

Olgu Sunumu**Sentetik Kanabinoid Entoksikasyonuna Bağlı Ağır Status Epileptikus****Savere Status Epilepticus Due to the Syntethic Cannabinoid Intoxication****Asu ÖZGÜLTEKİN¹, Rabia SARI¹, Sefa GÖKTEN¹, Osman EKİNCİ¹***1. Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Üsküdar, İstanbul***ÖZET**

Sentetik kanabinoidlerin laboratuvar ortamında kolaylıkla sentezlenmesi sonucu ortaya çıkan yeni türevleri öngörülemeyen ve organ toksisitesi çok yüksek olabilen etkiler oluşturabilir. Etki mekanizmalarındaki farklılık standart tedavilere cevapsız ağır klinik tablolara neden olabilir.

Tekrarlayan kullanımlarla acil başvuruları olan 25 yaşında erkek hastada gelişen ve uygulanan anti-epileptik tedavilere yanıtız kalan ağır status epileptics tablosunda bir vaka sunulmuştur. Başlangıcından 20 saat kadar sonra sonlanan nöbetler hastada yoğun serebral ödem gelişmesine ve tablonun ağır nörolojik sekel ile sonlanmasına yol açmıştır.

Anahtar Kelimeler: *sentetik kanabinoid; yoğun bakım*

ABSTRACT

Synthetic cannabinoids are easily synthesized in the laboratory environment and the unpredictable effects of the new product can show high toxicity on organ systems. The mechanism of effects are different, so that the standard medical therapies may not be effective leading to the serious clinical consequences.

25 years old male who has several admissions to the emergency department with the synthetic cannabinoid usage and who had severe status epileptics that was not responded to the standard medical therapies was presented. The convulsions were lasted after about 20 hours leading to severe cerebral edema, and resulted with serious neurologic sequela.

Keywords: *synthetic cannabinoids; intensive care*

GİRİŞ

Kannabinoidler endokannabinoidler (insan ve hayvanlarda doğal olarak üretilirler), fitokannabinoidler (kannabis ve diğer bitki çeşitlerinde bulunur) ve sentetik kannabinoidler (kimyasal olarak üretilirler) olarak sınıflandırılırlar. Cannabis sativa / indica (kenevir) bitkisinden elde edilen ve binlerce yıllık kullanım öyküsü olan doğal kannabinoidler halk arasında esrar ya da marihuana olarak bilinmektedir. En tanınmış aktif maddesi Δ9-tetrahidrokannabinolün (THC) 1964 yılında izole edilmesi ve 80'li yıllarda kannabinoid reseptörlerinin (CB1 ve CB2) bulunması, günümüz sentetik kannabinoidlerinin gelişiminin önünü açmıştır. Başlangıçta terapötik amaçlı üretilseler de 2004 yılından itibaren yasal boşluklardan da faydalanılarak uyuşturucu madde piyasasında kendine yer edinmiştir. Saf halde katı veya yağ olarak bulunan sentetik kannabinoidler bir solventte çözüldükten sonra bitkisel karışıma püskürtülür. Solvent buharlaştıktan ve bitkisel karışım tekrar kuruduktan sonra paketlenir. İnhalasyon veya oral yolla alınır (1-3).

Bu olgu sunumunda sentetik kannabinoid kullanımı sonrası yoğun bakımda takip edilen ve tedaviye yanıtız nöbetleri olan bir hastamızı tartışmayı amaçladık.

Bir yıldır sentetik kannabinoid kullanım öyküsü olan 25 yaşında erkek hasta sentetik kannabinoid alımı sonrası kusma ve bilinç kaybı ile acile getirilmiş. Bilinen herhangi bir hastalığı bulunmayan hasta, son 1 yılda 5 defa sentetik kannabinoid kullanımı sonrası konvülsiyon nedeniyle acile başvurmuş, destek tedavisi ve AMATEM başvuru önerisiyle taburcu edilmiş. Geliş muayenesinde Glaskow Koma Skalası 4 (Göz cevabı 1 Verbal cevabı 1 Motor cevabı 2), solunumu iç çekme tarzında, pupiller 4mm/4mm, pupil ışık reaksiyonu bilateral negatif imiş. Parmak probuyla periferik oksijen saturasyonu (SPO₂) 40, arter kan gazında; PH:7.11 PCO₂:80 PO₂:32.4 SO₂:45.6 LAC:4.2 HCO₃(c):24.3 olan hastada acilde generalize myoklinik nöbetlerinin de başlaması üzerine 5mg + 5mg midazolam, 10 mg vekuronyum

İletişim Bilgileri**Sorumlu Yazar:** Asu ÖZGÜLTEKİN**Adres:** Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbiye Cd. Selimiye Sk. No:40 Üsküdar, İstanbul**E-posta:** asuozgultekin@yahoo.com**Tel:** +90 (532) 343 41 98**Makale Geliş:** 04.02.2016**Makale Kabul:** 27.03.2016

intravenöz (i.v.) bolus şeklinde uygulanarak entübe edilmiş. Nöromusküler bloker etki süresini takiben nöbetleri devam eden hastaya acilde 100 mililitre izotonik içinde 10 mg Diazepam infüzyonu başlanarak yoğun bakım ünitemize transfer edilmiş.

Yoğun bakımda yatağa alınma sırasında kardiyak arrest gelişen hastada 5 dakika süreli kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası sinüs ritmi sağlandı. SIMV modda %100 O₂ desteğinde mekanik ventilasyon altında, 0,2mg/kg/saat midazolam infüzyonu ile sedasyon sağlanarak takip edilmeye başlandı. Arter kan gazında PH: 6,9 PCO₂: 87,7 PO₂:120 HCO₃: 12,8 Laktat 6,8 olan hastaya femoral diyaliz kateteri takılarak hemodiyafiltrasyon (HMDF) başlandı. Üç saat sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon tedavisinden sonra PH: 7,44 PCO₂: 37,4 PO₂:180 HCO₃:25,9 Laktat 1,7 olan hastanın hemodiyafiltrasyonu sonlandırıldı.

Yatışının 8. saatinde 0,2mg/kg/saat midazolam infüzyonu altında generalize myoklonik nöbetleri tekrar başlayan hastaya Sodyum Tiyopental 6mg/kg i.v. bolus ardından 2gr/gün infüzyon eklendi. Nöroloji konsültasyonu sonrası Difenilhidantoin 500mg yükleme ardından 2x250 mg i.v. olarak uygulandı. Kasılmaları devam eden hastaya aralıklı olarak 6mg/kg dozda Sodyumtiyopental i.v. bolus şeklinde uygulandı. Cevap alınamayınca 12. saatte Sodyum Tiyopental dozu basamaklar halinde artırılarak 9gr/gün e çıkıldı. Nöbetlerinin kontrol altına alınamaması üzerine 10 mg vekuronyum bolus dozu yapıldı. Bu dozu takiben 10 dakika içinde konvülziyonların tekrar başlaması sonucu yapılan 2. vekuronyum bolus uygulamasına da aynı yanıt alındı. Hastaya nöroloji konsültasyonu yapılarak Levatirasetam 1500 mg yük-

leme ve 1500 mg/gün infüzyon başlandı. Aynı gün çekilen elektroensefalogram (EEG) da her iki hemisferde de devamlılık gösteren generalize epileptiform aktivite gözlemlendi. Tedaviye Sodyum Valproat 15mg/kg yükleme ve 25 mg/kg/gün infüzyon eklendi. Bu tedavilerle yatışının 20. saatinde yanıt alındı ve nöbetleri durdu. Hastanın yatışının 12. saatinde 38,7 dereceye ulaşan ve 9 saat sonra antipiretik ve soğuk uygulamaya yanıt vererek normotermiye dönen ateş görüldü. İlk 24. saat içinde alınan laboratuvar değerlerinde kreatin kinaz yüksekliği (393 U/L) ve lökositoz (21300/μl) dışında bir problem saptanmadı. Yatışının üçüncü günü çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografide beyinde yoğun diffüz ödem görüldü (Resim 1-2).

Hastanın yatışının ilk haftası içinde önce Sodyum Tiyopental, ardından Midazolam infüzyonları azaltılarak kesildi. Hastada ek bir konvülsiyona rastlanmadı. Levatirasetam infüzyonuna 8 gün, Sodyum valproat infüzyonuna 7 gün devam edilip sonlandırıldı ve anti-konvülzan tedaviye enteral yolla devam edildi. Hastanın ilerleyen takiplerinde 14. gün çekilen kontrol kraniyal BT lerde diffüz ödem, periventriküler ve bazal ganglionlar seviyelerinde hipoksik iskemi ile uyumlu hipodens görünüm-ler izlendi (Resim 3-4).

Yoğun bakıma yatışının ilk günü yükselen ateş ve beyaz küresinin 21300 olarak saptanması üzerine Seftriakson 2*2gram i.v. başlanan hastanın, 4. gün ateşinin tekrar gözlenmesi üzerine seftriakson durdurulup piperasilin tazobaktam başlandı. Bu tedaviyle 8. güne kadar ateşi devam eden hastaya piperasilin tazobaktam durdurularak Meropenem ve Teikoplanin başlandı. Alınan derin trakeal aspirat, kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı.



Resim 1.



Resim 2.

Antibiyoterapi ve antipiretik tedaviye rağmen ateşi devam eden hastanın 10. gün Meropenem tedavisi durdurulup tedaviye Teikoplanin, Sefepim ve Amikasin kombimasyonu ile devam edildi. Hastanın ateşi 15.gün soğuk uygulama, antipiretik ve antibiyotik tedavilerine rağmen devam ediyordu ve tedavisi Trimetoprim sülfametoksazol, Kolistin (i.v), Sülfaperazon, Flukonazol olarak tekrar düzenlendi. Hastanın ateşi düşmedi. On sekizinci gün Flukonazol ve i.v Kolistin durdurulup tedaviye Sülfaperazon, Trimetoprim sülfametoksazol, Amfoterisin B, Kolistin inhaler şeklinde devam edildi. 24. gün Trimetoprim sülfametoksazol ve Sülfaperazon kesilerek tedavisi Meropenem, Amfoterisin B, Kolistin inhaler ve i.v. olarak düzenlendi. Bütün bu tedavilerin sonunda hastanın ateşi 24. gün düştü. Alınan kan, idrar ve trakeal aspirat kültürlerinin hiçbirisinde herhangi bir üremeye rastlanmadı. İzlemlerinde hemodinamik, solunumsal, renal herhangi bir probleme rastlanmayan hastanın laboratuvar takiplerinde 12. gün CK düzeyi 570 U/L ye yükseldi.

Yatışının 17. gününde trakeostomi, 31. gününde perkütan enterogastrostomi açılmış, GKS 6 (verbal cevap 1, motor cevap 2, göz cevabı 3) olarak servise eksterne edildi. Nöroloji konsültasyonu ile Sodyum valproat 2 * 800 mg başlandı. Yaklaşık 10 gün serviste takip edilen hasta nöroloji poliklinik takibi önerilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

2013 yılında yayımlanmış bir çalışmaya göre İstanbul ve çevresinde 01 Ağustos 2010, 31 Mart 2012 arasında incelenen 1200 bitkisel bileşiğin 1179 unda (%98,3) sentetik kan-

nabinoid saptanmıştır. Bunların % 99,4 ünün bileşimi JWH-018 adı verilen sentetik maddeden oluşuyordu ve % 65, 9 unun bileşiminde JWH-081 maddesi de birlikte bulunuyordu (4). Sentetik kannabinoidler, kannabinoid 1 ve 2 reseptörleri üzerinden etkilidir ve etkileri marihuanaya benzer (5). Kannabinoid-1 reseptörleri, merkezi sinir sisteminde, hipokampus, bazal ganglionlar, korteks, amigdala ve serebellumda bulunur. Bu reseptörler davranış değişikliklerinde aktif rol oynar (6). Hücre içi düzeyde, kannabinoid-1 reseptörleri esas olarak akson terminalleri üzerinde sinir iletimini etkileyecek bir konumda bulunur. Kannabinoid-1 reseptörü, G proteini üzerinden hücre içi adenilsiklaz ve cAMP seviyelerini baskılar. Voltaj bağımlı Ca²⁺ kanallarını baskılar ve K⁺ kanallarını aktive eder. Hücre içi bu etkiler, hücresel uyandırılabilirlikte azalma ve sinaptik terminallere olan yakınlığı nedeniyle nörotransmitter salınımlarında azalmaya sebep olur. Nörotransmisyon üzerindeki bu inhibisyon, hem endojen hem eksojen kannabinoidlerin nöral iletişim üzerinde güçlü bir etkiye sahip olmasını sağlar. Kannabinoid-1 reseptörlerinin aktivasyonu, (hem glutamaterjik, hem GABAerjik terminallerde bulunduğundan) hem inhibitör hem de eksitator sinir iletiminin ikisinde birden azalmaya yol açar (5).

Sentetik kannabinoid kullanımı sonucu ortaya çıkan yan etkiler içeriğin türüne ve potensine göre çok geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Genç erkeklerde kullanımının daha fazla olmasına bağlı olarak bu yaş grubunda en sık görülen yan etkiler taşikardi (%37-77), ajitasyon (%16-41) ve %13-91 oranında görülen bulantıdır. Bu etkiler genellikle çok ciddi bir klinik tablo oluşturmaz ve destek tedavisiyle genellikle 8 saat içinde geriler.



Resim 3.



Resim 4.

Bununla birlikte hayatı tehdit eden miyokard enfarktüsü, iskemik inme, emboli, akut böbrek hasarı, generalize tonik klonik nöbetler, psikoz, paranoya gibi psikiyatrik durumlar ve hiperemezis bildirilmiştir (7). Nöbetlere ya da ajitasyona bağlı motor aktiviteden dolayı hipertermi ve rabdomiyoliz gelişebilir. Serum kreatin kinaz (CK) ve kreatin seviyeleri bu hastalarda genellikle yükselmektedir. Ergül ve arkadaşlarının bildirdiği 6 hastalık bir vaka serisinde 3 hastada CK yüksekliği tespit edilmiş ve seçici plazma değişimi tedavisine yanıt vermiştir (8).

Sentetik kannabinoid zehirlenmelerinde gerek sentetik kannabinoidin kendisine gerekse bileşimine karıştırılan çok çeşitli diğer kimyasallara bağlı olarak akut böbrek hasarı bildirilmiştir. Hasarın mekanizması yine içeriğindeki maddeye bağlı olarak akut tubuler nekroz, glomeruler skleroz ya da interstisyel nefrit olabilir. Uzun dönemde böbrekte yaptığı hasar kesin olarak bilinmemekle birlikte akut intoksikasyonla başvuran hastalarda görülen akut böbrek hasarı genellikle destek tedavisine yanıt vermektedir (9-11). Hastamızın klinik başvuru semptomları bulantı, kusma ve generalize miyoklonik konvülsiyonlar şeklinde olmuştur. Başlangıçta tespit edilen ağır metabolik asidoz tablosu nedeniyle akut böbrek hasarı ya da ağır elektrolit imbalansı olmadan hasta acil diyalize alınmış ve asidoz tablosundan çıkmıştır. Hastadaki en ağır klinik bulgu yüksek doz benzodiyazepin ve barbitürat bolus ve infüzyon dozlarına rağmen kontrol altına alınamayan generalize konvülsiyon tablosudur.

Ekzojen olarak alınan kannabinoidlerin antikonvülzan etkinliği bilinmektedir ve son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında epileptik atak sırasında endojen kannabinoid sistemin aktive olduğu gösterilmiştir. Antiepileptik aktivitenin moleküler temeli net olarak bilinmemekle birlikte epilepsi tedavisi için kullanımlarına yönelik çalışmalar sürmektedir. Bununla birlikte yine hayvan çalışmalarında kannabinoidlerin epileptiform aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir ve literatürde sentetik kannabinoid kullanımı sonucu saatler içinde başlayan epileptik aktivitenin bildirildiği çeşitli olgu sunumları mevcuttur (16-20). Santral sinir sistemi Glutamerjik ve GABA erjik sinapslarında presinaptik olarak bulunan CB1 reseptörlerinin nörotransmitter sinyal mekanizmasında rol aldığı, epileptik ya da antiepileptik aktivitenin ortaya çıkmasında maruz kalınan kannabinoid dozunun etkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek doz kannabinoid maruziyeti sonucu oluşan CB1 reseptör aktivasyonu presinaptik olarak eksitator nörotransmitter salınımını artırırken

inhibitör nörotransmitter salınımını azaltır (21, 22). Generalize miyoklonik nöbetlerin serebral korteksin etkilendiği durumlarda ortaya çıktığı ve antiepileptik tedaviye dirençli olduğu bilinmektedir. Bizim hastamızda görülen epilepsi tedavisine dirençli miyoklonik nöbetler sentetik kannabinoid toksisitesinde kortikal aktivitenin etkilendiğini düşündürülebilir.

Bizim hastamızda yatışından taburcu olana kadar hiçbir dönemde kreatin yüksekliği gelişmedi. Ancak yoğun bakıma girdiği sırada gelişen kardiyak arrest ve resüsitasyon sonrası Laktat 6,8 HCO₃: 12,8 PH: 6,9 olması nedeniyle HMDF uygulanmış ve 3 saatlik tedavi sonrası değerler normale dönmüştür. Kannabinoidlerin kardiyovasküler yan etkileri voltaj bağımlı Ca⁺² kanallarını baskılaması sonucu ortaya çıkan inotropi, kronotropi ve iletim anormallikleridir. Bu baskılanma sonucu QT intervalinde uzama, torsade de pointe gibi ritim bozuklukları, miyokard enfarktüsü ve kardiyak arrest bildirilmiştir (12-15). Bizim hastamızın nöbet aktivitesi çok yoğun sedatif ve antikonvülzan tedaviyle bile 20 saat devam etti ve 24. saatte 393 olarak ölçülen CK düzeyi 12. gün 570 e yükselmişti.

SONUÇ

Sentetik kanabinoidlerin laboratuvar ortamında kolaylıkla sentezlenmesi sonucu ortaya çıkan yeni türevleri öngörülemeyen ve organ toksisitesi çok yüksek olabilen yan etkiler oluşturabilmekte ve etki mekanizmalarındaki farklılık standart tedavilere cevapsız ağır klinik tablolar oluşturabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. *Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications.* Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huettis MA. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Nov 1;144:12-41.
2. *Sentetik Kannabinoidler (BONZAI) ve Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri: "Kannabinoid Hiperemezis Sendromu"* Eminler A T, Yıldırım M, Uslan M İ, Köksal A Ş, Parlak E. *Güncel Gastroenteroloji* 18/4: 460-463.
3. *Lambert DMI, Fowler CJ. The endocannabinoid system: Drug targets, lead compounds, and potential therapeutic applications.* *J Med Chem* 2005;48:5059-87.
4. *Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, Turkey.* Gurdal F, Asirdizer M, Aker RG, Korkut S, Gocer Y, Kucukbrahimoglu EE, Ince CH. *J Forensic Leg Med.* 2013 Aug;20(6):667-72. doi: 10.1016/j.jflm.2013.03.041. Epub 2013 Apr 28.

5. Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Mackie K. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB1 receptor agonist. *Br J Pharmacol* 2010;160:585-93.
6. Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol* 2005;168:299-325.
7. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016 Jan;54(1):1-13.
8. Sentetik Kannabinoid 'Bonzai' İntoksikasyonu: Altı Olgu Serisi. Ergül DF, Ekemen S, Yelken B. *Turk J Anaesth Reanim* 2015; 43: 347-51.
9. A New Differential Diagnosis: Synthetic Cannabinoids-Associated Acute Renal Failure. Gudsoorkar VS, Perez JA Jr. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2015 Jul-Sep;11(3):189-91
10. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury Requiring Dialysis as a Result of Concomitant Use of Atypical Neuroleptics and Synthetic Cannabinoids. Zhao A, Tan M, Maung A, Salifu M, Mallappallil M. *Case Rep Nephrol*. 2015;2015:235982.
11. Synthetic cannabinoids and acute kidney injury. Srisung W, Jamal F, Prabhakar S. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2015 Oct;28(4):475-7.
12. Acute myocardial infarction, associated with the use of a synthetic adamantyl-cannabinoid: a case report. McIlroy G, Ford L, Khan JM. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016 Jan 16;17(1):2.
13. Synthetic Cannabinoids and Their Effects on the Cardiovascular System. Von Der Haar J, Talebi S, Ghobadi F, Singh S, Chirurgi R, Rajeswari P, Kalantari H, Hassen GW. *J Emerg Med*. 2015 Oct 26. pii: S0736-4679(15)01057-4.
14. Teenage cardiac arrest following abuse of synthetic cannabis. Davis C, Boddington D. *Heart Lung Circ*. 2015 Oct;24(10):e162-3.
15. Cardiovascular side effects related with use of synthetic cannabinoids "bonzai" : two case reports. Atik SU, Dedeoğlu R, Varol F, Çam H, Eroğlu AG, Saltık L. *Turk Pediatri Ars*. 2015 Mar 1;50(1):61-4
16. Delayed seizure-like activity following analytically confirmed use of previously unreported synthetic cannabinoid analogues. Schep LJ, Slaughter RJ, Hudson S, Place R, Watts M. *Hum Exp Toxicol*. 2015 May;34(5):557-60.
17. The effects of adolescent cannabinoid exposure on seizure susceptibility and lethality in adult male rats. Spring MG, Schoolcraft KD, López HH. *Neurotoxicol Teratol*. 2015 Dec 19.
18. Internet highs--seizures after consumption of synthetic cannabinoids purchased online. Tofighi B, Lee JD. *J Addict Med*. 2012 Sep;6(3):240-1.
19. Spicy seizure. Pant S, Deshmukh A, Dholaria B, Kaur V, Ramavaram S, Ukor M, Teran GA. *Am J Med Sci*. 2012 Jul;344(1):67-8.
20. Changes in the cannabinoid (CB1) receptor expression level and G-protein activation in kainic acid induced seizures. Bojnik E, Turunç E, Armağan G, Kanit L, Benyhe S, Yalçın A, Borsodi A. *Epilepsy Res*. 2012 Mar;99(1-2):64-8.
21. CB1 cannabinoid receptors are enriched in the perisynaptic annulus and on preterminal segments of hippocampal GABAergic axons. Nyíri G, Cserép C, Szabadits E, Mackie K, Freund TF. *Neuroscience*. 2005;136(3):811-22.
22. Severe Toxicity Following Synthetic Cannabinoid Ingestion. Lapoint J, James LP, Moran CL, Nelson LS, Hoffman RS, Moran JH. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Oct;49(8): 760-764.