deliryuma eşlik ediyorsa

mortalitenin arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle yaz aylarında ajite deliryuma bağlı ölümler daha sık görülür.

**2.4.5. Hipertermi:** Callaway ve Clark'ın tanımladığı gibi ısı regülasyonundaki bozukluk kokain intoksikasyonunda ciddi bir problemdir. Bu hastalar 45,6 °C'ye kadar ulaşabilen rektal vücut ısıları ile başvurabilirler (54). Hipertermi ağır toksisitenin bir göstergesi olup; böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon, asidoz, karaciğer hasarı ve rabdomiyoliz gibi birçok komplikasyon ile ilişkilidir. Artmış dominerjik transmisyon kokain kullanıcılarında hipertermiye neden olmaktadır. Kokain kullanıcılarında hipotalamustaki ısı regülasyon merkezindeki Dopamin 2 (D2) reseptörlerinin sayısı azalır. Normalde D2 reseptörleri vücut ısısının düşürülmesinde rol oynamaktadır. Reseptör sayısının azalması sonucu Dopamin 1 reseptörlerinin etkinliği arttığından vücut ısısı artmaktadır. Ruttenber ve arkadaşları ise hiperterminin artmış muskuler aktivite ile ilişkili olduğunu düşünmektedir (53). Artmış vücut ısısı kas yıkımı yaparak miyoglobüriye sebep olabilir. Miyoglobüri de renal perfüzyonu bozarak böbrek yetmezliğine neden olabilir.

**2.4.6. 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 asidemnin önemli bir rolü vardır.

## **2.5. TANI YÖNTEMLERİ**

**2.5.1. 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, 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 (55). 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. 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.

## 2.6. TEDAVİ

**2.6.1. Genel Yaklaşım:** Acil servise kokain toksisitesi ile başvuran her hasta anstabil kabul edilip ABC, oksijen, i.v. yol 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. Eğer mümkünse hasta fiziksel ya da farmakolojik olarak baskılanmamalıdır. Fakat gerek olduğunda benzodiazepinler sedatize edici ajan olarak iyi bir seçenektir. Hastalar taşikardi ve hipertansiyonları geçene kadar mutlaka monitörize edilmelidir. Normal vital bulguları olan normotermik hastalar 2-6 saatlik gözlem sonrasında taburcu edilebilirler.

**2.6.2. Epinefrin ve Vazopressin:** Epinefrin kardiyak arest 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 (56,57). Kokainin neden olduğu hiperadrenerjik durum myokardın oksijen tüketimini artırır. Epinefrin de aynı etkiye sahiptir. Diğer taraftan vazopressin koroner kan akımını artırarak myokarda oksijen sağlamaktadır (58). Kokain toksisitesi sıklıkla asidoza yol açar. Epinefrin etkinliğini asidotik ortamda kaybetmektedir (58). Vazopressin ise ciddi asidozda bile vazokonstriksiyon etkinliğini göstererek kardiyopulmoner resüstasyon (KPR) sırasında koroner perfüzyonu sağlar (59).

**2.6.3. Lidokain:** Lidokain ventriküler disritmilerde kullanılan primer ilaçtır. Bazı hayvan çalışmaları, kokainin kardiyak etkilerini azaltıp ölümden koruduğunu göstermiştir. Derlet ve arkadaşları, lidokainin, kokainin MSS üzerindeki toksisitesini artırdığını göstermiştir (60). Derlet, lidokainin kullanılabilirliğini ancak verilen dozun çok dikkatli takip edilmesi gerektiğini belirtmiştir (61). AKC'ye göre lidokain, kokain ile sodyum kanallarına bağlanmak için yarışır ve kokainin etkinliğini azaltır. Lidokainin ventriküler ritim bozuklukları üzerine olan yararlı etkisine karşın nöbet riskini artıran sinerjistik etkisi dikkatlice düşünülmelidir.

**2.6.4. 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 görüntülemeye kokaine bağlı iskeminin haftalar sonra bile gelişebileceği gösterilmiştir (62). Kokain kullanımına devam eden veya kullanımı bırakmış hastalarda iskemik göğüs ağrıları bildirilmiştir. Kokain kullanımına bağlı iskeminin kokain kesildikten sonra iki hafta içinde dahi devam ettiği gösterilmiştir (62). Malbrain ve arkadaşları, kokain kullanımına bağlı hayatı tehdit edici hipertansiyon tedavisinde esmolol kullanımını önermektedir (63).



**2.6.5. Kokaine bağılı 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, antiaritmik ajan olarak bretilyum benzeri antiaritmiklerin kullanılmasını önermektedir (63). Başka bir seçenek ise magnezyum sülfattır, ancak hipotansiyon etkisi açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Kokainin direkt etkisine bağılı sodyum kanal blokajı sonucu oluşan ve QRS kompleksinin 100 milisaniyeden uzun olduğu disritmilerde sodyum bikarbonat tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmelidir (64). Paroksizmal SVT, atrial flutter ve hızlı ventrikül yanıtı atrial fibrilasyon genellikle kısa süreli ve geçicidir. Bu nedenle acil tedaviye gerek yoktur.

**2.6.6. Kokaine bağılı VF:** AKC 2010 klavuzuna göre ilaç intoksikasyonlarına bağılı arrestlerde uzamış resüstasyon yapılması önerilmektedir (65). Kokain myokardiyal alfa adrenerjik reseptörleri aktive ederek VF'ye neden olmaktadır. Ayrıca kokain kullanımı kalpte sitozolik kalsiyum seviyelerini artırarak da VF'nin oluşumuna neden olur.

**2.6.7. Kokaine Bağılı Göğüs Ağrısı ve Mİ:** Kokain ilişkili göğüs ağrısında aksi ispat edilene kadar iskemi varlığı düşünölmelidir. Oksijenizasyon, i.v yol ve monitörizasyon sağlanmalıdır. 12 derivasyonlu EKG çekilmeli, göğüs radyografik görüntölemesi yapılmalıdır. Kokaine bağılı 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, karaciğer hastalığı, organik beyin sendromu olan hastalarda lorazepam gibi kısa etkili benzodiazepinlerin düşük dozda kullanımını önermektedir (66). AKC 2010 klavuzuna göre, kokaine bağılı 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. Fibrolitik tedavi düşünülen hastalarda unutulmamalıdır ki i.v. ilaç kullanımına bağlı vasküler patolojiler gelişebilmektedir (67). Hipertansiyon ve MSS vaskülitli durumlarında fibrinolitik uygulaması tehlikeli olabileceği için bu durumlarda perkütan transluminal koroner anjiyoplasti daha güvenlidir. Kokain kullanımından saatler sonra dahi göğüs ağrısı gelişebilmektedir (62). Tekrarlayan koroner vazokonstrüksiyonun sebebi kandaki artmış benzoilecgonin ve etil-metil ecgonindir. Ayrıca azalmış dopamin seviyeleri de intermitant koroner spazma yol açabilir (29). Holter monitörizasyonu, kokain kullanımından haftalar sonra bile kokaine bağlı iskemiye dökümlere edebilir (62).

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

**2.6.9. Nörolojik etkiler:** İlaç ya da toksin bağımlı nöbetlerin en sık nedeni kokain kullanımınıdır. 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 yolları sağlanmalı ve hipertermi önlenmelidir. Benzodiazepinler ilk basamak tedavidir. Kokaine bağlı nöbetleri sonlandırmada % 75-90 etkinliğe sahiptir. Perrone ve Hoffman bütün olgularda intrakranial lezyon varlığı olabileceği için beyin tomografisi çekilmesini önermektedir (68). Renzi ise hastanın başka bir sağlık problemi olmadığı ve baş ağrısı, nörolojik semptomları olmadığı takdirde tomografi çekilmesini önermemektedir (69).

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

**2.6.11. Hipertermi:** Hipertermi mutlaka gözden kaçırılmaması ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Hastalar eğer kardiyak ve serbrovasküler 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, butirofenonların kullanımını önermektedir (70). Literatürde karşıt görüşler de yayınlanmıştır. Callaway ve Clark, haloperidol gibi butirofenonların kokaine bağımlı nöbetleri potansiyalize edebileceğini belirtmiştir (54). Colucciello ve Tomaszewski, haloperidolün kokain bağımlı ajitasyonda kullanılabilirliğini bildirmiş; ancak klinik verilere ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir (71).

**2.6.12. Kokaine bağlı Rabdomiyoliz:** Acil serviste kokain kullanımına bağlı rabdomiyoliz oranı % 5-30 arasında bildirilmiştir. Patogenezde 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 için hızlı sıvı replasmanı yapılmalıdır. İdrar çıkışı ve pH yakın izlenmelidir. İdrar çıkışı böbreklerin miyoglobinüriden 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 alkaloizasyonu için sodyum bikarbonat kullanılabilir.

**2.6.13. 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.

## 2.7. İLAÇ TEDAVİSİ

**2.7.1. Benzodiazepinler:** MSS'deki major inhibitör nörotransmitter olan GABA aktivitesini arttırlar. Bu etkilerini limbik sistem ve retiküler formasyon dahil tüm MSS bölgelerinde gösterirler.

**2.7.2. Lorazepam:** Diazepam'a göre daha uzun etkisi olan lorazepam status epileptikus tedavisinde tercih edilir. İntranenöz yoldan 0.044 mg/kg (2-4 mg) dozunda titre ederek uygulanır. Uygulama dozu 2 mg/dk'dan hızlı olmamalıdır. Bir defada uygulanacak doz 4 mg'ı geçmemelidir. Status epileptikus'ta 4 mg 2-5 dakikada uygulanır. 10-15 dakika ara ile tekrarlanabilir. 12 saatte toplam uygulanan doz 8 mg'ı geçmemelidir

**2.7.3. Midazolam:** Dirençli status epileptikus tedavisinde kullanılır. Diazepama göre yarılanma ömrü 3 kat daha uzundur. İntravenöz yoldan kullanımı tercih edilmekle birlikte; eğer hastanın damar yolu açılmıyorsa intramuskuler yoldan da uygulanabilir. Önerilen şekliyle 0.01–0.05 mg/kg (0,5-4 mg, max. 10 mg) dozda birkaç dakikada uygulanır. Yanıt alınca kadar 10-15 dakikada bir tekrarlanabilir.

**2.7.4. Diazepam:** Antikonvülzan etki süresinin kısa olması ve aktif metabolitlerinin birikimi sonucu uzamış sedasyona neden olması nedeniyle; ajitasyon ve nöbetlerde 3. basamak ajan olarak kullanılır. Diazepam 5–10 mg i.v. yoldan uygulanır. Semptomlar baskılanıncaya kadar 10-15 dakikada bir tekrarlanabilir. Toplam doz 30 mg'ı geçmemelidir.

### 2.7.5. Kardiyovasküler Ajanlar

**2.7.5.1. Sodyum Bikarbonat:** Rabdomiyolizi olan hastalarda idrarın alkalizasyonu için kullanılır. Ayrıca geniş QRS'li disritmilerde kokainin direk toksik etkisini engellemek için kullanılır. pH 7,50–7,55 arasında tutulacak şekilde 1 mEq/kg i.v. bolus şeklinde uygulanır.

**2.7.5.2. Bretilyum:** Klas III antiaritmiklerden olan prematür ventriküler kontraksiyonlarda kullanılabilir. Bretilyum 5-10 mg/kg i.v. puşe olarak uygulanır. 5 dakikada bir tekrarlanabilir. Maksimum doz 30-35 mg/kg'dır.

**2.7.5.3. Esmolol:** Beta blokerler kokain intoksikasyonunda genellikle kontrendikedirler. Ancak diğer tedavilere dirençli olan hayatı tehdit eden hipertansiyon, taşikardi ve aort diseksiyonu gibi durumlarda kullanılabilir. Esmolol 250-500 mcg/kg i.v. yükleme dozu 1 dakika içerisinde uygulandıktan sonra 50 mg/kg/dk 4 dakikalık infüzyon ile devam edilir.

**2.7.5.4. Nitrogliserin:** Akut hipertansiyon ve kardiyak göğüs ağrısının tedavisinde kullanılır. Vasküler düz kaslarda gevşeme yaparak kan basıncını düşürür. Nitrogliserin 12,5/25 mcg i.v. bolus uygulanabilir. Başlangıç infüzyon hızı 10-20 mcg/dk yanıt alınamazsa 5-10 dakika içinde 5-10 mcg/dk artırılarak uygulanabilir. Aspirin ve indometazin, serum nitrat konsantrasyonunu artırabilir

**2.7.5.5. Fentolamine:** Alfa 1 ve alfa 2 adrenerjik reseptörleri bloke ederek dolaşımdaki epinefrin ve norepinefrin aktivitesini azaltır. Bu etkisi ile hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Fentolamine 5-20 mg i.v. ya da intramuskular yoldan uygulanır.

**2.7.5.6. Sodyum Nitropurisit:** Akut hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Vazodilatasyon ve kardiyak inotropik aktivitede artış sağlar. Yüksek dozlarda myokardiyal iskemiyi artırabilir. Sodyum nitropurisit 0,1 mcg/kg/dk i.v. olarak başlanıp 3-5 dakikada bir titre edilir. Maksimum infüzyon hızı 5 mcg/kg/dk olmalıdır. Nitrogliserin ile benzer kontrendikasyonları vardır.

Adrenelin, noradrenalin, vazopressin gibi ajanlar sıvı resüstasyonuna yanıt vermeyen hipotansiyon durumlarında kullanılabilir.

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Çalışma Protokolü:

Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü deneysel bir çalışmadır. Çalışmamızın amacı; farelerde kokain intoksikasyonuna bağlı nöbet ve ölümleri engelleme açısından tetrasiklin, minosiklin ve doksisisiklin etkinliklerini araştırmak ve karşılaştırmaktır. Çalışmamızda kullanılacak 120 tane 25-30 gram 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.

### 3.2. Deney Hayvanlarının Seçimi:

Çalışma öncesinde Pamukkale Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmada toplam 120 tane erkek balb-c fare kullanıldı. Farelerin ağırlıkları 25-30 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 fotoperiyod uygulanıp, standart yem ve su verilen ad libitum olarak beslendi. Tüm deneyler Mart 2015'de aynı laboratuvarında yapıldı.

### 3.3. Çalışma Grupları ve Müdahaleler:

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

1.gruba; Tetrasiklin 255 mg/kg

2.gruba; Minosiklin 170 mg/kg

3.gruba; Doksisisiklin 157 mg/kg

4.gruba; 0,5 ml Salin (plasebo)

Tetrasiklin, Minosiklin ve Doksisisiklin dozları daha önce yapılan çalışmalarda antikonvulzan etkinliği açısından hesaplanmış ED50 (maksimum etkinin %50'sini oluşturan ilaç dozu) değerleridir (72). Tüm çalışma gruplarındaki ilaçlar kokain öncesi ön tedavi olarak uygulandı. Gruplardaki farelere ilaç uygulamasından 10 dk sonra intraperitoneal olarak 93 mg/kg kokain uygulandı (73). Kokain dozu, letal dozun %50' sidir.

#### **3.4. Yöntem ve Prosedürler:**

Bütün enjeksiyonlar 25 G enjektör kullanılarak intraperitoneal yoldan uygulandı. İlaçlar kullanılmadan önce steril distile su ile sulandırılarak 1 ml'lik enjektörlere çekildi. Kokain steril distile su ile hazırlanarak 2.79 mg/dl kokain solusyonu elde edildi. İntraperitoneal uygulama kemirgen kokain toksisite modelinde standart metod olması nedeniyle seçildi (74-76). Araştırmacıların uygulanan ilaçları bilmemesi gerekliliği nedeniyle, kombinasyon grubunu taklit etmek için tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin ve salin gruplarında ilk enjeksiyondan sonra 0,1 ml salin enjeksiyonu uygulandı. 10 dakika sonra kokain 93 mg/kg dozunda uygulandı.

#### **3.5. Çalışmanın Yürütülmesi ve Veri Toplama:**

Kokain enjeksiyonundan sonra kokain toksisitesi bulguları açısından tüm fareler 30 dakika boyunca gözlemlendi. Gözlem süresi, daha önceki çalışmalarda (74,77) 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 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-A) kaydedildi.

#### **3.6. Verilerin Analizi**

Tüm istatistiksel analizler Statistical Program For Social Sciences (SPSS) for Windows (22,0 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 statiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmamıza ağırlıkları 25-30 gr arasında değişen 120 erkek fare alındı. Fareler bilgisayar randomizasyonuna göre 30'arlı 4 gruba ayrıldı. Farelere kokain uygulamasından 10 dakika önce, 1. gruba tetrasiklin, 2. gruba doksisisiklin, 3. gruba minosiklin ve 4. gruba normal salin (kontrol) intraperitoneal olarak uygulandı.

Çalışma gruplarında oluşan nöbet aktivitesi ve ölüm oranları tablo 2' de verilmiştir. İlaç grupları kontrol grubu 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	Tedavi Grupları				p
	1. grup (Tetrasiklin)	2. grup (Doksisisiklin)	3. grup (Minosiklin)	4. grup (Salin)	
Nöbet n(%) Var	27 (90)	22 (73,3)	22 (73,3)	28 (93,3)	<0,001
Yok	3 (10)	8 (26,7)	8 (26,7)	2 (6,7)	<0,001
Ölüm n (%) Var	15 (50)	17 (56,7)	7 (23,3)	22 (73,3)	<0,001
Yok	15 (50)	13 (43,3)	23 (76,7)	8 (26,7)	<0,001

Gruplar nöbet aktivitesi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında doksisisiklin ve minosiklin istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p=0.040$ ,  $p=0.040$ , sırasıyla), tetrasiklin anlamlı bulunmadı ( $p=0.50$ ). Ölüm açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında minosiklin istatistiksel olarak anlamlı iken ( $<0.001$ ), tetrasiklinin ve doksisisiklin oransal olarak ölümü azalttığı gözlemlense de; istatistiksel olarak doksisisiklin anlamsız ( $p=0.139$ ), tetrasiklin ise sınırda anlamlı ( $p=0.055$ ) bulundu. Oransal olarak kontrol grubu (ölüm %73,3, nöbet %93,3) ile karşılaştırıldığımızda en az ölüm minosiklinde (%23,3), en az nöbet ise minosiklin (%73,3) ve doksisisiklinde (%73,3) görülmüştür.

**Tablo 3: Salin ve Tetrasiklin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	1. grup (Tetrasiklin)	4. grup (Salin)	p
<b>Nöbet n (%)</b>			
Var	27 (90)	28 (93,3)	0.50
Yok	3 (10)	2 (6,7)	
<b>Ölüm n (%)</b>			
Var	15 (50)	22 (73,3)	0.055
Yok	15 (50)	8 (26,7)	

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

**Tablo 4: Salin ve Doksisisiklin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	2. grup (Doksisisiklin)	4. grup (Salin)	p
<b>Nöbet n (%)</b>			
Var	22 (73,3)	28 (93,3)	0.040
Yok	8 (26,7)	2 (6,7)	
<b>Ölüm n (%)</b>			
Var	17 (56,7)	22 (73,3)	0.139
Yok	13 (43,3)	8 (26,7)	

Kontrol grubu doksisisiklin ile karşılaştırıldığında; nöbet açısından anlamlı, ölümü engellemede anlamsız bulundu (Tablo 4).

**Tablo 5: Salin ve Minosiklin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	3. grup (Minosiklin)	4. grup (Salin)	p
Nöbet n (%)			
Var	22 (73,3)	22 (73,3)	0.040
Yok	8 (26,7)	8 (26,7)	
Ölüm n (%)			
Var	7 (23,3)	17 (56,7)	<0.001
Yok	23 (76,7)	13 (43,3)	

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

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

**Tablo 6: Tetrasiklin ve Doksisisiklin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	1. grup (Tetrasiklin)	2. grup (Doksisisiklin)	p
<b>Nöbet n (%)</b>			
<b>Var</b>	27 (90)	22 (73,3)	0.090
<b>Yok</b>	3 (10)	8 (26,7)	
<b>Ölüm n (%)</b>			
<b>Var</b>	15 (50)	17 (56,7)	0.398
<b>Yok</b>	15 (50)	13 (43,3)	

Tetrasiklin ve Minosiklin grupları arasında nöbet aktivitesi açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı. Ölüm değerlendirildiğinde ise minosiklin, tetrasiklin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 7).

**Tablo 7: Tetrasiklin ve Minosiklin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	1. grup (Tetrasiklin)	3. grup (Minosiklin)	p
Nöbet n (%)			0.090
	Var	27 (90)	
Yok	3 (10)	8 (26,7)	
Ölüm n (%)			0.030
	Var	15 (50)	
Yok	15 (50)	23 (76,7)	

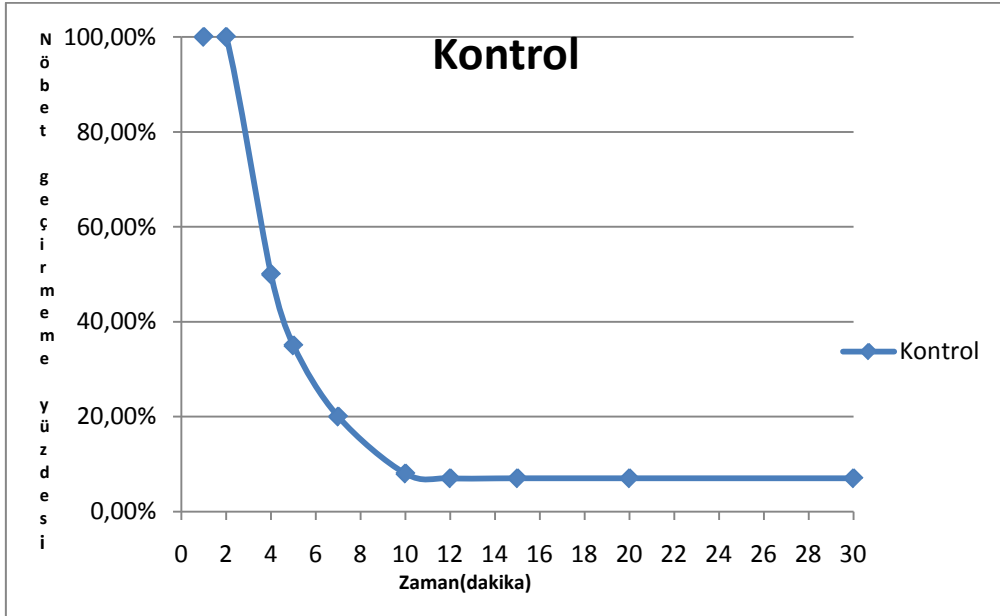
Doksisiklin ve Minosiklin grupları ölüm ve nöbet aktivitesi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 8).

**Tablo 8: Doksisisiklin ve Minosiklin gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	2. grup (Doksisisiklin)	3. grup (Minosiklin)	p
<b>Nöbet n (%)</b>			
<b>Var</b>	22 (73,3)	22 (73,3)	0.614
<b>Yok</b>	8 (26,7)	8 (26,7)	
<b>Ölüm n (%)</b>			
<b>Var</b>	17 (56,7)	7 (23,3)	0.08
<b>Yok</b>	13 (43,3)	23 (76,7)	

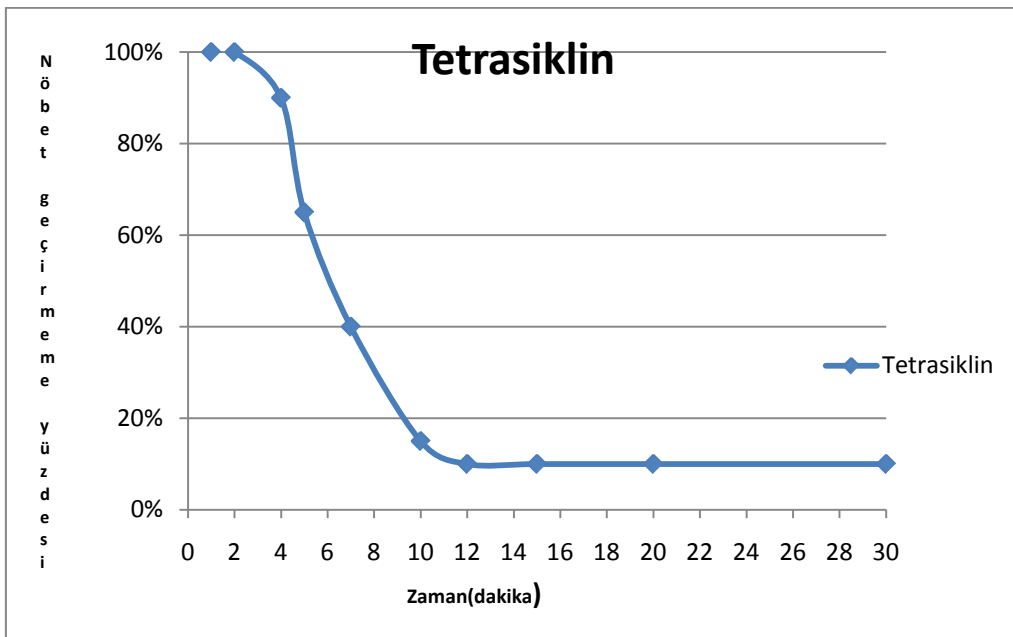
Kontrol grubu nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 2. dakikada başlayıp 10. dakika sonunda gruptaki 28 farede (%93,3) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 1).

**Grafik-1: Kontrol grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi**



Tetrasiklin grubu nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 4. dakikada başlayıp 12. dakika sonunda gruptaki 27 farede (%90) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 2).

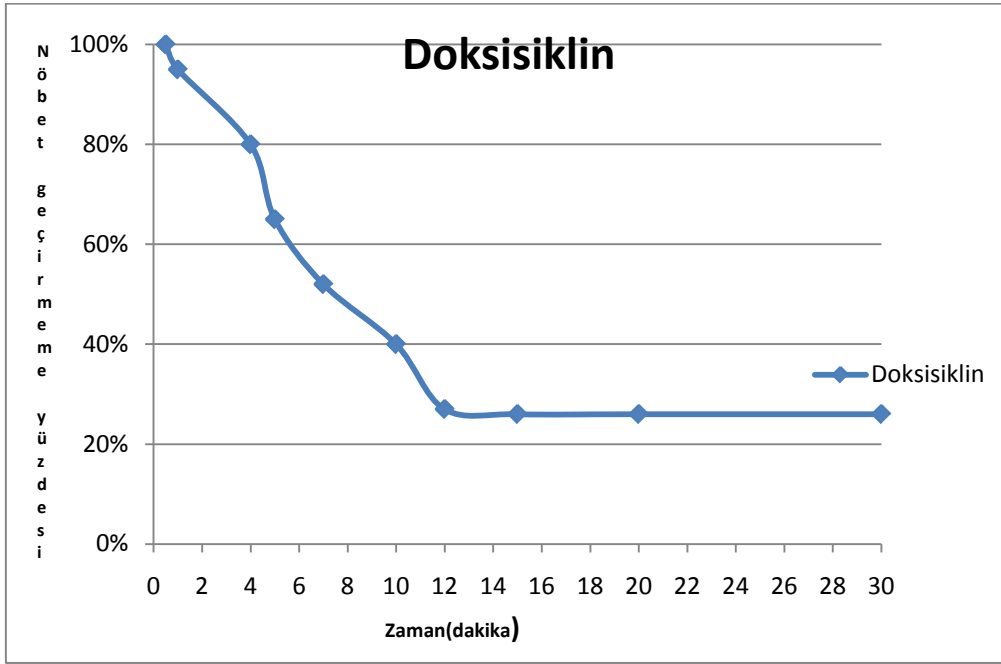
**Grafik-2: Tetrasiklin grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi**





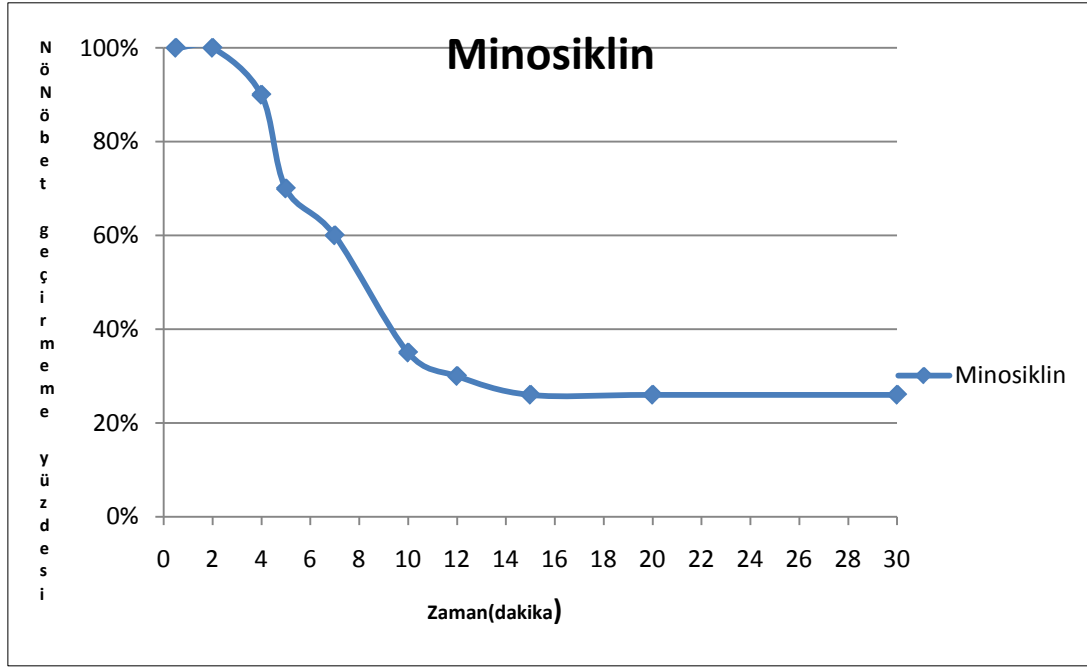
Doksisiklin grubu nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 1. dakikada başlayıp 12. dakika sonunda gruptaki 22 farede (%73,3) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 3).

**Grafik-3: Doksisiklin grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi**

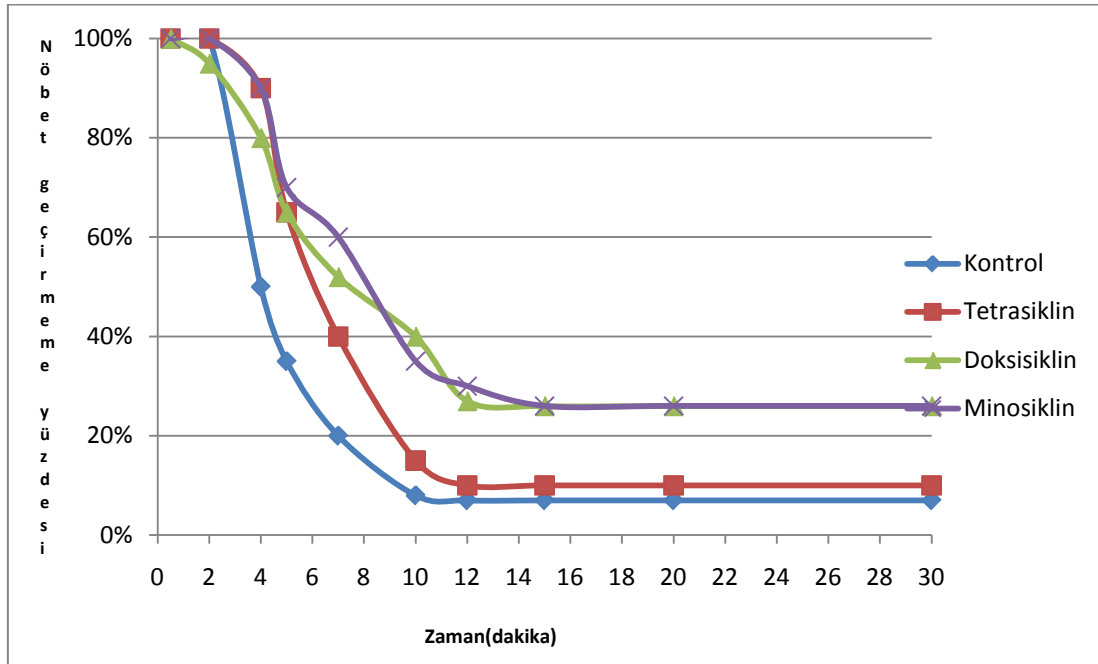


Minosiklin grubu nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 3. dakikada başlayıp gruptaki 22 farede (%73,3) 11. dakika sonunda nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 4).

**Grafik-4: Minosiklin grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi**

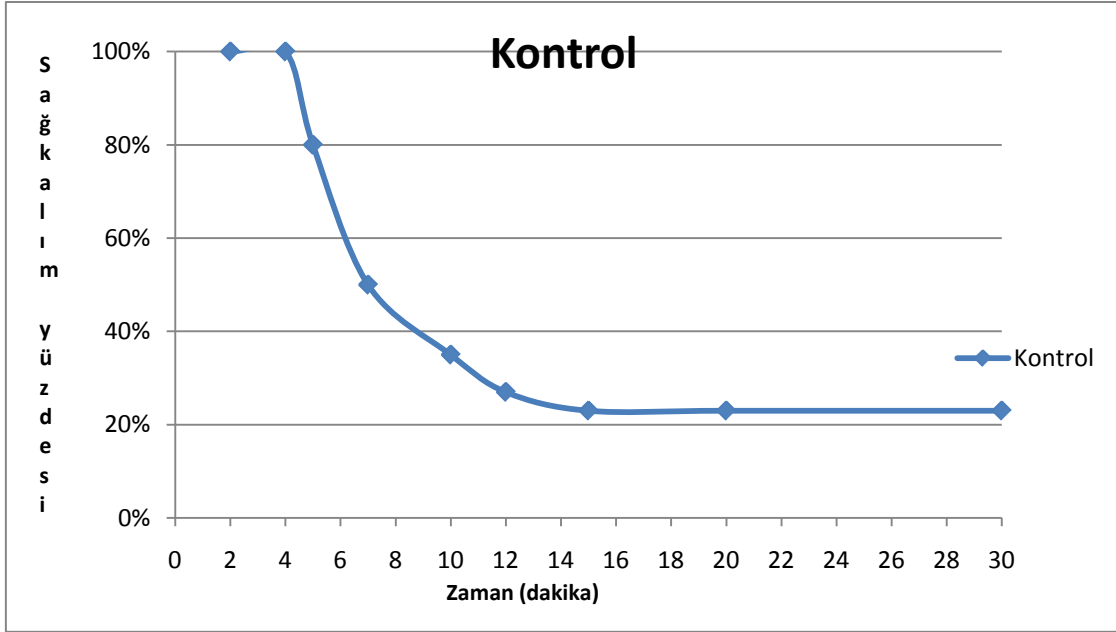


**Grafik-5: Gruplarda nöbet aktivitesi / zaman grafisi**



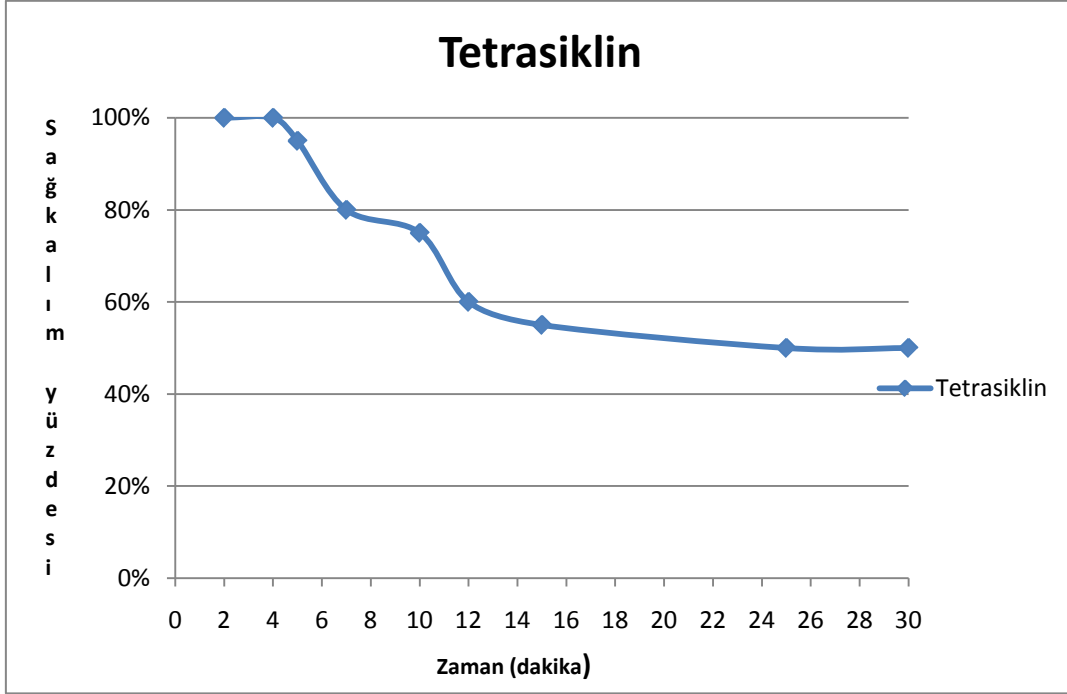
Kontrol grubu ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 5. dakikada başlayıp gruptaki 22 farede (%73,3) 15. dakika sonunda ölüm saptandı (Grafik 6).

**Grafik-6: Kontrol grubunda sağkalım / zaman grafisi**



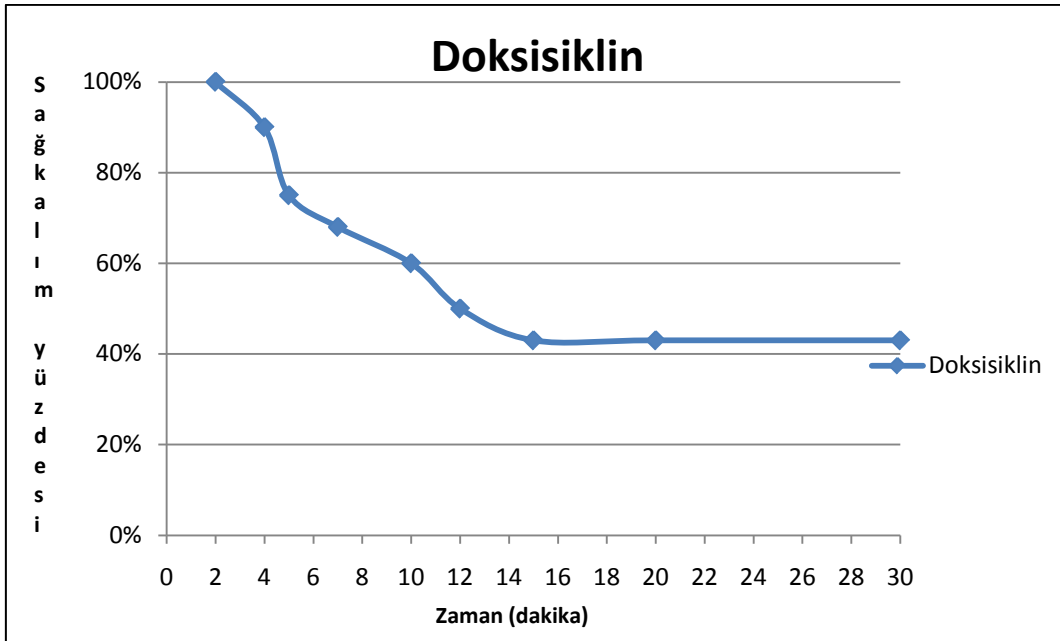
Tetrasiklin grubu ölüm açısından değerlendirildiğinde; gruptaki 15 farede (%50) ölüm saptandı. İlk ölüm 4. dakikada başlayıp 25. dakika sonunda görüldü (Grafik 7).

**Grafik-7: Tetrasiklin grubunda sağkalım / zaman grafisi**



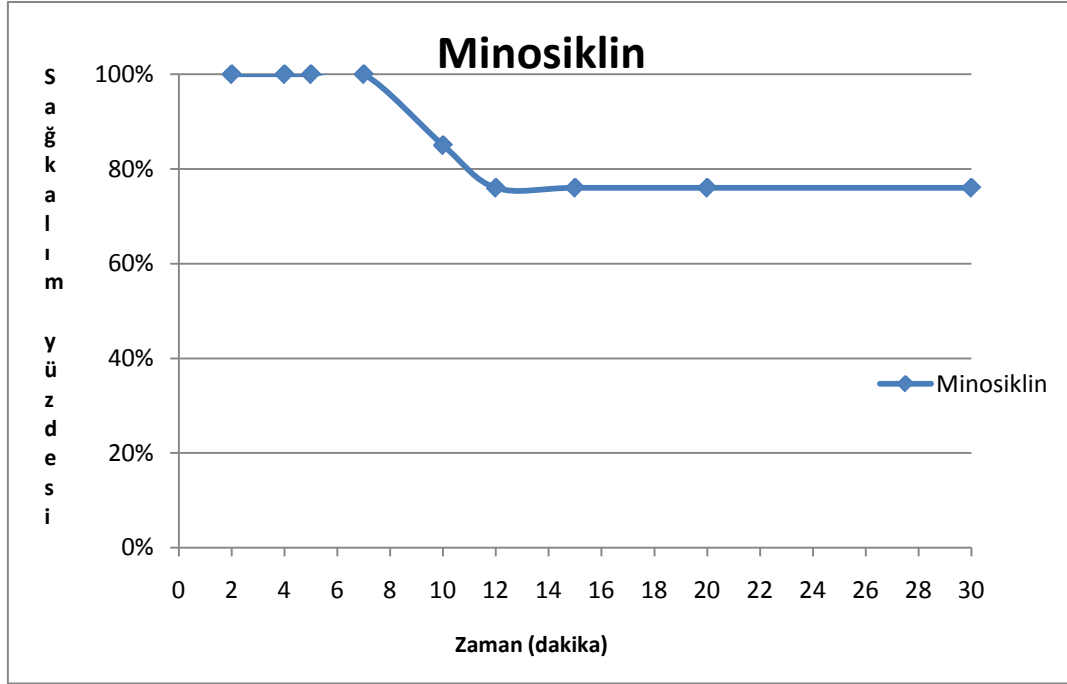
Doksisiklin grubu ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 3. dakikada başlayıp 13. dakika sonunda gruptaki 17 farede (%56,7) ölüm saptandı (Grafik 8).

**Grafik-8: Doksisiklin grubunda sağkalım / zaman grafisi**



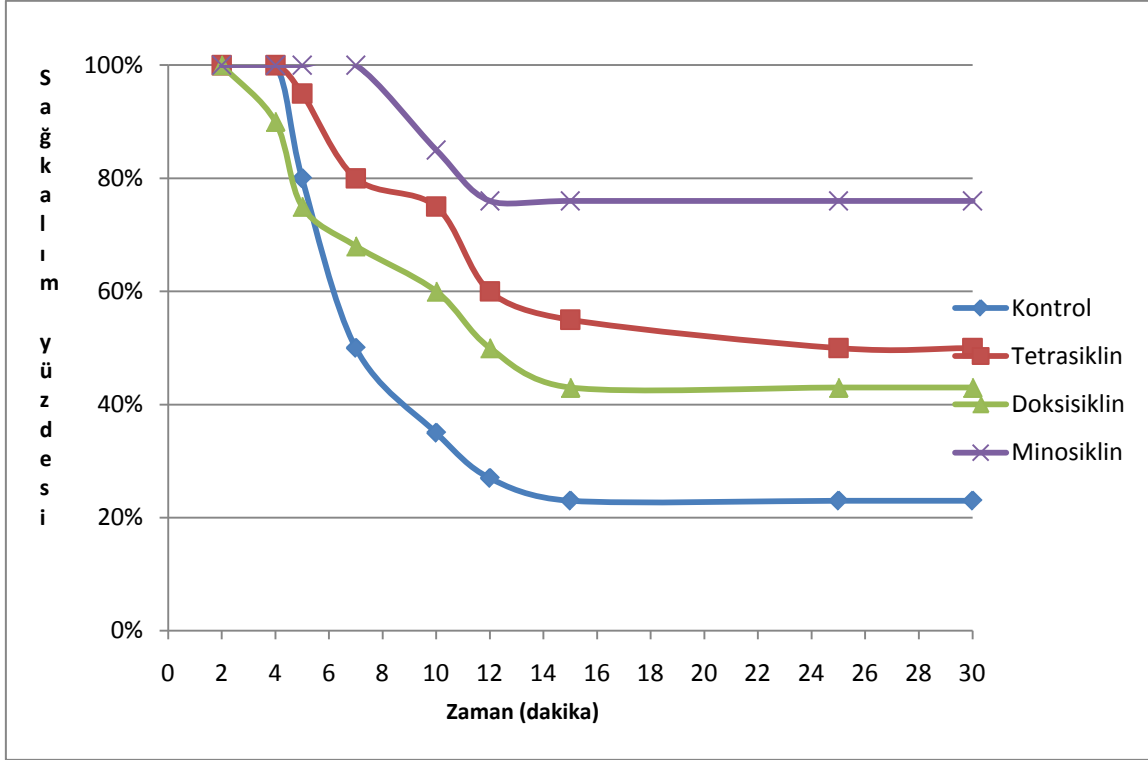
Minosiklin grubu ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 7. dakikada başlayıp 12. dakika sonunda gruptaki 7 farede (%23,3) ölüm saptandı (Grafik 9).

**Grafik-9: Minosiklin grubunda sağkalım / zaman grafisi**



Tetrasiklin, Doksisiklin ve Minosiklin grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ölüm açısından en yüksek koruyucu etkiye Minosiklinin sahip olduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ , Grafik 10). Tetrasiklin ve Doksisiklin grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ölüm açısından sayısal olarak daha etkili bulundu. (Tablo 3-4, Grafik 10) Gruplar nöbet aktivitesi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, Doksisiklin ve Minosiklin istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ , Tablo 4-5).

**Grafik-10: Gruplarda sağkalım / zaman grafisi**



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamıza ağırlıkları 25-30 gr arasında değişen 120 erkek fare alındı. Fareler bilgisayar randomizasyonuna göre 30'arlı 4 gruba ayrıldı. Farelere kokain (93mg/kg) uygulamasından 10 dakika önce, 1. gruba normal salin, 2. gruba tetrasiklin, 3. gruba doksisisiklin, 4. gruba minosiklin intraperitoneal olarak uygulandı. Minosiklin grubunda kontrol grubuna göre akut kokain intoksikasyonunda, nöbetleri ( $p=0.040$ ) ve mortaliteyi ( $p<0.001$ ) anlamlı ölçüde azalttığını saptadık. Doksisisiklin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, nöbet açısından ( $p=0.040$ ) anlamlı olmakla birlikte, ölümü oranını azaltsada istatistiksel olarak ( $p=0.139$ ) anlamlı değildi. Tetrasiklini değerlendirdiğimizde kontrol grubuna göre, nöbet açısından ( $p=0.50$ ) etkisiz, ölüm açısından ( $p=0.055$ ) ise sayısal olarak azalttığı gözlemlenmekle birlikte, istatistiksel olarak sınırda anlamlı görüldü. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; tetrasiklin grubu antibiyotiklerin nöroprotektif ve kardiyoprotektif etkilerini değerlendirmek amaçlı birçok çalışma (15-18,22-25) yapılmıştır. Çalışmamızda hipotez olarak; tetrasiklin grubu antibiyotiklerin nöroprotektif ve kardiyoprotektif etkilerinden dolayı, kokain intoksikasyonunda nöbet aktivitesini azaltacağını ve sağ kalımları artıracığını ileri sürdük. Literatür araştırmalarımıza göre çalışmamız kokain intoksikasyonunda, tetrasiklin grubu antibiyotiklerin etkinliğini değerlendiren ilk çalışmadır.

Kokain santral ve periferel sinir sisteminde dopamin, norepinefrin ve serotonin geri alım pompalarını bloke ederek monoamin nörotransmitterlerinin aktivitesini artırır (78). Bu mekanizmalar aracılığıyla kardiyovasküler komplikasyonlar, nöbetler ve ölüm meydana gelmektedir. Kokain toksikasyonunda semptomatik tedavi dışında toksik etkiyi azaltacak aktif bir tedavi modeli yoktur. Toksik etkileri azaltmak amaçlı birçok çalışma yapılmış, farklı yöntemlerle birçok ilaç denenmiştir. Akut kokain toksisitesinde güncel tedavi yaklaşımı benzodiazepinlerin kullanımı şeklindedir. Ancak; benzodiazepinlerin bahsedilen nörotransmitterlere ve toksikasyona direk etkisinin olmaması nedeniyle tek başına kullanımları kokain toksisitesini engellemede yetersiz kalmaktadır. Bu da toksik etkilerine bağlı gelişen semptomları ve ölümleri önleyecek yeni ilaçlara gereksinim olduğunu göstermektedir. Bu yüzden daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bilgilerimize göre

daha önce kokain intoksikasyonunda etkileri belirlenmemiş ilaç grubu ile yeni bir çalışma yaptık.

Wang ve arkadaşlarının (72) yaptığı bir çalışmada, tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklinin korneal elektrot kullanılarak farelerde antikonvulzan etkinliğini değerlendirilmiş. Bu çalışmada farelere farklı dozlarda tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin verilerek farklı frekanslarda korneal akım verilerek 4 saat boyunca nöbet aktivitesi değerlendirilmiş. Antikonvulzan etkinlik üç ilaçta da kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuş. En etkili ilacın minosiklin olduğu görülmüş. Ayrıca bu çalışmada, ilaçların toksisitesi ve doz-yanıt çalışması yapılmış; tetrasiklin için 254.8mg/kg, doksisisiklin için 157.3mg/kg ve minosiklin için 170.3mg/kg ED50 değerleri bulunmuş. Minosiklinin pik değerinin yarım saat olduğu gösterilmiş. Bizde çalışmamızda tetrasiklin grubu antibiyotikleri benzer dozlarda kullandık. Biz çalışmamızda toksik dozlarda kokain kullanımı sonrası, nöbet aktivitesi açısından tetrasiklini etkisiz bulduk. Bu çalışmada ise tetrasiklin sadece 6 hertzde etkili diğer elektiriksel çalışmalarda etkisiz bulunmuştur. Bu çalışmadaki sonuçlarla benzer olarak biz de nöbet aktivitesini azaltması açısından doksisisiklin ve minosiklini etkili bulduk.

Tseng ve arkadaşlarının (10) 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 5 mg/kg dozunda diazepam ve diğer gruplara da kardiyovasküler yan etkileri engelleme açısından diazepam ile kombine olarak nifedipin, propranolol veya prozosin 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. Farelerde kokain toksisitesi üzerine yapılan çalışmalarda genellikle kokainin



nörotoksitesisi üzerine odaklanılmış ancak; kokainin yüksek dozda kullanıldığında hızlı sodyum kanallarını antagonize ederek kardiyotoksositeye ve vazokonstriksiyon yapması nedeniyle de vasküler etkilere de sebep olduğu görülmüştür (79,80). Görülmektedir ki kokain intoksikasyonuna bağlı ölümlerin birden fazla sebebe bağlı olduğu için semptomatik tedavi yerine kokainin etkilerini kapsamlı olarak baskılayacak tedavi rejimlerine gerek duyulmaktadır.

Parks ve arkadaşlarının (81) yaptığı çalışmada kafa travmasına bağlı intrakraniyal kanama sonrası metalloproteinazların arttığı gösterilmiştir. Bunun da inflamasyona ve T lenfosit göçüne bağlı olarak doku hasarına neden olduğu görülmüştür. Smith ve arkadaşlarının (78) ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise kokain kullanımının beyin hücrelerinde metalloproteinaz aktivitesini artırdığı gözlemlenmiştir. Bunlara ek olarak Brundula ve arkadaşlarının (82) multiple sklerozda minosiklin etkinliğini değerlendirdiği çalışmada, minosiklinin metalloproteinazları azaltarak mikroglial aktivasyonu ve apoptozu azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar ışığında kokainin metalloproteinazları artırdığı, böylece inflamasyon ve nöbetin kolaylaştığı ortaya koyulmuştur. İnflamasyon ve doku hasarını azaltan tetrasiklin grubu antibiyotikler nöbet tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar arasında denenmektedir. Bizde çalışmamızda bu bilgileri kullanarak bu grup antibiyotiklerin akut kokain intoksikasyonunda nöbet ve ölümleri azaltacağını hipotez olarak ileri sürmüştük. Sonuçlarımızda bu çalışmalardaki bilgilerle uyumlu olarak nöbeti ve ölümü azalttığını saptadık.

Nogueriaa ve arkadaşlarının (83) ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, pilokarpin verildikten sonra doksisisiklinin nöbet ve ölüm üzerine olan etkinliğine bakılmıştır. Bu çalışmada ratlara 7 gün boyunca 10-25-50-100 mg/kg dozlarda 4 ayrı gruba intraperitoneal doksisisiklin verilmiştir. Pozitif kontrol grubuna 7. Gün 300 mg/kg pilokarpin, negatif kontrol grubuna 7 gün sadece salin verilmiştir. Doksisisiklin gruplarına 7. gün ilaç uygulamasından yarım saat sonra intraperitoneal 300 mg/kg pilokarpin uygulanmıştır. Çalışmada kullanılan pilokarpin, kokaine benzer mekanizmalarla dopamin, serotonin, glutamat, muskuranik ve dopaminergic yollardan nöbete neden olur (84). Pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nöbet azaltmada en başarılı 25 mg/kg doksisisiklin grubu iken, ölümü engellemede en başarılı 50 mg/kg doksisisiklin verilen grup olmuştur. 10 mg/kg

kullanılan ratlarda ise pozitif kontrol grubuna yakın bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca deneyden 7 saat sonrasında, temporal korteksler incelenerek aminoasit düzeyleri karşılaştırılmış. Pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında doksisisiklin glutamat ve aspartat seviyelerini azaltmış, GABA miktarını arttırmıştır. Glutamat nöronal uyarılabilirliği kolaylaştırır (85-87). Bu mekanizma ile nöbet gelişiminde etkisi bulunmaktadır. MSS'de major inhibitör nörotransmitter olan GABA, limbik sistem ve retiküler formasyon dahil tüm MSS bölgelerinde etkilidir. GABA kokain ve diğer lokal anesteziğin hedefidir. GABA süpresyonu kokaine bağlı nöbet gelişiminde rol oynamaktadır (88,89). Kokainin postsnaptik GABAA reseptörlerine reversibl olarak bağlanıp inhibitör olarak etki gösterdiği bilinmektedir (89). Farmakolojik olarak kokain alımında artmış endojen GABA seviyeleri gösterilmiştir. Diazepamın kokain toksisine bağlı nöbetleri engelleme mekanizması GABAA ve reseptörlerinin aktivitesini artırmasıdır. Yapılan çalışmalarda GABA uptake' ini inhibe eden ilaçlar (diazepam, fenobarbital), kokaine bağımlı nöbetleri engellemede etkili bulunmuşlardır (11,90,91). Bu çalışma ve kendi yaptığımız çalışmanın sonuçlarını birleştirirsek tetrasiklin grubu antibiyotiklerin kokain etkilerine benzerlik gösteren pilokarpin sonrası nöbet ve ölümleri azaltmasının nedenleri arasında, bu ilaçların glutamati azaltması, GABA miktarını arttırması olarak düşünebiliriz. Çalışmada kullanılan doksisisiklin sonrası 25 mg/kg dozun nöbetlerde daha etkili, 50 mg/kg dozun ise ölümden daha etkili olmasıda göstermektedir ki bu ilaçlar için daha fazla doz çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim çalışmamızda bütün gruplara aynı doz uygulaması yapılmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde farklı dozlar uygulanarak nöbet ve ölüm açısından yeni sonuçlar ortaya koyulabilir.

Kokaine bağlı ölümlerin en önemli nedeni taşiaritmilerdir. Akut vazospazm, disritmiler veya kronik aterosklerotik hastalığın alevlenmesi ile MI gelişebilir. Yüksek dozlarda hızlı sodyum kanallarını bloke ederek faz 0'ı uzatır. Bu da negatif inotropik etkiye, bradikardi ve hipotansiyona neden olur. Hu ve arkadaşlarının (24) ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, minosiklinin kardiyomyositler üzerindeki iskemi ve reperfüzyon hasarının değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu çalışmada, ratlara cerrahi myokardiyal iskemiden 1 saat önce intraperitoneal 45 mg/kg minosiklin uygulanmış. İskemiden 30 dakika sonra reperfüzyon başlanmış. 4. saat sonunda kontrol grubu ile karşılaştırılan myokard incelenmesi sonrasında; proinflamatuvar sitokin olarak tanımlanan ve iskemide, akut inflamatuvar cevapta, sepsiste, akut koroner hastalıklarda, nekrozda inflamatuvar

salınımında rolü olduğu bilinen (92-94) High mobility group box-1(HMGB-1)'in seviyesinin minosiklin grubunda daha az bulunduğu görülmüş. Ayrıca minosiklin grubunda anlamlı olarak, LDH ve CK seviyeleri daha az ölçülmekle birlikte infarkt alanlarının da daha küçük olduğu tespit edilmiş. Bu çalışmayı değerlendirdiğimizde minosiklinin karyomyositleri koruduğu, inflamatuvar yanıtı azalttığı böylece infarkt alanlarının azaldığı gösterilmiştir. Bu da göstermektedir ki kardiyak açıdan koruyuculuğu olan tetrasiklin grubu antibiyotikler, yeterli çalışmalar yapılarak kardiyak tedavi seçenekleri arasına girebilir. Bizim çalışmamızda ölüm sayılarının azalmasını, kokaine bağlı ölümlerin en sık nedenleri arasında görülen kardiyovasküler hadiselerin minosiklin tarafından baskılanması olarak düşünebiliriz.

Tao ve arkadaşlarının (25) yaptığı bir çalışmada, minosiklinin karyomyositler üzerinde koruyucu etkinliği araştırılmış. Çalışmada erkek ratlardan izole edilen myositler üzerinde yapılmış. İskemi ve reperfüzyon oluşturularak myositler incelenmiş. Başka çalışmalarda minosiklinin beyin dokusunda bulunan ve hücre yıkımında rol oynayarak, nöronal uyabilirliği arttıran nükleer enzimlerden poly polymeraz-1'i inhibe ettiği gösterilmiştir (20,21). Böylece nöron ölüm ve inflamasyonun azaldığı böylece nöbeti azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ise aynı şekilde kardiyak myositlerde de poly polimeraz-1'in inhibe olduğu ve böylece myosit ölümlerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada gösterilen hem santral sisteminde, hem kardiyak sistemde hücre ölümlerini dolayısıyla inflamasyonu azaltması nedeniyle, minosiklinin bizim çalışmamızdaki en başarılı ilaç olmasını açıklayabilir.

Drabek ve arkadaşlarının (95) ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, uzamış kardiyak arrest de minosiklinin beyin dokularındaki hasara ve TNF- $\alpha$  düzeylerine bakılmış. Çalışmada deney grubuna hipotermik arrest geliştirilerek 90 mg/kg minosiklin uygulanmış. Sonrasında korteks, striatum, hipokampus ve serebellum incelendiğinde TNF- $\alpha$  düzeylerinin minosiklin verilen grupta azaldığı görülmüş. Bu çalışmada gösteriyor ki minosiklinin, nöbet patogenezinde yeri olan nöroinflamasyonu ve hücre ölümünü azaltarak nöbeti engelleyebilir. Bu çalışmada ki bilgilerle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da nöbet sayısı azalmıştır.

Kokaine bağlı ani ölümlerin nonkardiyak nedenleri ise inme, subaraknoid kanama, hipertermi ve ajite deliryum sonucudur Sanchez ve arkadaşlarının (96) fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada travmatik beyin yaralanması sonrası immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak, minosiklin tedavisi ile caspase-1, caspase-3 ve nöron spesifik markerı immunohistokimyasal yöntemlerle değerlendirmişler. Bu çalışmada, farelerde travmatik beyin yaralanmasından 12 saat önce ve 30 dakika sonra olmak üzere intraperitoneal minosiklin tedavisi verilmiş. Minosiklin tedavisi alan iki grupta da kontrol grubuna göre nörolojik fonksiyonların ve lezyon boyutlarının azaldığı gözlemlenmiş. Bunun nedeninin, travma sonrası artan caspase 1 ve caspase 3'ün doku hasarına neden olduğu ve tetrasiklin grubu antibiyotikler bu salınımı azaltarak doku hasarını azalttığı ve nörolojik fonksiyonların korunmasına katkıda bulunduğu düşünölmüştür. Daha önce yapılmış çalışmalardan biliyoruz ki, epilepsiye neden olan mekanizmalar arasında yüksek insidansla inflamasyon ve buna bağlı oluşan doku hasarı neden olmaktadır (19,22,23,97). Ayrıca kokaine bağlı ani ölüm nedenlerinden inme ve subaraknoid kanamada, minosiklinin metalloproteinazları azaltarak mikroglial aktivasyonu, apoptozu azalttığı (82) böylece beyin dokularında koruyuculuğu artırarak ölümleri azalttığı düşünölebilir. Bu nedenle çalışmamızda azalan nöbet sayısı ve ölümlerin bu sonuçlarla ilişkisi kurulabilir.

Ahmadirad ve arkadaşlarının (98) yaptıkları bir çalışmada, 37,5 mg/kg pentylenetetrazol kullanılarak nöbet oluşturulan fareler üzerinde minosiklinin etkileri araştırılmıştır. Minosiklin 25 mg/kg intraperitoneal dozunda, pentylenetetrazoldan 1 saat önce ve sonra uygulanmıştır. Sonrasında farelerin hipokampus ve priform korteksleri diseke edilmiş ve TNF-  $\alpha$ , GABA reseptör ekspresyon düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemelerde, TNF-  $\alpha$  gen ekspresyonun azaldığı ve GABA reseptör subünitlerini arttırdığı görölmüştür. Buda açıklamaktadır ki minosiklin inflamasyonda rol alan TNF-  $\alpha$ 'yı azaltarak ve majör inhibitör nörotransmitter olan GABA'yı artırarak nöbeti engelleyebilir. Her ne kadar nöbet oluşma mekanizmaları hakkında kısıtlı bilgiler olsa da, nöbetleri engellemede kullanılan ilaçlar GABAerjik ve glutamaterjik nörotransmitter sistemi hedef almaktadır. Kokaine bağımlı acil servise başvurular artmakla beraber kokaine bağlı nöbetleri engellemede hala bir yetersizlik söz konusudur (99). Yeni ilaç çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebeple bizde çalışmamızda akut kokain intoksikasyonu tedavisinde faydalı olabilecek tetrasiklin grubu antibiyotikleri denedik.

Wells ve arkadaşlarının (100) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, minosiklinin akut spinal kord hasarındaki etkileri incelenmiş. Bu çalışmada prednizolondan nörolojik olarak hareketlerin geri kazanılmasında daha etkili bulunmuştur. Minosiklinin doku hasarını azaltıcı etkisi bu çalışmada da kanıtlanmıştır. Bu nedenle minosiklin doku hasarı ile giden MSS hastalıklarında başarılı bir ilaç olacağına göstergesidir. Bizim çalışmamızda biliyorduk ki kokain metalloproteinazları arttırarak doku hasarı oluşturur ve bu hasar inflamasyona neden olur. Bu nedenlere bağlı olarak nöbet ve nöbete bağlı ölümler gerçekleşir. Bu bilgiler ve çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da ölüm ve nöbet sayısının tetrasiklin grubu antibiyotiklerle azaldığını gördük.

Kokain MSS'de dopaminin geri alımını inhibe ederek stimulan etki gösterir. Ayrıca kokaine bağlı striatum ve nukleus accumbens'te ekstraselüler dopamin seviyelerinde artış tespit edilmiştir (101). Kokaine bağlı gelişen nöbetler toksisitenin en ciddi özelliğidir. Nöbetler genellikle generalize tonik-klonik şekilde görülür. Nöbetler hem yeni kullanıcılarda hem de uzun süre kullananlarda karşımıza çıkabilir. Status epileptikusa da neden olabilir. Kokain intrasynaptik dopamini artırarak beynin değişik bölgelerindeki farklı reseptör subtiplerini etkileyerek dopamin reseptörlerinin duyarlılığını değiştirir. Beynin birçok bölgesinde dopamin salınımının artışı nedeniyle Haloperidol sık olarak kullanılan bir dopamin antagonisti olmasına rağmen kokain toksisitesine bağlı ölümleri azaltmada etkisizdir (53,102). Zhang ve arkadaşlarının (103) fareler üzerinde yaptığı çalışmada minosiklin sonrası davranışsal değişiklikler incelenmiştir. Bu çalışmada farelere NMDA reseptör antagonisti olan 0,1 mg/kg dizosilpin ve 10-20-40 mg/kg minosiklin intraperitoneal uygulanmış, sonuç olarak 40 mg/kg minosiklin uygulamasında frontal korteks ve striatumda ekstraselüler dopamin salınımının azaldığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada desteklemektedir ki minosiklin, kokaine bağlı nöbetleri azaltmada etkili olabilir.

Glutamaterjik sistemin de kokaine bağlı nöbet gelişim mekanizmasında önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. NMDA antagonistleri kokaine bağlı nöbet ve ölümleri azaltmaktadır (85-87). Gonzales ve arkadaşları (104) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada hipokampusü diseksiyon yaparak stereo mikroskop altında yapılan incelemede, minosiklinin silyosolik kalsiyum konsantrasyonunu %40 oranında azalttığı bulunmuş. Azalan kalsiyum düzeyleri glutamatın indüklediği postsinaptik uyarının amplitüd ve frekansını azaltarak, nöronların uyarılabilirliğini zoraştırdığı gösterilmiştir. Bu mekanizmayla birlikte NMDA

reseptör gen ekspresyonunun azalması minosiklinin antikonvulzan etkinliğini açıklayabilir. Bilindiği üzere kokain nöbet eşiğini düşürerek konvülsiyonların oluşumunu kolaylaştırır. Çalışmamızda tetrasiklin ilaç gruplarında sayısal olarak görülen nöbet aktivitesindeki azalma bu yolla açıklanabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda tetrasiklin grubu antibiyotikler; doku hasarının düzeltilmesinde rol oynayan metalloproteinaz-9 inhibasyonu (16-18,105), proinflamatuvar sitokinlerin inhibasyonu (19) ve hücre yıkımında rol oynayarak, nöronal uyarabilirliği arttıran nükleer enzimlerden poly polymeraz türevlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (20,21). Bu grup antibiyotikler metalloproteinazları inhibe ederek apoptozu önleme, TNF-alfa ve pro-inflamatuvar sitokinleri inhibe etme etkileriyle anti-inflamatuvar ve nöroprotektif özellik gösterdiği, böylece nöbet uyarabilirliğini düşürerek nöbet geçirmeyi, süresini ve sayısını azalttığı bildirilmiştir (22,23). Kokain metalloproteinazları artırarak doku hasarı ve apoptoza neden olduğu düşünülmüştür (106). Ayrıca toksik dozlarda medulla spinalisteki motor merkezleri uyararak nöbet eşiğini düşürdüğü, bunun da tonik-klonik nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmüştür. Kokaine bağlı nöbetler, kokain toksisitesinde morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (2). Daha önce yapılan çalışmaları bizim sonuçlarımızla birleştirecek kokain intoksikasyonunda minosiklinin MSS'deki saydığımız birçok koruyucu etkisinden dolayı, nöbetleri ve nöbete bağlı ölümleri azaltacağını öngörmekteyiz.

Kokaine bağlı ölümlerin en önemli nedeni ise kardiyak toksik etkilerin neden olduğu bilinmektedir. Bu toksik etkiler üzerine yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda kokainin sodyum kanallarına etki ederek sınıf 1 antiaritmikler gibi etki ettiği gösterilerek disritmilere, akut vazospazma, veya kronik aterosklerotik hastalığın alevlenmesi ile MI'ya neden olduğu bilinmektedir. (107,108). Minosiklin üzerinde yapılan kardiyak araştırmalarda ise, myositlerde nöronlardaki etkisine benzer şekilde poly polymeraz-1'i azaltarak hücre hasarını azaltır (25). Ayrıca minosiklinin myositlerde, proinflamatuvar sitokin olan High mobility group box-1, LDH ve CK seviyelerini azaltarak infarkt alanlarını azalttığı gösterilmiştir (24). Bu kardiyoprotektif etkilerinden dolayı tetrasiklin grubu antibiyotikler kokainin kardiyotoksik etkilerini azalttığı düşünülebilir. Böylece kokaine bağlı kardiyak

ölümlerde azalma sağlanabilir. Bizim çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu olarak kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, ölüm tetrasiklin gruplarında daha az görülmüştür.

Minosiklinin nörolardaki etkilerinden dolayı iskemik ve hemorojik inmelerde, parkinsonda, travmatik beyin hasarında, amiyotrofik lateral sklerozda, huntington ve multiple skleroz hastalıklarında olumlu etkileri gösterilmiştir. İkinci jenerasyon tetrasiklinler, yapılan çalışmalar ışığında, başta minosiklin olmak üzere bir çok serebral patolojide nöroprotektif birer ajan olarak kullanılabilme potansiyeline sahip oldukları söylenebilir. Minosiklinin nöroprotektif etkinliğinde özellikle mikrogliyal hücre inflamatuvar etkileri üzerinde durulmaktadır. Ancak bu etkilerin tam anlaşılması için çok daha fazla sayıda yeni deneysel ve klinik çalışmanın yapılmasına da gereksinim olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

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 fareleri 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 tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin sadece klinik çalışmalarda uygulanan dozlarda uygulanmıştır. Daha düşük ve daha yüksek dozlarda kullanılması farklı sonuçlara neden olabilir. İnsanlar için uygulanabilecek dozlar net olarak ortaya konulmamıştır. Başka bir kısıtlama ise reseptör düzeyinde uyarılma derecesini ölçemediğimiz ve hemodinamik, elektrokardiyogram ve elektroensefalogram monitörizasyonunu yapamadığımız için ölümlerin mekanizmasının açıklanamaması ve subklinik nöbetlerin tespit edilememesidir.

Ayrıca klinik pratikte hastalar genellikle kokain intoksikasyonunda toksik etkiler ortaya çıktıktan sonra başvurumaktadırlar. 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 çalışmalardaki 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 distribüsyonlarında ki farklılıklar ölçülemediği için.



## 6. SONUÇ

Çalışma sonucumuza göre akut kokain intoksikasyonunda minosiklin ve doksisisiklini nöbet açısından etkili bulduk. Ölüm açısından değerlendirildiğimizde tetrasiklin ve doksisisiklin ölüm sayısını azaltsada, minosiklin kadar etkili bulunmamıştır. Bunun nedenin ise kullandığımız ilaçlar arasında en lipofilik olması ve kan beyin bariyerini en iyi geçen ajan olması olarak düşündük. Özellikle minosiklinin kardiyak ve santral etkileri nedeniyle, ölüm ve nöbetleri önemli oranda azaltması, hipotezimizi destekler şekilde akut kokain toksisitesinde etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. United States Office of Applied Statistics. Cocaine, pain killers, marijuana: marijuana, cocaine, pain killers estimates by state treatment areas, 2006. Available at <http://www.oas.samhsa.gov/subState2k6/cocaine.htm#Tab>. Accessed Jan 31, 2007.
2. SAMHSA(1997) Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Year End Preliminary Estimates from the 1996 Drug Abuse Warning Network. U.S. Department of Health and Human Services Publications no. (SMA) 98-3175, Rockville, MD.
3. McCord J, Jneid H, Hollander JE, et al. Management of Cocaine-Associated Chest Pain and Myocardial Infarction. A Scientific Statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2008;117:1897–1907.
4. Goldberger BA, Graham NA, Nelson SJ, et al. A marked increase in cocaine-related deaths in the State of Florida: precursor to an epidemic? *J Addict Dis*. 2007;26:113–116.
5. NIDA (1996) National Institute on Drug Abuse. National Household Survey on Drug Abuse: Population Estimates, 1995. U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, MD. (Preclinical Evaluation of Newly).
6. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse*. 2001;39:32-41.
7. Vroegop MP, Franssen, van der Voort PHJ, et al. The emergency care of cocaine intoxications. *Neth EJ J Med*. 2009;67:122-126.
8. Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of Psychiatry*. 9. baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2003;413-19.
9. Yüksel N, Dereboy Ç, Çifter İ. Üniversite öğrencileri arasında madde kullanımı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1994; 5:4.).

10. Tseng CC, Derlet RW, Albertson TE. Acute cocaine toxicity: the effect of agents in non-seizure-induced death. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 46:61–5.
11. 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.
12. Zimmerman JL. Poisoning and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med.* 2003;31:2794-2801.
13. Vezzani A, Bartfai T, Bianchi M, Rossetti C, French J. Therapeutic potential of new antiinflammatory drugs. *Epilepsia* 2011;52 Suppl(8):67–9.
14. Rao RS, Medhi B, Saikia UN, et al. Experimentally induced various inflammatory models and seizure: understanding the role of cytokine in rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:760–7.
15. Machado LS, Kozak A, Ergul A, Hess DC, Borlongan CV, Fagan SC. Delayed minocycline inhibits ischemia-activated matrix metalloproteinases 2 and 9 after experimental stroke. *BMC Neurosci* 2006;7:56.
16. Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 502±11.
17. Wells JE, Hurlbert RJ, Fehlings MG, Yong VW. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. *Brain.* 2003;126:1628–37.
18. Yang L, Sugama S, Chirichigno JW, Gregorio J, Lorenzl S, Shin DH, et al. Minocycline enhances MPTP toxicity to dopaminergic neurons. *J Neurosci Res.* 2003;74:278–85.
19. Yenari MA, Xu L, Tang XN, Qiao Y, Giffard RG. Microglia potentiate damage to blood–brain barrier constituents: improvement by minocycline in vivo and in vitro. *Stroke* 2006;37:1087–93.
20. Yin P, Yang L, Zhou HY, Sun RP. Matrix metalloproteinase-9 may be a potential herapeutic target in epilepsy. *Med Hypotheses* 2011.76: 184–6.

21. Alano CC, Kauppinen TM, Valls AV, Swanson RA. Minocycline inhibits poly(ADPribose) polymerase-1 at nanomolar concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9685–90.
22. Heo K, Cho YJ, Cho KJ, et al. .Minocyclineinhibitscaspase dependentand independent cell death pathway sandis neuroprotective against hippocampal damage after treatment with kainic acid in mice. *Neurosci Lett* 2006;398:195–200.
23. Kim HS, Suh YH. Minocycline and neurodegenerative diseases. *Behav Brain Res* 2009;196:168–79.
24. Hu X1, Zhou X, He B, Xu C, Wu L, Cui B, Wen H, Lu Z, Jiang H. Minocycline protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by inhibiting high mobility group box 1 protein in rats. *Eur J Pharmacol.* 2010 Jul 25;638(1-3):84-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.03.059.
25. Rong Tao, Sun Hee Kim, Norman Honbo, Joel S. Karliner. Minocycline protects cardiac myocytes against simulated ischemia-reperfusion injury by inhibiting poly(ADP-ribose) polymerase-1. *J Cardiovasc Pharmacol* . 2010 December ; 56(6): 659–668.
26. Freud S. *Über Coca. Neu durchgesehener und vermehrter Separat-Abdruck aus dem Centralblatt für die gesamte Therapie, II.* Vienna: Verlag von Moritz Perles; 1884 1885:289-314.
27. <http://emedicine.medscape.com/article/813959-overview>
28. Köknel Ö: *Bağımlılık*, Altın Kitaplar Yayınevi, 1998: 76
29. United Nations Office on Drugs and Crime. *Global illicit drug trends.* 2003.
30. Haasen C, Prinzleve M, Zurhold H, et al. Cocaine use in Europe - a multi-centre study. *Methodology and prevalence estimates.* *Eur Addict Res.* 2004;10:139-146.
31. 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).* 2006.
32. U.S. Drug Enforcement Administration. *Cocaine.* August 2006. <http://www.usdoj.gov/dea/concern/cocaine.html> (last accessed 29 September 2008).

33. Kaye S, Darke S. Non-fatal cocaine overdose among injecting and non-injecting cocaine users in Sydney, Australia. *Addiction*. 2004;99:1315-1322.
34. Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, et al. Ambient temperature and mortality from unintentional cocaine overdose. *JAMA*. 1998;279:1795-1800
35. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila.)*. 2006;44:803-932.
36. Bernstein KT, Bucciarelli A, Piper TM, et al. Cocaine and opiate-related fatal overdose in New York City 1990-2000. *BMC Public Health*. 2007;7:31.
37. Tardiff K, Marzuk PM, Leon AC, et al. Accidental fatal drug overdoses in New York City: 1990-1992. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1996;22:135-146.
38. Moore, K. E., Chiueh, C.C., and Zeldes, G. (1977). Release of neurotransmitters from the brain in vivo by amphetamine, methylphenidate and cocaine. *Cocaine and Other Stimulants* Ed. E. H. E. A. M. M. Kilbey. New York, Plenum Pres. 143.
39. Ross, S. F., and Renyi, A. L. (1967). Inhibition of the uptake tritiated catecholamine by antidepressants and related agents. *Eur. J. Pharmacol.* 2: 182-189
40. Hertting, G., Axelrod, J., and Whitney, L.G. (1961). Effects of drugs on the uptake and metabolism of 3H-norepinephrine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 134: 146-150
41. Ritz, M. C., Lamb, R.J., Goldberg, S.R., and Kuhar, M.J. (1987). Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 237: 1219-1223
42. Woolverton, W. L., and Johnson, K. M. (1992). Neurobiology of cocaine abuse. *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 193-200
43. Przywara DA, Dambach GE. Direct action of cocaine on cardiac cellular electrical activity. *Circ Res* 1989;65:185-92.
44. Benowitz NL. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacol Toxicol* 1993;72:3-12.
45. Cone, E.J. ve Wendington, Jr. W.W.: *J. Anal. Tox*, 1989, 13.65

46. Van Dyke, C. Et all: Science, 1976, 191:859
47. Wang, G.k: J. Gen. Physiol, 1989, 92:747
48. Karch SB. Cardiac arrest in cocaine users. Am J Emerg Med. Jan 1996;14(1):79-81.
49. 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):502-6.
50. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. Acad Emerg Med. Jul-Aug 1994;1(4):330-9.
51. Jouriles NJ. Pericardial and myocardial disease. In: Rosen P, ed. Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 5<sup>th</sup> ed. St Louis, Mo: Mosby; 2002.
52. 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):1771-7.
53. Ruttenber 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.
54. Callaway CW, Clark RF. Hyperthermia in psychostimulant overdose. Ann Emerg Med. Jul 1994;24(1):68-76.
55. Lewin NA, Goldfrank LR, Weisman RS. Cocaine. In: Goldfrank LR, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 3<sup>rd</sup> ed. Appleton Century Crofts: Norwalk, Conn; 1986.
56. DiMaio TG, DiMaio VJM. Excited Delirium Syndrome: Cause of Death and Prevention. New York: CRC Taylor and Francis Group; 2006.
57. 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.

58. McIntyre KM. Vasopressin in asystolic cardiac arrest. *N Engl J Med.* Jan 8 2004;350(2):179-81.
59. 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):105-13.
60. 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.
61. Derlet RW. More on lidocaine use in cocaine toxicity. *J Emerg Nurs.* Aug 1998;24(4):303.
62. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med.* Mar-Apr 1992;10(2):169-77.
63. Malbrain ML, Neels H, Vissers K, 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):12-8.
64. Aufderheide TP, Gibler WB. Acute ischemic coronary syndrome. In: Rosen P, ed. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice.* 4<sup>th</sup> ed. St Louis, Mo: Mosby; 1998.
65. American Heart Association Guidelines for Cardiac Arrest in Special Situations: Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010;122;S829-S86
66. Kercher EE. Anxiety disorders. In: Rosen P, ed. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice.* 4<sup>th</sup> ed. St Louis, Mo: Mosby; 1998.
67. 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):124-6.
68. Perrone J, Hoffman RS. Cocaine. In: Tintinalli JE, ed. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide.* 4<sup>th</sup> ed. NY: McGraw-Hill; 1996.
69. Renzi FP. Cocaine poisoning. In: Harwood-Nuss AL, ed. *The Clinical Practice of Emergency Medicine.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Raven Publishers; 1996.

70. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS. Nonseasonal heatstroke. In: Goldfrank LR, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 3<sup>rd</sup> ed. Appleton Century Crofts: Norwalk, Conn; 1986.
71. Colucciello SA, Tomaszewski C. Substance abuse. In: Rosen P, ed. Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 4<sup>th</sup> ed. St Louis, Mo: Mosby; 1998.
72. Doris D.Wang, Dario J.Englot, Paul A.Garcia, Michael T. Lawton, William L.Young. Minocycline- and tetracycline-class antibiotics are protective against partial Seizures. Department of Neurological Surgery, University of California, San Francisco, CA 94143-2012.
73. Carrera MR, Trigo JM, Wirsching P, Roberts AJ, Janda KD. Evaluation of the anticocaine monoclonal antibody GNC92H2 as an immunotherapy for cocaine overdose.
74. Pharmacol Biochem Behav. 2005 Aug;81(4):709-14.
75. 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):691-94.
76. 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.
77. Derlet RW, Albertson TE: Anticonvulsant modification of cocaine-induced toxicity in the rat. Neuropharmacology, 1990, 29, 255–259.
78. Smith AC, Kupchik YM, Scofield MD, Gipson CD, Wiggins A, Thomas CA, Kalivas PW. Synaptic plasticity mediating cocaine relapse requires matrix metalloproteinases. Nat Neurosci. 2014 Dec;17(12):1655-7.
79. 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.



80. Knuepfer MM. Cardiovascular disorders associated with cocaine use: myths and truths. *Pharmacol Ther* 2003; 97:181–222.
81. Parks WC, Wilson CL, Lopez–Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:617–629.
82. Brundula, Rewcastle NB, Metz LM, Bernard CC, Yong VW. Targeting leukocyte MMPs and transmigration: minocycline as a potential therapy for multiple sclerosis. *Brain*. 2002 Jun;125(Pt 6):1297-308.
83. Carlos Renato Alves Nogueiraa, Flávio Maia Damascenoa, Doxycycline protects against pilocarpine-induced convulsions in rats, through its antioxidant effect and modulation of brain amino acids. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011 Jun;98(4):525-32. doi: 10.1016/j.pbb.2011.02.025.
84. Freitas RM, Bezerra Felipe CF, Nascimento VS, Oliveira AA, Viana GS, Fonteles MM. Pilocarpine-induced seizures in adult rats: monoamine content and muscarinic and dopaminergic receptor changes in the striatum. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2003 Oct;136(2):103-8.
85. Itzhak Y and Stein I (1992) 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* 262:464–470.
86. Brackett R.L., Pouw B., Blyden J.F., Nour M., Matsumoto R.R.: Prevention of cocaine-induced convulsions and lethality in mice: effectiveness of targeting different sites on the NMDA receptor complex. *Neuropharmacology*, 2000, 39, 407–418.
87. Karler R., Calder L.D.: Excitatory amino acids and the actions of cocaine. *Brain Res.*, 1992, 582, 143–146.
88. Ikeda M, Dohi T, Tsujimoto A. Protection from local anesthetic-induced convulsions by gamma-aminobutyric acid. *Anesthesiology*. 1982;56:365–368.
89. Ye JH, Liu PL, Wu WH, McArdle JJ. Cocaine depresses GABA A current of hippocampal neurons. *Brain Res*. 1997;770:169–175.
90. 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.

91. Gasior M, Ungard J.T, Witkin J.M: Preclinical evaluation of newly approved and potential antiepileptic drugs against cocaine-induced seizures. *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 1999, 290, 1148–1156.
92. C.W. Bell, W.W. Jiang, C.F. Reich, D.S. Pisetsky The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death *Am. J. Physiol., Cell Physiol.*, 291 (2006), pp. C1318–C1325.
93. M.T. Lotze, K.J. Tracey High-mobility group box 1 protein (HMGB): nuclear weapon in the immune arsenal *Nat. Rev., Immunol.*, 5 (2005), pp. 331–342
94. P. Scaffidi, T. Misteli, M.E. Bianchi Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation *Nature*, 418 (2002), pp. 191–195.
95. Tomas Drabek, Andreas Janata, Caleb D. Wilson, Jason Stezoski. Minocycline attenuates brain tissue levels of TNF- $\alpha$  produced by neurons after prolonged hypothermic cardiac arrest in rats. *Resuscitation*. 2014 February ; 85(2): 284–291.
96. Sanchez Mejia RO1, Ona VO, Li M, Friedlander RM. Minocycline reduces traumatic brain injury-mediated caspase-1 activation, tissue damage, and neurological dysfunction. *Neurosurgery*. 2001 Jun;48(6):1393-9; discussion 1399-401.
97. Rao RS1, Medhi B, Saikia UN, Arora SK, Toor JS, Khanduja KL, Pandhi P. Experimentally induced various inflammatory models and seizure: understanding the role of cytokine in rat. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Oct;18(10):760-7. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.06.008.
98. Nooshin Ahmadirad, Amir Shojaei, Mohammad Javan, Mohammad H. Pourgholami, Javad Mirnajafi-Zadeh. Effect of minocycline on pentylentetrazol-induced chemical kindled seizures in mice. *Neurol Sci* (2014) 35:571–576.
99. SAMHSA (1997) Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Year-End Preliminary Estimates from the 1996 Drug Abuse Warning Network. U.S.Department of Health and Human Services Publications no. (SMA) 98-3175, Rockville, MD. (Preclinical Evaluation of Newly).

100. Jennifer E. A. Wells, R. John Hurlbert, Michael G. Fehlingsand, V. Wee Yong. Neuroprotection by minocycline facilitates signiÆcant recovery from spinal cord injury in mice. *Brain*(2003),126,1628-1637.
101. Morgan AE and Dewey SL (1998) Effects of pharmacologic increases in brain GABA levels on cocaine-induced changes in extracellular dopamine. *Synapse* 28:60–6.
102. Derlet RW, Albertson TE, Rice P. Antagonism of cocaine, amphetamine, and methamphetamine toxicity. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990;36:745–749.
103. Lin Zhang, Yukihiro Shirayama, Masaomi Iyo and Kenji Hashimoto. Minocycline Attenuates Hyperlocomotion and Prepulse Inhibition Deficits in Mice after Administration of the NMDA Receptor Antagonist Dizocilpine. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Sep;32(9):2004-10.
104. González JC, Egea J, Del Carmen Godino M, Fernandez-Gomez FJ, Sánchez-Prieto J, Gandía L, García AG, Jordán J, Hernández-Guijo JM. Neuroprotectant minocycline depresses glutamatergic neurotransmission and Ca(2+) signalling in hippocampal neurons. *Eur J Neurosci.* 2007 Nov;26(9):2481-95.
105. Derlet RW, Albertson TE: Anticonvulsant modification of cocaine-induced toxicity in the rat. *Neuropharmacology*, 1990, 29, 255–259.
106. Kennon J. HEARD, Nathan R. CLEVELAND, and Shay KRIER, The effect of olanzapine pretreatment on acute cocaine toxicity in mice. *Clinical Toxicology* (2009) 47, 542–544.
107. Crumb WJ, Clarkson CW. Characterization of cocaine-induced block of cardiac sodium channels. *Biophys J.* 1990;57:589-99
108. Clarkson CW, Chang C, Stolfi A, George WJ, Yamasaki S, Pickoff AS. Electrophysiological effects of high cocaine concentrations on intact canine heart: evidence for modulation by both heart rate and autonomic nervous system. *Circulation.* 1993;87:950-6

Ek-A: 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					