

Öngöremediğimiz Tehlike: Ekstasi

¹Yeşil O., ¹Onur Ö., ¹Güneysel Ö.

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp A.D., İstanbul

THE DANGER WE COULD NOT FORESEE: EXTACY

SUMMARY

The substance 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, ecstasy) is an amphetamine derivative that has gained significant popularity in recent years and has become the recreational drug of choice for many adolescents and young adults. The drug has various addictive psychoactive properties, and its abuse has led to an alarming increase in emergency department visits worldwide. This designer drug must be recognized by the ED physician because of its tremendous abuse potential and unpredictable toxicity. The popularity of these club drugs is due to their low cost and convenient distribution as small pills or liquids that can be taken orally. MDMA ingestion increases the release of serotonin, dopamine, and norepinephrine from presynaptic neurons and prevents their metabolism by inhibiting monoamine oxidase. MDMA increases alertness, reduces fatigue, and leads to feelings of increased physical and mental powers, and euphoria.

Keywords: Ecstasy, 3,4-methylenedioxyamphetamine, MDMA, street drugs.

İletişim Adresi ve Sorumlu Yazar:

Dr Özlem GÜNEYSEL

Marmara Üniversitesi Hastanesi Acil Servis

Tophanelioğlu Cad. Yurtaçan Sk. No 13-15 Altunizade, 34162 – İSTANBUL

E-mail: guneyssel@gmail.com

GSM: 0505 688 1383

Faks: +90 216 326 9578

Başvuru Tarihi: 10.06.2008

Kabul Tarihi: 25.06.2008

ÖZET

3,4-metilenedioksimetamfetamin (MDMA, Ekstasi), amfetamin türevi bir maddedir ve son yıllarda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Maddenin bağımlılık yapıcı etkisinin yanı sıra yaygın kötüye kullanımı, tüm dünyada acil servislere başvuruları arttırması nedeniyle ilgi odağıdır. Bu maddenin gerek kötüye kullanım potansiyeli gerekse toksisitesi nedeniyle acil serviste çalışan hekimlerce tanınması ve bilinmesi gereklidir. Amfetamine göre daha güvenli olduğu iddia edilmiştir, ancak amfetaminden farklı olarak akut ve toksik etkileri vardır. Batı dünyasında popüler eğlendirici ilaçlar arasında hala yerini korumaktadır. Bu ilaçların popülaritesi düşük fiyatları ve oral alınabilen değişik formlarının yaygınlığından kaynaklanmaktadır. Özellikle norepinefrin, serotonin ve dopamin olmak üzere endojen katekolaminlerin salınımına neden olur ve presinaptik geri emilimlerini azaltır. MDMA mono amin gerilim taşıyıcılarına kendisi substrat olarak bağlanarak dopamini de içeren mono aminlerin sinaptik seviyesini arttırır. MDMA uyanıklığın, fiziksel ve mental gücün artmasını sağlar; güçsüzlüğü ve yorgunluğu azaltır, öfori oluşturur.

Anahtar kelimeler: Ekstasi, 3,4-metilenedioksimetamfetamin, MDMA, sokak ilaçları

GİRİŞ

3,4-metilenedioksümetamfetamin (MDMA, Ekstasi), amfetamin türevi bir maddedir ve son yıllarda genç/jeç-erişkin popülasyonda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Maddenin bağımlılık yapıcı etkisinin yanı sıra yaygın kötüye kullanımı, tüm dünyada acil servislere çok çeşitli nedenlerle başvuruları arttırması nedeniyle ilgi odağıdır. Bu maddenin gerek kötüye kullanım potansiyeli gerekse toksisitesi nedeniyle acil serviste çalışan hekimlerce tanınması ve bilinmesi gereklidir. Popülaritesinin artmasıyla birlikte, “güvenli” ve “düşük toksisiteye sahip olduğu” gibi yanlış inanışlar da yaygınlaşmaktadır.

Ekstasi ilk kez 1912’de Alman Kimya firması Merck tarafından farklı bir madde olarak Darmstadt’da sentezlendi.⁽¹⁾ Roland Freudmann’a göre, ilacın iştah baskılayıcı amaçlı sentezlendiği yanlış kanısı, MDMA analogu olan 3,4- metilendioksiamfetamin’in (MDA) 1949 ve 1957 yılları arasında Smith Kline ve French Laboratuvarlarında antidepresan ve iştah kapayıcı olarak araştırılmasından kaynaklanmaktadır.⁽²⁾ MDMA, Merck laboratuvarlarında hemostatik bir substrat olan “metilsafiramin” olarak sentezlenmiştir. Firma, “Hidrastinin” adı verilen pıhtılaşmayı sağlayan bir madde olarak geliştirmeyi amaçlamıştır ve bununla ilgili olarak insan deneyleri Berlin’de (1912) yapılmıştır. Sonraki yıllarda madde ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamasına karşın; firmanın 1927 yılında adrenalın (ya da efetonin) ile ilgilenmesi sonrasında maddenin temel kimyasal çalışmaları sonucunda “safiril-metil-amin” elde edilmiştir. Bu maddenin vücutta oluşturduğu etkiler araştırılırken (muhtemelen yüksek maliyet nedeniyle) çalışmalara ara verilmek zorunda kalınmıştır. Schoor 1952 yılında madde ile ilgili ilk temel toksikolojik deneyleri yapmış, çalışmalarını ilerleyen yıllarda hayvanlar üzerinde sürdürmüştür. ⁽²⁾ MDMA’nın düşük dozlarda empatiyi arttırıcı etkisi Şili’li antropolog-psikiyatrist Dr Claudio Naranjo tarafından kendi üzerinde denemesi sonrasında gösterilmiştir. Naranjo, yaşadıklarını The Healing Journey (1973) adlı kitabında detaylı olarak anlatmaktadır.⁽³⁾ MDMA 1970’li yıllarda Chicago’da sokaklarda satılan tabletlerde tespit edildi. İlk insan deneyleri her ne kadar 1960’lardan sonra başladıysa da yaygınlaşmasında önemli bir rol oynayan kişi Alexander Shulgin’dir. Shulgin 1976’da sentezleyip denedikten sonra çalışma arkadaşlarıyla birlikte yaptığı kapsamlı araştırmalarında ilacın kimyası, dozajı, kinetiği ve psikoaktif etkileri üzerine ilk ayrıntılı raporları yayınlamış ve Ekstasi bu araştırmalardan sonra yaygınlaşmıştır.⁽¹⁾ 1950’lerin sonlarında SmithKline French firması MDMA’nın zayıflatıcı, iştah kapatıcı, antidepresan ve trankilizan etkileriyle ilgilense de, 1960’lı yıllarda aykırı “hippi” kültürü tarafından “aşk ilacı” olarak adlandırılmaktaydı. ⁽³⁾

1976’da Shulgin ile birlikte ilacın sıra dışı terapötik etkilerini fark eden bir grup bilim adamı ve terapist suistimal edilmesini, sorumsuz ve bilinçsiz kullanımı engellemek için bu ilacı çok kapalı bir grup içinde kullandılar. Bu araştırma ve tedavi amaçlı çalışmalarda MDMA’nın evlilik ve ilişki terapisi, post-travmatik stres bozukluğu, travma, fobik bozukluk, bağımlılık, kanser ve ölümcül hastalıklardan mustarip kişilerde endişe tedavisinde kullanılabileceği birçok psikiyatrist ve psikoterapist tarafından kabul görmüş ve yasaklandığı 1985’e kadar terapilerde yasal olarak kullanılmıştır.⁽¹⁾ Psikedelikler ile araştırma yapan Stanislav Grof, yasaklamının

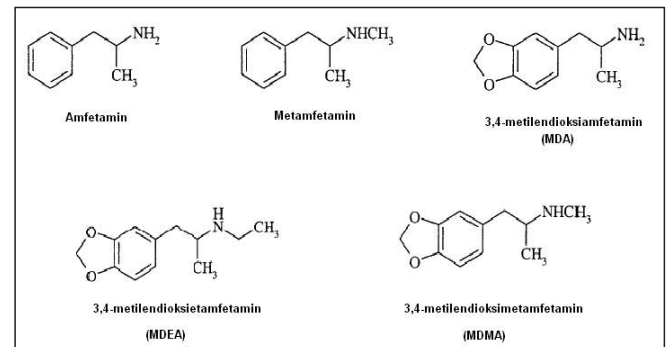
meşru bilimsel çalışmaları engellerken yaygın kullanımının önüne geçemediğini belirtmektedir. Terapistlerin “Empati” olarak andığı ilacın sokak tabiri olan “Ekstasi” adı ise ilk kez 1984’te ABD’nin California eyaletinden çıkmıştır. Shulgin empati adının ilacın etkilerini daha isabetli çağrıştırdığını Ekstasinin ise bir pazarlama tekniği olarak kullanıldığını yazmaktadır.⁽¹⁾ İnsanlar üzerinde MDMA’nın kullanılması ile ilgili ilk akademik makaleler arasında gösterilen Shulgin ve Nichols’un yazısının ardından, Shulgin’i destekleyen bir grup psikiyatrist ve terapist, maddenin “psikoterapiye ek tedavide kullanılabilecek değerli bir tedavi” olduğunu savunmuşlardır. ⁽³⁾

Bu tartışmalardan kısa süre sonra MDMA, organize suç örgütlerinin eline geçmiştir. Günümüzde tüm dünyada üretilen MDMA’nın yaklaşık %80–90 kadarı Belçika ve Hollanda tarafından üretilmekte ve buradan tüm dünyaya dağılmaktadır. Yasal literatürde MDMA senteziyle ilgili olarak yirmiyi aşkın formül vardır ve bunların ancak 7–8 kadarı birbirine örtüşmektedir.⁽³⁾

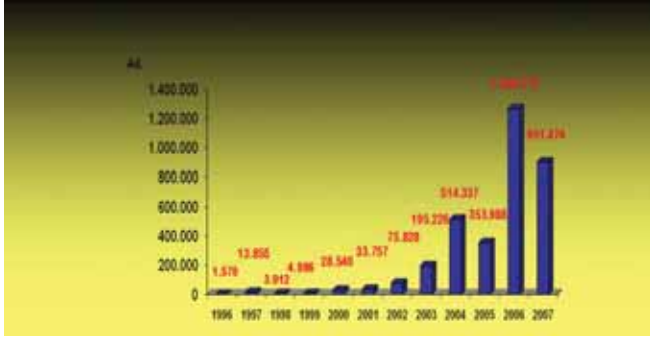
Yasadışı üretimi nedeniyle içeriği tam olarak bilinmemekle birlikte tabletlerin % 10-15’inin MDMA içerdiği tahmin edilmekte, kalan kısmını “kontaminantlar” oluşturmaktadır. Kayıtlara geçtiği kadarıyla her ay milyonlarca insan Ekstasi ve benzeri maddelere lise, üniversite, gece kulüpleri ya da partilerde kolaylıkla erişebilmekte ve kullanmaktadır.

Ekstasi yapısal olarak amfetaminlere benzer.⁽⁴⁾ Kimyasal olarak MDMA’nın sokak adıdır. Klinik ve inceleme araştırmalarında çoğunlukla MDMA olarak gösterilmektedir. Adının içerdiği gibi metamfetaminin türetilmişidir (sokak adları Ex, X, XTC, E, Beyaz kumrular, soda, uçuş, kanat, pıt, speed, crystal, meth, Adam, clarity, Stacy, lover’s speed ve essence, ayrıca üzerindeki logolara göre de adlandırılmaktadır) ve ana bileşiği amfetamindir (*Şekil 1*). N-etil-3,4-metilen-dioksiamfetamin (MDEA), MDMA’dan sadece 2-karbon etil grubu, daha doğrusu 1-karbon metil grubu farklıdır; amfetamin yapısının nitrojen atomuna tutunmuştur. Ekstasi, bir önemli ilişki ile metamfetamin ve amfetaminden ayrılır. Amfetamin molekülünün aromatik halkasının 3. ve 4. pozisyonunda metilenedioksi (-O-CH₂-O) grubu içerir. Amfetamin gibi MDA ve MDMA doğada bulunmayan her yönüyle sentetik maddelerdir.⁽⁵⁾ Bu ilaçlar entaktogen denilen fiziksel yakınlık, empati ve öforiye sebep olan maddeler olarak tanımlanır. MDMA yapısal olarak sanrılara sebep olan amfetamine ve meskaline benzer.⁽⁴⁾

1970’li yıllarda psikoterapide kullanılmış olmasına karşın^(6,7,8) birçok hükümetçe kullanımı yasaklanmıştır ancak ne kadar yasa



Şekil 1 : Amfetamin e türevleri.



Şekil 2 : İstanbul Narkotik Şube tarafından yıllara göre ele geçirilen Ekstasi miktarı.

(Kaynak: <http://narkotik.iem.gov.tr>)

dışı olsa da sosyal kullanımı Avrupa ve İngiltere’de yaygındır.⁽⁷⁾ Psikoterapi ve psikiyatride sık kullanılmamasına rağmen özellikle gençlerde eğlence partilerinde sıkça kullanılmakta ve bunlarda öfori, uyanıklık hali, yakınlaşma, seksüel canlanma ve disinhibisyona (şartlı refleksin yitimi) yol açmaktadır.⁽⁸⁾ Enerjiyi, dayanıklılığı, girişkenliği arttırmaktadır.⁽⁵⁾ “Ekstasi, güvenilir bir ilaçtır” düşüncesi illegal ticarete yaygınlaşmasına neden olmuştur ve popülaritesi halen devam etmektedir. Özellikle 1999’da lise çağlarında yaygınlığı %5-9 iken 2001’de bu oran %11’e yükselmiştir.⁽⁸⁾ Geçmiş 10 yılda Amerika’da marihuana, kokain ve eroin kullanımında, Drug Enforcement Administration, University of Michigan Monitoring the Future Study, Columbia University National Survey of American Attitudes on Substance Abuse, Community Epidemiology Working Group ve Partnership for a Drug-Free America’nın istatistiksel çalışmalarına göre azalma bildirilmiş, bununla beraber MDMA kullanımında dramatik artış bildirilmiştir.⁽⁹⁾ Türkiye’de, sadece İstanbul Narkotik Şubesi’nin 2006 yılında ele geçirdiği Ekstasi miktarı 1.266.212 tablettir (Şekil 2) (2006 yılı içerisinde Türkiye’deki Ekstasi yakalamalarının %85’ini İstanbul Polisi gerçekleştirmiştir). İstanbul sokaklarında yakalanan Ekstasi’deki artış sokak mücadelesindeki polislerin başarısı olarak algılanabileceği gibi Türkiye’de büyüyen pazarı da işaret etmektedir.⁽¹⁰⁾ Türkiye’de Ekstasi kullanımının artışının nedenleri arasında doktor kontrolü olmaksızın bir çok ilaç ve özellikle hap kullanımının olması, hap kullanımının diğer madde kullanımına göre hem kullanımının kolaylığı hem tehlikesiz görülmesi sayılabilir. Ancak alkol etkisinde Ekstasi kullanımının ölümcül sonuçları bu ve benzeri maddelerin alkol ile alımını engellemektedir.⁽¹⁰⁾

Amfetamine göre daha güvenli olduğu iddia edilmiştir, ancak amfetaminden farklı olarak akut ve toksik etkileri vardır. Batı dünyasında popüler eğlendirici ilaçlar arasında hala yerini korumaktadır. Bu ilaçların popülaritesi düşük fiyatları ve oral alınabilen küçük hap, toz, sıvı gibi değişik formlarının yaygınlığından kaynaklanmaktadır. Bu ilaçlar eroin, kokain, metamfetamin gibi ilaç enjeksiyonlarının tehlikesi hakkında bilgilendirilmiş genç popülasyon arasında çok yaygındır. Bununla birlikte birçok kullanıcı MDMA’nın bir metamfetamin türü olduğunu ve güvenilir olmadığını farkında değildir.⁽⁴⁾ Öfori, uyanıklığın artması, duygu şiddetlendirmesi ve özsaygının artmasına neden olurlar. Aşırı doz, ajitasyon, anksiyete, halüsinasyon, koma, nöbet, göğüs ağrısı, çarpıntı ve dispne gibi

kardiyovasküler semptomlara neden olur.⁽⁷⁾

MDMA genellikle kapsül ya da tablet olarak satılır ancak bazen toz olarak burna çekilerek ya da sigara gibi içilerek de kullanılır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’da tek tableti 10-30 dolar arasında satılmaktadır.⁽⁶⁾

FARMAKOLOJİ VE SELÜLER TOKSİKOLOJİ

Ekstasi semptomimetik bir amfetamindir. Özellikle norepinefrin ve dopamin olmak üzere endojen katekolaminlerin salınımına neden olur ve presinaptik geri emilimlerini azaltır.^(4,8) MDMA mono amin gerialım taşıyıcılarına kendisi substrat olarak bağlanarak dopamini de içeren mono aminlerin sinaptik seviyesini artırır. Genel kaniye göre striatumdaki dopamin aktarımı, amfetamin benzeri uyarının hiperlokomotor etkisinin altını çizmektedir.^(5,11) Geleneksel amfetaminlerden farklı, ancak yapısal olarak serotonine benzemektedir. Bu farklılık serotonin fazla salınımı ve geri emilimini engellemesine bağlıdır.⁽⁸⁾ Serotonin’in net salınımındaki artış MDMA’nın kendine özgü mental etkilerinden sorumludur. Oysa noradrenalin artışı amfetaminle ortaklaşa olarak başlıca fiziksel etkilerden sorumludur.^(5,8) Amfetamin toksisitesinde karşılaşılan bulgulara (hipertansiyon, taşikardi, hipertermi, santral sinir sistemi uyarılması), MDMA toksisitesinde de karşılaşılmaktadır, aynı zamanda serotonerjik toksisite de (Serotonin Sendrom, uygunsuz ADH salınımı) görülmektedir.⁽⁸⁾

FARMAKOKİNETİK

MDMA’nın tipik eğlendirici dozu 50-150 mg arasında değişmektedir.⁽⁵⁾ 50-200 mg’lık tabletler şeklinde kolayca alınabilir ve gastrointestinal sistemde hızla emilir. Alımdan yaklaşık 2 saat sonra tepe etkiye ulaşır, etki süresi 4-6 saattir; 8 saate kadar uzayabilmektedir.^(4,5,8) Etki başlama hızı, tabletlerin toz haline getirilmesiyle arttırılabilir.⁽⁴⁾ Metabolitlerinin %75’i idrarla değişmeden atılır. Kalanı karaciğerde Sitokrom P450 sisteminde CYP2D6 ile metabolize edilir.⁽⁵⁾ Tabletlerin içerdiği MDMA konsantrasyonları farklılıklar göstermektedir. Bir tek tablet bile majör toksisiteye neden olabilir, fazla tablet alınması toksisiteyi artırır.^(5,8)

Tabletlerin büyük bir kısmı kontaminant olarak kafein, dekstrometorfan, psödoefedrin ve halusinojenik maddeler (LSD, parametoksiamfetamin, metilendioksamfetamin [MDA], N-ethyl-3,4-methylendioxyamfetamine [MDEA], 4-bromo-2,5-dimethoxyamfetamine) içerir. Bu maddelerin bazıları istemli veya istemsiz olarak üretilen farmakolojik maddelerin birer çeşididir. Örneğin MDMA amfetaminin değişmiş halidir.^(4,5,8) Bu maddelerin yanı sıra kurşun, alfa-benzil-feniletilamin gibi oldukça zararlı yan ürünlere de rastlanmıştır. Kronik Ekstasi kullanıcılarında anemi, ensefalopati, miyalji ve hepatit ile seyreden kurşun zehirlenmeleri bildirilmiştir.⁽⁶⁾ 50, 75 ve 125 mg dozlarda alındığında kanda sırasıyla 106 ng/ml, 131 ng/ml ve 236 ng/ml konsantrasyonlara ulaşır. Bu seviyeler kanda hızla düşer çünkü ilaç kolaylıkla dokulara yayılabilmektedir.⁽⁵⁾

MDMA’nın metabolitlerinin bazıları sessiz farmakolojik aktiviteye sahiptir, özellikle ilk metaboliti olan MDA, MDMA’dan daha uzun etki süresine sahiptir.⁽⁵⁾

KLİNİK

MDMA uyanıklığın, fiziksel ve mental gücün artmasını sağlar; güçsüzlüğü ve yorgunluğu azaltır, öfori oluşturur. Kullanıcılar başlangıçta ajitasyon, zaman kaybı hissi, susuzluk ve açıklıkta azalma hissederler. Bunu öfori, artmış içgörü hissi, samimi davranışlar, iyilik hali takip eder.^(4,5,8) Duysal etkileri artırır (kullanıcılar çoğunlukla kolyeli, bilezikli ve diğer aksesuarları taşıyan, dudaklarında mentollü merhem içeren ya da bir cerrahi maskede inhale mentol içeren sprey kullanırlar, “rave party goers”).^(4,8) Oral alımdan 1 saat sonra beklenen etkiler başlar. Ajitasyon, dış gıcırdatma, ataksi, terleme, bulanık görme, taşikardi, hipertansiyon gibi minör yan etkiler 1 saatte geçmektedir. MDMA'nın hoş olmayan yan etkileri trismus ve dış gıcırdatmadır.⁽⁴⁾ Genellikle 1 saatten sonra bacaklarını hareketsiz tutamama başlar. Beyinde termoregülatuar sisteme maddenin doğrudan etkisi ile kas aktivitesinde ve vücut sıcaklığında artış başlar. İlk alımdan 2-3 gün sonra kol ve bacak kasları ile sırtın aşağısındaki kaslarda ağrı ve katılık oluşur. Baş ağrısı, bulantı, iştahta azalma, görme bulanıklığı, ağızda kuruma ve uykusuzluk maddenin ilk denenmesinde sıklıkla görülür. Kalp hızı ve kan basıncındaki artış kullanımın devamıyla ya da zamanla dalgalanma göstererek azalır.⁽⁵⁾

Vital Bulgular: MDMA hipertansiyon, taşikardi ve hipertermiye neden olur.^(4,8)

Kardiyovasküler Sistem Uyarılması: Kalp hızı ve kan basıncını artırır, hipertansif krizler görülebilir. İntrakraniyal kanama, miyokard infarktüsü (MI), aort diseksiyonu ve disritmilere neden olabilir.⁽⁸⁾ Ekstasi'nin MI, pulmoner arter ve aort diseksiyonu gibi kardiyotoksik etkileri hakkında az sayıda bildirim vardır. Seyrek olarak Ekstasi kullanan 16 yaşındaki bir hastada, idiyopatik pnömotoraks ve miyokardit bildirilmiştir.⁽¹²⁾

Wijetunga ve ark. dilate kardiyomyopati araştırdıkları 1640 hastalık serilerinde, 120 hastada toksik etiyoloji saptamış ve bunların 21'inden MDMA gibi sokak maddelerinin sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.⁽¹³⁾ Yeo ve ark dilate kardiyomyopati ile ilişkili, tıbbi öyküsünde metamfetamin kullanımı olan 107 hasta ile yayımladığı ilk vaka kontrol çalışmasında 45 yaş altı % 40 hastada, takiplerinde dilate kardiyomyopati geliştiğini göstermişlerdir. Metamfetamin kullanımının, kullanmayanlara göre sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunu daha çok düşürdüğü gösterilmiştir (%27'ye %35).⁽¹⁴⁾

Hipertermi ve ilişkili etkiler: Maddenin santral sinir sistemine olan etkisi, uzun süre fiziksel efor (bütün bir gece çılgınlar gibi dans etmek gibi) ve çevre koşullarına bağlı (kalabalık ve sıcak bir ortam gibi) meydana gelebilir. Ekstasi'nin stimulan etkisi ve Serotonin Sendrom'un her ikisi bu hastalarda şiddetli hiperterminin nedeni olabilir. Hipertermi, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve rabdomyolize de neden olabilir.⁽⁸⁾

Hipertermi, akut MDMA ile toksisitede majör semptomlardan biridir. Vücut sıcaklığının 43°C'nin üstünde olduğu vakalar bildirilmiştir.⁽¹⁵⁾ Dans eden ya da kalabalık yerlerde MDMA kullananlarda daha fazla etkilenim olduğu bildirilmektedir. Başvuruda hipertermi dışında sıklıkla fatal olan diğer durumlar DİK, rabdomyoliz, taşikardi, koagülopati, miyoglobüri, trombositopeni, böbrek yetmezliği, serebral ödem, asidoz ve subaraknoid kanamadır. Bu değişiklikler sıcak çarpması ile

benzerlik göstermektedir. Tahminen her yıl akut MDMA toksisitesine bağlı olarak 15 genç yaşamını yitirmektedir ve bu ölümlerin hiperterminin döndürülmesi ile önlenebileceği düşünülmektedir.⁽¹⁵⁾

Ekstasi intoksikasyonlarında kullanılabilecek antagonist halen bildirilmemiştir. Sitalopram hipertermik cevapta etkisizdir; dopamin D2 reseptör antagonisti Haloperidol ve Remoksiprid antagonize edememektedir. Bugün için tedavi Dantrolen üzerinden yapılmaktadır. Güncel yaklaşım soğuk uygulamadır. Oda sıcaklığında sıçanlarda doz bağımlı hipertermik cevap alındığı bildirilmektedir. Verilen cevapta oda sıcaklığının etkili olduğu gösterilmiştir. Oda sıcaklığı yüksek olduğunda hipertermik cevap, düşük olduğunda hipotermik cevap verilmektedir. Eğlence ortamında uzun süre bu ilacı almaları ve tekrarlayan dozlarda alınması verilen cevabın artmasına neden olmaktadır.⁽¹⁵⁾ MDMA ısı kayıp mekanizmalarını engellemektedir. Metamfetamin kullanımı ile ortaya çıkan ısı artışı da aynı mekanizma ile oluşmaktadır.

MDMA ile ön beyinde dopamin ve serotonin salgılanır. Genellikle hiperterminin nedeninin dopamine bağlı olduğu yeni çalışmalarda gösterilmiştir. 5-HT gerilim inhibitörü Fluoxetin serotoninini azaltır ancak MDMA'nın meydana getirdiği hipertermiyi ortadan kaldıramaz. Sıklıkla 5-HT reseptör antagonisti ve dopamin D2 reseptör antagonisti Remoksiprid tedavide başarısızdır.⁽¹⁵⁾

Hiponatremi: MDMA kullanımı antiüretik hormon artışına, bu da hipoosmolarite ve hiponatremiye neden olmaktadır. Psikojenik polidipsi hiponatreminin bir diğer nedenidir. Bazı hipertermik hastalar sıvı kayıplarını çok su içerek karşılamaya çalışmaktadır. Nöbet, serebral ödem, serebral herniyasyon ve ölüm; hiponatremi ve hipoosmolaritenin sonucu olabilmektedir. Semptomatik Ekstasi kullanıcılarının acile başvuruları sırasında ölçülen sodyum değerleri 110 ile 125 meq/dl arasında değişmektedir.⁽⁸⁾

Nörolojik Semptomlar: Santral sinir sistemi stimülasyonu oldukça yaygındır, ajitasyon, hiperaktivite, anksiyete ve deliryuma neden olabilir. Nöbet ve status epileptikus görülebilir. Psikomotor ajitasyon, hipertermi ve rabdomyolize bağlı görülebilir.⁽⁸⁾

Serotonin Sendrom bulguları: Otonomik disfonksiyon, anormal nöromusküler aktivite, değişken mental durumla karakterize üçlü triad görülür.^(4,8) Serotonin salınımının artmasına bağlı ve hayatı tehdit eden bir durumdur. SSRI, MAO inhibitörleri ya da 5-HT1A reseptör aktivitesini arttıran diğer ilaçları kullananlarda (mepredin, triptofan, lityum gibi) Serotonin Sendrom görülme riski daha yüksektir.⁽⁸⁾ Sonucunda uç-organ hasarı, rabdomyoliz, akut böbrek yetmezliği, hepatik yetmezlik, ARDS ve koagülopatinin birlikte seyrettiği olgular bildirilmiştir.^(4,16)

Hepatotoksisite: Klinik, asemptomatik hepatitten akut hepatik yetmezliğe kadar değişkenlik gösterir. Bazı hastalarda ensefalopati görülmesine rağmen bazı hastalar karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç duyabilmektedirler. Ekstasi'nin neden olduğu hepatotoksisteki çeşitlilik, etiyolojik ajanın tanımlanması açısından güçtür, fakat genç erişkin ya da ergenlik çağındaki tanımlanamamış karaciğer hastalığının bir nedeninin Ekstasi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.^(7,17) Hepatotoksistite, masif hepatik nekroz ya da hücre nekrozunun küçük odakları ile histolojik seviyede mikroveziküler yağlı değişiklikler arasında olabilir.⁽⁷⁾

Hepatotoksisitenin Olası Mekanizmaları: İnsanda Ekstasi için baskın olan metabolik yol oksidasyondur ve bu reaksiyon Sitokrom P450 oksidaz CYP2D6 sistemini katalize eder. Metoksiamfetamin ve hidrokksiamfetamin insanlarda Sitokrom P450 oksidaz CYP2D6 ile elimine edilir ve bu Ekstasi için olası yoldur. Bu durum irksal değişkenlikler göstermektedir. Kafkasyalıların % 5-9'unda bu Sitokrom yoksunluğu vardır, otozomal resesif kalıtım ile sonuçlanmıştır, ana maddenin metabolizmasını bozarak abartılı farmakolojik yanıtlara eğilimlidirler. Bu durum Ekstasi alımının keyif verici etkilerinin nedenlerinden biri olabilir. Klinik hepatotoksisite gelişimine yalnızca az bir miktarı neden olabilir. Buna rağmen immünolojik mekanizmalar önemli zararlara neden olabilir. İmmun aracılı mekanizmalar, Ekstasi'nin karaciğer hasarına neden olduğu hipotezine yol açmıştır. Muhtemelen birçok vaka subklinik ve bu nedenle de saptanamamıştır. Radyoizotop çalışmaları, Ekstasi'nin karaciğerde parankimal hücrelere, öncelikle Kupffer hücrelerine, bağlandığını göstermiştir fakat bağlanma tam olarak, direkt toksisiteyi açıklamamaktadır.⁽⁷⁾

Sağlıklı Gönüllülerde Yapılan Çalışmalar: MDMA'nın etkileri daha önceki çalışmalar da göz önüne alınarak sağlıklı gönüllüler üzerinde çalışılmıştır. Semptomlar diğer uyarıcılarda olduğu gibi artmış kalp hızı, hipertansiyon, iştah azalması, kuru ağız, dilate pupil, duyulanım artışı ve artmış enerjinin öznel hisleri olarak görülmüştür. 10 gönüllünün yer aldığı bir çalışmada 6 kişide çene sıkma, 8 kişide nistagmus, 7 kişide çeşitli derecede ataksi ve 8 kişide derin tendon reflekslerinde artış görülmüştür. Pupil dilatasyonu çalışmaya katılan herkeste saptanırken bulantı sadece bir kişide görülmüştür. Öfori tüm gönüllülerde saptanırken 4 kişide yargılama gücü bozulmuştur. Dowling çalışmasının bulgularına göre MDMA'nın bilinen maddeler arasında güvenli olduğunu desteklediğini ancak bu çalışmaya çok daha önceden MDMA kullanan ve reaksiyon geliştiren insanların gönüllü olarak başvurduklarını bildirmiştir. Ayrıca ataksi, hipertansiyon ve taşikardiye neden olan ilaçların güvenli olmayabileceği belirtilmiştir.⁽¹⁸⁾ MDMA kullanan hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada mental algıda genişleme ve kendine güvende artış olduğu bildirilmiştir.⁽¹⁹⁾

MDMA kullanan gönüllüler üzerinde yapılan, kardiyovasküler ve nöroendokrin etkileri inceleyen klinik bazlı bir başka çalışmada artmış sistolik kan basıncı ve kalp hızı tespit edilmiştir. Sistolik kan basıncı artışının 40 mmHg ve kalp hızı artışının 30 atım/dk olmasının ilaç toksisitesi olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir.⁽²⁰⁾

Uzun dönem psikiyatrik problemler: Sözel ve görsel hafızada azalma, karar verme yetisinde azalma, düşünmeden hareket etme ve kendine hakim olma eksikliği, panik atak, tekrarlayan paranoya, halüsinasyonlar, kişilik özelliklerini kaybetme, geçmişe dönük sahneler görme, şiddetli depresyon uzun dönemde ortaya çıktığı bildirilen sorunlardır.⁽⁵⁾

AYIRICI TANI

Kokain, amfetamin ve metamfetamin gibi diğer semptomimetik ilaçların kötüye kullanımı, MDMA toksisitesinde görülen bulgularla başvuruabilirler. Antikolinergik toksisite, deliryum, dilate pupiller, hipertermi, taşikardi ve hipertansiyonla sık karşılaşılan etiyolojisi farklı olabilen semptomlardır. Deri bulguları iki sendromun

ayırımında yardımcı olabilir. Antikolinergik sendromlu hastalar genellikle hiç terlemezen, MDMA toksisiteli hastalar genellikle terlerler. İki sendromda da konuşma bozulur, MDMA toksisite bulguları olan hastalarda baskılı konuşma varken, antikolinergik zehirlenmeli hastalarda ağız dolusu misket varmış gibi konuşma belirgindir.⁽⁸⁾

LABORATUVAR

Kan glukoz düzeyinin bakılması ile hipoglisemi dışlanmalıdır. Asetaminofen ve salisilat düzeyleri çoklu ilaç alımlarında akla gelmeli ve dışlanmalıdır. EKG ile QTc ve QRS intervalleri disritmilerin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Serum elektrolitleri, serum osmolalitesi, rabdomyoliz açısından CK ve idrarda myogloblin, karaciğer hasarının varlığı ya da değerlendirilebilmesi için serum aminotransferaz düzeyleri, DİK değerlendirilmesi açısından aPTT, PT, İNR, kanama zamanı ve D-Dimer bakılmalıdır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda B-HCG ile gebelik ekarte edilmelidir. MDMA plasentadan geçebilen bir maddedir.⁽²¹⁾

İNTOKSİKASYONLU HASTALARIN YÖNETİMİ

Bilinci kapalı olan tüm hastalarda Temel Yaşam Desteği rehberleri geçerli olmak üzere ABC önceliklidir.

Gastrointestinal dekontaminasyon: MDMA alımının ilk 1 saatinde tek doz aktif uygulanmalıdır (1 gr/kg). Bir saatten sonraki alımlarda ilaç emilmiş olduğundan beraberinde ek madde alım kuşkusu yoksa aktif kömür kullanımına gerek yoktur.

Kardiyak etkiler: MDMA'nın kardiyak iskemiye neden olabileceği düşünülerek EKG çekilmelidir. Taşikardi ve supraventriküler taşikardi varlığında Adenozin ya da kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir. Hipertansiyon eşlik etmiyorsa nadiren tedavi gerektirir. Sempatomimetiklerle olan zehirlenmelerde kan basıncı ya da nabız kontrolü için beta bloker kullanımı tartışmalıdır. Metoprolol, esmolol ya da propranolol gibi saf beta bloker ajanlar, alfa adrenerjik stimülasyona neden olabilir, koroner arter vazospazmını şiddetlendirebilir ve ölüme neden olabilirler. Alfa ve beta antagonist labetalol kullanımı tartışmalıdır. Sıklıkla B-bloker kullanımı önerilmemektedir. Benzodiazepinler (Lorazepam 1-2 mg İV, ihtiyaç halinde tekrarlayan dozlarda) kan basıncı yüksekliği ve ajitasyon tedavisinde birincil tercih olmalıdır. Aspirin, nitroglicerinin ve oksijen (gerekliyse) verilmelidir.

Psikomotor ajitasyon: Psikomotor ajitasyonlar sedatif medikasyonla tedavi edilmelidir. İlk tercih Benzodiazepinler olmalıdır. Lorazepam hızlı başlangıç etkisi ve kontrollü tekrarlanabilme özelliğine sahiptir. Yüksek doz Benzodiazepin (Lorazepam 10 mg kadar) gerekebilir. Butirofenonlar (haloperidol ve droperidol gibi) ısı yayılımını engelleyerek QTc uzamasına neden olabilirler, birlikte nöbet eşiğini de düşürdüklerinden önerilmemektedir. Antipsikotik ajanlar etkisizdir ve önerilmemektedir.

Hipertermi: Vücut ısısı mutlaka bakılmalıdır. 41°C gibi ciddi sıcaklıklar buz banyosu ile düşürülmelidir. Orta düzeyde hipertermilerde diğer soğutma yöntemlerine başvurulabilir (örneğin soğutucu pedler ya da fanlarla soğutma). Hipertermi nedeni olarak Serotonin Sendrom'dan kuşkulanıyorsa

Benzodiazepinler ve özellikle de Siproheptadin en uygun tedavi seçenekleridir. Hipertermi kontrol altına alınamıyorsa entübasyon ve paralizisi kuvvetle düşünülmelidir.⁽⁶⁾ Tedavide Dantrolen'in rolü tartışmalıdır. Dantrolen, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını kontrol ederek ısının musküler nedenini azaltır. Bununla beraber amfetamin ya da Ekstasi'den kaynaklanan hipertermi, santral hipertermik etkilerle oluşmakta ve Dantrolen'in SSS üzerine etkisi bulunmamaktadır. Hayvan deneyleri Ketanserin'in santral nedenli hiperterminin azaltılmasında 5HT2 üzerine özgül etkilerinden dolayı kullanımını öne sürmektedir fakat günümüze kadar yapılmış klinik çalışmalar bulunmamaktadır.⁽⁷⁾

Hiponatremi ve nöbet: Hiponatreminin nedeni multifaktöriyeldir. Uygunsuz antiüretik hormon salınımı santral role sahiptir. Hastalar hipovolemik olmadığı sürece, sıvı kısıtlaması yapılmalıdır. Sıvı kısıtlamasıyla ortalama 12-24 saatte hiponatremi düzeltilebilmektedir. Nöbet hastalarında tedavi Benzodiazepinlerle sağlanmalıdır ve özellikle bu hastalarda serum sodyumu normale getirilmelidir. Tekrarlayan nöbetlerde serum sodyum değeri genellikle 115 mEq/L'nin altındadır. Nöbet tedavisinde Fenitoin önerilmemektedir.

Serotonin sendrom: Benzodiazepinler ve Siproheptadin kullanılabilir. Ciddi Serotonin Sendrom ve hipertermi varsa agresif tedavi verilmeli ve hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.

Ekstasi'ye Bağlı Gelişen Hepatotoksisitenin Tedavisi: Ekstasi'nin neden olduğu çeşitli klinik ve histolojik hepatik değişiklikler diğer önemli hepatotoksinlerden (ilaçlar [parasetamol], virüsler [Hepatit A,B,C, CMV ve Herpes], Wilson hastalığı, hemokromatozis, alfa-1-antitripsin eksikliği, portal ve hepatik ven trombozu, otoimmün karaciğer hastalığı) dışlanmalıdır. Toksin, idrar ve kanda tarama testleri, gaz kromatografi ve spektrografi ile gösterilmelidir. Bununla beraber ilacın alımı ile başvuru saati arasındaki zaman ve ilacın kısa yarılanma ömrü, yanlış negatif sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir. Alınan bütün tabletler incelenmelidir. Karaciğer hasarının derecesi ve büyüklüğü protrombin zamanı, karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin, transaminazlar ve albümin ile değerlendirilmelidir. Şüphe halinde karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Karaciğer kan akımının azalmasıyla sonuçlanan sistemik hipotansiyon uygun ajanlarla düzeltilmelidir. N-asetil sistein (NAC) kullanımının faydaları tartışmalıdır. Glutasyon kaybı olmadıkça hepatotoksisitenin düzeltilmesine katkısı teorik olarak olası değildir. Viral etiyolojiler dışlandığında Prednizolon 40 mg/gün uygun tedavi olarak güncelliğini korumaktadır. Ekstasi'nin indüklediği kolestaz aylar içinde kendiliğinden gerileyelebilmektedir.

Akut tedavisi tamamlanabilen tüm hastalar, madde bağımlılığı tedavisinin başlanması ve izlem amacıyla Psikiyatri polikliniği ya da bir rehabilitasyon merkezine bağlanmalıdır. Sağlık Bakanlığı tarafından kurulmuş olan ve uyuşturucu madde kullanımının önlenmesi, bağımlı hale gelen kişilerin tedavisi ve topluma kazandırılması amacıyla Alkol ve Madde Bağımlıları Araştırma ve Tedavi Merkezi (AMATEM) hizmet vermektedir. İstanbul, Elazığ, Samsun, Manisa, Denizli ve Adana olmak üzere 6 ilimizde AMATEM merkezi bulunmaktadır.⁽²²⁾

KAYNAKLAR

1. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Ekstazi> Erişim tarihi 02.06.2008.
2. Freudenmann RW, Oxler F, Bernschneider-Reif S. The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction*. 2006;101(9):1241-5.
3. <http://www.mdma.net> Erişim tarihi 02.06.2008.
4. Gahlinger PM. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), Rohypnol, and ketamine. *Am Fam Physician*. 2004;69(11):2619-26.
5. Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001;165(7):917-28.
6. Hoecker CC. Designer drugs in adults. <http://www.uptodate.com>. Erişim tarihi 06.06.2008.
7. Jones AL, Simpson KJ. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. 1999;13(2):129-33.
8. Hoffman RJ. MDMA (ecstasy) intoxication <http://www.uptodate.com> Erişim tarihi 06.06.2008.
9. <http://www.drugfreeamerica.org> Erişim tarihi 06.06.2008.
10. <http://www.tubim.gov.tr> Erişim tarihi 06.06.2008.
11. Benturquia N, Courtin C, Noble F, Marie-Claire C. Involvement of D1 dopamine receptor in MDMA-induced locomotor activity and striatal gene expression in mice. *Brain Res*. 2008 23;1211:1-5.
12. Mortelmans LJ, Bogaerts PJ, Hellemans S, Volders W, Van-Rossom P. Spontaneous pneumomediastinum and myocarditis following Ecstasy use: a case report. *Eur J Emerg Med* 2005;12(1):36-8.
13. Wijetunga M, Seto T, Lindsay J, Schatz I. Crystal metamphetamine-associated cardiomyopathy: tip of the iceberg? *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:981-6.
14. Yeo KK, Wijetunga M, Ito H, Efird IT, Tay K, et al. The association of methamphetamine use and cardiomyopathy in young patients. *Am J Med* 2007;120:165-71.
15. 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.
16. Walubo A, D. Fatal multi-organ failure after suicidal overdose with MDMA, 'ecstasy': case report and review of the literature. *Hum Exp Toxicol*. 1999;18(2):119-25.
17. Güneysel O, Onur O, Akoglu H, Denizbasi A. Ecstasy-induced recurrent toxic hepatitis in a young adult. *Curr Ther Res Clin Exp* 2008;69(3):260-5.
18. Downing J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J Psychoactive Drugs*. 1986;18(4):335-40.
19. Wolff K, Hay AW, Sherlock K, Conner M. Contents of "ecstasy". *Lancet*. 1995;346(8982):1100-1.
20. Mas M, Farré M, de la Torre R, Roset PN, Ortuño J, et al. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;290(1):136-45.
21. <http://www.emedicine.com> Erişim tarihi 06.06.2008.
22. <http://www.saglik.gov.tr> Erişim tarihi 06.06.2008.