



© Zübeyde Tuba Duran,
© Pınar Karabacak,
© Kemal Yetiş Gülsoy,
© Hatice Akdu,
© Füsün Eroğlu

Status Epileptikus Sonrasında Kardiyak Arrest: Bupropion ve Ekstazi İntoksikasyonu

Cardiac Arrest After Status Epilepticus: Bupropion and Ecstasy Intoxication

Geliş Tarihi/Received : 20.09.2016
Kabul Tarihi/Accepted : 14.02.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Zübeyde Tuba Duran, Hatice Akdu
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Isparta,
Türkiye

Pınar Karabacak, Kemal Yetiş Gülsoy, Füsün Eroğlu
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun
Bakım Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

Pınar Karabacak (✉),
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun
Bakım Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

E-posta : drpinara@gmail.com

Tel. : +90 505 684 62 86

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-5197-1622

ÖZ Bupropion yüksek terapötik dozlarda veya akut yüksek dozlarda nöbet aktivitesine neden olduğu bilinen bir monosiklik antidepresandır. Bupropion selektif norepinefrin, dopamin ve minimal olarak serotonin geri alım inhibitörüdür. Bupropion aşırı dozu tekrarlayan nöbet, hipoksi ve ölüme yol açabilir. Nöbet ve hipoksinin önemli bir sonucu olarak bradikardi-asistoli açısından uyanık olmak önemlidir. Yüksek doz bupropion kullanan hastalar kardiyolojik ve nörolojik açıdan yakından takip edilmelidirler. Bu çalışmada daha önce epilepsi öyküsü olmayan, ancak nikotin bağımlılığını azaltmak için oral bupropion kullanan 19 yaşındaki kadın hasta sunuldu. İntihar amaçlı 1,8 g bupropion alan olguda, status epileptikus ve kardiyak arrest gelişti. İdrar örneğinde 3,4-metilendioksi-N-metilamfetamin (MDMA) ve benzodiazepin saptandı. Biz, MDMA ve bupropion aşırı dozu ile ilgili literatürde herhangi bir olguya rastlamadık. Bu nedenle bu nadir olguyu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Bupropion intoksikasyonu, ekstazi, status epileptikus, lipid tedavisi

ABSTRACT Bupropion is a monocyclic antidepressant that has been known to cause seizures in high therapeutic doses or acute high doses. Bupropion is a selective norepinephrine, dopamine and minimally serotonin reuptake inhibitor. Overdose of bupropion may lead to recurrent seizures, hypoxia and death. It is important to be aware in terms of bradycardia-asystole as a significant consequence of seizure and hypoxia. Patients using high dose of bupropion should be closely monitored in terms of cardiological and neurological. In this study, we presented a 19 year-old female patient who did not have previous history of epilepsy but who used oral bupropion to reduce nicotine addiction. A status epilepticus and cardiac arrest developed in a case receiving 1,8 g bupropion for suicide. 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA) and benzodiazepine were detected in urine sample. We did not find any cases in the literature related to MDMA and bupropion overdose. Therefore, we presented this rare case.

Keywords: Bupropion intoxication, ecstasy, status epilepticus, lipid treatment

Giriş

Bupropion monosiklik aminoketon grubu bir antidepresandır. Dopamin ve norepinefrin geri alım inhibisyonu ile etki eder. Sedasyon ve gastrointestinal sistem yan etkileri daha az olması nedeniyle nispeten güvenli bir ilaç olarak görülmekte ve bu nedenle kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bazı diğer ilaç veya maddelerle kombinasyonunda veya toksik dozlarda alımının nöbet eşliğini düşürmesi ve kardiyovasküler ciddi yan etkileri nedeniyle ölümcül olabilmektedir. Bu olguda intihar amaçlı bupropion yüksek doz alan ve takiplerinde status epileptikus ve kardiyak arrest görülen, tetkiklerinde 3,4-metilendioksi-N-metilamfetamin (ekstazi) kullanımı olan 19 yaşında kadın olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Olgu Sunumu

On dokuz yaşında, senkop, nöbet geçirme öyküsüyle acil servise getirilen kadın hasta ilk muayenesinde Glasgow koma skoru 15, bilinç açık, oryante, koopere idi. Hastaya kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) çekilerek hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri gönderildi. Kraniyal BT'de herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan hastaya takiplerinde tonik-klonik vasıfta epileptik nöbeti olması üzerine 10 mg diazepam IV uygulandı. Nöbet sonlanması üzerine hastaya etiyojolojiye yönelik yapılan difüzyon manyetik rezonans görüntüleme difüzyon kısıtlılığına rastlanmadı. Nöroloji tarafından değerlendirilen hastaya takip önerilerek, elektroensefalografi planlanarak nöroloji servisine yatırıldı. Takiplerinde 2 kez

daha tonik klonik nöbetleri olan hastaya 20 mg/kg dozunda fenitoin yüklemesi yapılarak idame tedavisine başlandı. Madde kullanımı şüphesiyle idrar örneği gönderildi. Status epileptikus tarzı kasılması olması üzerine 5 mg/kg tiyopental uygulanarak epileptik nöbetleri kontrol altına alındı ve entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Nöbet sonrasında kardiyak arrest gelişen hastaya 5 dakika yapılan kalp masajı (CPR) sonrasında spontan dolaşımı geri geldi. Kan basıncının 80/50 mmHg olması üzerine 5 µgr/kg/dk dozunda dopamin infüzyonu başlandı. Hastanın nörolojik muayenesinde pupilleri fiks dilate ve izokorik, bilateral ağırlı uyarana yanıtı yok, derin tendon refleksi bilateral üst ve alt ekstremitelerde normoaktif, Babinski işareti lakayt olarak değerlendirildi. Adli tıp tetkik sonucu 3,4-metilendioksi-N-metilamfetamin (ekstazi), benzodiazepin, trisiklik antidepresanlar pozitif olarak gelen hasta madde kullanımı ve ilaç intoksikasyonu ön tanısıyla anestezi yoğun bakıma devralındı. Ailesi ve arkadaşları tarafından anamnezi derinleştirilen hastanın yaklaşık 1,5 yıldır bipolar bozukluk nedeniyle antidepresan almakta olduğu ve sigarayı bırakmak için kullandığı bupropion 150 mg kutusundan 12 tanesinin eksik olduğu öğrenildi. Hasta madde kullanımı + bupropion intoksikasyon olarak değerlendirilerek zehir danışmaya danışıldı. Bupropionun bu dozda ciddi fataliteye neden olabileceği; status epileptikus, kardiyojenik şok, ritim bozukluğu, hipertermi, hipotansiyon, QRS genişlemesi, torsa de pointes olabileceği; buna bağlı magnezyum ve propofol infüzyonu gerekebileceği belirtildi; %20 lipit infüzyonu, 1,5 mg/kg yükleme dozu 3-4 dakikada uygulanabileceği söylendi. Gelişinde kan basınçlarının normal sınırlarda olması üzerine dopamin infüzyonu durduruldu, tiyopental infüzyonu 3 mg/kg/saat dozda başlandı. Hastaya 200 mL/saat hızla sıvı tedavisi başlandı, %20 lipit içerikli solüsyon 20 mL/saat olarak başlandı. Takiplerinde nöbet aktivitesi olmaması üzerine pentotal infüzyonu azaltılarak kesildi. Gelişinde bilinci kapalı, pupil refleksi alınamayan hastanın tiyopental infüzyonu kesildikten yaklaşık 24 saat sonra bilinci açıldı. Solunumu düzenli hale gelen hasta ekstübe edildi, lipit infüzyonu 36. saatte durduruldu. Sonrasında psikiyatri tarafından değerlendirildi. Amnezi ve gün içinde kısa süreli görme bozukluğu şikayeti olan hasta, nöroloji ve göz hastalıkları tarafından kontrolü yapılarak taburcu edildi.

Tartışma

Bupropion son yıllarda yaygın olarak sigara bırakma amaçlı kullanılmaktadır. Yan etki profili ve etkinliğinin

iyi olması nedeniyle kullanımı yaygındır. Bupropionun yüksek dozda ya da alkol, bağımlılık yapan maddeler veya başka ilaçlarla alındığında ciddi yan etkiler görülebileceği ve ölümlerle sonuçlanabileceği birkaç olguda görülmüştür (1). Literatürde bupropion ve ekstazi birlikteliği olan olgu sunumuna rastlamadık. Yapılan bir çalışmada bupropionun ekstazi ile kullanımının, ekstazi plazma konsantrasyonunu artırdığı; fakat bunun aksine ekstazinin oluşturduğu plazma norepinefrin konsantrasyonu artışını ve kalp hızı cevabını azalttığı gösterilmiştir. Aynı şekilde ekstazi bupropion plazma konsantrasyonunu da artırmaktadır. Aslında bu çalışmalar kardiyak etkilerin bupropion kullanımı ile azaldığını göstermektedir. Bizim olgumuzda görülen nöbet ve kardiyak arrest muhtemelen ekstazi birlikteliği nedeniyle değil, bupropion dozunun plazmada artması sonucu olabilir (2). Bupropion yüksek dozu özellikle ajitasyon, halüsinasyon, tremor, nöbet gibi nörolojik semptomlara sebep olmaktadır; kardiyovasküler yan etkisi ise sinüs taşikardisi ile birlikte görülen QT mesafesinde uzama ve atriyoventriküler bloğa bağlı kardiyak arrest görülebilir (1,3). Literatürde status ve kardiyak arrest ile birlikteliği olan ve yüksek doz alım öyküsü olan olguların mortalitesi yüksek olarak belirtilmiştir (4,5). Bu olguda da status epileptikus görülmesine ve kardiyak arreste bağlı 5 dakika CPR uygulanmasına rağmen tama yakın nörolojik iyileşme görülmüştür. Lipofilik ilaçların intoksikasyonlarında lipit içerikli sıvıların kullanımı önerilmektedir. Özellikle hemodinamik olarak stabil olmayan hastaların resusitasyonunda antidot olarak önerilmektedir. Bupivakain gibi lokal anestetiklerin yanında amlodipin, verapamil, bupropion, karvedilol, propranol gibi lipofilik ilaçların intoksikasyonlarında kullanılmaktadır (6). Sirianni ve ark. (7) lipofilik bir ilaç olan bupropion ve lamotrijin yüksek dozuna bağlı kardiyak arrest gelişen hastada yapılan uzun süreli CPR esnasında lipit emülsiyonu bolus olarak uygulamış ve dakikalar içerisinde hastada nabız elde etmiştir. Yetmiş dakika gibi uzun süreli CPR sonrası hastada tama yakın nörolojik iyileşme görülmüştür. Yine bu olguda kanda bupropion seviyesi 880 ng/dL iken %20 lipit emülsiyonu verildiğinde bupropion seviyesinin 390 ng/dL olduğu görülmüş ve tedavide önerilmiştir (7). Lipit emülsiyonlarının yan etkileri arasında hipersensitivite, hipertrigliseridemi, kolestaz, artmış enfeksiyon riski ve pankreatit sayılabilir. Literatürde bupropion yüksek dozu için lipit tedavisi uygulanan bir hastada geçici hipertrigliseridemi ve pankreatit görülmüştür (8).

Sonuç olarak, bilinç bozukluğu ve nöbetle gelen hastalarda intoksikasyon varlığı sorgulanmalıdır. Lipofilik

ilaçlarla intoksikasyonlarda lipit infüzyonları tedavide önemlidir; tedavinin yan etkileri göz önünde bulundurulmalı ve kar-zarar durumu gözetilerek uygulanmalıdır. Tedavinin erken başlaması ve komplikasyonların yönetimi mortalite ve morbiditeyi azaltması açısından önemlidir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.T.D., P.K., Dizayn: K.Y.G., Veri Toplama veya İşleme: P.K., H.A., Analiz veya Yorumlama: F.E., K.Y.G., Literatür Arama: Z.T.D., F.E., Yazan: P.K., Z.T.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Weerdenburg K, Finkelstein Y. A 12-year-old girl with seizures after intentional drug overdose. Bupropion overdose. *Pediatr Emerg Care* 2015;31:217-9.
2. Schmid Y, Rickli A, Schaffner A, Duthaler U, Grouzmann E, Hysek CM, et al. Interactions between bupropion and 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;353:102-11.
3. Mercerolle M, Denooz R, Lachâtre G, Charlier C. A fatal case of bupropion (Zyban) overdose. *J Anal Toxicol* 2008;32:192-6.
4. Spiller HA, Bottei E, Kalin L. Fatal bupropion overdose with post mortem blood concentrations. *Forensic Sci Med Pathol* 2008;4:47-50.
5. Lung D, Yeh K, Kiang C. Delayed, fatal cardiotoxicity associated with bupropion and citalopram overdose. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:431-4.
6. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18:51.
7. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51:412-5.
8. Bucklin MH, Gorodetsky RM, Wiegand TJ. Prolonged lipemia and pancreatitis due to extended infusion of lipid emulsion in bupropion overdose. *Clin Toxicol* 2013;51:896-8.