

KOKAİN İLE İLİŞKİLİ PATOLOJİLER

Mustafa AKAN¹, Hatice Birgül CUMURCU²

¹Malatya Training and Research Hospital, Department of Psychiatry, Malatya, Türkiye.

²Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Malatya, Türkiye.

Corresponding Author: Mustafa AKAN

Malatya Training and Research Hospital, Department of Psychiatry, Malatya, Türkiye.

drakanm@gmail.com

Kokain Kullanımı ve İlişkili Patolojiler

ÖZET

Hızlıca bağımlılık geliştirebilen uyarıcı bir madde olan kokainin, Avrupa' da ve Türkiye' de kullanımı giderek artmaktadır. Kokain kullanımı bireyde psikiyatrik ve fiziksel hastalıklara neden olmakla birlikte, toplumsal ve yasal sorunlara da neden olabilir. Kokain bağımlılığının etyolojisinde genetik, sosyokültürel ve farmakolojik etkenler, öğrenme ve koşullanma ile ilgili bazı faktörler önemli yer tutar. Kokain, psikoaktif ve bağımlılık yaratan etkilerini, zevk alma ve motivasyonu düzenleyen beyindeki limbik sistem üzerinden gerçekleştirir. Limbik sistemin bir parçası olan nükleus akkumbens, kokain etkisine aracılık eden en önemli bölgedir. Kokain kullanımı sıklıkla diğer psikiyatrik hastalıklarla birlikte görülebilir, ayrıca başta santral sinir sistemi olmak üzere diğer sistem organlarını etkileyerek hasara neden olabilir. Bu yazıda, kokainin nörokimyasal etkileri, ilişkili psikiyatrik/fiziksel hastalıklar ve tedavi seçenekleri güncel bilgiler ışığında sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bağımlılık, kokain, limbik sistem, nükleus akkumbens, dopamin.

Cocaine Use and Related Pathologies

ABSTRACT

The use of cocaine, which is a stimulant substance that can quickly develop addiction, is increasing in Europe and Turkey. Cocaine use can cause psychiatric and physical diseases in the individual, but it can also cause social and legal problems. Genetic, sociocultural and pharmacological factors, some factors related to learning and conditioning have an important role in the etiology of cocaine addiction. Cocaine exerts its psychoactive and addictive effects through the limbic system in the brain, which regulates pleasure and motivation. The nucleus accumbens, which is a part of the limbic system, is the most important region that mediates the effect of cocaine. Cocaine use can often be seen together with other psychiatric diseases, and it can also cause damage by affecting other system organs, especially the central nervous system. In this article, the neurochemical effects of cocaine, related psychiatric/physical diseases and treatment options are presented in the light of current information.

Keywords: Addiction, cocaine, limbic system, nucleus accumbens, dopamine.

GİRİŞ

Kokain, kökeni Güney Amerika olan «Erythroxyton Coca» şurubundan elde edilen bir alkoloiddir. Madde kullanan kişiler arasındaki jargonda kar, beyaz, koka, charlie, altın toz gibi isimlerle bilinir. Türkiye dışında snow, lady, girl gibi isimlerle de anılmaktadır. Kristalize toz halindeki baz kokain, hidroklorik asitle işleme tabi tutularak halk arasında bilinen ismiyle kar (snow) şeklini alır. Kokainin, toz kokain ve sigara halinde içilebilen krekokain olmak üzere iki formu mevcuttur. Ağız yoluyla, kamışla burna çekilerek ya da enjekte edilerek de vücuda alınabilir (1).

Günümüzde hızlıca bağımlılık geliştiren uyarıcı bir madde olarak bilinen kokain, ilk kez 1857’ de Almanya’ da izole edilmiş ve 1880’ lerde oftalmoloji alanında lokal anestetik olarak kullanılmıştır. I. Dünya savaşından sonra Almanya’da, II. Dünya savaşından sonra ise Japonya’da yaygın olarak kullanılmaya başlanmış, herhangi bir zararı olmadığına ilişkin iddialar günümüze kadar gelmiştir (2). Erythroxyton Coca yaprakları, bazı kültürlerde kutsal olarak değerlendirilmiş, tarih boyunca savaşta askerlerden, devletin yüksek kademelerindeki devlet adamlarına, dünyaca ünlü sporcu ve sanatçılara kadar çok geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Türkiye’ de yayılmasının Sovyet Devrimi’ nin ardından ülkemize gelen Beyaz Ruslar vasıtasıyla olduğu bildirilmiştir (3).

KOKAİN KULLANIMI EPİDEMİYOLOJİSİ

Kokain kullanımında, Batı Avrupa ve Amerika’ da son 40 yıldır dramatik dalgalanmalar izlenmiştir. Monitoring The Future çalışmasında 1985 – 1992 yıllarında lise sınıflarında kokain kullanımında azalmalar olduğu bildirilmiş, 1992 – 1999 yıllarında ise artış olduğu belirtilmiştir. Amerika’ da 2000 yılında % 0.3 oranında kokain kullanım bozukluğu saptanmış, 2001’de ise tahmini 1.7 milyon kokain kullanıcısının (% 0.7) olduğu rapor edilmiştir (2).

2020 Avrupa Uyuşturucu Raporu’ nda, Avrupa ülkelerinde COVID – 19 pandemisi sürecinde virüs bulaş riskini azaltma adına alınan önlemlerin, uyuşturucu kullanımı, uyuşturucu pazarları ve kolluk kuvvetleri ile uyuşturucu olgularına gerekli müdahalelerin uygulanması da dahil olmak üzere yaşamın tüm alanlarını etkilediği belirtilmiş, kullanılan uyuşturucu çeşitleri ve kullanım oranlarında ülkelere göre dalgalanmalar olduğu bildirilmiştir. Kokain; 2018 yılında Avrupa Uyuşturucu Acil Durumları Ağı tarafından izlenen sunumlarda ikinci en yaygın uyuşturucu olarak kayda geçmiş, yine aynı yıl içerisinde Avrupa Birliği’ nde tahmini 181 ton kokainin ele geçirildiği belirtilmiştir. 2018 yılında kokain bağımlılığı nedeniyle tedavi alan kullanıcıların çoğunun toz kokain kullanıcısı (56000 danışan) olduğu vurgulanmış, krekokain ile ilgili daha az tedavi talebi (15000 danışan) olduğu rapor edilmiştir (4).

2020 Türkiye Uyuşturucu Raporu’ nda ülkemizde 2019 yılında 3018 kokain olayının gerçekleştiği bildirilmiş, bu olaylarda 4895 şüphelinin yakalandığı ve 1638 kg kokainin ele geçirildiği rapor edilmiştir. 2019 yılında ele geçirilen kokain miktarında bir önceki yıla göre % 8.5 oranında artış olduğu belirtilmiştir (5).

2019 yılında madde bağımlılığı tanısı ile 270006 hasta polikliniklere başvurmuş, bunların 2313’ ünü kokain bağımlısı hastalar oluşturmuştur. Yine 2019 yılında yatarak bağımlılık tedavisi alan 17079 hastanın, 284’ ünü kokain bağımlısı hastalar oluşturmuştur (6). Tablo 1’ de 2019 yılında madde bağımlılığı nedeniyle tedavi gören hastaların kullandıkları madde türlerine göre dağılımı yer almaktadır (6).

Tablo 1: 2019 Yılında Tedavi Merkezlerinde Tedavi Gören Hastaların Madde Türlerine Göre Dağılımı

ICD Kodları	01.01.2019 - 31.12.2019 Polikliniklere Başvuru Sayısı (ICD F10 – F19 arası)	01.01.2019 - 31.12.2019 Yatan Hasta Sayısı (ICD F10 – F19 arası)
F11 (Opioid Bağımlılığı)	150536	10009
F12 (Kannabinoid Bağımlılığı)	57722	2388
F13 (Sedatif ve Hipnotik Madde Bağımlılığı)	1027	72
F14 (Kokain Bağımlılığı)	2313	284
F15 (Kafein ve Diğer Stimülanlar Bağımlılığı)	4063	457
F16 (Halüsinojenler Bağımlılığı)	463	44
F18 (İnhalan-uçucu ve çözücü Bağımlılığı)	1237	149
F19 (Birden Fazla İlaç ve Diğer Psikoaktif Madde Bağımlılığı)	52645	3676
Toplam	270006	17079

*Denetimli serbestlik verileri dahildir.

KOKAİN KULLANIMI VE PSİKİYATRİK KOMORBİDİTELER

Kokain kullanımı sıklıkla diğer psikiyatrik rahatsızlıklar ile birlikte görülmektedir. Duygudurum bozuklukları ve alkole bağlı bozuklukların kokain kullanımını takiben geliştiği, antisosyal kişilik bozukluğu, anksiyete bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun ise kokain ile ilişkili bozuklukların gelişiminden önce var olduğu düşünülmektedir. Kokain ile ilgili bozuklukları olan hastalarda yapılan eş tanı çalışmalarında çoğunlukla major depresif bozukluk, bipolar 2 bozukluk, siklotimik bozukluk, anksiyete bozukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu tanılarının olduğu bildirilmiştir (7). Eşlik eden antisosyal kişilik bozukluğu ve depresyon, kokain bağımlılığı tedavisine daha zayıf yanıt ile ilişkilendirilmiştir (8a cocaine-dependent adult proband (N = 449, 9).

ETYOLOJİ

- **Genetik etkenler:** Santral sinir sistemindeki bazı anatomik, fonksiyonel, hücresel ve moleküler nöroadaptasyonlar ve bir dizi genlerdeki değişiklikler, kötüye kullanılan ilaçlarla ilişkilendirilmiştir (10) Madde bağımlılığının altında yatan fizyolojik ve davranışsal süreçlerle ilişkili genetik mekanizmalar incelenmiş ve çoklu madde bağımlılığının gelişimi için 4, 5, 9, 10, 11, 15 ve 17 numaralı insan kromozomlarının, duyarlılık genlerini barındırabileceği öne sürülmüştür (11). Aldehit dehidrojenazlar, gama-aminobütirik asit A reseptörü alt ünite 2, nikotinik asetilkolin reseptörü alt üniteleri, ankyrin repeat and kinase domain containing 1 ve nöroksin 1 ve 3 genlerini içeren genlerdeki bazı varyantlar çoklu madde kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (12). Bağımlılığın genetik arka planına odaklanmış yeni araştırmalarda, memeli genomlarındaki SNP (single nükleotid polimorfizm) adı verilen tek nükleotid polimorfizmleri incelenmiş, yaygın SNP'lerin tütün, alkol, kokain, esrar ve diğer yasadışı maddelerin kullanımı için yatkınlığa katkı sağladığı kanıtlanmıştır (13, 14). Kannabinoid reseptörü 1 (CNR1) genindeki SNP, esrar kullanımı ve kokain bağımlılığı ile ilişkilendirilmiş (15), SNP'nin, kokain bağımlılığı riskini artıran CNR1 mRNA ekspresyonundaki önemli değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (16) μ -opioid reseptörü (OPRM1), κ -opioid reseptörü (OPRK1) ve δ -opioid reseptörü (OPRD1) genlerindeki polimorfizmler, bağımlılığa yatkınlıktaki bireysel farklılıklarla ilişkilendirilmiş, bağımlılık tedavisi için potansiyel hedef olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, δ opioid reseptörlerini kodlayan OPRD1 geni ve reseptörün N-terminalindeki fenilalanini sisteme değiştiren OPRD1 polimorfizmi (rs1042114) alkol, kokain ve opioid bağımlılığı ile bağlantılı bulunmuştur (17) OPRM1 gen varyantlarının, madde bağımlılığına yatkınlık derecesininin yordayıcısı olabileceği öne sürülmüş (18) opioid sistem (OPRM1, OPRD1 ve OPRK1) genetik değişkenliğinin, kokain aşısının etkinliğinde önemli bir rol oynadığını bildirmiştir (19) Kokain bağımlılığında genetik etkinin araştırıldığı ikiz çalışmalarından elde edilen bulgular, monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre uyarıcı bağımlılığı için daha yüksek bağıntı oranı göstermiştir. Çevresel ve genetik etkenlerin; uyarıcı bağımlılığı gelişmesine eşit oranda katkıda bulunduğu bildirilmiştir (20).

- **Sosyokültürel Etkenler:** Sosyal ortamlar ve sosyokültürel inançlar, bireylerin maddeyi arama, madde kullanımına başlama ve yeniden madde kullanımına geri dönme nedenlerinde kilit rol oynamaktadır (21). Farklı kültürel özellikleri olan toplumlarda, sosyal ilişkiler ve yaşam tarzı, maddeye başlamaya ve madde kullanımının devamına zemin hazırlayabilir. Ergenlik dönemindeki sosyal izolasyonun, bağımlılığa yatkınlıkta önemli rol oynadığı bildirilmiştir (22, 23). Amerika'da yaklaşık 30 – 40 milyon civarında insanın kokaini deneyimlediği ve 25 – 30 yaş arası her iki insandan birinin kokain kullandığı öne sürülmüş, kokain kullanımının 20 – 25 yaşları arasında daha yaygın

olduğu bildirilmiştir (24)

- **Öğrenme ve Koşullanma:** Kokain, beyinde dopamin taşıyıcılarının olduğu alanlarda dopamin artışı sağlar. Psi-koaktif ve bağımlılık yaratan etkilerini, beyindeki zevk alma ve motivasyonu düzenleyen limbik sistem üzerinden gerçekleştirir. Nörokimyasal dopamin birikmesi sonucu oluşan öfori, kokaini tekrar almak için bir istek yaratır. Dopamine duyarlı hücreler, duygusal tepkileri kontrol eden ve bunları anılara bağlayan limbik sistemde yoğun olarak bulunur (25).

Limbik sistemin bir parçası olan nükleus akkumbens, kokain etkisine aracılık eden en önemli bölgedir. Nükleus akkumbensteki hücreler dopamin tarafından uyarıldığında zevk ve memnuniyet duygusu üretir. Bu yanıtın doğal işlevi, hayatta kalmanın ve üremenin temel biyolojik hedeflerini destekleyen etkinliklere odaklanmamıza yardımcı olmaktır. Örneğin; susayan bir insan su içtiğinde veyahut orgazm olduğunda dopaminerjik hücreler, nükleus akkumbens dopamin molekülleri ile doldurur. Alıcı hücrelerin tepkisi insanda iyilik hissi sağlar. Bu zevkin yeniden yaratılması için aktivite tekrarlanmak istenir. Kokain, yapay olarak nükleus akkumbensteki dopamin artışı sağlayarak güçlü bir zevk hissi verir. Kokain kullanımından sonra nükleus akkumbensteki reseptörlere bağlanan dopamin miktarı, doğal aktivitelerle ortaya çıkan dopamin miktarını aşabilir, bu da susayan insanın su içmesi ya da seks yapmasından daha fazla zevk oluşturur.

Limbik sistem, hipokampus ve amigdala bölgelerinde önemli hafıza merkezlerini içerir. Bu bellek merkezleri, nükleus akkumbensteki dopamin salınımıyla ilişkili hazların ortaya çıkmasına sebep olan şeyleri hatırlamamıza yardımcı olur (suyu nerede bulduğumuz, karşı cinsi nasıl etkilediğimiz gibi). Birey kokain etkisini yaşadığında, bu bölgeler yoğun hazzın yanı sıra madde kullanılan yerler, maddeyle ilgili insanlar, maddeyle ilişkili olabilecek diğer önemli nesnelere ilgili hatıraları işaret eder. O andan itibaren, bireyin kokaini aldığı yere geri dönmesi ve kokaini hatırlatıcı nesnelere görmesi, duygusal olarak yüklenen hatıraları yeniden canlandırır ve kokain deneyimini tekrarlama arzusunu tetikler.

Bilginin bütünleştirildiği ve hareketlerin üzerinde değerlendirmenin yapıldığı limbik sistemin bir bölgesi olan frontal korteks, limbik sistemin diğer bölgeleri üzerine fren vazifesi yapar. Maddenin olumsuz sonuçları nedeniyle zevk ve memnuniyet hissinden vazgeçmek için karar vermemizi sağlar. Buradaki aktivite, bağımlı olmayan bireyde kendisine yardımcı olabilirken, birey bağımlı hale geldiğinde, frontal korteks bozulmakta ve bireyin dürtülerine yenilmesine neden olabilmektedir (26, 27).

- **Farmakolojik Etkenler:** Kokainin merkezi sinir sistemine etkisi neticesinde öfori, kendini iyi hissetme duygusu, uyanıklık hali oluşur. Ayrıca uyku ihtiyacında ve açlık hissinde azalma olabilir. Kullanıcılarda performans artışı yapar. Bu etkileri nedeniyle bağımlılığa giden süreçte far-

makolojik etkenlerin önemi olduğuna inanılır (20).

KOKAİNİN ETKİ MEKANİZMASI

Kokain, periferik sinirlerde membrandaki sodyum kanallarını etkileyerek uyarı oluşumunu ve iletimini engeller. Zarın depolarizasyonu sonucu oluşan membran geçirgenliğindeki artışı önler. Böylece lokal anestezi etkisi ortaya çıkar. Santral sinir sistemini ise doğrudan uyan kokain, bu etkisini sinir uçlarında katekolamin geri alınımını ve sinaptaki dopamin geri alınımını engelleyerek gösterir. Serotonin geri alınımını da engelleyerek iştah azalması, hiperaktivite, stereotipik hareketler ve uyanıklık hali yapar (2).

Kokain kullanımı, orta uzun vadede beyin hücrelerinin işleyişinde birçok değişikliğe neden olur. Kokain maruziyeti; genleri de içeren değişikliklerle birlikte sinir hücrelerinin yüzeyinde bulunan dopamin taşıyıcılarının veya dopamin reseptörlerinin miktarlarını değiştirebilir. Kokain, önemli bir nörotransmitter olan glutamata ve beyin doğal opioid benzeri bileşiklerini düzenleyen genler de dahil olmak üzere, nükleus akkumbens içindeki sayısız genin ekspresyonunu etkiler (28, 29). Araştırmacılar kokainin, "FosB" adlı bir genetik bileşen üzerindeki etkisini incelemişler; FosB' nin bir varyantı olan delta FosB' nin (Δ FosB), dopamin gibi, madde bağımlılığının ve davranışsal bağımlılığın gelişimi için kritik bir kimyasal bileşen olduğunu bildirmişlerdir. Üretildiği hücreden ayrılıp, komşu hücreleri dopamin gibi uyarmak yerine, Δ FosB orijinal hücresinde kalır ve bazı genleri uyarır. Bu şekilde hareket eden kimyasallara genetik transkripsiyon faktörleri denir. Kokain birkaç transkripsiyon faktörünü etkilerken, Δ FosB üzerindeki etkileri uzun süre kalıcıdır. Δ FosB nükleus akkumbens hücrelerinde az miktarda bulunur, ancak kronik kokain kullanımı sonucu düzeyi artar (30). Δ FosB' nin madde kötüye kullanımından bağımlılığa geçişte, üç nedenden ötürü önemli bir moleküler değişim teşkil edebileceği düşünülmektedir (25):

1. Kokain, ventral tegmental alan ve nükleus akkumbens gibi zevk ve ödül hissi merkezlerini içeren limbik sistem üzerindeki etkileriyle kısa vadede öfori, uzun vadede bağımlılığa neden olur. Amigdala ve hipokampus, maddeyle ilişkili nesnelere hatırlanmasına yönelik hafıza merkezidir; frontal korteks ise hareketler üzerinde frenleme ile görevli bir merkezdir.
2. Kokain; dopaminin, ventral tegmental alan ve nükleus akkumbens hücreleri arasındaki ara yüzde birikmesine neden olur. Bu durum beyin gelecekte kokaine yeniden maruz kalmasına duyarlı hale getirecek nükleus akkumbens hücrel faaliyetlerini tetikler ve haz duygusunu ortaya çıkarır. Bu hücrel faaliyetler içinde Δ FosB' yi de içeren artmış genetik transkripsiyon faktörü üretimi, yapısal değişime uğramış birçok proteinin üretimi, yeni dentritlerin oluşması yer alır.

3. Kokainin kısa, orta ve uzun vadeli davranışsal etkilerinin; kokain kaynaklı Δ FosB ve kokaine bağlı yapısal değişikliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Kokain intravenöz ya da intranazal kullanılabilir. Ayrıca sigara gibi tütünle sarılıp içilen şekilleri de vardır. Çoğu karaciğerde metabolize edilen kokainin bir kısmı, plazma esterazları tarafından etkisiz hale getirilir (2, 31). Kokain katabolizması neticesinde ester hidroliz ürünleri olan benzoilekgonin (BE) ve daha az miktarda ekgonin metil ester (EME) oluşur. BE kokainin büyük oranda in vivo kimyasal hidrolizi sonucu oluşurken, EME enzimatik hidrolizi sonucunda oluşur. Diğer kokain metabolitleri olan norkokain, norbenzoilekgonin, m-hidroksibenzoil ekgonin ve ekgonin, BE ve EME' ye kıyasla daha az görülen metabolitlerdir. Kokain sigara halinde içilirse piroliz ürünü olarak sadece anhidroekgonin metil ester oluşur. Anhidroekgonin metil ester ve metaboliti anhidroekgonin, krek kokain kullanımını gösterir. Kokain, etanol ile birlikte alındığında biyolojik olarak aktif olan kokaetilen (CE) molekülü ve aktif olmayan norkokaetilen ve ekgonin etil ester metabolitleri oluşur. CE öfori süresini uzatır. Aynı zamanda kokaine göre daha toksik olan CE, yüksek dozda ölüm riskini artırır. Kokainin daha az bir kısmı ise değişime uğramadan idrarla atılır. İdrar numunelerinde üç gün ya da daha fazla süre ile saptanabilir. Duyarlı tetkiklerde kokain idrarda 2 haftaya kadar tespit edilebilir. Tek doz kokainin kandaki yarılanma ömrü 30 – 90 dakikadır. Yüksek dozların tekrar alınmasıyla kokain ve metabolitleri yağ dokusu ve santral sinir sisteminde birikip, oradan yavaş bir şekilde salınabilir (2, 32, 33) Kokainin psikotropik olmayan bir metaboliti olan benzoilekgonin, kronik kokain kullanıcılarında son kokain kullanımından 22 gün sonrasına dek beyin dokusunda tespit edilebilmiştir (34). Genetik olarak plazma kolinesteraz enziminde eksiklik olan bireyler, düşük miktarlardaki kokain dozuna bile hassastır (31). Alkol, fenitoin ve fenobarbital gibi sitokrom P450 indükleyicileri, kokainin metabolik oksidasyonunu artırarak potansiyel toksisitesini azaltabilir (35). Ayrıca kokainin vücuttaki etkilerinin başlama zamanı, süresi kullanım yoluna göre önemli oranda değişiklik gösterebilir. Tablo 2' de bu etkileri özetlenmiştir (36)

Tablo 2: Kullanım Yoluna Göre Kokainin Vücuttaki Etki Süreci

Kullanım Yolu	Etki Başlangıcı (saniye)	En Yüksek Etki (dakika)	Etki Süresi (dakika)
Damar içi	10 – 60	1 – 5	15 – 60
Smoked	5 – 10	1 – 3	5 – 15
Mukozal	300 – 1500	30 – 60	60 – 180

Mukozal etkileri kullanım yoluna göre değişiklik gösterebilir (örn: oral, nazal gibi).

KOKAİN KULLANIMINA BAĞLI OLUŞABİLECEK PSİKOPATOLOJİLER

Kokain kullanımına bağlı oluşabilecek psikopatolojiler, DSM 4' de Madde Kullanımı ile İlişkili Bozukluklar bölümünde Kokain İlişkili Bozukluklar alt başlığı altında anlatılmıştır. DSM 5' de ise Madde ile İlişkili Bozukluklar ve Bağımlılık Bozuklukları bölümünde, yine kokain gibi uyarıcı nitelikte olan amfetamin ve diğer uyarıcılar ile birlikte Uyarıcı İlişkili Bozukluklar adıyla tek başlık altında anlatılmaktadır. Uyarıcı ile İlişkili Bozukluklar; Uyarıcı Kullanım Bozukluğu, Uyarıcı Esriklığı (Entoksikasyonu), Uyarıcı Yoksunluğu, Uyarıcının Yol Açtığı Diğer Bozukluklar, Tanımlanmamış Uyarıcıyla İlişkili Bozukluk şeklinde 5 grupta sınıflandırılmaktadır.

Kokain kullanımıyla ilgili sık görülen belirtiler huzursuzluk, konsantrasyon bozukluğu, şiddetli uykusuzluk ve kilo kaybıdır. Pratik uygulamada kişiliklerinde açıklanamayan değişiklikleri olan bireylerde kokain kullanım bozukluğu akılda tutulmalıdır. Kokain kullanıcıları her 30 – 60 dakikada bir buldukları ortamlarından ayrılarak kokaini kullanabilecekleri güvenli bir yer bulmaya çalışırlar. Yakınları tarafından bireyin işlevselliğinin bozulduğu belirtilir. Kokain kullanıcıları, kokainin vazokonstriktif etkileri nedeniyle gelişen nazal konjesyondan ötürü kendilerini dekonjestan nazal spreyler ile tedavi etmeye çalışırlar (20).

İnsanlar uyarıcıları öfori, elevasyon, benlik saygısında artış, performans artışı yaptığı için kullanır. Kokain yüksek dozda alındığında oluşabilecek huzursuzluk, psikomotor aktivite artışı, dürtüsel riskli cinsel davranış, saldırganlık, yargılamada bozukluk, mani belirtileri gibi belirtiler entoksikasyon ile ilişkilidir (20). Epileptik nöbet gelişimi, solunum depresyonu, kardiyojenik şok, kardiyak ritm bozuklukları, deliryum klinik tabloya eşlik edebilir. Kokainin uzun süre kullanımı sonucu serebral ve subaraknoid hemoraji, subdural hematoma, periarteritis nodozaya benzer değişiklikler görülebilir. Entoksikasyon; santral sinir sisteminde oluşan kanama, ritm bozukluğu ya da hipertermi nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilir. 100 – 200 mg' dan 1 – 1.5 gr' a kadar değişebilen miktarlarda kokain dozları ile entoksikasyon belirtileri ortaya çıkabilir (2).

Kokain yoksunluğunda belirtilerin başlangıcı gürültülü ya da sinsi olabilir. Genellikle 18 saat içerisinde gelişen tabloda şikayetler 2 – 4. günlerde zirve yapar. Yoksunluk sendromundaki kişinin sosyal hayatı ve iş hayatındaki sıkıntıları sebebiyle işlevselliğinde düşüş olabilir. Yoksunlukta hasta depresif duyguduruma sahip olabilir, intihar düşünceleri eşlik edebilir. Bu açıdan klinisyen dikkatli olmalıdır. Depresyon dirençlidir, iyileştikten sonra tekrar depresif bulgular ortaya çıkabilir. Hasta kokain kullanımının yoksunluk belirtilerini ortadan kaldırdığını bildiği için yoksunluk durumunda kokain isteği çok şiddetli olabilir. Hastalar bu dönemde hipnotikler, sedatifler, diazepam gibi kaygı giderici ilaçlar ve alkol ile self medikasyona başvururlar (2, 20).

Kokain kullanımıyla gelişen psikozda bilinç genellikle açıktır. Belirtiler 1 – 6 ay içerisinde tamamen ortadan kalkar. Kokainin, dopamin ya da norepinefrin üzerinden olan etkilerinden kaynaklandığı düşünülür. Nadiren tek bir yüksek doz ile ortaya çıksa da, genellikle kokainin tekrarlayan kullanımı sonucu oluşur. Paranoid hezeyanlar, görme işitme ve dokunma halüsinasyonları, tekrarlayan kompulsif davranışlar, değişken duygulanım, konuşmada artış çevresel ve teğet konuşma görülebilir. Akut şizofrenik atak ya da manik atak ile karışabilir. Konsantrasyonda bozukluk, yakın bellekte ve yargılamada bozukluklar olabilir. Kokain kullanımından sonra renkli ışıklar, geometrik şekiller ve halüsinasyonlar ortaya çıkar. Bir çalışmada kokain kullanıcıların % 15' inin görme, % 10' unun dokunma, % 7' sinin koku, % 4' ünün işitme, % 4' ünün tat halüsinasyonları yaşadığı bildirilmiştir. Kokaine bağlı psikotik bozukluk en sık intravenöz kullanılanlarda ve krekin kullanıcılarında görülmektedir. Psikotik belirtiler kadınlara nazaran erkeklerde daha sık görülür (2, 20).

KOKAİN KULLANIMINA BAĞLI OLUŞABİLECEK DİĞER PATOLOJİLER

Kokain kullanımıyla ilişkili sık görülen yan etki nazal konjesyondur, bununla birlikte ciddi enflamasyon, şişlik, kanama ve nazal mukoza ülserasyonu da görülebilir. Kokainin uzun süreli kullanımında vazokonstriksiyona bağlı nazal septumda iskemi, septal palatal perforasyon gelişebilir. Literatürde kokainin bu bölgede yaptığı hasarla ilgili çok sayıda vaka örnekleri mevcuttur (37-40)

Kokainin sigara olarak ve serbest baz halinde içilmesi bronşlara zarar verebilir, pnömotoraks, pnömomediastinum gibi komplikasyonlar gelişebilir. Hastalar göğüs ağrısı ve ciltaltı amfizem ile acil servise başvurabilir (41) İntravenöz kullanımında hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsleri açısından bulaş riski vardır. Kokaine bağlı hepatotoksisite, genellikle akut olarak kokainin yüksek doz alımından birkaç gün sonra diğer organ tutulumlarının ardından ya da birlikte görüldüğü bir süreçte meydana gelir. Karaciğerde sıklıkla akut hepatik nekroz yapar. Minimal alkalen fosfataz artışı ile birlikte serum aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz seviyeleri yükselir. Bilirubin düzeyleri 2 – 3 gün sonra yükselir. Protrombin zamanı hızla uzar ve dissemine intravasküler koagülasyon gelişebilir. Literatürde kokaine bağlı hepatotoksisitenin görüldüğü olgu örnekleri mevcuttur (42, 43)

Migren benzeri baş ağrısı, akut distoni ve tiklere neden olabilir. Kokain kullanımına bağlı ciddi komplikasyonlar kokainin serebrovasküler ve kardiyak etkilerinden kaynaklanır. Bu toksik etkilerin neredeyse üçte ikisi entoksikasyonun ilk 1 saati içinde oluşur, yaklaşık beşte biri 1 – 3 saat içerisinde, geri kalanı kokain kullanımından günler sonra ortaya çıkar (20).

Kokainin serebrovasküler komplikasyonları içerisinde

iskemik ve hemorajik enfarktler görülebilir. Hemorajik enfarktler, subaraknoid, intraparaknoidal ve intraventriküler hemorajileri içerir. Geçici iskemik ataklar da kokain kullanımıyla ilişkilidir (24) Literatürde kokain kullanımına bağlı spinal kord enfarktı bildirilen vaka örnekleri de vardır (44, 45). Kronik kokain kullanımı sonucu serebral atrofi bildirilmiştir (46).

Kokain kullanımı ile ilişkili acil servis başvurularının % 3 – 8' inin epileptik nöbetler olduğu bildirilmiştir. Kötüye kullanımı olan maddeler içinde en sık nöbete neden olan madde kokaindir. Bu nedenle acil servise nöbet ile başvuran hastalarda kokain kullanımı her zaman akılda tutulmalıdır. Anamnezde hastanın kokain kullanımının olmadığını beyan etmesi ya da tanı için gerekli toksik taramanın yapılmaması gibi sebeplerle bu teşhis kolaylıkla atlanabilir. Kokainin neden olduğu nöbetlerin mekanizmasının kokainin lokal anestetik etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmüş, lidokain gibi kokainin de nöbet eşliğini düşürdüğü ve sinir hücresi iletimini engelleyebildiği belirtilmiştir. Kokaine bağlı nöbet geçirme riski, öncesinde nöbet hikayesi olanlarda, yüksek dozda kokain ve krekin alan kullanıcılarda en yüksektir (20, 24)

Kokain kullanımıyla ilişkili obstetrik komplikasyonlar içinde plasenta dekolmanı, spontan abortus, erken doğum ve fetal ölüm yer alır. Bebekte santral sinir sistemi anomalileri görülebilir. Doğan bebeklerde mikrosefali ve intrauterin gelişme geriliği izlenebilir (47).

Kokainin kardiyovasküler etkileri nedeniyle aritmi, kardiyomiopati, miyokardiyal iskemi ve enfarktüs, aort diseksiyonu ve strok gelişebilir (48). Çalışmalarda kokainin kardiyak kronik etkilerine kıyasla akut etkileri mekanizmalarıyla birlikte iyi karakterize edilmiş ve tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. Kokain kullanıcıları arasında miyokardiyal enfarktüs gelişim riskinin, bireysel kardiyak risk faktörlerinden ve riskli davranışlardan etkilendiği bildirilmiştir (49).

Yüksek doz kokain, serebrovasküler hastalıklara, miyokard enfarktüsüne, solunum depresyonuna neden olarak ölüme sebep olabilir. Kullanıcılar senkop ya da göğüs ağrısı gibi uyarıcı belirtileri yaşayabilir, ancak daha fazla kokain alma isteğiyle bu belirtileri görmezden gelebilir. Speedball (hız topu) olarak da bilinen kokain ve opioid birleşiminin kullanılmasıyla da ölümler rapor edilmiştir (20). Tablo 3' de kokain kullanımına bağlı oluşabilecek patolojiler özetlenmiştir (2).

Tablo 3: Kokain Kullanımına Bağlı Oluşabilecek Patolojiler

Kardiyovasküler Sistem	Santral Sinir Sistemi	Solunum Sistemi
Hipertansiyon İntrakraniyal kanama Aort diseksiyonu Aritmiler Organ iskemileri Myokardit Şok Ani ölüm	Baş ağrısı Nöbetler Toksik ensefalopati Serebrovasküler bozukluklar Geçici nörolojik bozukluklar	Pulmoner ödem Solunum arresti Pnömototaks Pnömomediastinum
Ürogenital Sistem	İnfeksiyonlar	Metabolik Bozukluklar
Spontan abortus Plasenta dekolmanı Plasenta previa Erken membran ruptürü İntrauterin gelişme geriliği Konjenital malformasyonlar	AIDS Hepatit Tetanoz Yara botulizmi	Hipertermi Rabdomiyoliz

TEDAVİ

Kokain Kullanım Bozukluğunda Tedaviye Yaklaşım

Halihazırda farmakolojik tedavilerin hiçbiri kokain kullanımını azaltmada eroinin kullanımı tedavisindeki buprenorfin, metadon gibi etkili değildir. Diğer madde kullanım bozukluklarının tedavisinde kullanılan birçok ilaç, yine kokain bağımlılığı tedavisinde de kanıtlar az olmasına rağmen kullanılmaktadır. Tedavide diğer madde kullanım bozukluklarındaki tedavi prensipleri geçerlidir.

- Arındırma tedavisi yapılır.
- Fiziksel stabilizasyonu sağlanır.
- Relapsı önlemek için bilişsel davranışçı yaklaşımlar, psikodinamik yaklaşımlar, 12 basamaklı destek programı ve ilaç kombinasyonları kullanılır.
- Vanokserin: Kokain detoksifikasyonu sürecinden sonra kokain bağımlılığının yinelemesini önlemede kullanılmaktadır. Esasen Parkinson hastalığının tedavisi için geliştirilmiş güçlü ve seçici bir dopamin taşıyıcı antagonisti olan Vanokserinin; kokain semptomlarını azalttığı ve maymunlarda kokain içeren gıdaların arama davranışını azalttığı gösterilmiştir (50, 51). Vanokserin, dopamin taşıyıcı bölgesinde kokainle yarışarak hücre dışı dopaminde kokainin neden olduğu artışı sınırlar (52). Kokain bağımlılığı tedavisinde 394.2 mg dozda uzun salınımlı enjeksiyon formu intramuskuler olarak kullanılır. Her 3 ayda bir tedavi yinelenir. Literatürde kokain bağımlılığındaki etkilerine yönelik yapılan çalışmalar, olgu sunumları mevcuttur (53,54). Antiaritmik etkileri nedeniyle hasta seçiminde dikkat edilmeli (55) tedavi sırasında ve sonrasında hastalar monitörize edilerek hemodinamik parametreler yakın takip edilmelidir.

- Yeni tedavi yaklaşımları içerisinde yer alan kokain bağlayıcı antikolarlar (kokain aşısı da denilmektedir) , kokaini kan dolaşımında tutup beyine geçişini engellemektedir. Hayvan çalışmalarında kokainin pekiştirici etkilerini azalttığı rapor edilmiştir (2, 20).

Kokain Entoksikasyonunda Tedaviye Yaklaşım

Kokain entoksikasyonu hastanın mortalitesine neden olabileceği için tanı ve tedaviye başlama aşamasında hızlı davranılmalıdır. Öncelikle hastanın maddeyi kullanıp kullanmadığı araştırılmalı, fizik muayenede madde kullanımını düşündürecek enjeksiyon izleri, nazal mukozada değişiklikleri, nazal septumda düzensizlik gibi bulgulara bakılmalı, toksikolojik inceleme yapılmalıdır. Sonrasında yapılacak uygulamalar;

- Solunum ve dolaşım desteği sağlanır.
- Ateş kontrol altına alınır.
- Epileptik nöbetlerin kontrolü sağlanır (5 – 20 mg dozda intravenöz diazepam ile)
- Oral yolla 3 saatte bir NH₄Cl verilerek vücuttan madde atılımını hızlandırmak için idrar asidik hale getirilir.
- Ajitasyon halinde antipsikotikler verilebilir (5 – 10 mg/gün haloperidol, 25 – 50 mg/gün klorpromazin oral ya da intramuskuler).
- Hipertansiyon kontrol altına alınmalıdır. Beta blokerler kullanılabilir.
- Hastanın bilinci açık ve oral alabiliyorsa kusturulur, bilinci kapalı ise nazogastrik drenaj ile mide içeriği boşaltılmaya çalışılır.
- Gerekirse hemodiyaliz yapılır (2).

Kokain Yoksunluğunda Tedaviye Yaklaşım

Yoksunlukta oluşan belirtilere yönelik tedavi uygulanır.

- Öncelikle bu tablonun madde ile ilişkili olup olmadığı araştırılmalı, belirtilere neden olabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır.
- Yoksunluk belirtileri nedeniyle depresyon gelişmiş olabileceği için intihar riski açısından gerekli tedbirler alınmalıdır.
- Genelde bu dönemde ilaç kullanılmasa da yapılan çalışmalarda 2.5 – 5 mg/gün dozlarında bromokriptin ya da amantadinin uyku bozukluğunu, halsizliği ve depresif belirtileri iyileştirdiği; aşermeyi azalttığı rapor edilmiştir.
- 25 – 400 mg/gün dozda imipramin kullanımının işlevselliği olumlu etki yaptığı belirtilmiştir (2, 20).

Kokainin Yol Açtığı Psikozla Giden Bozuklukta Tedaviye Yaklaşım

Tedavi uygulanmasa bile bu tablo genelde madde kesildikten 1 hafta sonra kendiliğinden düzelir.

- Yargılama, gerçeği değerlendirme ciddi düzeyde bozulsunsa, suicidal ya da homosidal davranış riski varsa hastaneye yatırılır.
- Hastaların paranoid hezeyanları olabileceğinden, hastalara yapılan girişimler ile ilgili bilgi verilmeli, muhtemel bir ekstitasyon için önlem alınmalıdır.
- Yüksek potensli antipsikotikler (5 – 20 mg/gün dozda haloperidol gibi) veya atipik antipsikotikler tedavide kullanılabilir.
- Anksiyete belirtileri yoğunsa anksiyolitikler verilebilir.
- Hastanın psikotik belirtileri düzeldikten sonra, madde kullanım bozukluğuna yönelik tedavi uygulanmalıdır (2, 20).

KAYNAKLAR

1. Ögel K. Bağımlılık Yapan Maddeler. In: Sigara, Alkol ve Madde Kullanım bozuklukları: Tanı, Tedavi ve Önleme. İstanbul: Yeniden Yayınları; 2010. p. 53–5.
2. Arıkan Z. Kokain Kullanımına Bağlı Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar. In: Akvardar Y, Arıkan Z, Berkman K, Dilbaz N, Oral G, Uluğ B, et al., editors. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı. Ankara: Pozitif Matbaa; 2011. p. 147–54.
3. Köknel Ö. Bağımlılık. 1st ed. Altın Kitaplar Yayınevi; 1998. 76 p.
4. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığını İzleme Merkezi. Avrupa Uyuşturucu Raporu Eğilimler ve Gelişmeler. 2020.
5. Türkiye Uyuşturucu Raporu. 2020. 33–66 p.
6. Türkiye Uyuşturucu Raporu. 2020. 95–110 p.
7. Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, Budde D, Prusoff BA, Gawin F. Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. Arch Gen Psychiatry. 1991;48(1):43–51.
8. Ford JD, Gelernter J, DeVoe JS, Zhang W, Weiss RD, Brady K, et al. Association of psychiatric and substance use disorder comorbidity with cocaine dependence severity and treatment utilization in cocaine-dependent individuals. Drug Alcohol Depend. 2009;99(1–3):193–203.
9. Ziedonis DM, Kosten TR. Depression as a prognostic

- factor for pharmacological treatment of cocaine dependence. *Psychopharmacol Bull.* 1991;27(3):337–43.
10. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:695–703.
 11. Li MD, Burmeister M. New insights into the genetics of addiction. *Nat Rev Genet.* 2009;10:225–31.
 12. Duncan JR. Current perspectives on the neurobiology of drug addiction: A focus on genetics and factors regulating gene expression. *ISRN Neurol.* 2012;2012:1–24.
 13. Levran O, Yuferov V, Kreek MJ. The genetics of the opioid system and specific drug addictions. *Hum Genet.* 2012;131(6):823–42.
 14. Palmer RHC, Brick L, Nugent NR, Bidwell LC, Mcgeary JE, Knopik VS, et al. Examining the role of common genetic variants on alcohol, tobacco, cannabis and illicit drug dependence: Genetics of vulnerability to drug dependence. *Addiction.* 2015;110(3):530–7.
 15. Bühler KM, Giné E, Echeverry-Alzate V, Calleja-Conde J, De Fonseca FR, López-Moreno JA. Common single nucleotide variants underlying drug addiction: More than a decade of research. *Addict Biol.* 2015;20(5):845–71.
 16. Clarke TK, Bloch PJ, Ambrose-Lanci LM, Ferraro TN, Berrettini WH, Kampman KM, et al. Further evidence for association of polymorphisms in the CNR1 gene with cocaine addiction: Confirmation in an independent sample and meta-analysis. *Addict Biol.* 2013;18(4):702–8.
 17. Zhang H, Kranzler HR, Yang BZ, Luo X, Gelernter J. The OPRD1 and OPRK1 loci in alcohol or drug dependence: OPRD1 variation modulates substance dependence risk. *Mol Psychiatry.* 2008;13(5):531–43.
 18. Huiping Zhang ZL. Analyzing interaction of μ -, δ - and κ -opioid receptor gene variants on alcohol or drug dependence using a pattern discovery-based method. *J Addict Res Ther.* 2013;s7(203).
 19. Bauer IE, Soares JC, Nielsen DA. The role of opioidergenic genes in the treatment outcome of drug addiction pharmacotherapy: A systematic review. *Am J Addict.* 2015;24(1):15–23.
 20. Sadock BJ, Saddock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 11th ed. Ali Bozkurt, editor. Güneş Tip Kitabevi; 2016.
 21. Heath DB. Culture and substance abuse. *Psychiatr Clin North Am.* 2001;24(3):479–96.
 22. Whitaker LR, Degoulet M, Morikawa H. Social deprivation enhances VTA synaptic plasticity and drug-induced contextual learning. *Neuron.* 2013;77(2):335–45.
 23. Karkhanis AN, Locke JL, Mccool BA, Weiner JL, Jones SR. Social isolation rearing increases nucleus accumbens dopamine and norepinephrine responses to acute ethanol in adulthood. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(11):2770–9.
 24. Brown E, Prager J, Lee HY, Ramsey RG. CNS complications of cocaine abuse: Prevalence, pathophysiology, and neuroradiology. *Am J Roentgenol.* 1992;159(1):137–47.
 25. Nestler EJ. The neurobiology of cocaine addiction. *Sci Pract Perspect.* 2005;3(1):4–10.
 26. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J. The addicted human brain: Insights from imaging studies. *J Clin Invest.* 2003;111(10):1444–51.
 27. Nestler EJ, Malenka RC. The addicted brain. *Sci Am.* 2004;290(3):78–85.
 28. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(2):119–28.
 29. Kalivas PW, McFarland K. Brain circuitry and the reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;168(1–2):44–56.
 30. Nestler EJ, Barrot M, Self DW. Δ FosB: A sustained molecular switch for addiction. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98(20):11042–6.
 31. Sanchez-Ramos J. Neurologic complications of psychomotor stimulant abuse. *Int Rev Neurobiol [Internet].* 1st ed. 2015;120:131–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2015.02.003>
 32. Hearn WL, Flynn DD, Hime GW, Rose S, Cofino JC, Mantero-Atienza E, et al. Cocaethylene: A unique cocaine metabolite displays high affinity for the dopamine transporter. *J Neurochem.* 1991;56(2):698–701.
 33. Lewis RJ, Johnson RD, Angier MK, Ritter RM. Determination of cocaine, its metabolites, pyrolysis products, and ethanol adducts in postmortem fluids and tissues using Zymark® automated solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2004 Jul 5;806(2):141–50.
 34. Madden JA, Powers RH. Effect of cocaine and cocaine metabolites on cerebral arteries in vitro. *Life Sci.* 1990;47(13):1109–14.
 35. Shuster L, Garhart CA, Powers J, Grunfeld Y, Kanel G. Hepatotoxicity of cocaine. In: Clouet D, Asghar K, Brown R, editors. *Mechanisms of Cocaine Abuse*.

- se and Toxicity. NIDA Research Monographs Series; 1988. p. 250–75.
36. Jufer RA, Wstadik A, Walsh SL, Levine BS, Cone EJ. Elimination of cocaine and metabolites in plasma, saliva, and urine following repeated oral administration to human volunteers. *J Anal Toxicol.* 2000;24(7):467–77.
 37. Seyer BA, Grist W, Muller S. Aggressive destructive midfacial lesion from cocaine abuse. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(4):465–70.
 38. Brand HS, Gonggrijp S, Blanksma CJ. Cocaine and oral health. *Br Dent J.* 2008;204(7):365–9.
 39. Ata-Ali, J, C Carrillo, C Bonet, J Balaguer, M Peñarrocha MP. Oral mucocoele: review of the literature. 2010;2(1):18–21.
 40. Serrano-Sánchez P, Sarrión G, Bagán J V., Jiménez-Soriano Y. Palatal perforations secondary to inhaled cocaine abuse: Presentation of five cases. *J Clin Exp Dent.* 2010;2(2):105–9.
 41. Alnas M, Altayeh A, Zaman M. Clinical course and outcome of cocaine-induced pneumomediastinum. *Am J Med Sci.* 2010;339(1):65–7.
 42. Kanel GC, Cassidy W, Shuster L, Reynolds TB. Cocaine-induced liver cell injury: Comparison of morphological features in man and in experimental models. *Hepatology.* 1990;11(4):646–51.
 43. Petkovska L, Chibishev A, Stevcevska A, Smokovski I, Petkovski D, Antova E. Multi-system complications after intravenous cocaine abuse. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(2):231–5.
 44. Gorelik N, Tampieri D. Cocaine-induced vasospasm causing spinal cord transient ischemia. *Neuroradiol J.* 2012;25(3):364–7.
 45. Farrell CM, Cucu DF. Cocaine related acute spinal cord infarction. *R I Med J (2013).* 2018;101(1):28–9.
 46. Pascual-Leone A, Dhuna A, Anderson DC. Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: A planimetric CT study. *Neurology.* 1991;41(1):34–8.
 47. Pinto SM, Dodd S, Walkinshaw SA, Siney C, Kakkar P, Mousa HA. Substance abuse during pregnancy: Effect on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(2):137–41.
 48. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA. The cardiovascular effects of cocaine. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):101–13.
 49. Kim ST, Park T. Acute and chronic effects of cocaine on cardiovascular health. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):584.
 50. Andersen PH. The dopamine uptake inhibitor GBR 12909: Selectivity and molecular mechanism of action. *Eur J Pharmacol.* 1989;166(3):493–504.
 51. Glowa JR, Wojnicki FHE, Matecka D, Bacher JD, Mansbach RS, Balster RL, et al. Effects of dopamine reuptake inhibitors on food- and cocaine-maintained responding: I. Dependence on unit dose of cocaine. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1995;3(3):219–31.
 52. Rothman RB, Mele A, Reid AA, Akunne HC, Greig N, Thurkauf A, et al. GBR 12909 antagonizes the ability of cocaine to elevate extracellular levels of dopamine. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40(2):387–97.
 53. Kadric S, Mohler H, Kallioniemi O, Altmann KH. A multicenter, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of long-acting injectable formulation of vanoxerine (vanoxerine consta 394.2 mg) for cocaine relapse prevention. *World J Neurosci.* 2019;9(3):113–37.
 54. Demirbay S, Algan Z, Cansel N, Cumurcu HB. Use of vanoxerine consta in cocaine addiction : A case report. *Cyprus Turkish J Psychiatry Psychol.* 2019;1(1):69–71.
 55. Matsumoto N, Khrestian CM, Ryu K, Lacerda AE, Brown AM, Waldo AL. Vanoxerine, a new drug for terminating atrial fibrillation and flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(3):311–9.