

Ekstazi İlişkili Status Epileptikus

Status Epilepticus Associated with Ecstasy

Oğuzhan ÖZ,¹ Ahmet ÇETİZ,¹ Serdar TAŞDEMİR,² Hakan AKGÜN,¹
Muammer KORKMAZ,¹ Salim Kemal TUNCER,³ Mehmet YÜCEL,¹ Şeref DEMİRKAYA¹

¹Gülhane Akeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

²Beytepe Asker Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara

³Gülhane Akeri Tıp Akademisi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara



Dr. Oğuzhan ÖZ

Özet

Status epileptikus hayatı tehdit edebilen bir acil durumdur. İyi bilinen sık etiyolojik faktörlerin yanı sıra nadiren görülebilen birçok neden tanımlanmıştır. Ekstazi (3,4-methylenedioxyamfetamine) bir amfetamin türevidir ve status epileptikusa neden olduğu bilinmektedir. Bu yazıda, tekrarlayan status epileptikus tablosu gelişen ve etiyolojisinde ekstazinin sorumlu tutulduğu bir olgu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Ekstazi; epilepsi; status epileptikus.

Summary

Status epilepticus is a life-threatening emergency situation. In addition to well-known etiological factors, many rare causative factors have also been defined. Ecstasy (3,4-methylenedioxyamfetamine) is an amphetamine derivate known to cause status epilepticus. Presently described is case of recurrent status epilepticus in which ecstasy was thought to be an etiological factor.

Keywords: Ecstasy; epilepsy; status epilepticus.

Giriş

Status epileptikus (SE) acil olarak tedavi edilmediği takdirde yüksek morbidite ve mortalitesi olan nörolojik bir durumdur.^[1] Serebrovasküler hastalıklar, santral sinir sistemi enfeksiyonları, metabolik bozukluklar, antiepileptik ilaçlarının aniden kesilmesi gibi bilinen sık nedenlerinin yanı sıra ilaçlar ve toksinler gibi birçok nadir etiyolojik faktör ortaya konabilir. 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin (MDMA/Ekstazi) sentetik bir amfetamin türevidir ve genç popülasyonda kötüye kullanımı giderek artan bir psikostimülandır.^[2]

Bu yazıda, iki kez SE tablosu gelişen ve bu durumun ekstazi ilişkili olduğu değerlendirilen bir olgu sunuldu.

Olgu Sunumu

Yirmi yaşında kadın hasta Ekim 2013'de kol ve bacaklarında bir-iki dakika süren kasılma, ağzından köpük gelmesi ve morarma yakınmasının bir saat içerisinde iki kez tekrarlaması üzerine hastanemiz acil servisine getirildi. İncelemeleri devam ederken nöroloji uzmanı tarafından jeneralize tonik klonik (JTK) tipte epileptik nöbeti görülen hastanın vücut ısısı 38.1°C, hemogramında beyaz küre 23.900/mikroL, kreatininin 1.27 mg/dL, kreatinin kinaz (CK) 1905 mg/dL olarak tespit edildi. İlk nörolojik muayenesinde şuur letarjik, ense sertliği şüpheli pozitif. Her iki gözde spontan nistagmusu olan hastanın taban derisi yanıtı (TDY) iki taraflı ekstansör (zaman zaman spontan) tespit edildi. İki taraflı aşıl klonusu ve Hoffmann bulgusu pozitif. Bilgisayarlı beyin tomogra-



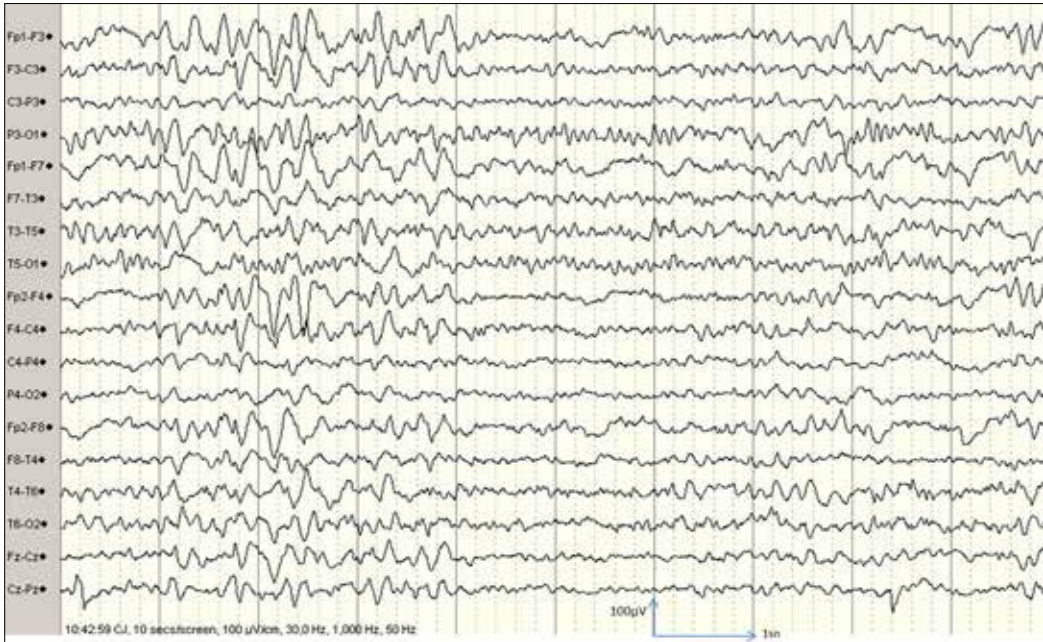
fisi normal olarak değerlendirildi. Tekrarlayan nöbetler nedeniyle hasta nöroloji kliniğine kabul edildi ve oral valproik asit (VPA) 1000 mg/gün tedavisi başlandı.

Klinikte takipleri esnasında bir JTK nöbeti daha gözlenen hastanın şuuru açılmadan iki defa daha JTK nöbetleri gözlenmesi üzerine SE olarak kabul edildi. On mg intravenöz diazepam tedavisine yanıtı olmayan hastanın difenilhidantoin (20 mg/kg) yükleme tedavisi sonrasında klinik olarak nöbetleri durdu. Nöbetlerinin sonlanmasının yaklaşık dördüncü saatinde elektroensefalografide (EEG) hızlı zemin aktivitesinde yer yer jeneralize keskin, keskin-yavaş dalga aktiviteği gözlemlendi. Klinik olarak stabil hale gelmesinden sonra nörolojik muayenesinde letarjik olduğu, TDY'nin iki taraflı ekstansör ve derin tendon reflekslerinin (DTR) global olarak canlı olduğu gözlemlendi. İki taraflı aşıl klonusu ve Hoffman pozitifliği. CK 11140 mg/dL, Kreatinin 1.58 mg/dL idi. Diğer rutin biyokimyasal parametreleri normaldi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde BOS berrak gözlemlendi, mikroskobide hücre izlenmedi.

Hastadan ve yakınlarından alınan bilgiye göre, daha önceden bilinen hastalığı ve epileptik nöbet öyküsü yoktu, alkol kullanımı ve ilaç bağımlılığı öyküsü yoktu. Üç aydır depresif bozukluk tanısıyla venlafaksin 150 mg/gün tedavisi almaktaydı. Beş-altı adet/gün sigara kullanımı mevcuttu.

Yatışının ikinci gününde hipoksemi gelişmesi üzerine mekanik ventilasyona alındı. Akciğer grafisinde her iki AC orta ve alt zonlarda yamasal dansite artışları izlendi. Ateşi yüksek seyreden hastanın idrar kültürü negatif sonuçlandı. Toraks tomografisinde iki taraflı pleural efüzyon ve parankimde içerisinde hava bronkogramları izlenen konsolidasyon alanları ile peribronşial yamasal dansite artımları gözlemlendi. Hastanın yatışının altıncı gününde ateşi halen 38°C düzeylerinde devam etmekteydi. Hasta beş gün sonra ekstübe edildi. Kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normal olarak değerlendirildi. Nörolojik muayenesi TDY'nin iki taraflı ekstansör ve iki taraflı aşıl klonusu ve Hoffman pozitifliğinin dışında normal sınırlardaydı. Bu dönemde yapılan elektroensefalografisinde (EEG) sağda daha belirgin iki taraflı temporal, frontotemporal yavaş (teta-seyrek delta) dalga paroksizmleri gözlemlendi (Şekil 1). Yatışının 14. gününde nörolojik muayenesi normal sınırlardaydı VPA 750 mg/gün tedavisi ile taburcu edildi.

Yaklaşık iki ay sonra hasta SE tablosuyla tekrar acil servise getirildi. Difenilhidantoin infüzyonu sırasında hastada ani kardiyak arrest gelişti. Resüsitasyondan sonra anestezi yoğun bakım ünitesinde beş gün takip edilen hasta kliniğimize nakil alındı. Nörolojik muayenesinde TDY iki taraflı ekstansör ve DTR'ler alt ekstremitelerde canlı olarak saptandı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde her iki hemitoraksta



Şekil 1. Sağda daha belirgin iki taraflı temporal, frontotemporal yavaş (teta-seyrek delta) dalga paroksizmleri.

plevral efüzyon, efüzyon komşuluğunda her iki akciğer alt lobda, sol üst lobda ve sağ üst lobda konsolidasyon alanları, buzlu cam dansiteleri gözlemlendi. Ayırıcı tanıda alveoler hemoraji ve vaskülit düşünüldü. Vaskülit yönünden öykü negatif ve tüm markerlar da negatif sonuçlandı. Bronkoskopide sol alt lobdan aspirasyon ile hemorajik sıvı izlendi. Sıvının histopatolojik incelemesinde prusya mavisini ile yapılan özel boyama yönteminde makrofajlar içerisinde demir birikimi gözlemlendi ve eski alveolar kanama ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın CEDIA (Immunoassay) yöntemi ile yapılan toksikolojik değerlendirmesinde idrar örneğinde Amfetamin/MDMA (Ekstazi) pozitif bulundu. Üst sınır değerleri amfetamin için 500 ng/ml seviyesinde bulunan değer idrar numunesinde 1691.3 ng/mL idi. Ruhsal yönden de değerlendirilen hasta ekstazi ilişkili tekrarlayan SE olarak kabul edildi. Hastanın ilk yatışında mekanik ventilasyon gerektiren hipoksemisinin de ekstazi ilişkili difüz alveolar hemoraji sonucu olduğu değerlendirildi.

Hastanın VPA 750 mg/gün tedavisi ile iki yıllık takiplerinde başka bir nöbeti olmadı.

Tartışma

Olgumuz SE'nin nadir nedeni olan ilaç kötüye kullanımına bir örnektir. Status epileptikus etiyolojisinde sık bilinen serebrovasküler hastalıklar, santral sinir sistemi enfeksiyonları, intrakranial tümörler, kafa travması, metabolik bozukluklar, alkol ilişkili durumlar ve antiepileptik ilaçlarının aniden kesilmesi gibi nedenler vardır.^[3] Bu faktörlerin varlığını ortaya koymak nispeten kolaydır. Status epileptikus etiyolojisi araştırılırken yapılan rutin incelemelerde gözden kaçma ihtimali de düşüktür. Ancak, nadir sebepler açısından dikkatli olunmalıdır.

Tan ve ark. yaptıkları geniş çaplı bir derlemede 558 makalenin gözden geçirilmesi sonrasında 181 nadir sebep tanımlanmıştır. Bunları da immünolojik hastalıklar, mitokondrial hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, genetik hastalıklar ve ilaç ve toksinler şeklinde beş kategoriye ayırmışlardır. Status epileptikusa neden olan veya kolaylaştıran ilaç ve toksinlerin sayısı 70 civarındadır.^[3] Nadir sebepler açısından hasta özelinde her birinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Bunların içerisinde ekstazi özellikle genç hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Ekstazi, toksik dozlarda hipertermi, koagülopati, rabdomiyoliz, böbrek yetersizliği, hiponatremi (uygunsuz ADH sendromu ve fazla sıvı alımına bağlı) ve prokonvülzan etki gösterebilmektedir.^[4] Ayrıca beyinde monoamin sistem üzerine etki ederek özellikle serotonin üzerinden nöbet oluşumunda rol oynamaktadır.^[5] 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin (MDMA) stimulan, entaktojen ve halusinojen olarak etki gösterir.^[5] Son yıllarda yaygın olarak kötüye kullanımı söz konusudur.^[6] Epileptik nöbetler spontan oluşur ya da belirli bir uyarana bağlı provoke edilebilir. Akut metabolik değişiklikler nöbetleri tetikleyebilirler. MDMA bağımlılarında genellikle MDMA'nın akut metabolik etkileri sonrası nöbetler olmaktadır.^[7] Fakat MDMA'nın beyin monoamin sistemi, özellikle serotonin(5HT) üzerine etkisi de nöbet oluşumunda etkilidir. Primat çalışmalarında teorik olarak MDMA kullanımını sonrası 5HT terminallerinin kronik tüketiminin prokonvülzan etki ortaya çıkardığı gösterilmiştir.^[7]

Brown ve ark. amfetamine bağlı nöbet geçiren hastalarla ilgili yaptıkları çalışmada ilk nöbetle başvuran amfetamini tek başına kullanan hastaları (44 hasta) iki farklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Birinci kontrol grubunda (126 hasta) ilk nöbetle başvuran ve amfetamin harici prokonvülzan ilaç kullanımı, ilaç ve alkol kesilmesi, metabolik ve diğer sistemik hadiselerin eşlik ettiği hastalar, ikinci kontrol grubunda ise (401 hasta) ilk nöbetle gelen fakat tetikleyici herhangi bir faktör bulunmayan hastalar yer almıştır. Sadece amfetamin kullanan hastaların olduğu çalışma grubunda SE görülmezken birinci kontrol grubunda %2 (3 hasta), ikinci kontrol grubunun ise %1'inde (5 hasta) status epileptikus gözlemlenmiştir. Amfetamin ilişkili nöbetlerin hepsi jeneralize nöbetler iken bu oran birinci kontrol grubunda %98, ikinci kontrol grubunda %96 olarak ortaya konmuştur.^[8]

Hastamızın ikinci yıl takibinde yeni nöbeti olmamıştı. Amfetamin ilişkili nöbetlerin prognozu iyidir, nüks etme nadirdir ve sıklıkla tekrar maruziyet ile ilişkilidir. Sonrasında epilepsi gelişme olasılığının düşük olduğu gösterilmiştir (%7).^[8]

Status epileptikus ile sonuçlanabilen intoksikasyonlarda uyarıcı madde kötüye kullanımının yanında antidepresan ilaçlar da önemli bir yer tutmaktadır. Bupropion, amoksa-pin, fluoksetin, klomipramin, amitriptilin, sitalopram ve fluvoksamin yanında venlafaksin intoksikasyonu önemlidir.^[3] Venlafaksin ilgi çekici bir yönü vardır. Venlafaksin kötüye kullanımı olanlar entaktojenik, öforik mood ve canlı rüyaların karışımı şeklinde psikostimulan etkiler tanımlamaktadırlar. Hatta bazı kullanıcılar tarafından venlafaksin "bebek ekstazi" olarak tanımlanmaktadır.^[9] Olgumuzda da üç aydır

olan venlafaksin kullanımı mevcuttu. Bu yönüyle de ilginç bir birliktelik olmuştu ve muhtemelen venlafaksin nöbet eşliğini düşürerek MDMA'nın status epileptikusa neden olmasını kolaylaştırmıştı.

Oral amfetamin alımını takiben difüz alveolar hemoraji nadir bir durumdur.^[10] Olgumuzda özellikle ilk SE döneminde iyileşme gözlenirken aniden hipoksemiye girmesinin nedeni net olarak ortaya konulamamıştı ancak sonrasında yapılan bronkoalveolar lavaj ve patolojik inceleme sonucunda alveolar hemoraji ile uyumlu olabileceği gösterilmiştir.

Hastanın toksik madde alımına yönelik olarak öyküsü detaylı olarak sorgulanmasına rağmen ilk SE'nin nedeni saptanamamıştı. Ancak yapılan toksik madde analizinden sonra hastanın nöbetinin sebebi anlaşılabilmişti. Dolayısıyla ilk nöbet ile başvuran hastalarda rutin incelemelerin yanında toksik madde analizinin de yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2004;11(12):800–10.
2. Maxwell JC. Are we becoming more alike? Comparison of substance use in Australia and the United States as seen in the 1995, 1998, 2001 and 2004 national household surveys. *Drug Alcohol Rev* 2008;27(5):473–81. [Crossref](#)
3. Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: a systematic review. *Epilepsy Res* 2010;91(2-3):111–22. [Crossref](#)
4. Green AR, O'shea E, Colado MI. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. *Eur J Pharmacol* 2004;500(1-3):3–13. [Crossref](#)
5. Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention. *Epilepsia* 2012;53 Suppl 4:48–57. [Crossref](#)
6. Landry MJ. MDMA: a review of epidemiologic data. *J Psychoactive Drugs* 2002;34(2):163–9. [Crossref](#)
7. Giorgi FS, Lazzeri G, Natale G, Iudice A, Ruggieri S, Paparelli A, et al. MDMA and seizures: a dangerous liaison? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1074:357–64. [Crossref](#)
8. Brown JW, Dunne JW, Fatovich DM, Lee J, Lawn ND. Amphetamine-associated seizures: clinical features and prognosis. *Epilepsia* 2011;52(2):401–4. [Crossref](#)
9. Francesconi G, Orsolini L, Papanti D, Corkery JM, Schifano F. Venlafaxine as the 'baby ecstasy'? Literature overview and analysis of web-based misusers' experiences. *Hum Psychopharmacol* 2015;30(4):255–61. [Crossref](#)
10. Peters NF, Gosselin R, Verstraete KL. A rare case of diffuse alveolar hemorrhage following oral amphetamine intake. *JBR-BTR* 2014;97(1):42–3. [Crossref](#)