

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

**KOKAİN İNTOKSİKASYON MODELİNDE PROPOFOL,  
MİDAZOLAM VE ZİPRASİDONUN ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. AYKUT YÜKSEL**

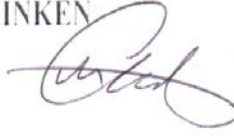
**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. BÜLENT ERDUR**

**DENİZLİ - 2011**

Doç.Dr. Bülent ERDUR danışmanlığında Dr. Aykut YÜKSEL tarafından yapılan "Kokain Entoksikasyon Modelinde Propofol, Midazolom ve Ziprasidonun Etkinliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

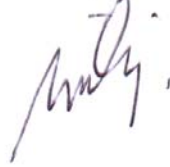
BAŞKAN Doç.Dr. Mustafa SERİNKEN



ÜYE Doç.Dr. Bülent ERDUR



ÜYE Yrd.Doç.Dr.İbrahim TÜRKÇÜER



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.



Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

28.03/2011

Dekan

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

## TEŐEKKÜR

İlk olarak; tezimi kendi ÷lkemde, özgür bir şekilde yazmamı sağladığı için Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÖRK'e, sonrasında özellikle tezimin tüm aşamalarında yardımını hiç esirgemeyen tez sorumlusu sayın Doç. Dr. Bülent ERDUR başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen saygı değer hocalarım; Anabilim Dalı başkanım sayın Doç. Dr Mustafa SERİNKEN'e, sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim TÖRKÇÖER'e, deneysel çalışmada yardımını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Selim KORTUNAY, sayın Vet. Hek. Barbaros ŐAHİN ve acil servis sorumlu hemőiresi Olcay ERDOĐAN hanımefendiye, istatistiksel aşamada yardımcı olan Doç. Dr Ahmet ERGİN'e tıpta uzmanlık tez projemizin makine/teçhizat ve sarf malzemesi alımında desteklerinden dolayı Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Kordinasyon Birimine, hayatım boyunca benden destek ve yardımlarını esirgemeyen annem, babam ve abime, tez yazım aşamasında destek olan ve öğrencilik yıllarımdan uzmanlık eğitimimi bitirmeme kadar bana can yoldaşlığı yapan sevgili eşim, hayat arkadaşım Sinemis YÖKSEL'e ve son olarak da uzmanlık eğitimimin son yılında hayatıma yaşama sevinci katan, biricik güzel kızım Azra YÖKSEL'e; sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aykut YÖKSEL

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
EPİDEMİYOLOJİ	3
KOKAİN FARMAKOLOJİ	4
KOKAİN KULLANIM YOLLARI	6
KOKAİN PATOFİZYOLOJİSİ	7
TANI YÖNTEMLERİ	10
TEDAVİ	11
GEREÇ VE YÖNTEM	18
BULGULAR	21
TARTIŞMA	33
SONUÇ	43
ÖZET	44
YABANCI DİL ÖZETİ (SUMMARY)	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	60

## TABLolar ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo-1 Kokain kullanım yolları ve etkinliği	5
Tablo-2 Çalışma gruplarına göre ölüm ve nöbet aktivitesi oranlarının dağılımı	21
Tablo-3 Midazolam ve ziprasidon gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	22
Tablo-4 Midazolam ve midazolam + ziprasidon gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	22
Tablo-5 Ziprasidone ve midazolam + ziprasidon gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	23
Tablo-6 Ziprasidone ve midazolam + propofol gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	23
Tablo-7 Midazolam ve midazolam + propofol gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	24
Tablo-8 Midazolam + ziprasidone ve midazolam + propofol gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması	24

## GRAFİKLER ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
Grafik -1 Kontrol grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi	25
Grafik -2 Kontrol grubunda ölüm / zaman grafisi	25
Grafik -3 Propofol sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi	26
Grafik -4 Propofol sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi	26
Grafik -5 Midazolam sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi	27
Grafik -6 Midazolam sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi	27
Grafik -7 Ziprasidone sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi	28
Grafik -8 Ziprasidone sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi	28
Grafik -9 Midazolam + Ziprasidone sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi	29
Grafik-10 Midazolam + Ziprasidone sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi	29
Grafik-11 Midazolam + Propofol sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi	30
Grafik-12 Midazolam + Propofol sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi	30
Grafik-13 Gruplarda nöbet aktivitesi / zaman grafisi	31
Grafik-14 Gruplarda ölüm / zaman grafisi	32

## KISALTMALAR

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>AKC:</b>	Amerikan Kalp Cemiyeti:
<b>AST:</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>BUN:</b>	Kan üre nitrojeni
<b>D:</b>	Dopamin
<b>dk:</b>	Dakika
<b>EEG:</b>	Elektroensefalografi
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyografi
<b>GABA:</b>	Gamma-aminobutyric acid
<b>HCL:</b>	Hidroklorik asit
<b>iv:</b>	İntravenöz
<b>KPR:</b>	Kardiyopulmoner resüstasyon
<b>LDH:</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>M:</b>	Midazolam
<b>MI:</b>	Miyokart infarktüsü
<b>NaHCO<sub>3</sub>:</b>	Sodyum bikarbonat
<b>NMDA:</b>	N-methyl-d-aspartate
<b>P:</b>	Propofol
<b>PT:</b>	Protrombin zamanı
<b>sn:</b>	Saniye
<b>SVT:</b>	Supraventriküler taşikardi
<b>SPSS:</b>	Statistical Program For Social Sciences
<b>SSS:</b>	Santral sinir sistemi
<b>VF:</b>	Ventriküler fibrilasyon
<b>VT:</b>	Ventrikülertaşikardi
<b>Z:</b>	Ziprasidone
<b>5-HT:</b>	5-hydroxytryptamine

## **EKLER**

**Ek-1:** Deneysel çalışmada farelerdeki değişiklikleri değerlendirme skalası



## GİRİŞ

Akut kokain intoksikasyonu, özellikle batı ülkelerinde olmak üzere önemli acil servis başvuru nedenlerindedir (1). Kokainin etkisi alınan miktara, alım süresine ve kullanım yoluna bağlıdır. Kardiyovasküler ve nörolojik etkileri, amfetamin grubu maddelerin etkisine benzer. Santral sinir sistemi (SSS) stimülasyonu yapar. Serebral korteksin bu stimülasyonu, huzursuzluk, heyecan hali ve motor aktivitenin artması şeklinde belirtilere neden olur. Genel sempatik stimülasyon durumu ortaya çıkar. Toksik dozlarda medulla spinalisteki motor merkezler uyarılır. Bu da tonik-klonik nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olur. Kokaine bağlı nöbetler, kokain toksisitesinde morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (2).

Benzodiazepinler, kokain intoksikasyonuna bağlı nöbetlerin tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır (3). Atipik antipsikotik ajan olan ziprasidon (Z) da kokain intoksikasyonundaki nöbetlerde tedavi seçeneğidir (4). Propofol (P), gamma-aminobutyric acid (GABA) transmisionunu arttırmasının yanında; N-methyl-d-aspartate (NMDA) reseptör blokajı yaparak, glutamatla ilişkili nöron duyarlılığını azaltır. Özellikle benzodiazepinler ve barbitüratlara dirençli nöbetlerde kullanılır (5). Yapılan deneysel çalışmalarda, benzodiazepin ve ziprasidonun kokain intoksikasyonuna bağlı nöbet ve mortalite insidansını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (4,6). Bilindiği gibi batı ülkelerinde kokain kullanımının risklerinin giderek artan farkındalığı ve yoğun karşıt kampanyalara bağlı olarak kullanımı düşüşe geçmiş olmasına rağmen (7); ülkemizde özellikle büyük şehirlerde yaşayan gelir düzeyi yüksek kişiler arasında kullanımı artmaktadır (8). 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 (8).

Çalışmamızda, farelerde kokain intoksikasyonuna bağlı nöbet ve ölümleri engelleme açısından midazolam (M), propofol, ziprasidon ve kombinasyonlarının (midazolam-propofol ve midazolam-ziprasidon) etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

Kokain, Güney Amerika'da 3000 yıldan beri kullanıldığı bilinen koka bitkisinin (*Erythroxylon coca*) yapraklarından elde edilen bir alkoloiddir. Avrupa'da medikal amaçlı koka kullanımını ilk olarak 1596'da bildirmiştir. Kokain ilk olarak Albert Niemann tarafından 1859'da koka bitkisinin yapraklarından elde edilmiştir. 1884 yılında William Steward Halsted tarafından yapılan ilk sinir bloğunda anestezi olarak kokain kullanılmıştır. Aynı yıl Sigmund Freud'un '*Über Coca*' isimli yazısında, kokainin astım ve sifilizde tedavi edici olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (9). Amerika'da 1885 yılında John Styth Pemberton "French Wine Cola" isimli içeceği üretmiştir. Bu içeceğin 8 oz'unda (237 ml), 60 mg kokain bulunmaktaydı. Bu içeceğin adı daha sonra, günümüz ismiyle "Coca-Cola" olarak değiştirilmiştir. 1893 yılında kokain kullanımına bağlı ölümler bildirilmiştir (10). Kokain kullanım alışkanlığı, I. Dünya Savaşından sonra tüm Avrupa'da giderek artmıştır. Türkiye'de yayılmasının ise Sovyet Devrimi sonrası gelen Beyaz Ruslar aracılığıyla olduğu söylenmektedir (11). 1930'lu yıllardan sonra özellikle Avrupa'da alınan yasal önlemler ve özellikle amfetamin gibi diğer uyarıcıların da bulunmasıyla, kokain kullanımı hızla azalmasına rağmen; 1960'lı yıllarda özellikle *crack* kokain kullanımının artmasıyla, kokain tüketimi tekrar artmaya başlamıştır. *Crack* kokain kullanıcıları, genellikle şehir merkezinde yaşayan sosyoekonomik düzeyi düşük olan 18-30 yaş arası genç erişkinlerdir. Kokainin toz hali ise daha çok 30 yaş erişkin beyaz erkekler tarafından tercih edilmekteydi. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 30 milyondan fazla insanın kokain kullandığı ve 1,7 milyon düzenli kullanıcı olduğu tahmin edilmektedir (12). Avrupa ülkelerinde kokain kullanımına bağlı acil servis başvurusu giderek artış göstermektedir (13).

## EPİDEMİYOLOJİ

Kokain, tüm dünyada 14 milyon kişi tarafından kullanılmakta olup, kötüye kullanılan maddeler arasında eroiden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Dünyadaki yasadışı kokain üretimi, üç Kuzey Amerika ülkesinde yoğunlaşmaktadır. Bolivya, dünyadaki kokain kaynağının onda birine sahipken; Peru, 1995'den bu yana *coca* yetiştirmede %60'lık bir paya sahiptir. 1993-1999 yılları arasında Kolombiya ise

dünyadaki yasadışı kokain üretiminde %75'lik paya sahip olmuştur. Ancak bu oran 2000–2002 arasında %37'ye gerilemiştir (14). 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 (15). ABD'de 2005 yılında yapılmış bir araştırmada, çalışmaya katılanların %13,8'nin hayatının bir herhangi döneminde, %2,3'ünün son bir yıl içinde, %1'inin ise son bir ay içerisinde kokain kullandığı tespit edilmiştir (16). Avrupa'daki en yüksek kullanım oranı %5,2 ile Birleşik Krallık'ta tespit edilmiştir (15).

ABD'de yasa dışı ilaçlar arasında kokain, acil servis başvurularının çoğunluğunu oluşturmaktadır. 1990'lı yılların sonlarındaki verilere göre, kokain kullanımına bağlı yılda 6000 ölüm tespit edilmiştir. Kokain ABD'de marihuandan sonra ikinci sıklıkta kullanılan yasadışı maddedir. Ulusal ilaç kullanımı ve sağlık araştırmaları 2004 yılı verilerine göre, 12 yaş üstü Amerika'luların 34 milyonu hayatında bir defa kokain kullanmıştır; bunların da 2 milyonu halen kokain kullanmaktadır (17).

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

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

## **KOKAİN FARMAKOLOJİ**

Kokainin kimyasal ismi “*benzoylemethylecognine*” dir. *Erythroxylon coca* bitkisinin yapraklarından elde edilir. *Erythroxylon coca*, Peru, Bolivya, Meksika ve

Endonezya'da bulunan bir bitkidir. Kokain,  $C_{17}H_{21}NO_4$  moleküler formülüne sahip kristalize bir alkoloddür. Kokain molekülünün önemli bir parçası olan ecgonine, atropin ve skopolaminin de dahil olduğu tropan ailesinden, ester tipinde bir lokal anesteziktir. Kokain, primer etkisiyle norepinefrin geri alımını bloke eder; sekonder etkisi ile norepinefrin salınımını artırır. Bu etkiler ile sinir uçlarındaki norepinefrin seviyelerini artırır. Kokain ayrıca serotonin ve dopaminin de salınım ve geri emilimini azaltır (23,24,25). Monoaminerjik sistemi potansiyalize eder. Bu etkisini presinaptik bölgedeki dopamin, serotonin ve norepinefrin taşıyıcılarına olan yüksek afinitesi sayesinde gerçekleştirir (26). Kokainin en güçlü etkilerinden biri, indirekt bir dopamin agonisti gibi sinaptik aralıktaki dopamin seviyelerini artırmaktır. Kokain diğer SSS stimulanlarına olan cevabı artırır. Akut olarak hareket artışı oluşur. Yüksek dozlarda stereotipik davranışsal etkiler, daha yüksek dozlarda ise konvülsiyon ve ölüm gelişebilmektedir. Bu davranışsal yanıtları, nucleus acumbens ve striatumdaki dopaminerjik nörotransmisyonu düzenleyerek oluşturmaktadır (27).

Lokal anestezik etkisini sodyum kanallarını bloke ederek gösterir. Sodyum kanalları bloke olunca istirahat membran potansiyeli ve aksiyon potansiyelinin amplitüdü azalır ve aksiyon potansiyelinin süresi uzar. Kokain ayrıca potasyum kanallarını bloke eder. Bazı hücre membranlarında sodyum-kalsiyum değişimini bloke edebilir (28). Kokain yağda çözünür ve kan beyin bariyerini kolayca geçerek SSS'ni, özellikle limbik sistem aktivitesini uyarır. Ventral bazal nükleustaki dopaminerjik iletimi güçlendirir ve böylelikle yaygın kullanımının nedeni olan zevk veren davranışsal etkilere neden olur. Hidroklorit form, oral, nazal, gastrointestinal, rektal, üretral ve vaginal membran gibi mukozal membranlardan kolaylıkla absorbe edilebilir. Ayrıca damar içine enjekte edilebilir ya da yutulabilir. Yutulan kokain mideden asidik bir ortam olması nedeniyle daha az miktarda emilir. Emilim daha çok duodenumdan gerçekleşir.

*Crack* formu, hidroklorit molekülünün ayrılmasıyla oluşmaktadır. Bu form ısıya dayanıklıdır. Bu fiziksel özelliği nedeniyle de sigara şeklinde içilebilmektedir. Ayrıca kokain kullanıcıları *crack* kokaini limon suyu veya sirke ile çözerek intravenöz (i.v.) olarak da kullanmaktadır. *Crack* form, yağda çözünür ve pulmoner kapillerden hızlıca kana emilir. *Crack* form, sigara halinde içilirken çıkan

çıtırtı sesinden dolayı bu adı almıştır. *Crack* form bir pipoda içilirse 50–100 mg, sigara olarak içilirse 300 mg kokain içerir. *Crack* kokainin vazokonstriksiyon etkisinin sınırlı olmasından dolayı sigara halinde kullanıldığında direk olarak kana geçmektedir. Bu nedenle damar içine uygulanan kokain gibi etkisi hızlı başlar (29,30). Kokainin kullanım yollarıyla etkinliği karşılaştırmalı olarak Tablo-1’de verilmiştir.

**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’ı ise enzimatik olmayan bir yoldan hidrolize uğrayarak benzoylecgonine meydana gelir. Kokainin kalan küçük bir kısmı ise demetilaz enzimlerinin etkisi ile azot atomuna bağlı metil grubunu kaybederek norkokaine dönüşür (31). İlk iki form suda çözünebilir ve metabolik olarak aktiftir. Homozigot atipik kolinesteraz genine sahip insanlarda kokain metabolizma süresi uzar. Hipotansiyon ve düşük debili kalp yetmezliği gibi hepatik perfüzyonun azaldığı durumlarda, kokainin kan düzeyleri yükselebilir. Gebelikte dolaşımdaki progesteron seviyeleri artarak hepatik N-demetilasyon aktivitesini artırır. Bu da norkokain oluşumunu indükler. Kokain’e göre vasokonstriksiyon etkisi daha güçlü olan norkokain, kadınları kardiyotoksik yan etkilere duyarlı hale getirir. Kokain plasenta yolu ile fetusa geçer.

Kokain kullananların idrarında, alımın kesilmesinden sonra benzoylecgonine düzeyi süratle azalır. Alımdan sonraki 24–96 saat içinde kokainin idrardaki düzeyi 300 ng/ml’nin altına iner. Bu fazda benzoylecgonine yarılanma süresi 7,5 saat olarak ölçülmüştür (28). Kokainin idrardaki düzeyi 5-15 gün içerisinde idrarda ölçülebilen en düşük düzey olan 30 ng/ml’ye düşer (32). Ergonine metil ester’in plazmadaki yarılanma süresi 4 saattir. Tükürükle itrah edilen kokainin yarılanma süresi 21,6-

110,4 saat olarak saptanmıştır. Bu da göstermektedir ki kokain, muhtemelen SSS ve yağ dokusunda birikime uğramakta ve buralardan yavaş yavaş kana ve oradan da idrara geçmektedir. Böylelikle hassas yöntemlerle kullanımdan sonra 2-3 haftalık bir zaman diliminde idrarda saptamak mümkün olmaktadır. İnsanlarda i.v. yoldan uygulanan 20 mg kokain dahi ölümcül olabilirken, oral yoldan ise ancak 500-1400 mg kokain ölüme neden olmaktadır.

## **KOKAİN KULLANIM YOLLARI**

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 (33). 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 sodyum bikarbonat (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 genellikle kokaini, başka bir madde ile karıştırarak (tağşiş) satarlar. Tağşiş amacıyla kokaine karıştırılan maddeler arasında kafein, efedrin, lidokain, fenilpropamin, fensiklidin sayılabilir.

Kokainin, ilk lokal anestetik 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 bağlanarak gerçekleşir ve sodyum kanalları doğrudan bloke edilir (34). Aksonal membran stabilleşir ve bu da lokal bir anestezi sağlar.

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

## KOKAİN PATOFİZYOLOJİSİ

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

**Disritmiler:** Kokainin kardiyovasküler etkileri primer olarak kalbe olan direk etkisinden, sekonder olarak ise SSS olan etkisinden kaynaklanır. Preganglionik sempatik sinir ucundan norepinefrin gerialımını inhibe ederek santral ve periferik adrenerjik stimülasyona neden olur. Endojen katekolaminlerin artışı, taşikardi, hipertansiyon ve vazokonstrüksiyona neden olarak miyokardın oksijen tüketimini artırır. Bir çalışmada; 48 mg kokain kullanan kişilerde kan norepinefrin düzeyinin 2 katına çıktığı gösterilmiştir (35). Kokain kullanımına bağlı kalpte aritmilere neden olabilen aksesuar yollar oluşabilmektedir. Bu da *Wolf Parkinson White Sendromu* ile sonuçlanabilir. Aritmiye yatkın kalp rahatsızlığı olan bireylerde düşük doz kokain kullananlarda dahi taşiaritmiler çıkabilir. Yapılan bir çalışmada; daha önce kokain kullanan asemptomatik 200 hasta incelenmiş ve kişilerin 1/3' ünde QRS voltajlarının arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu da sol ventriküldeki genişlemeyi göstermektedir (35). Kokain kinidin benzeri direk kardiyotoksik etki yaparak, QRS genişlemesi ve QT segment uzamasına neden olur. Yüksek dozlarda hızlı sodyum kanallarını bloke ederek faz 0'ı uzatır. Bu da negatif inotropik etkiye, bradikardi ve hipotansiyona neden olur. Kokainin öfori yapıcı etkisine tolerans çabuk gelişmektedir ancak; lokal anestezik etkisine tolerans çabuk gelişmemektedir.

**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 (36). Kokain kullanımı sonrası oluşan MI vakalarının çoğunda, aterosklerotik lezyon mevcuttur. Bu mevcut olan lezyonlara ek olarak kokaine bağlı nabız ve kan basıncındaki artış miyokardiyal yükü artırmaktadır. Metabolik gereksinimlerin karşılanamaması sonucu da asemptomatik olan tıkanıklık klinik belirti vermektedir. Hollander ve Hoffman'ın 91 tane kokain ilişkili MI hastasını aldığı bir çalışmada, hastalardan 54'üne yapılan kardiyak kateterizasyon sonucunda, hastaların %31'inde koroner ateroskleroz görülmüştür. Otopsi serilerinde ise bu oran %50'den fazla olduğu bildirilmiştir (37). Ayrıca, kokainin diğer bir etkisi de plazma plazminojen seviyelerini artırmaktır. Ek olarak alfa adrenerjik sistem aktivasyonu ile platelet agregasyonuna neden olmaktadır. Vazokonstriktör bir madde olan endotelinin üretimini artırıp, vazodilatör olan nitrozoksit üretimini azaltır. Alfa adrenerjik sistem sitümlasyonu sonucu, hücre içine kalsiyum geçişini artırarak direkt vazokonstriktif etki yapar. Tüm bu faktörlerin birleşimi sonucu koroner arterlerde spazm gelişir. Bu da MI gelişmesini etkileyen önemli bir faktördür. Katkolaminlerin vazokonstriktör etkileri, endotel disfonksiyonu olan kişilerde daha da belirginleşir. Hafif düzeyde koroner arter hastalığı olan kişilerde bile kokain kullanımı ile birlikte vasküler spazmlar ortaya çıkabilir. Kokain trombositlerdeki tromboksan üretimini artırır, protein C ve antitrombin III üretimini azaltır ve trombüs oluşumuna yatkınlık sağlar. Miyokardit insidansı kokain kullananlarda kullanmayanlara göre 5 kat daha fazla saptanmıştır. Küçük bir grupta yapılan çalışmada, 10 kokain kullanıcısının 8'inde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında bulunmuştur (38).

**Nörolojik etkiler:** Kokain kullanıcılarında iskemik ve hemorajik inme riski kontrol grubuna göre 14 kat daha yüksek bulunmuştur. Darke ve arkadaşları (39), otopsi serilerinde kokain kullanıcılarındaki beyin damarlarındaki ateroskleroz oranını %10, kokain kullanmayanlarda ise %1 olarak tespit etmişlerdir. Kokain SSS'de norepinefrin, dopamin ve serotonin geri alımını inhibe ederek stimulan etki gösterir. Ayrıca adrenal bezden epinefrin salınımını artırır. Kokaine bağlı gelişen nöbetler,



toksisitenin en ciddi özelliğidir. Kokain genellikle generalize tonik-klonik nöbetlere neden olur. Sigma ve muskarinik reseptörlerin uyarılması sonucu sinaptik boşluktaki serotonin seviyelerinin artması tonik-klonik aktiviteye neden olmaktadır. Kokain, nöbet eşiğini düşürerek konvülsiyonların oluşumunu kolaylaştırır. Kokain bağımlı nöbetler hem yeni kullanıcılarda hem de uzun süre kullananlarda karşımıza çıkabilir. Status epileptikusa da neden olabilir. Kokain gibi intrasınaptik dopamini arttıran ilaçlar beynin değişik bölgelerindeki farklı reseptör subtiplerini etkileyerek dopamin reseptörlerinin duyarlılığını değiştirir (40).

**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, paranoya, hırçın davranışlar, küfür etme gibi anlamsız ve saldırgan davranışlar görülmüştür. Bu tablodan sonra hastalarda genellikle kardiyopulmoner arrest gelişmiştir (40). 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.

**Hipertermi:** Callaway ve Clark’ın (41) tanımladığı gibi ısı regülasyonundaki bozukluk, kokain intoksikasyonunda ciddi bir problemdir. Bu hastalar, 45,6 °C’ye kadar ulaşabilen rektal vücut ısıları ile başvurabilirler. Hipertermi ağır toksisitenin bir göstergesi olup; böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon, asidoz, karaciğer hasarı ve rabdomiyoliz gibi bir çok komplikasyon ile ilişkilidir. Artmış dominerjik transmisyon kokain kullanıcılarında hipertermiye neden olmaktadır. Ruttenber ve arkadaşları (40) ise hiperterminin artmış müsküler aktivite ile ilişkili olduğunu düşünmektedir. Artmış vücut ısı kas yıkımı yaparak miyoglobiniyüriye sebep olabilir. Miyoglobiniyüri de renal perfüzyonu bozarak böbrek yetmezliğine neden olabilir.

**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 bağılı ölümlerde asideminin önemli bir rolü vardır.

## **TANI YÖNTEMLERİ**

### **Laboratuvar Bulguları**

Kokain toksisitesi olduğu bilinen ve orta derecede semptomları olan hastalarda laboratuvar çalışmaları gerekli değildir. Ancak tanı net değil ve hastanın ciddi toksisitesi varsa tam kan sayımı, elektrolit seviyeleri, kan glukoz seviyesi, gebelik testi, kalsiyum, kan üre azotu (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. Ölümle 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 intranazal kokain kullanımı sonrasında, kokainin idrarda 4-8 saat arasında tespit edilebildiğini gösterilmiştir. Lewin ve arkadaşları ise kokainin oral alım sonrasında idrarda 24 saat boyunca tespit edilebileceğini göstermişlerdir (42). Benzoilekgonin, tek bir kullanım sonrası 60 saat boyunca idrarda tespit edilebilmektedir. Uzun süreli kokain kullanımda ise bu süre 22 güne kadar uzayabilmektedir. İdrarda benzoilekgoninin kokaine oranı 100/1'in altındaysa, kokainin 10 saatten daha kısa bir süre önce alındığı düşünülür (30). Göğüs ağrısı olan hastada kardiyak belirteçler, hipertermisi olan hastalarda laktat dehidrogenaz (LDH), aminotransferaz (AST) , protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kan ve idrar kültürleri istenmelidir. Bilinç durumu bozuk olan hastalarda ise serum osmolalitesi ve keton bakılmalıdır.

## TEDAVİ

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

**Epinefrin ve Vazopressin:** Epinefrin kardiyak 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 arttırılmalıdır. Kokain kullanımı endojen katekolamin yapımını arttırarak reküren veya refrakter ventriküler fibrilasyon (VF) ya da ventriküler taşikardi'ye (VT) neden olabilir. Teorik olarak vazopressin kullanımı epinefrin kullanımına göre daha avantajlı olabilir (43,44). Kokainin neden olduğu hiperadrenerjik durum miyokardın oksijen tüketimini artırır. Epinefrin de aynı etkiye sahiptir. Diğer taraftan vazopressin koroner kan akımını artırarak myokarda oksijen sağlamaktadır (45). Kokain toksisitesi sıklıkla asidoza yol açar. Epinefrin etkinliğini asidotik ortamda kaybetmektedir (45). Vazopressin ise ciddi asidozda bile vazokonstrüksiyon etkinliğini göstererek kardiyopulmoner resüstasyon (KPR) sırasında koroner perfüzyonu sağlar (46).

**Lidokain:** Lidokain ventriküler disritmilerde kullanılan primer ilaçtır. Bazı hayvan çalışmaları, kokainin kardiyak etkilerini azaltıp ölümden koruduğunu göstermiştir. Derlet ve arkadaşları (47), lidokainin, kokainin SSS üzerindeki toksisitesini arttırdığını göstermiştir. Derlet (48), lidokainin kullanılabileceğini ancak verilen dozun çok dikkatli takip edilmesi gerektiğini belirtmiştir. AKC'ye göre

lidokain, kokain ile sodyum kanallarına bağlanmak için yarışır ve kokainin etkinliğini azaltır. Kokain toksisitesinde lidokain kullanımına karar vermek için çok dikkatli olunmalıdır. Lidokainin ventriküler ritm bozuklukları üzerine olan yararlı etkisine karşın, nöbet riskini artıran sinerjistik etkisi dikkatlice düşünülmelidir.

**Beta-blokerler:** Kanıtlar nonselektif beta-blokerlerin kokaine bağlı iskemide kaçınılması gerektiğini göstermektedir. Antihiperansif etkisi nedeniyle kullanılan propranolol kardiyak debiyi azaltır ve kokainin indüklediği azalmış koroner kan akımını daha da düşürür. Ölümden hemen önce genellikle hipotansiyon görülür. Bunun nedeni kokainin beta-bloker etkinliğidir. AKC 2010 klavuzuna göre; beta blokerlerin tek başına kullanımı, kardiyak perfüzyonu kötüleştirebileceği ve paradoksal hipertansiyona sebep olabileceği için önerilmemektedir. Holter görüntülemesinde kokaine bağlı iskeminin haftalar sonra bile gelişebileceği gösterilmiştir (49). 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 (49). Malbrain ve arkadaşları, kokain kullanımına bağlı hayatı tehdit edici hipertansiyon tedavisinde esmolol kullanımını önermektedir (50). Esmolol selektif beta1 adrenerjik bloker etkiye sahiptir, etkisi çabuk başlayıp çabuk sonlanmaktadır. Plazma yarı ömrü 9 dakikadır. Ciddi hipertansiyonda esmolol ve sodyum nitropurusidin birlikte kullanımı önerilmektedir.

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

Malbrain (50), antiaritmik ajan olarak bretilyum benzeri antiaritmiklerin kullanılmasını önermektedir. Başka bir seçenek ise magnezyum sülfattır, ancak hipotansiyon etkisi açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Kokainin direkt etkisine bağlı sodyum kanal blokajı sonucu oluşan ve QRS kompleksinin 100 milisaniyeden uzun olduğu disritmilerde, sodyum bikarbonat tedavi seçenekleri

arasında değerlendirilmelidir (51). Paroksizmal supraventriküler taşikardi (SVT), atrial flutter ve hızlı ventrikül yanıtı atrial fibrilasyon, genellikle kısa süreli ve geçicidir. Bu nedenle acil tedaviye gerek yoktur.

**Kokaine bağlı VF:** AKC 2010 klavuzuna göre ilaç intoksikasyonlarına bağlı arrestlerde uzamış resüstasyon yapılması önerilmektedir (52). 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.

**Kokaine Bağlı Göğüs Ağrısı ve Mİ:** Kokain ilişkili göğüs ağrısında aksi ispat edilene kadar iskemi varlığı düşünülmelidir. Oksijenizasyon, damaryolu ve monitörizasyon sağlanmalıdır. 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekilmeli, göğüs radyografik görüntülemesi yapılmalıdır. Kokaine bağlı infarkt ve iskemide nitrogliserin, koroner vazodilatasyon yapıcı etkisinden dolayı uygun bir ilaçtır. Düşük ve bölünmüş dozlarda benzodiazepin, kokainin kalp üzerine olan semptomimetik etkinliğini baskılar. Morfin sülfat da hemodinamik durumu ve kan akımını düzenleyen ilaçlardan biridir. Morfin ve benzodiazepin kullanımını kısıtlayan nedenler hipotansiyon ve solunum depresyonudur. Kercher (53); karaciğer hastalığı, organik beyin sendromu olan hastalarda lorazepam gibi kısa etkili benzodiazepinlerin düşük dozda kullanımını önermektedir. AKC 2010 klavuzuna göre, kokaine bağlı göğüs ağrısının tedavisinde benzodiazepinler, nitrogliserin ve/veya morfin etkili olabilir. Katater laboratuvar çalışmalarında kokain uygulamasının koroner akımı azalttığı gösterilmiştir. Bu etki morfin nitrogliserin fentolamin ve verapamil ile geri döndürülebilir; ancak labetalol etkisizdir. Propranolol ise kan akımındaki azalmayı daha da kötüleştirebilir. Uzamış ve açıklanamamış göğüs ağrısında seri EKG ve kardiak enzim takibi yapılmalıdır. Fibrinolitik tedavi düşünülen hastalarda unutulmamalıdır ki i.v. ilaç kullanımına bağlı vasküler patolojiler gelişebilmektedir (54). Hipertansiyon ve SSS vaskülitisi durumlarında fibrinolitik uygulaması tehlikeli olabileceği için bu durumlarda perkütan transluminal koroner anjiyoplasti daha güvenlidir. Kokain kullanımından saatler sonra dahi göğüs ağrısı gelişebilmektedir (49). Tekrarlayan koroner vazokonstrüksiyonun sebebi, kandaki artmış benzoilekgonin ve etil-metil ekgonindir.

Ayrıca azalmış dopamin seviyeleri de intermitant koroner spazma yol açabilir (14). Holter monitörizasyonu, kokain kullanımından haftalar sonra bile kokaine bağlı iskemiye dökümanite edebilir (49). Kokain kullanımı kesildikten 2 hafta sonrasına kadar iskemi devam edebilir. Bu nedenle bu dönemde beta adrenerjik blokajdan kaçınılmalıdır.

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

**Nörolojik etkiler:** İlaç ya da toksin bağımlı nöbetlerin en sık nedeni kokain kullanımudur. 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 (55) bütün olgularda intrakranial lezyon varlığı olabileceği için beyin tomografisi çekilmesini önermektedir. Renzi (56) ise hastanın başka bir sağlık problemi olmadığı ve baş ağrısı, nörolojik semptomları olmadığı takdirde tomografi çekilmesini önermemektedir.

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

**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 (57). Literatürde karşıt görüşler de yayınlanmıştır. Callaway ve Clark, haloperidol gibi butirofenonların kokaine bağımlı nöbetleri potansiyalize edebileceğini belirtmiştir (41). Colucciello ve Tomaszewski, haloperidolün kokain bağımlı ajitasyonda kullanılabilceğini bildirmiş; ancak klinik verilere ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir (58).

**Kokaine bağı Rabdomiyoliz:** Acil serviste kokain kullanımına bağı rabdomiyoliz oranı % 5-30 arasında bildirilmiştir. Patogenezde birkaç mekanizma suçlanmaktadır. Bunlardan birisi sağlıklı düz kas hücrelerinde kokainin aşırı birikime bağı enerji kaynaklarının kullanılamamasıdır. Diğer hipotezler kokainin hücre membranına direk toksik etkisi, kokaine bağı nöbetler ve beraberinde kullanılan fensiklidin, amfetamin gibi ilaçlardır. Rabdomiyoliz için risk faktörleri mental durum bozukluğu, hiperaktivite, ateş, nöbetler, hipotansiyon, disritmiler ve kardiyak arresttir. Tedavide idrar çıkışını arttırmak ve böylelikle de miyoglobinin böbrekler üzerine etkisini en aza indirmek için hızlı sıvı replasmanı yapılmalıdır. İdrar çıkışı ve pH yakın izlenmelidir. İdrar çıkışı böbreklerin 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 alkaizasyonu için sodyum bikarbonat kullanılabilir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### **Çalışma Protokolü:**

Çalışmamız; prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü deneysel bir çalışmadır. Çalışmamızın amacı; farelerde kokain intoksikasyonuna bağlı nöbet ve ölümleri engelleme açısından midazolam, propofol, ziprasidon ve kombinasyonlarının (midazolam-propofol ve midazolam-ziprasidon) etkinliklerini karşılaştırmaktır. Çalışmamızda kullanılan 180 tane 30-35 gr ağırlığında olan CF1 erkek fare 6 gruba randomize edildi. Randomizasyon işlemi, bilgisayar programı kullanılarak rastgele numaralar verilerek yapıldı. Araştırmacılar, tüm çalışma boyunca tedavi gruplarını bilmeden çalışmayı sürdürdü.

### **Deney Hayvanlarının Seçimi:**

Çalışma öncesinde Pamukkale Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmada toplam 180 tane erkek CF1 fare kullanıldı. Farelerin ağırlıkları 30-35 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 2010'da aynı laboratuvarında yapıldı.

### **Çalışma Grupları ve Müdahaleler:**

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

1. Grup; Midazolam 2mg/kg (Dormicum; Roche Ltd., Basel, İsviçre)
2. Grup; Propofol 25mg/kg (Fresenius %1 Propofol; Fresenius Kabi AB, İsveç)
3. Grup; Ziprasidon 4 mg/kg (Zeldox; Pfizer, Ben Venue Laboratuvarı, ABD)
4. Grup; Midazolam 2mg/kg + Propofol 25mg/kg kombinasyonu
5. Grup; Midazolam 2mg/kg + Ziprosidan 4 mg/kg kombinasyonu
6. Grup; 0,5 ml Salin (plasebo)



Ziprasidon ve midazolamın dozları 70 kg'lık bir insanın yüzey alanına göre hesaplanan eşdeğerdir dozlardır (59). Propofol dozu, deneysel nöbet üzerine etkinliği daha önce gösterilmiş ortalama etkin doz olarak hesaplanan değerdir (6). Tüm çalışma gruplarındaki ilaçlar kokain öncesi ön tedavi olarak uygulandı. Gruplara ilaç uygulamasından 10 dk sonra intraperitoneal yoldan 105 mg/kg kokain hidroklorür (HCL) uygulandı (4,60). Kokain HCl tozu İsviçre'deki Lipomed Laboratuvarından temin edildi.

### **Yöntem ve Prosedürler:**

Bütün enjeksiyonlar 25 gauge (G) enjektör kullanılarak intraperitoneal yoldan uygulandı. İlaçlar kullanılmadan önce %0,9 salin ile sulandırılarak 1 ml'lik enjektörlere çekildi. Kokain HCl steril distile su ile hazırlanarak 6,3 mg/dl kokain solusyonu elde edildi. İntraperitoneal uygulama kemirgen kokain toksisite modelinde standart metod olması nedeniyle seçildi (6,61,62). Araştırmacıların uygulanan ilaçları bilmemesi gerekliliği nedeniyle, kombinasyon grubunu taklit etmek için midazolam, ziprasidon, propofol ve salin gruplarında ilk enjeksiyondan sonra 0,1 ml salin enjeksiyonu uygulandı. 10 dakika sonra kokain 105 mg/kg dozunda uygulandı.

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

Kokain enjeksiyonundan sonra kokain toksisitesi bulguları açısından tüm fareler 30 dakika boyunca gözlemlendi. Gözlem süresi, daha önceki çalışmalarda (6,63) ölümlerin tamamı ortalama ilk 8,5 dakikalık süreçte gerçekleştiği için 30 dakika olarak belirlendi. Fareler, çalışmanın başlangıcından itibaren ayrı gözlem kafeslerine yerleştirildi. Gözlem sırasında farelerin ölüm oranları, ölüm zamanları, nöbet aktiviteleri ve nöbet başlama zamanları değerlendirildi. Nöbet ve ölüm gözlemsel olarak değerlendirildi. Klinik değerlendirmede nöbet, farelerin hızlı ve tekrarlayan sıçrayıcı tarzda hareketleri (patlayan mısır taneleri gibi), tonik-klonik aktivite ve doğrulma refleksi (*righting reflex*) parametreleriyle değerlendirildi. Gözlem sırasında farelerde oluşan değişiklikler daha önce her bir grup için ayrı olarak hazırlanmış gözlem skalalarına (EK 1) kaydedildi.

**Verilerin Analizi:**

Tüm istatistiksel analizler *Statistical Program For Social Sciences (SPSS) for Windows* (17,0 version) programında yapıldı. Sağ kalım analizi olarak Kaplan-Meier yaşam analizi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve fisher exact test kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri statiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza, ağırlıkları 30–35 gr arasında değişen 180 erkek fare alındı. Fareler bilgisayar randomizasyonuna göre 30'arlı 6 gruba ayrıldı. Farelere kokain uygulamasından 10 dakika önce, 1. gruba normal salin (kontrol), 2. gruba midazolam, 3. gruba ziprasidon, 4. gruba propofol, 5. gruba midazolam + ziprasidon, 6. gruba midazolam + propofol intraperitoneal olarak uygulandı. Çalışma gruplarında oluşan nöbet aktivitesi ve ölüm oranları tablo 2' de verilmiştir.

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

Değişkenler	Tedavi Grupları						p
	1. grup (Salin)	2. grup (M)	3. grup (Z)	4. grup (P)	5. grup (M+Z)	6. grup (M+P)	
Nöbet n(%) Var	30 (100)	10 (33,3)	9 (30)	27 (90)	5 (16,7)	7 (23,3)	<0,001
Yok	0 (0)	20 (66,7)	21 (70)	3 (10)	25 (83,3)	23 (76,7)	<0,001
Ölüm n(%) Var	21 (70)	4 (13,3)	5 (16,7)	21 (70)	2 (6,7)	0 (0)	<0,001
Yok	9 (30)	26 (86,7)	25 (83,3)	9 (30)	28 (93,3)	30 (100)	<0,001

Gruplarda ölüm ve nöbet aktivitesi açısından, kontrol grubu ile propofol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Kontrol grubu ve propofol grubu, diğer gruplar ile ölüm ve nöbet aktivitesi açısından karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ). Kontrol ve propofol grubu dışında kalan diğer gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Midazolam ve ziprasidon grupları ölüm ve nöbet aktivitesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3: Midazolam ve ziprasidon gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	2. grup (M)	3. grup (Z)	p
Nöbet n (%) Var	10 (33,3)	9 (30)	0,78
	20 (66,7)	21 (70)	
Yok			
Ölüm n (%) Var	4 (13,3)	5 (16,7)	0,71
	26 (86,7)	25 (83,3)	
Yok			

Midazolam ve midazolam-ziprasidon grupları ölüm ve nöbet aktivitesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4: Midazolam ve midazolam + ziprasidon gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	2. grup (M)	5. grup (M + Z)	
Nöbet n (%) Var	10 (33,3)	5 (16,7)	0,13
	20 (66,7)	25 (83,3)	
Yok			
Ölüm n (%) Var	4 (13,3)	2 (6,7)	0,38
	26 (86,7)	28 (93,3)	
Yok			

Ziprasidon ve midazolam-ziprasidon grupları ölüm ve nöbet aktivitesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5: Ziprasidon ve midazolam + ziprasidon gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	3. grup (Z)	5. grup (M + Z)	
Nöbet n (%) Var	9 (30)	5 (16,7)	0,22
Yok	21 (70)	25 (83,3)	
Ölüm n (%) Var	5 (16,7)	2 (6,7)	0,22
Yok	25 (83,3)	28 (93,3)	

Ziprasidon ve midazolam-propofol grupları nöbet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ); ölüm açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 6). Midazolam ve midazolam-propofol grupları nöbet ve ölüm açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 6: Ziprasidon ve midazolam + propofol gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması:**

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	3. grup (Z)	6. grup (M + P)	
Nöbet n (%) Var	9 (30)	7 (23,3)	0,55
Yok	21 (70)	23 (76,7)	
Ölüm n (%) Var	5 (16,7)	0 (0)	0,05
Yok	25 (83,3)	30 (100)	

**Tablo 7: Midazolam ve midazolam + propofol gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması:**

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	2. grup (M)	6. grup (M + P)	
Nöbet n (%) Var	10 (33,3)	7 (23,3)	0,39
Yok	20 (66,7)	23 (76,7)	
Ölüm n (%) Var	4 (13,3)	0 (0)	0,11
Yok	26 (86,7)	30 (100)	

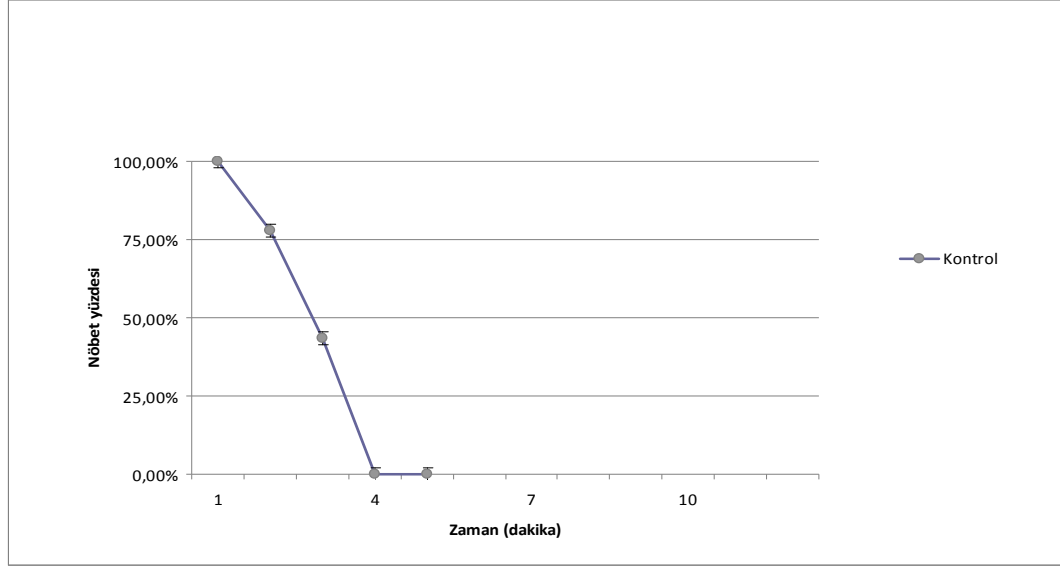
Midazolam-ziprasidon ve midazolam-propofol grupları ölüm ve nöbet aktivitesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8: Midazolam + ziprasidon ve midazolam + propofol gruplarının ölüm ve nöbet aktivitesinin karşılaştırılması:**

Değişkenler	Tedavi Grupları		
	5. grup (M + Z)	6. grup (M + P)	
Nöbet n (%) Var	5 (16,7)	7 (23,3)	0,74
Yok	25 (83,3)	23 (76,7)	
Ölüm n (%) Var	2 (6,7)	0 (0)	0,49
Yok	28 (93,3)	30 (100)	

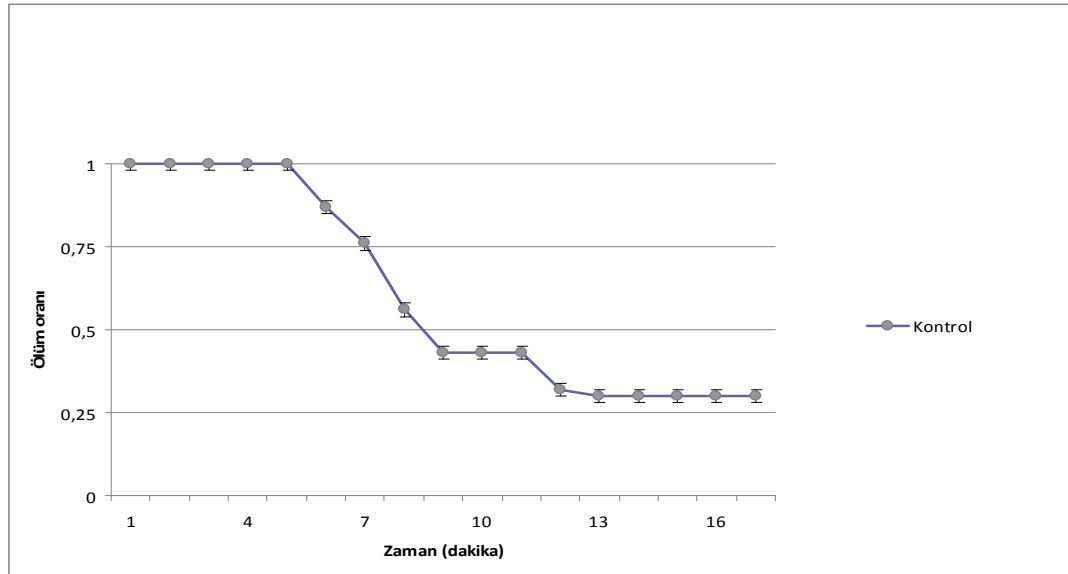
Kontrol grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 1. dakikada başlayıp 4. dakika sonunda gruptaki tüm farelerde (%100) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 1).

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



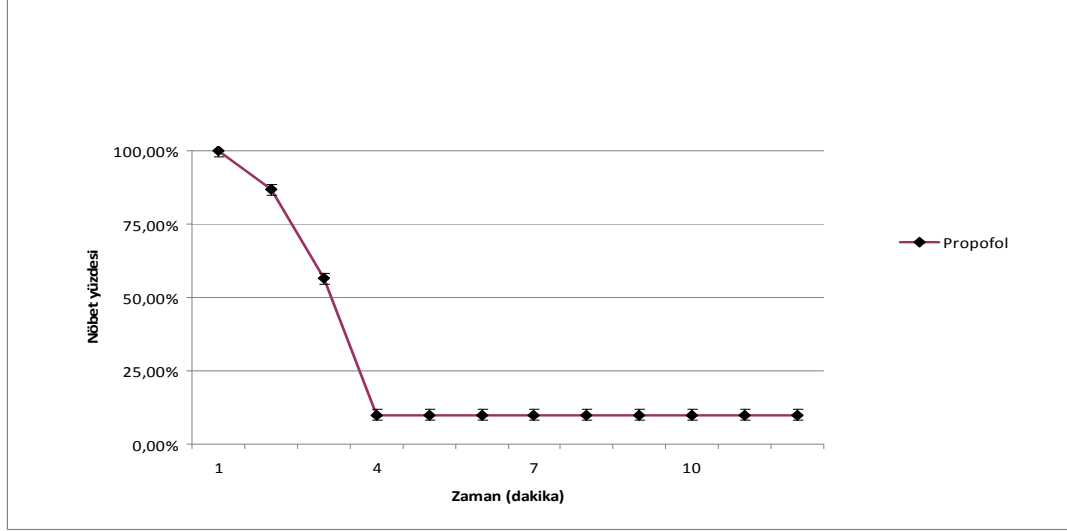
Kontrol grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 5. dakikada başlayıp 12. dakika sonunda gruptaki 21 farede (%70) ölüm saptandı (Grafik 2).

**Grafik-2: Kontrol grubunda ölüm / zaman grafisi**



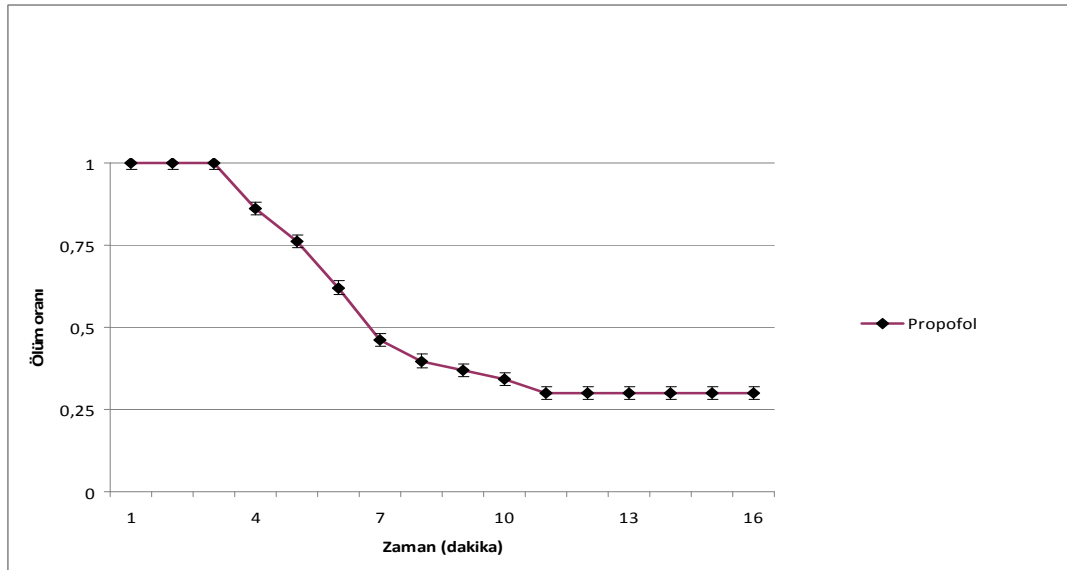
Propofol grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 2. dakikada başlayıp 4. dakika sonunda 27 farede (%90) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 3).

**Grafik-3 Propofol sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi**



Propofol grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 3. dakikada başlayıp 11. dakika sonunda gruptaki 21 farede (%70) ölüm saptandı (Grafik 4) .

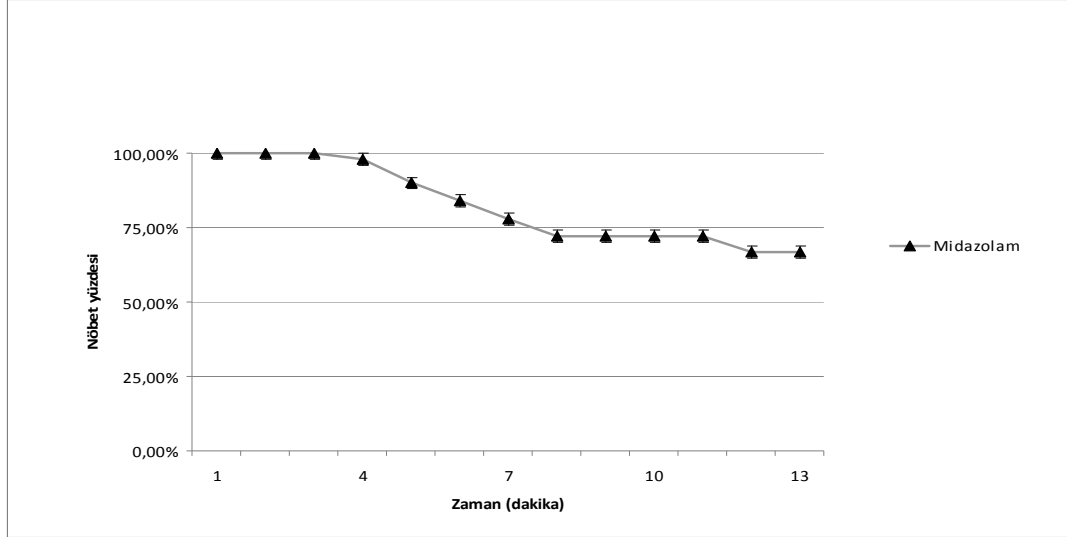
**Grafik -4: Propofol sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi**





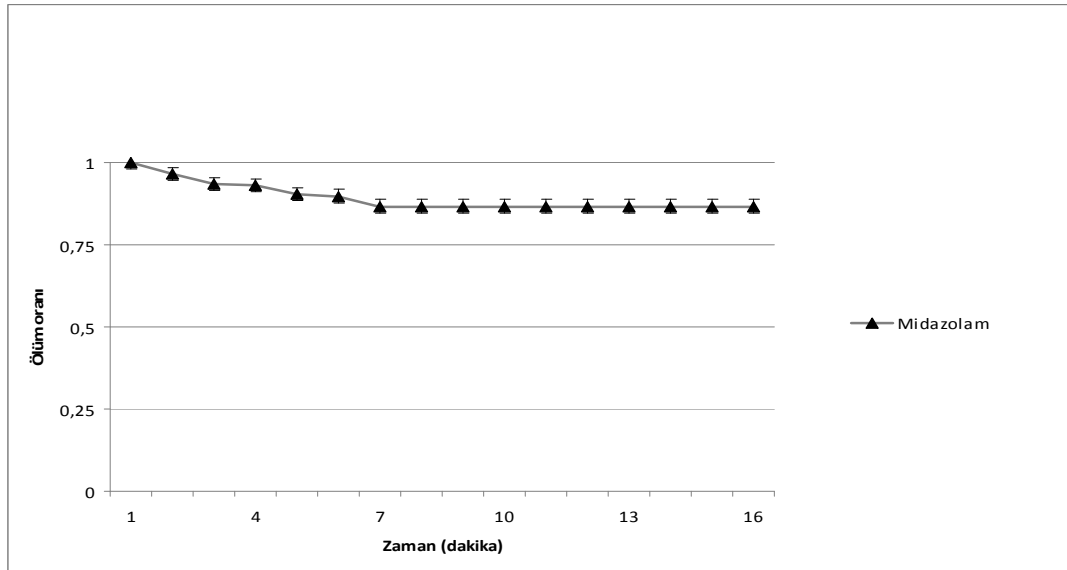
Midazolam grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 3. dakikada başlayıp 12. dakika sonunda gruptaki 10 farede (%33,3) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 5).

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



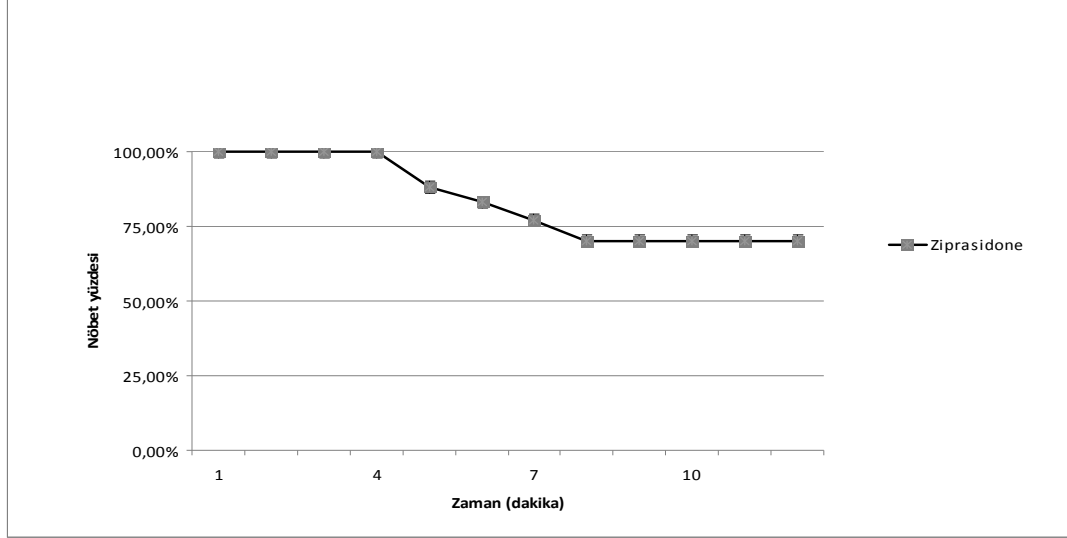
Midazolam grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 1. dakikada başlayıp 7. dakika sonunda gruptaki 4 farede (%13,3) ölüm saptandı (Grafik 6) .

**Grafik -6: Midazolam sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi**



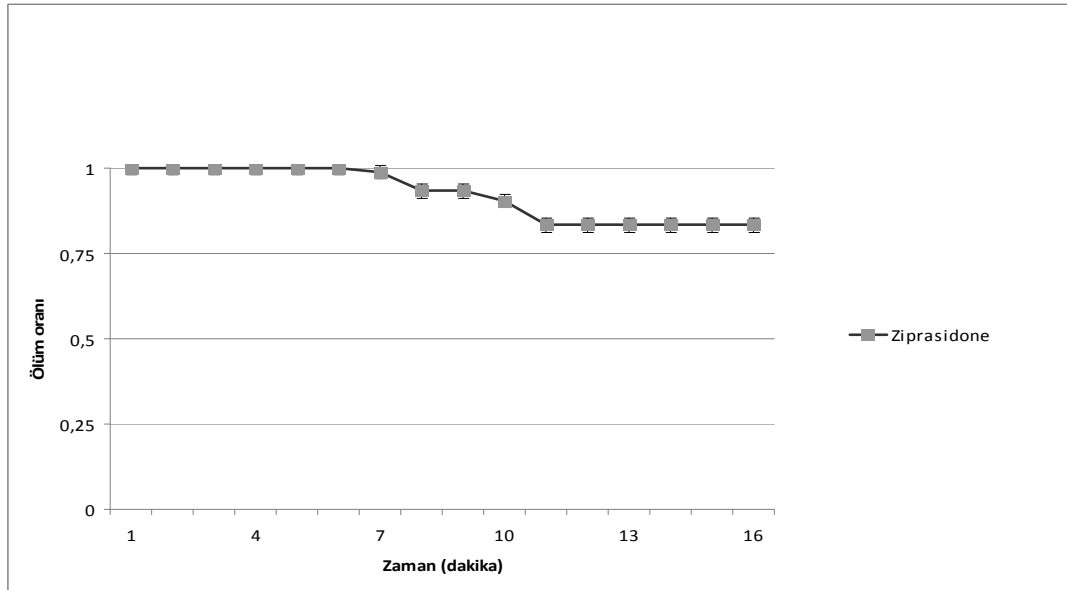
Ziprasidon grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 4. dakikada başlayıp 7. dakika sonunda gruptaki 9 farede (%30) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 7).

**Grafik -7 Ziprasidon sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi**



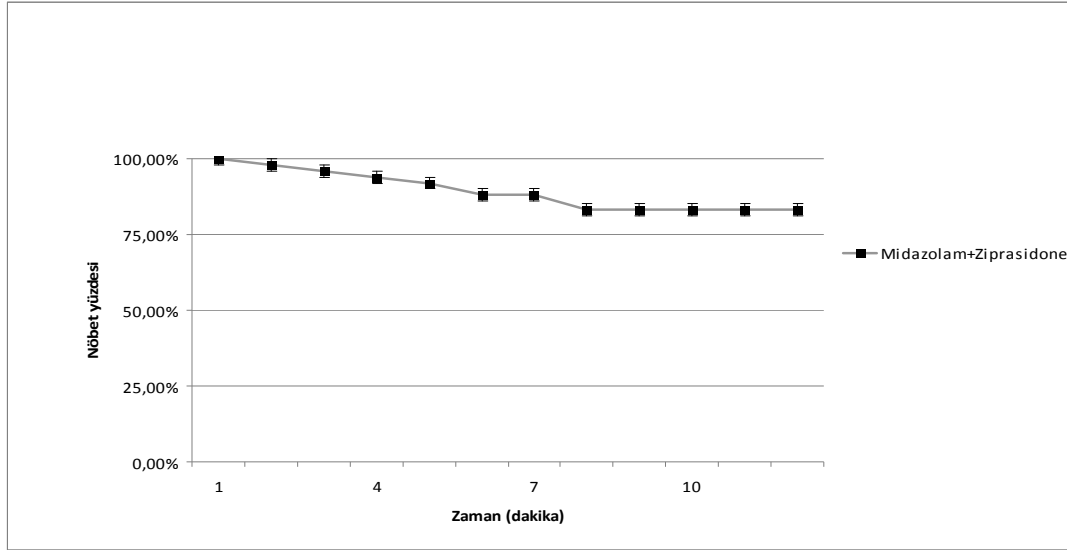
Ziprasidon grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; ilk ölüm 7. dakikada başlayıp 10. dakika sonunda gruptaki 5 farede (%16,7) ölüm saptandı (Grafik 8).

**Grafik -8: Ziprasidon sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi**



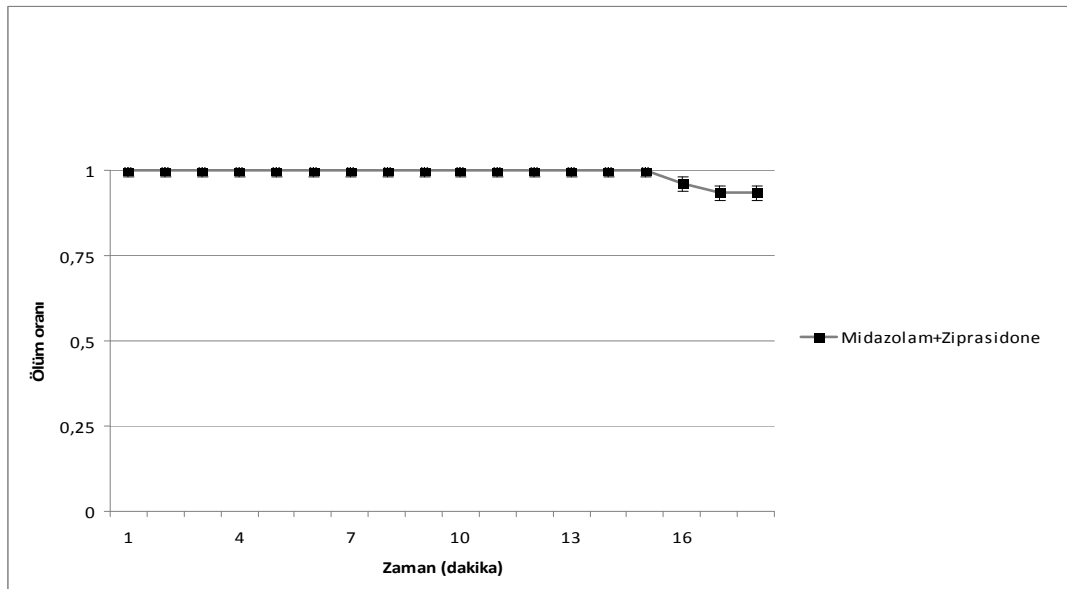
Midazolam-ziprasidon grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 2. dakikada başlayıp 8. dakika sonunda gruptaki 5 farede (%16,7) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 9).

**Grafik -9 Midazolam + Ziprasidon sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi**



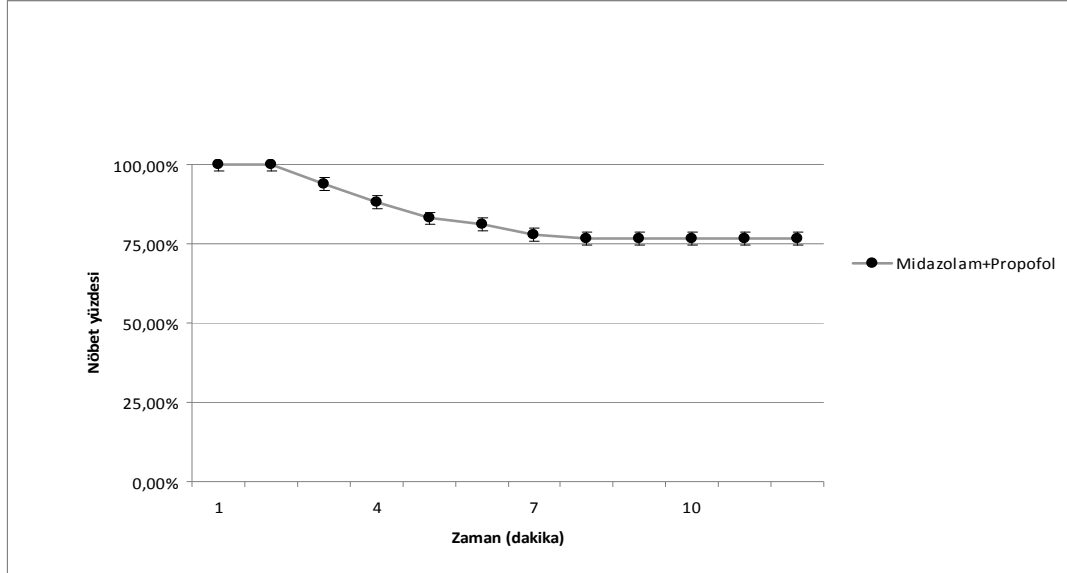
Midazolam-ziprasidon grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde ilk ölüm 15. dakikada başlayıp 16. dakika sonunda gruptaki 2 farede (%6,7) ölüm saptandı (Grafik 9).

**Grafik -10 Midazolam + Ziprasidon sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi**



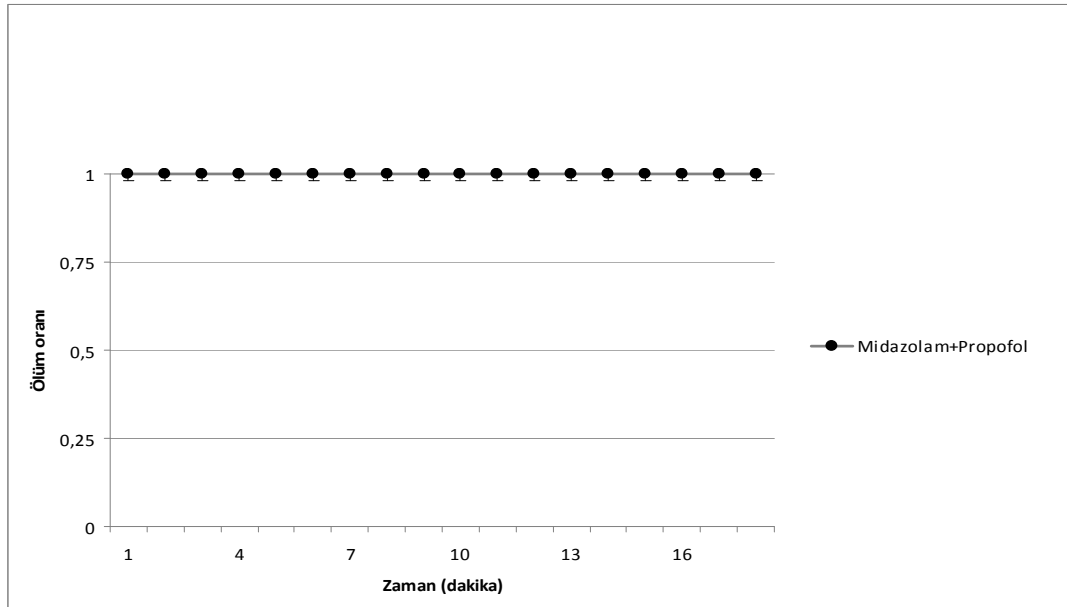
Midazolam-propofol grubunda nöbet aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; ilk nöbet aktivitesi 2. dakikada başlayıp 8. dakika sonunda gruptaki 7 farede (%23,3) nöbet aktivitesi saptandı (Grafik 11).

**Grafik -11: Midazolam + Propofol sonrası kokain grubunda nöbet aktivitesi / zaman grafisi**



Midazolam-propofol grubunda ölüm açısından değerlendirildiğinde; hiçbir farede ölüm saptanmadı (Grafik 12).

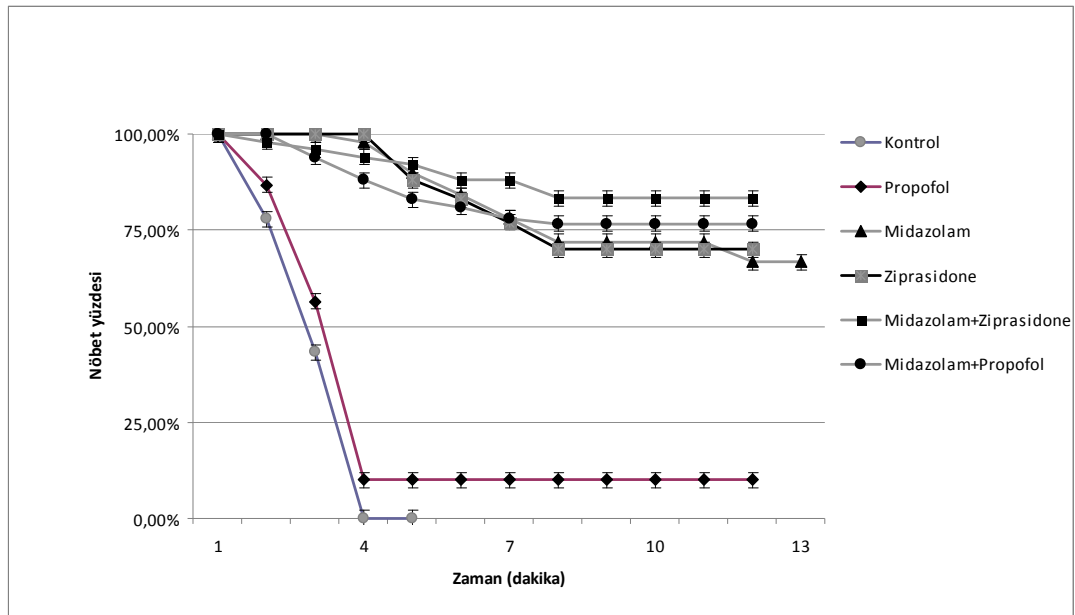
**Grafik -12 Midazolam + Propofol sonrası kokain grubunda ölüm / zaman grafisi**



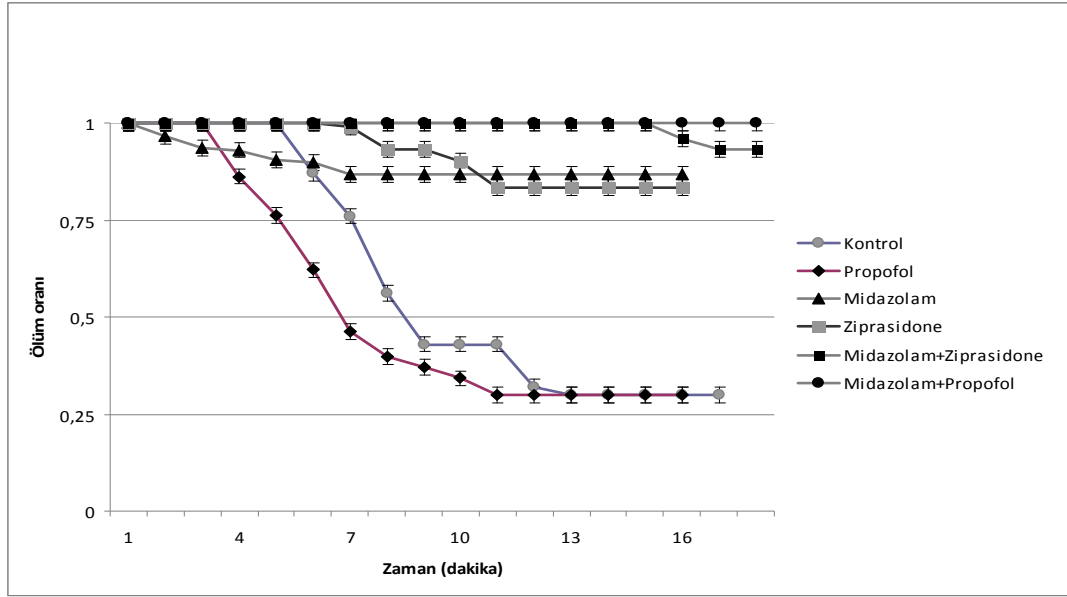
Midazolam-propofol ve midazolam-ziprasidon kombinasyon grupları, propofol ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ölüm ve nöbet açısından en yüksek koruyucu etkiye sahip olduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ ) (Grafik 13-14). Midazolam ve ziprasidon grupları da propofol ve kontrol grubuna göre daha etkili bulundu. Midazolam-propofol ile midazolam-ziprasidon grupları karşılaştırıldığında, etkinlik açısından anlamlı fark tespit edilememiş olmakla beraber ( $p > 0,05$ ); midazolam-propofol ve ziprasidon grupları arasında ölüm açısından anlamlı fark bulundu ( $p = 0,05$ ).

Midazolam-propofol, midazolam-ziprasidon, midazolam ve ziprasidon grupları nöbet aktivitesi açısından karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ). Midazolam-propofol grubunda hiçbir farede kokain toksisitesine bağlı ölüm gerçekleşmedi. Nöbet açısından gruplar karşılaştırıldığında en az nöbet oranı (%16,7) olarak midazolam-ziprasidon grubunda gerçekleşti.

**Grafik-13: Gruplarda nöbet aktivitesi / zaman grafisi**



**Grafik-14: Graplarda ölüm / zaman grafisi**



## TARTIŞMA

Daha önce yapılan çalışmalarda, hem ziprasidonun hem de benzodiazepinlerin, kokain toksisitesi üzerine olan yararlı etkileri bildirilmiştir (4,64,65). Çalışmamıza başladığımızda hipotez olarak, farelerde kokain intoksikasyonunda benzodiazepin grubundan hızlı-kısa etkili midazolam, yeni kuşak atipik antipsikotiklerden ziprasidon ve özellikle stastus epileptikusta kullanılan genel anesteziklerden propofolün tek başına veya ikili kombinasyonlar (midazolam-propofol ve midazolam-ziprasidon) halinde kullanımının nöbet aktivitesini azaltacağı ve sağ kalımları artıracığını ileri sürmüştük. Çalışmamızda midazolam, ziprasidon ve kombinasyon tedavilerini, akut kokain toksikasyonuna bağlı nöbet ve ölümleri engellemede etkili bulduk. Tek başına propofol kullanımının, kokaine bağlı nöbet ve ölümdede koruyucu olmadığını gördük. Ancak midazolam ile kombine edildiğinde akut kokain intoksikasyonuna bağlı nöbet ve ölümleri engellemedeki etkinliğinin arttığını tespit ettik. Kokaine bağlı ölümleri önlemede en etkili tedavi seçeneği midazolam-propofol kombinasyonu iken; kokaine bağlı nöbetleri önlemede en etkili tedavi seçeneğinin ise midazolam-ziprasidon kombinasyonu olduğunu gördük.

Kokain özellikle Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Batı 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. Sıklıkla 25–44 yaş arası erkeklerde kullanımı yaygındır (66,67). Türkiye'nin aksine kokain, ABD'de acil servislere başvuran hastalarda en sık karşılaşılan ölümcül yasadışı maddedir (68,69).

Kokain, santral ve periferel sinir sisteminde dopamin, norepinefrin ve serotonin geri alım pompalarını bloke ederek, monoamin nörotransmitterlerinin aktivitesini artırır (66). Bu mekanizmalar aracılığıyla kardiyovasküler komplikasyonlar, nöbetler ve ölüm meydana gelmektedir. Dopaminerjik, serotonerjik ve muskarinik kolinerjik reseptörlerin antagonisti olan ilaçlar kokaine bağlı toksisiteyi azaltabilir (61,70). Kokaine bağlı nöbetler, dopamin (D)1 reseptörlerinin uyarılması ile ilişkilidir; bu nedenle D1 antagonistleri kokaine bağlı ölümleri azaltır. D2 reseptör agonisti veya antogonistleri ise kokaine bağımlı nöbetlerde etkisizdir (71).

Akut kokain toksisitesinde güncel tedavi yaklaşımı benzodiazepinlerin kullanımını şeklindedir. Ancak benzodiazepinlerin bahsedilen nörotransmitterlere direk etkisinin olmaması nedeniyle, tek başına kullanımları kokain toksisitesini engellemede yetersiz kalmaktadır. Bu da kombine ilaç kullanımını gereksinimini doğurmaktadır.

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

Glutamaterjik sistemin de kokaine bağlı nöbet gelişim mekanizmasında önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. NMDA antagonistleri kokaine bağlı nöbet ve ölümleri azaltmaktadır (76,77,78). Diazepam, kokaine bağlı konvülsiyonları bloke eder ve paroksizmal aktiviteyi en aza indirir; böylece kokaine bağımlı ölümcül etkilerden korumuş olur (2,79).

Jutkiewicz ve arkadaşlarının (64) yaptığı bir çalışmada; midazolamın kokaine bağlı konvülsiyonların tedavisinde etkili olduğunu ancak kokainin ölümcül etkilerine karşı etkisi olmadığını gösterilmiştir. Bu çalışmada ratların yaklaşık %60'ına yüksek dozda midazolam uygulanmıştır. Bizim çalışmamızın aksine; ölümcül dozda kokain (180mg/kg) intraperitoneal yoldan, midazolam ise 1 mg/kg ve 3,2 mg/kg olarak subkutan yoldan uygulanmıştır. Braida ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; diazepamın kokaine bağlı nöbeti engellemede etkili olduğunu ve mortaliteyi anlamlı derece azalttığını göstermişlerdir (80). Daha önce yapılan çalışmalarla ziprasidon ve diazepamın kokain toksikasyonundaki yararlı etkileri gösterilmiştir. (4,65).

Cleveland ve arkadaşlarının (6) yaptığı bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada; diazepam 2mg/kg, ziprasidon 4 mg/kg ve aynı dozlarda birlikte



kombinasyonlarını, kokain 105 mg/kg intraperitoneal uygulamasından 15 dakika öncesinde vererek, 30 dakika boyunca fareleri nöbet ve ölüm açısından gözlemişler. Uygulanan tüm tedavilerin plaseboya göre daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde midazolam ve ziprasidonun, nöbet aktivitesini azaltmada ve sağ kalımı artırmada plaseboya göre daha etkili olduğu görüldü. Cleveland ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmaya göre; diazepam-ziprasidon kombinasyonunun, diazepam ve ziprasidon gruplarına göre mortaliteyi azaltma açısından üstün bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise; kombinasyon tedavileri, ölüm ve nöbetleri önlemede, istatistiksel anlamlı olmamakla beraber, tek ilaç uygulamalarına göre daha etkili bulunmuştur. Kombinasyon tedavisindeki bu artmış etkinliğin, benzodiazepinlerin GABA ve seratonerjik nörotransmisyonadaki etkileşimlerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (61). Ziprasidonun kokainden 15 ve 30 dakika önce verildiğindeki etkinlikleri farklı bulunmuştur. Bu farklılık ziprasidonun vücuttaki redistribüsyonuna bağlanmıştır. Çalışmamızda bu farklılığı araştırmadık ancak; ilerleyen çalışmalarda ziprasidonun kinetiğinin araştırılması yapılabilir. Cleveland ve arkadaşlarının (6) çalışmasında ayrıca farelerdeki nöbet aktivitesi ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da nöbet aktivitesi ile ölüm arasında ilişki tespit edilmemiştir. Nöbet aktivitesi olmadan da bazı farelerde ölüm görüldüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle kokain toksisitesindeki ölümlerin nöbetten başka faktörlere de bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Cleveland ve arkadaşlarının (4) yaptığı diğer bir çalışmada; ziprasidonun farelerde akut kokain intoksikasyonuna bağlı ölümleri engellediği gösterilmiştir. Ancak nöbet sıklığına bir etkisi olmamıştır. Bu çalışmada mortalite araştırması yapıldığı için kokain çok yüksek dozlarda kullanılmış ve farelerin %95'den fazlasında nöbet gelişmiştir (4).

Tseng ve arkadaşlarının (2) ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada; kokain intoksikasyonunda ölüm ile nöbetler arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada, kokaine bağlı ölümlerin yalnızca nöbet aktivitesiyle mi ilişkili olduğu, yoksa nöbetle birlikte kardiyovasküler komplikasyonların da etkin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada, bir gruba diazepam 5 mg/kg dozunda ve diğer gruplara da

kardiyovasküler yan etkileri engelleme açısından diazepam ile kombine olarak nifedipin, propranolol veya prazosin ön tedavi olarak verilmiştir. Sonrasında kokain 100 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Yalnızca diazepam uygulanan grupta hiç nöbet görülmezken %53 ölüm görülmüştür. Prazosin dışındaki diğer kombinasyon gruplarında ise diazepam grubuna göre anlamlı bir fark görülmemiştir. Diazepam-prazosin kombinasyonu uygulanan grupta ise hiç nöbet görülmezken, ölüm oranı %13 olarak tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). Bu çalışma da göstermektedir ki; kokaine bağlı ölümler yalnızca nöbet aktivitesine bağlı olmayıp kardiyovasküler nedenleri de içeren bir takım multifaktöriyel mekanizmalar sonucu gelişmektedir.

Derlet ve arkadaşlarının (81) yaptığı bir çalışmada; intraperitoneal yoldan yüksek doz kokain verilen ratlarda ön tedavi olarak uygulanan diazepamın, nöbet aktivitesini ve ölümleri engelleme açısından oldukça yüksek etkinliği olduğu gösterilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, nöbet geçirme oranlarının %90'dan %0'a, ölüm oranlarının ise %85'den %10'a düştüğü görülmüştür. Aynı çalışmada kokain uygulaması sonrasında verilen diazepam, fareler nöbet geçirdikten sonra uygulansa bile ölüm oranlarını %80'den %20'ye indirmiştir. Bu çalışma da, benzodiazepinlerin kokain toksisitesine bağlı ölüm ve nöbet oranlarını engellemede bizim çalışmamıza benzer şekilde etkin olduğunu göstermektedir.

Standard referanslar göstermektedir ki; klasik antipsikotik ilaçlar nöbet aktivitesini azaltmakla beraber ölümleri önlemede etkisizdir. Bu nedenle akut kokain toksisitesinde klasik antipsikotikler yerine yeni kuşak antipsikotiklerin kullanılması önerilmektedir (82). Yeni kuşak atipik antipsikotiklerden ziprasidon, 5-hidroksitriptamine (5HT)1a serotonin reseptör agonisti; 5HT2a, 5HT2c serotonin ve D2 dopamin reseptörlerinin antagonistidir (83,84). Ziprasidon, eski antipsikotik ilaçlar gibi dopaminerjik reseptörler üzerine antagonistik etkisi olmakla beraber; ek olarak serotonerjik reseptörlere de antagonistik etki göstermektedir (83). Bu etkileri, ziprasidonun akut kokain intoksikasyonunda alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Ziprasidonun nöbetler üzerindeki etkisinin 5-HT2a ve 5HT2c reseptörleri üzerindeki antagonistik etkisi aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber bu etki daha önceki çalışmalarda ortaya

konamamıştır. Bir çalışmada kokainden 30 dakika önce verilen ziprasidonun kokaine bağlı nöbet insidansını etkilemediği bulunmuştur (4). Bu çalışmada, ortalama nöbet oluşma süreleri açısından gruplar arasında bir dakika gibi belirgin bir fark olmasına rağmen; istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca daha önceki çalışmalarda; serotonin reseptörlerinin kokainin epileptojenik aktivitesi ile ilişkili olduğu ancak; kokaine bağlı ölümlerde etkisinin çok az olduğu gösterilmiştir (61,85,86).

Kokain, beynin birçok bölgesinde dopamin salınımını artırır. Haloperidol sık olarak kullanılan bir dopamin antagonisti olmasına rağmen kokain toksisitesine bağlı ölümleri azaltmada etkisizdir (65). Ziprasidon, dopamin reseptörleri yanında 5-HT<sub>2</sub> serotonin reseptörlerini de antagonize eder. Haloperidolün ise serotonin reseptörlerine etkisi çok azdır. Olasılıkla kokain intoksikasyondaki etkisinin az olması buna bağlıdır. Ziprasidonun alfa adrenerjik ve histamin reseptörlerine de etkisi vardır. Bu etkileriyle de kokainin intoksikasyonunu engellemede etkili olduğu düşünülmektedir.

Kokaine bağlı nöbetlerin oluşum mekanizmasında, serotonerjik sistem aktivasyonunun rol aldığı ve 5HT<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin kokaine bağımlı nöbet oluşumunu önlediği başka çalışmalarda da gösterilmiştir (85,87). Bu görüşten yola çıkılarak, Macedo ve arkadaşlarının (88) yaptığı bir çalışmada; bir selektif serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetinin, kokaine bağımlı nöbet gelişimini engellemedeki etkinliği araştırılmış ve etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca D<sub>2</sub> reseptör antagonisti bir antipsikotik olan pimozidinin de etkinliği araştırılmış, kokain toksisitesine bağlı nöbetleri engellemede etkinliğinin olmadığı ancak; nöbet sürelerini kısalttığı görülmüştür. Bu çalışma sonucuna göre, sadece D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke eden antipsikotiklerin kokain intoksikasyonuna bağlı nöbetleri engellemede etkili olmadığı; nöbetlerin engellenmesi için D<sub>2</sub> reseptörlerinin dışında serotonin reseptörlerinin de bloke edilmesi gerektiği görülmektedir. Çalışmamızda kullandığımız ziprasidonun, hem D<sub>2</sub> hem de 5HT<sub>2</sub> reseptörlerini bloke ederek kokain toksisitesine bağlı nöbetleri engellemede etkili olduğunu düşünüyoruz.

Gasior ve arkadaşlarının (75) yaptığı bir çalışmada; kokaine bağlı nöbetleri engelleme amacıyla farelere kokain 75 mg/kg dozda intraperitoneal yoldan verilmiş. 14 tane yeni kuşak antiepileptik ilacın (klobazam, flunarizine, lamotrigine, topiramate ve zonisamide gibi) etkinliği test edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, GABA bağımlı nöronal inhibisyon yapan ilaçların (barbiturat ve benzodiazepinler) kokaine bağımlı nöbetleri engellemede en etkili ilaçlar olduğu tespit edilmiştir. Birçok yeni kuşak antiepileptik ilaç klasik antiepileptiklerle karşılaştırıldığında, kokain toksisitesine bağlı nöbetlerde koruyucu etkinliğinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca klasik antiepileptiklere göre daha az hareket bozukluğuna yol açtıkları bilinmektedir.

Yeni grup antiepileptiklerin, kokaine bağlı nöbetleri engellemedeki etkinlikleri ve yan etkileri bakımından klasik antiepileptik ilaçlardan belirgin farkları vardır. Bazı klasik antiepileptik ilaçlar farelerde kokaine bağımlı nöbetleri önlemede etkisiz kalmaktadır (89). Klasik antiepileptik ilaçların kısıtlı etkinlikleri ve dar bir terapötik pencereleri vardır (90). Kokaine bağımlı nöbetlerde, glutamaterjik, GABAerjik, serotoninerjik ve kolinerjik sistemler olmak üzere bir çok reseptör sistemi suçlanmaktadır (73,76,85,91). Kokaine bağlı nöbet aktivitesinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber; kokaine bağlı konvülsiyonlar NMDA reseptör antagonistleri, GABAerjik ilaçlar ve bazı anti epileptik ilaçlarla önlenabilir (92,93). Kokainin hipokampüsteki nöronlar üzerine GABAA reseptörleri ile ilişkili direk inhibitör etkisi vardır (73). Farmakolojik olarak artmış endojen GABA seviyeleri gösterilmiştir. Ayrıca kokaine bağlı striatum ve nukleus accumbenste ekstraselüler dopamin seviyelerinde artış tespit edilmiştir (94,95,96). Her ne kadar nöbet oluşma mekanizmaları hakkında kısıtlı bilgiler olsa da, nöbetleri engellemede kullanılan ilaçlar GABAerjik ve glutamaterjik nörotransmitter sistemi hedef almaktadır. Kokain intoksikasyonuna bağlı acil servis başvuruları artmakla beraber, kokaine bağlı nöbetleri engellemede hala bir yetersizlik söz konusudur (13).

Olanzapin ve ziprasidon; dopamin, alfa adrenerjik, 5HT2 ve 5HT6 reseptörlerine benzer; muskarinik reseptörlerine ise farklı bağlanma yerlerinden bağlanır (78). Heard ve arkadaşlarının (63) yaptığı bir çalışmada; kokain intoksikasyonu oluşturulmuş fare modelinde ön tedavi olarak uygulanan yeni kuşak

antipsikotiklerden olanzapinin, kokainin istenmeyen etkilerini önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, kokain toksisitesinde olanzapinin diğer standart tedavilere göre daha etkili olduğu düşünülmüş, ancak diğer ilaçlarla direk karşılaştırma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ziprasidon ve midazolamın kokain toksisitesinin istenmeyen etkilerini önemli derecede azalttığını gördük. Daha önce yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde ziprasidon ve diazepamın kokain toksisitesini önemli şekilde azalttığı gösterilmiştir (6).

Klasik antipsikotikler ile yapılan çalışmalarda, kokain toksisitesinde nöbet aktivitesi üzerine belirgin bir etkinlik tespit edilmemişken; olanzapin, ziprasidon ve diğer yeni kuşak antipsikotiklerin nöbet aktivitesi üzerine etkilerinin 5HT serotonin reseptörü üzerine olan etkilerinden kaynaklandığı düşünülmüştür (97). 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 (98,99).

O'Dell ve arkadaşları (100), kokaine bağımlı nöbetlerin özellikle 5HT2 reseptör aktivasyonu sonucu oluştuğunu ileri sürmüştür. Kokaine bağımlı nöbetler, 5HT2 antagonistleri (cinanserin, ketanserin, prenperon gibi) ile engellenebilir. 5HT1 reseptörlerinin stimülasyonu ya da inhibisyonu ise kokaine bağımlı nöbetleri engellemede etkisizdir. Bu nedenle kokain, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile birlikte kullanılırsa nöbet geçirme olasılığı artmaktadır (101). Beta reseptör antagonistleri ve alfa 2 reseptör antagonistleri, kokaine bağlı nöbet ve ölüm oranlarını artırırken; alfa 2 agonist ve alfa 1 antagonistleri kokainin nöbet yapıcı etkilerini azaltır (102,103).

Propofol 1980'lerin başından bu yana anestezi induksiyonu idamesi ve sedasyon amacıyla kullanılmaktadır. Karaciğerde metabolize edilir. Yağda yüksek çözünürlüğü vardır ve distribüsyon ve eliminasyon yarı ömrü oldukça kısadır. 2-4 dakika içinde distribüsyona uğrar ve 30-60 dakika içerisinde vücuttan elimine edilir. Nonbarbiturat grubu bir anestezik olup benzodiazepin, barbitürat ve difenilhidantoin tedavisine dirençli status epileptikus tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (104,105).

Propofol, GABA-erjik transmisyonu artırarak nöbet esnasında glutamat salınımını inhibe eder (104,105).

Propofol, benzodiazepinler ve barbitüratların da hedefi olan GABAA reseptörlerine farklı bir bağlanma noktasından bağlanarak, GABAerjik aktiviteyi modüle eder (78,106,107). Elektrofizyolojik çalışmalar propofolün klor kanallarına bağlandığını göstermiştir (108). Propofol ve midazolamın birlikte sinerjistik etkinliğinin bu iki ilacın da farklı hedeflere bağlanarak GABA-erjik transmisyonu artırmaları sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

Propofolün eksitatör motor aktiviteye sebep olarak epilepsi hastalarında opustotonus ve elektroensefalografik nöbet aktivitesine neden olabildiği, nöbeti provoke ya da potansiyelize ettiği bilinmektedir ( 109,110,111,112). Diğer yandan yapılan hayvan çalışmalarında deneysel olarak tetiklenen nöbet aktivitesinde propofolün antikonvülzan etki gösterdiği tespit edilmiştir ( 113,114,115,116).

De Riu ve arkadaşlarının (113) yaptığı deneysel bir çalışmada; yüksek doz propofolün, pentilenetetrazol ve kortekse uygulanan penisilin G'ye bağlı oluşturulan nöbetlerdeki etkinliği araştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre, propofol nöbet aktivitesini engellemede etkili bulunmuştur. Bu nedenle benzodiazepinler, barbituratlar ve fenitoin ile kontrol altına alınamamış status epileptikus olgularında kullanılabileceği öne sürülmüştür. Lee ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir deneysel çalışmada; lidokain ile nöbet aktivitesi tetiklenmiş ratlarda propofolün etkinliği araştırılmıştır. Sonuç olarak propofolün nöbet aktivitesini azalttığı tespit edilmiştir (117).

Prasad ve arkadaşlarının (118) yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada; 20 dirençli status epileptikus hastası propofol ve midazolamın etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla değerlendirilmiştir. Hastaların 14'ü propofol ile 6'sı ise midazolam ile tedavi edilmiş ve iki grup arasında, nöbet aktivitesinin klinik ve elektroensefalografî (EEG) bulguları açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ayrıca hastaların hemodinamik durumları, mekanik ventilasyon süresi ve mortaliteleri açısından da anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Claassen ve arkadaşlarının (119) yayınladığı derlemede; toplam 28 çalışma ve 193 dirençli status epileptikus hastası değerlendirilmiştir. Bu hastaların 54'ü midazolam 33'ü propofol ve 106'sı pentobarbital ile tedavi edilmiştir. Bu derleminin sonucunda, nöbet etkinliğinin kontrolünü sağlamada pentobarbitalin en etkili ilaç olduğu, bunu propofol ve arkasından midazolamın takip ettiği tespit edilmiştir.

Ahuja ve arkadaşlarının (120) yaptığı bir çalışmada, 20 mg/kg (intraperitoneal) kainik asit kullanılarak status epileptikus oluşturulan ratlar üzerinde, propofolün klinik etkileri araştırılmıştır. Propofol 15 mg/kg i.v. dozunda, kainik asit enjeksiyonundan 15 dakika sonra uygulanmıştır. Propofol grubunda status epileptikus gelişme oranı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca, status epileptikusa bağlı mortalitede de anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Bu çalışma propofolün prokonvülzan etkisinin olmadığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise propofol yalnız başına kullanıldığında nöbet aktivitesi ve ölümleri engellemede etkisizken; midazolam-propofol kombinasyonu kokaine bağlı nöbet aktivitesi ve ölümleri engellemede en etkili tedavi yöntemi olarak bulunmuştur.

Borowicz ve arkadaşlarının (121) yaptığı çalışmada; ketamin, etomidat ve propofolün ratlardaki nöbet aktivitesine olan etkileri araştırılmıştır. Ketamin 5 mg/kg, propofol 15 mg/kg, etomidat ise 7,5 mg/kg dozlarında uygulanmıştır. Ketamin ve propofolün nöbet aktivitesini ve nöbet süresini anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki kokain intoksikasyon modelinde ise propofol tek başına nöbet aktivitesi ve ölümleri engellememiştir.

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





## SONUÇ

Sonuç olarak; acil servise ajitasyon nedeniyle başvurunun yaygın sebepleri arasında kokain intoksikasyonu bulunur. Akut ajitasyonun tedavisinde hastayı sedatize etmek için tipik ve atipik antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçların yaygın kullanımının belirli bir yan etkisi bulunmamaktadır. Çalışma sonucumuza göre; ziprasidon ve midazolam ciddi kokain intoksikasyonu ile gelen hastalarda hipotezimizi destekler şekilde yararlı etkileri olan tedavi seçenekleridir. Propofol ise midazolam ile kombine kullanıldığında kokain toksisitesinde oldukça etkili bulunmuştur. Kokain toksisitesinde özellikle midazolam-propofol ve midazolam-ziprasidon kombinasyonu ölüm ve nöbetleri önlemede etkili tedavi seçenekleridir. Kombinasyon tedavilerinde; değişken dozlar kullanılarak, kokain toksisitesindeki doz etkinliklerinin araştırılması gerekmektedir.

## ÖZET

### **Kokain intoksikasyon modelinde propofol, midazolam, ziprasidon ve kombinasyon tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesi:**

**Amaç:** Akut kokain toksisitesi fare modelinde midazolam, propofol, ziprasidon, midazolam-propofol ve midazolam-ziprasidon kombinasyonlarının etkinliklerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 180 tane erkek CF1 faresi deneysel çalışma öncesinde 6 gruba randomize edildi. Bu gruplara intraperitoneal yoldan 2mg/kg midazolam, 25 mg/kg propofol, 4 mg/kg ziprasidon, 2mg/kg midazolam + 25 mg/kg propofol, 2 mg/kg midazolam + 4 mg/kg ziprasidon ya da salin uygulandı. Bu uygulamadan 10 dakika sonra letal dozun %70' i olan 105 mg/kg kokain intraperitoneal yoldan uygulandı. Tüm gruptaki fareler nöbet aktivitesi (mısır patlağı şeklinde sıçrama, tonik klonik aktivite ya da doğrulma refleksinin kaybı) ve ölüm açısından kokain uygulamasından sonraki 30 dakika boyunca hangi ilacın uygulandığını bilmeyen araştırmacı (kör gözlemci) tarafından takip edildi.

**Bulgular:** Plasebo ile karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında nöbet ve ölüm açısından anlamlı fark tespit edildi ( $p<0,001$ ). Midazolam-propofol ve midazolam-ziprasidon kombinasyonlarının, tek başına propofol ve salin ile karşılaştırıldığında nöbet ve ölümü önleme açısından en yüksek etkinliğe sahip olduğu bulundu ( $p<0,001$ ). Midazolam ve ziprasidon, propofol ve salin ile karşılaştırıldığında daha etkiliydi ( $p<0,001$ ). Midazolam-propofol ve midazolam-ziprasidon kombinasyonları biri biri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmemişken; midazolam-propofol kombinasyonu ziprasidon ile karşılaştırıldığında mortaliteyi önleme açısından anlamlı olarak daha etkili bulundu ( $p=0,05$ ). Midazolam-propofol, midazolam-ziprasidon, midazolam ve ziprasidon grupları nöbet aktivitesini önleme açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilememiştir ( $p>0,05$ ). Midazolam-propofol kombinasyonu uygulanan grupta ölüm gözlenmemiştir. Nöbet oranı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında midazolam-ziprasidon grubunda en düşük olarak gözlenmiştir (%16,7).

**Sonuç:** Bu çalışma sonucunda; midazolam-propofol ve midazolam-ziprasidon kombinasyonlarının tek başına midazolam ya da ziprasidona göre kokaine bağlı nöbet ve ölümü engellemede daha etkili olabileceği düşünülmüştür. Tek başına propofol kokaine bağlı nöbet ve ölümü engellememektedir.

## **Assessment of Pretreatment Propofol, Midazolam and Ziprasidone or the Combinations for the Prevention of Acute Cocaine Toxicity in a Mouse Model**

**Study Objective:** To evaluate the efficacies of pretreatment midazolam, propofol, ziprasidone, and two combinations [(midazolam plus propofol; midazolam plus ziprasidone)] in a mouse model for acute cocaine toxicity.

**Methods:** One hundred eighty male (30-35 gram) CF-1 mice were randomized to 6 groups in this experimental study. Then all animals received intraperitoneal injections of midazolam (2 mg/kg), propofol (25 mg/kg), ziprasidone (4 mg/kg), midazolam-propofol (2 mg/kg and 25 mg/kg) and midazolam-ziprasidone (2 mg/kg and 4 mg/kg) combinations or saline (saline only) as a pretreatment. Ten minutes later, all animals intraperitoneally received 105 mg/kg cocaine (an estimated lethal dose to 70%). All of the animals in each group were observed for the seizures (popcorn jumping, tonic-clonic activity, or a loss of the righting reflex) and lethality over the following 30 minutes by a blinded observer.

**Results:** There were significant differences among all groups in terms of seizure and lethality ( $p < 0.001$ ) with respect to placebo. The midazolam-propofol and midazolam-ziprasidone combinations showed the highest protective effect in terms of seizures and death relative to propofol and saline ( $p < 0.001$ ). Midazolam and ziprasidone was found effective compared with P and C ( $p < 0.001$ ). There were no significant differences among midazolam-propofol vs. midazolam-ziprasidone, however significant differences among midazolam-propofol vs. ziprasidone in terms of mortality was observed ( $p = 0.05$ ). There were no significant differences among midazolam-propofol and midazolam-ziprasidone, midazolam and ziprasidone groups in terms of seizure ( $p > 0.05$ ). No death was observed in midazolam-propofol combination group. Seizure rate was observed least in midazolam-ziprasidone group with respect to other groups (16.7%).

**Conclusion:** This study suggests that midazolam-propofol and midazolam-ziprasidone combinations may be more effective than midazolam or ziprasidone only

for the prevention of cocaine-induced seizure and lethality. However, propofol only does not prevent cocaine- induced seizure and lethality.

## KAYNAKLAR

1. O'Brien MS, Anthony JC. Risk of Becoming Cocaine Dependent: Epidemiological Estimates for the United States, 2000–2001. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1006–1018
2. Tseng CC, Derlet RW, Albertson TE. Acute cocaine toxicity: the effect of agents in non-seizure-induced death. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 46: 61–65.
3. American Heart Association. Part 10.2: toxicology in ECC. *Circulation* 2005; 112: 4, 126–32.
4. Cleveland NJ, Dewitt CD, Heard K. Ziprasidone pretreatment attenuates the lethal effects of cocaine in a mouse model. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 385–388.
5. Merigian KS, Browning RG, Leeper KV. Successful treatment of amoxapine-induced refractory status epilepticus with propofol (diprivan). *Acad Emerg Med* 1995;2: 128-133.
6. Cleveland NR, Krier S, Heard K. Ziprasidone, diazepam, or the combination for prevention of cocaine toxicity in a mouse model. *Acad Emerg Med* 2007;14(8):691-694.
7. Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of Psychiatry*. 9.baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2003; 413-419.
8. Yüksel N, Dereboy Ç, Çifter İ. Üniversite öğrencileri arasında madde kullanımı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1994; 5: 283-286.

9. Freud S. Uber Coca. Neu durchgesehener und vermehrter Separat-Abdruck aus dem Centralblatt für die gesamte Therapie, II. Vienna: Verlag von Moritz Perles 1884; 289-314.
10. Burnett LB, Roldan CJ, Adler J. Emergency medicine, Toxicology, Toxicity of Cocaine <http://emedicine.medscape.com/article/813959-overview>, available at Aug 31, 2007.
11. Köknel Ö: Bağımlılık, Altın Kitaplar Yayınevi, 1998: 76-78.
12. Chen K, Kandel D. Relationship between extent of cocaine use and dependence among adolescents and adults in the United States. Drug and Alcohol Dependence. 2002; 68: 65-85
13. de Millas W, Haasen C, Reimer J, Eiroa-Orosa FJ, Schaefer I. Emergencies related to cocaine use: a European multicentre study of expert interviews. European Journal of Emergency Medicine. 2010; 17: 33-36
14. Costa AM. United Nations Office on Drugs and Crime. Global illicit drug trends. 2003: 8-9
15. Haasen C, Prinzleve M, Zurhold H, Rehm J, Güttinger A, Fischer G, et al. Cocaine use in Europe - a multi-centre study. Methodology and prevalence estimates. Eur Addict Res 2004; 10: 139-146.
16. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2005 national survey on drug use and health: national findings (office of applied studies, NSDUH series H-30, DHHS publication no. SMA 06-4194). 2009.
17. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring the future national survey result on drug use, 1975-2009. U.S. department of health and human services. 2010; 75-123

18. Kaye S, Darke S. Non-fatal cocaine overdose among injecting and non-injecting cocaine users in Sydney, Australia. *Addiction* 2004; 99: 1315-1322.
19. Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, Hirsch CS, Portera L, Iqbal MI, et al. Ambient temperature and mortality from unintentional cocaine overdose. *JAMA* 1998; 279: 1795-1800.
20. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila.)* 2006; 44: 803-932.
21. Bernstein KT, Bucciarelli A, Piper TM, Gross C, Tardiff K, Galea S. Cocaine and opiate-related fatal overdose in New York City 1990-2000. *BMC Public Health* 2007; 7: 31-33.
22. Tardiff K, Marzuk PM, Leon AC, Hirsch CS, Stajic M and Portera L. Accidental fatal drug overdoses in New York City: 1990-1992. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1996; 22: 135-146.
23. Moore, KE, Chiueh CC, and Zeldes G. Release of neurotransmitters from the brain in vivo by amphetamine, methylphenidate and cocaine. *Cocaine and Other Stimulants*. New York, Plenum Press 1977; 143-160.
24. Ross SF, Renyi AL. Inhibition of the uptake tritiated catecholamine by antidepressants and related agents. *Eur. J. Pharmacol* 1967; 2: 182-189.
25. Hertting G, Axelrod J. Effects of drugs on the uptake and metabolism of 3H-norepinephrine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1961; 134: 146-150.
26. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 1987; 237: 1219-1223.



27. Woolverton WL, Johnson KM. Neurobiology of cocaine abuse. *Trends Pharmacol. Sci* 1992; 13: 193-200.
28. Przywara DA, Dambach GE. Direct action of cocaine on cardiac cellular electrical activity. *Circ Res* 1989; 65: 185-192.
29. Prakash A, Das G. Cocaine and the nervous system, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 575-581.
30. Das G, Laddu A. Cocaine: friend or foe? (Part 1) *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicology* 1993; 31: 449-455.
31. Benowitz NL. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72: 3-12.
32. Cone EJ, Weddington WW, Prolonged occurrence of cocaine in human saliva and urine after chronic use. *Journal of Analytical Toxicology* 1989; 13: 65–68.
33. Van Dyke C, Barash P, Jatlow P, Byck R. Cocaine: Plasma concentrations after intranasal application in man. *Science*, 1976, 191: 859-861.
34. Wang GK. Cocaine-induced closures of single batrachotoxin- activated Na<sup>+</sup> channels in planar lipid bilayers. *J. Gen. Physiol* 1989, 92: 747-765.
35. Karch SB. Cardiac arrest in cocaine users. *Am J Emerg Med* Jan 1996; 14(1): 79-81.
36. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* Jan 30 2001; 103(4): 502-506.

37. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med* Jul-Aug 1994; 1(4): 330-339.
38. Jouriles NJ. Pericardial and myocardial disease. In: Rosen P, ed. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 5<sup>th</sup> ed. St Louis, Mo: Mosby; 2002.
39. Darke S, Kaye S, Duflou J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* Dec 2006; 101(12): 1771-1777.
40. Rutenber AJ, Lawler-Heavner J, Yin M, Wetli CV, Hearn WL, Mash DC. Fatal excited delirium following cocaine use: epidemiologic findings provide new evidence for mechanisms of cocaine toxicity. *J Forensic Sci* Jan 1997; 42(1): 25-31.
41. Callaway CW, Clark RF. Hyperthermia in psychostimulant overdose. *Ann Emerg Med*. Jul 1994; 24(1): 68-76.
42. Lewin NA, Goldfrank LR, Weisman RS. Cocaine. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 3<sup>rd</sup> ed. Appleton Century Crofts: Norwalk, Conn; 1986; 222-232.
43. DiMaio TG, DiMaio VJM. *Excited Delirium Syndrome: Cause of Death and Prevention*. New York: CRC Taylor and Francis Group; 2006.
44. Burnett LB, Roldan CJ, Adler J. American Heart Association. Toxicology in Emergency Cardiovascular Care. In: Field JM. *Advanced Cardiovascular Life Support Resource Text for Instructors and Experienced Providers*. 2008: 259-287.
45. McIntyre KM. Vasopressin in asystolic cardiac arrest. *N Engl J Med* Jan 8 2004; 350(2): 179-181

46. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* Jan 8 2004; 350(2): 105-113.
47. 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.
48. Derlet RW. More on lidocaine use in cocaine toxicity. *J Emerg Nurs*. 1997; 23(3): 232-234.
49. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med* Mar-Apr 1992; 10(2): 169-177.
50. Malbrain ML, Neels H, Vissers K, Demedts P, Verbraeken H, Daelemans R, et al. A massive, near-fatal cocaine intoxication in a body-stuffer. Case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 1994; 49(1): 12-18.
51. 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: 71–76.
52. Vanden Hoek LT, Morrison JL, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. American Heart Association Guidelines for Cardiac Arrest in Special Situations: Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: 829-861.
53. Kercher EE. Anxiety disorders. In: Rosen P, ed. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 4<sup>th</sup> ed. St Louis, Mo: Mosby; 1998.

54. Krugman RD, Bays JA, Chadwich DL, Kanda MB. Committee on Child Abuse and Neglect. Distinguishing sudden infant death syndrome from child abuse fatalities. Committee on Child Abuse and Neglect. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* Jul 1994; 94(1): 124-126.
55. Perrone J, Hoffman RS. Cocaine. In: Tintinalli JE, ed. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 4<sup>th</sup> ed. NY: McGraw-Hill; 1996.
56. 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.
57. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS. Nonseasonal heatstroke. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 3<sup>rd</sup> ed. Appleton Century Crofts: Norwalk, Conn; 1986.
58. 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.
59. Hasan ZA, Woolley DE. Comparison of the effects of propofol and thiopental on the pattern of maximal electroshock seizures in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1994; 74: 50-53.
60. Heit J, Hoffman RS, Goldfrank LR. The effects of lidocaine pretreatment on cocaine neurotoxicity and lethality in mice. *Acad Emerg Med*. 1994; 1: 438–442.
61. Ritz MC, George FR. Cocaine toxicity: concurrent influence of dopaminergic, muscarinic and sigma receptors in mediating cocaine-induced lethality. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 129: 311–321.
62. Derlet RW, Albertson TE: Anticonvulsant modification of cocaine-induced toxicity in the rat. *Neuropharmacology* 1990; 29: 255–259.

63. Heard KJ, Nathan R, Cleveland NR, Krier S. The effect of olanzapine pretreatment on acute cocaine toxicity in mice. *Clinical Toxicology* 2009; 47: 542–544.
64. Jutkiewicz EM, Baladi MG, Cooper ZD, Narasimhan D, Sunahara RK, Woods JH et al. A Bacterial Cocaine Esterase Protects Against Cocaine-Induced Epileptogenic Activity and Lethality. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 409-420.
65. Derlet RW, Albertson TE, Rice P. Antagonism of cocaine, amphetamine, and methamphetamine toxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 36: 745–749.
66. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI, et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 2001; 39: 32-41.
67. Vroegop MP, Franssen EJ, van der Voort PHJ. The emergency care of cocaine intoxications. *Neth J Med.* 2009;67: 122-126.
68. McCord J, Jneid H, Hollander JE, Lemos JA, Cercek B, Hsue P, et al. Management of Cocaine-Associated Chest Pain and Myocardial Infarction. *Circulation* 2008; 117: 1897–1907.
69. Goldberger BA, Graham NA, Nelson SJ, Cadet JL, Gold MS. A marked increase in cocaine-related deaths in the State of Florida: precursor to an epidemic? *J Addict Dis* 2007; 26: 113–116.
70. Zimmerman JL. Poisoning and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med* 2003; 31: 2794-2801.
71. Witkin JM, Newman AH, Nowak G, Katz JL. Role of dopamine D1 receptors in the lethal effects of cocaine and a quarternary methiodide analog. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1993; 267: 266–2

72. Ikeda M, Dohi T, Tsujimoto A. Protection from local anesthetic-induced convulsions by gamma-aminobutyric acid. *Anesthesiology* 1982; 56: 365–368.
73. Ye JH, Liu PL, Wu WH, McArdle JJ. Cocaine depresses GABA A current of hippocampal neurons. *Brain Res* 1997; 770: 169–175.
74. Gasior M, Carter RB, Goldberg SR, Witkin JM: Anticonvulsant and behavioral effects of neuroactive steroids alone and in conjunction with diazepam. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1997; 282: 543–553.
75. Gasior M, Ungard JT, Witkin JM. Preclinical evaluation of newly approved and potential antiepileptic drugs against cocaine-induced seizures. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1999; 290: 1148–1156.
76. Itzhak Y, Stein I Sensitization to the toxic effects of cocaine in mice is associated with the regulation of *N*-methyl-D-aspartate receptors in the cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 464–470.
77. Brackett RL, Pouw B, Blyden JF, Nour M, Matsumoto RR. Prevention of cocaine-induced convulsions and lethality in mice: effectiveness of targeting different sites on the NMDA receptor complex. *Neuropharmacology* 2000; 39: 407–418.
78. Karler R, Calder LD. Excitatory amino acids and the actions of cocaine. *Brain Res* 1992; 582: 143–146.
79. Hayes SN, Moyer TP, Morley D, Bove AA. Intravenous cocaine causes epicardial coronary vasoconstriction in the intact dog. *Am Heart J* 1991; 121: 1639-1648.
80. Braidà D, Zani A, Capurro V, Rossoni G, Pegorini S, Gori E and Sala M; Diazepam Protects Against the Enhanced Toxicity of Cocaine Adulterated With Atropine. *J Pharmacol Sci* 2008; 107: 408 – 418.

81. Derlet RW, Albertson TE. Diazepam in the prevention of seizures and death in cocaine-intoxicated rats. *Annals of Emergency Medicine* May 1989; 18(5): 542-546.
82. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine. In: Goldfrank LS, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7 ed. New York: McGraw-Hill 2003: 1004-1019.
83. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, Lebel LA, et al. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 275: 101–113.
84. Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR Jr, Zorn SH. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol* 2001; 425: 197–201.
85. Ritz MC, George FR. Cocaine-induced convulsions: pharmacological antagonism at serotonergic, muscarinic and sigma receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997; 129: 299–310.
86. Ritz MC, George FR. Cocaine-induced seizures and lethality appear to be associated with distinct central nervous system binding sites. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 1333–1343.
87. O'Dell LE, Li R, George FR, Ritz MC. Molecular serotonergic mechanisms appear to mediate genetic sensitivity to cocaine induced convulsions. *Brain Res* 2000; 863: 213–224.
88. Maceˆdo DS, Santos RS, Belchior LD; Effect of anxiolytic, antidepressant, and antipsychotic drugs on cocaine-induced seizures and mortality. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 852–856.

89. Witkin JM, Tortella FC. Modulators of *N*-methyl-D-aspartate protect against diazepam- or phenobarbital-resistant cocaine convulsions. *Life Sci* 1991; 48: 51–56.
90. Dhuna A, Pascual-Leone A, Langendorf F, Anderson DC. Epileptogenic properties of cocaine in humans. *Neurotoxicology* 1991; 12: 621–626.
91. Ikeda M, Dohi T and Tsujimoto A. Inhibition of  $\gamma$ -aminobutyric acid release from synaptosomes by local anesthetics. *Anesthesiology* 1983 58: 495–499.
92. Rogawski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 223–286.
93. Dalby NO, Nielsen EB Comparison of the preclinical anticonvulsant profiles of tiagabine, lamotrigine, gabapentin and vigabatrin. *Epilepsy Res* 1997 28: 63–72.
94. Dewey SL, Morgan AE, Ashby CRJ, Horan B, Kushner SA, Logan J, et al. A novel strategy for the treatment of cocaine addiction. *Synapse* 1998; 30: 119–129.
95. Kushner SA, Dewey SL, Kornetsky C. Gamma-vinyl GABA attenuates cocaine-induced lowering of brain stimulation reward thresholds. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 133: 383–388.
96. Morgan AE, Dewey SL. Effects of pharmacologic increases in brain GABA levels on cocaine-induced changes in extracellular dopamine. *Synapse* 1998; 28: 60–65.



97. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124: 57–73.
98. 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.
99. Knuepfer MM. Cardiovascular disorders associated with cocaine use: myths and truths. *Pharmacol Ther* 2003; 97: 181–222.
100. O'Dell LE, Kreifeldt MJ, George FR, Ritz MC. The role of serotonin(2) receptors in mediating cocaine- induced convulsions. *Pharmacol. Biochem. Behav* 2000; 65: 677–681.
101. O'Dell LE, George FR, Ritz MC. Antidepressant drugs appear to enhance cocaine-induced toxicity. *Exp. Clin. Psychopharmacol* 2000; 8: 133–141.
102. Derlet RW, Albertson TE. Acute cocaine toxicity: antagonism by agents interacting with adrenoceptors. *Pharmacol. Biochem. Behav* 1990; 36: 225–231.
103. Tella SR, Korupolu GR, Schindler CW, Goldberg SR. Pathophysiological and pharmacological mechanisms of acute cocaine toxicity in conscious rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1992; 262: 936–946.
104. Borowicz KK, Czuczwar SJ. Effects of etomidate, ketamine or propofol, and their combinations with conventional antiepileptic drugs on amygdala-kindled convulsions in rats. *Neuropharmacology*. 2003; 45: 315–324.
105. Rasmussen PA, Yang Y, Rutecki PA. Propofol inhibits epileptiform activity in rat hippocampal slices. *Epilepsy Res* 1996; 25: 169–75.

106. Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K, Mishina M. Effects of propofol on various AMPA-kainate- and NMDA-selective glutamate receptor channels expressed in xenopus oocytes. *Neurosci Lett.* 1995; 188: 187–190.
107. Holtkamp M, Tong X, Walker MC. Propofol in subanesthetic doses terminates status epilepticus in a rodent model. *Ann Neurol* 2001; 49: 260–263.
108. Sanna E, Motzo C, Usala M, Serra M, Dazzi L, Maciocco E, et al. Characterization of the electrophysiological and pharmacological effects of 4-iodo-2,6-diisopropylphenol, a propofol analogue devoid of sedative-anaesthetic properties. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1444–1454.
109. Hodkinson BP, Frith RW, Mee EW: Propofol and the electroencephalogram. *Lancet* 1987; 2: 1518-1519
110. Cameron AE. Opisthotonus again. *Anaesthesia* 1987; 42: 1124.7
111. Hodkinson BP, Frith RW, Mee EW. Propofol and the electroencephalogram. *Lancet* 1987; 2: 1518.
112. Tones GW. Bovkett MH, Klok M. Propofol ouisthotonus and epilepsy. *Anaesthesia* 1988; 43: 9.
113. De Riu PL, Petruzzi V, Testa C, Mulas M, Melis F, Caria MA, et al. Propofol anticonvulsant activity in experimental epileptic status. *Br J Anaesth.* 1992; 69: 177–181.
114. Lawson S, Gent JP, Goodchild CS. Anticonvulsant properties of propofol and thiopentone: comparison using two tests in laboratory mice. *Br J Anaesth* 1990; 64: 59-63.
115. Hasan Z, Hasan M, Al-Hader AF, Takrouri M. A comparison of the anticonvulsant effects of propofol and thiopentone against pentylenetetrazol-induced convulsions in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18: 691-695.

116. Al-Hader AF, Hasan M, Hasan Z. Ther comparative effects of propofol, thiopental, and diazepam, administered intravenously, on pentylenetetrazol seizure threshold in the rabbit. *Life Sci* 1992; 51: 779-786.
117. Lee VC, Moscicki JC, DiFazio CA. Propofol sedation produces dose-dependent suppression of lidocaine-induced seizures in rats. *Anesth Analg* 1998; 86: 652–657.
118. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 380–386.
119. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002; 43: 146–153.
120. Ahuja S, Germano IM. Anticonvulsant and neuronal protective effects of propofol on experimental status epilepticus. *Journal of Epilepsy* 1998; 11(3): 168-176.
121. Borowicz KK, Czuczwar SJ. Effects of etomidate, ketamine or propofol, and their combinations with conventional antiepileptic drugs on amygdala-kindled convulsions in rats. *Neuropharmacology* 2003; 45(3): 315-324.

Ek-1: Deneysel çalışmada farelerdeki değişiklikleri değerlendirme skalası:

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