

# Madde Kullanımına Bağlı Ensefalopati

Suna Şahin Ediz<sup>1</sup>, Alpay Alkan<sup>2</sup>

## ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Madde kullanımına bağlı ensefalopatiye sebep olan maddeler, patofizyolojileri ve klinik bulguları literatür ışığında gözden geçirmek
- Madde kullanımına bağlı ensefalopati tespitinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinin rolünü tartışmak
- Madde kullanımına bağlı ensefalopatide tanısında yol gösterici BT ve MRG bulgularını gözden geçirmek

Sahin Ediz S, Alkan A. Madde Kullanımına Bağlı Ensefalopati. *Trd Sem* 2023;11(1):102-108.

## ÖZ

Bu makale madde bağımlılığına bağlı ensefalopatiyi ve teşhisinde görüntüleme tekniklerinin rolünü tartışmaktadır. Ensefalopatiye neden olan maddelerin patofizyolojisi ve klinik bulguları incelenmiş ve beyindeki yapısal hasarlar, konvansiyonel görüntüleme teknikleri olan bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya anjiyografi ile görselleştirilebilir. Klinik semptomlar genellikle diğer etiyolojileri taklit eden spesifik olmayan semptomlar gösterir, bu nedenle doğru teşhis önemlidir. Nöroradyologlar, madde bağımlılığına bağlı toksik ensefalopati teşhisinde önemli bir rol oynarlar. Makalede amfetaminler, kokain ve ekstazi gibi çeşitli maddelerin görüntüleme bulguları, patofizyolojisi ve klinik semptomları vurgulanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoloji, madde kullanımı, toksik ensefalopati

## GİRİŞ

Bağımlılık yapan uyuşturucu maddeler ve bazı ilaçlar, merkezi sinir sisteminin işlevsel veya yapısal bozulmasına yol açabilir. Patofizyolojide akut veya subakut lökoensefalopatiye yol açabilen eksitotoksikite ve intrakraniyal kanama veya iskemiyeye yol açabilen vazokonstriksiyon, vaskülit veya hipertansiyon gibi vasküler komplikasyonlar yer almaktadır [1]. Literatüre göre, tüm inmelerin %4'ü 45 yaşından genç kişilerde görülmekte ve genç hastalarda inmelerin

%30'a kadarı uyuşturucu madde kullanımına bağlı gelişmektedir. Uyuşturucuya bağlı inmelerin ise %90'a kadarı dördüncü ve beşinci dekatlarda meydana gelir [2].

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri [bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya anjiyografi] beyinde yapılan yapısal hasarı göstermede önemli bir yere sahiptir. Bu yapısal değişiklikler, akut veya kronik toksisiteye bağlı olabilir, reversibel veya irreversibel seyredebilir ve tutulum biçimleri, kullanılan maddeye spesifik olabilir veya non-spesifik tutulum gösterebilir.

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

✉ Suna Şahin Ediz • suna-sahin@hotmail.com

Klinik semptomlar ise genellikle non-spesifiktir. Diğer etiyolojileri taklit edebilir ve bu nedenle beynin daha fazla hasar görmesini önlemek için doğru tanı büyük önem taşır. Nöroradyolog, madde bağımlılığına bağlı toksik ensefalopati tanısında önemli bir role sahiptir.

Aşağıda kötüye kullanım sonucu toksik ensefalopatiye sebep olan maddeler ve ilaçların görüntüleme bulguları, patofizyolojileri ve klinik bulguları literatür ışığında gözden geçirilecektir.

## AMFETAMİN VE TÜREVLERİ

### Kokain

Kokain, hücre zarları boyunca hızlı difüzyon ile yüksek lipid çözünürlüğüne sahip bir madde olup IV veya inhalasyon kullanımından sonra vazospazm, vaskülit veya toksik ensefalopatiye yol açabilir. İntrakraniyal bulguların fizyopatolojisinde vazospazm yer almaktadır. **Kokain toksisitesinin santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi arasında serebral ödem, akut infarktüsler, hemoraji, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu ve kronik beyaz cevher iskemisi yer almaktadır.** Kokain kullanım öyküsü bulunan hastada akut hemorajik inmeden şüpheleniliyorsa görüntüleme yöntemlerinden öncelikle BT önerilmektedir. BT intraserebral hematomu subaraknoidal ve intraventriküler hemorajiyi saptar [3].

Manyetik rezonans görüntülemede ise kokain kullanımına bağlı, serebral ve insular subkortikal beyaz cevher, korpus kallosum splenium ve globus pallidusta T2A serilerde yüksek sinyal intensitesi ve akut iskemik strokta difüzyon kısıtlaması bildirilmiştir [4]. MR anjiyografi, beyin dolaşımının ana dallarında fokal daralmayı ortaya çıkarabilir. Bu olgularda, ilişkili damar duvarı kontrast artışı bulgusu, nedensel mekanizma olarak lokal vaskülit destekleyebilir [1].

### Ekstazi (MDMA)

MDMA olarak da adlandırılan bu ilaç, metamfetaminden elde edilir ve uyarıcı ve hafif ha-

lüsinyon etkileri vardır. **Nekroz ve iskeminin ortaya çıkma olasılığı kanamadan daha fazladır ve genellikle küçük damarları içerir [1]. Poliarteritis nodosaya benzer damar duvarı nekrozlu (“hızlı arterit”) inflamatuvar vaskülit vardır [2].**

**Uzamış vazospazm nedeniyle bilateral globus pallidus nekrozu, gözlemlenen en yaygın lezyon paternidir.** Kronik ekstazi kullanıcılarında ayrıca hipokampal nekroz ve sonrasında atrofi gelişebilir [5].

## OPIOİDLER VE TÜREVLERİ

Morfin, kodein gibi opioid türevleri ve fentanil, methadone, eroin gibi narkotikler bulunmaktadır. Bu grup içerisinde eroinen sık kötüye kullanılan ve beyinde en güçlü yan etkisi olan maddedir [1].

Eroin, kokain gibi oldukça lipofilik bir karaktere sahiptir. Nörovasküler, lökoensefalopati ve atrofi, demiyelinizasyon, perfüzyon anomalilerine, azalmış nigrostriyal nöronal dansiteye gibi akut ve kronik intrakraniyal komplikasyonlara neden olabilir. İskemi genellikle akut nörovasküler komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. **En sık etkilenen alan globus pallidus olup kronik eroin bağımlılarının yaklaşık %5-10’unda bu bölgede infarktler mevcuttur [6].** Eroin ilişkili lökoensefalopati, “Chasing the dragon” olarak adlandırılan, eroin dumanının inhalasyonu sonucu oluşan toksik bir lökoensefalopatidir ve eroin enjeksiyonu veya oral alımı takiben görülmez. Bu olgularda akut lökoensefalopati meydana gelebilir ve generalize beyin ödemi ile karakterizedir. Eroin inhalasyonu sonucu gelişen subakut ve spongiform ensefalopati de ise karakteristik olarak internal kapsüllerin arka bacağının simetik tutulumu ile inferiora pontin kortikospinal traktlara, superiorda ise perirolandik subkortikal beyaz cevhere uzanımı ve simetrik serebellar beyaz cevher tutulumu (simetrik kelebek kanadı paterni) izlenmektedir. Subkortikal U-fibrilleri ve serebellumun dentat nükleusu karakteristik olarak korunur [1, 7].

Manyetik rezonans görüntüleme incelemede tanımlanan bu alanlarda T2 hiperintens lezyon-

lar olarak prezente olurken BT'de iskemiye bağlı globus pallidusta hipodansite inhalasyon sonucu ise simetrik serebellar beyaz cevherde, posterior cerebral beyaz cevherde ve internal kapsülün posterior bacağına hipodansite olarak izlenir. Difüzyon incelemede ise akut evrede, sitotoksik ödeme bağlı difüzyon kısıtlaması mevcutken, subakut aşamada, miyelin hasarı nedeniyle artan bir difüzyon gösterecektir [2, 5]. Yapısal MRG sonuçlarının incelendiği bir metanaliz, opioid kötüye kullanımının (özellikle eroin) frontal-temporal atrofi ve gri madde defisiti ile bağlantılı olduğunu göstermektedir [8].

Santral sinir sistemi enfeksiyonları ise eroinin kötüye kullanımı sonucu gelişen en önemli ikincil komplikasyondur. SSS enfeksiyonları, intravenöz ilaç madde kullanımına ile ilişkili steril olmayan koşullara bağlı olarak endokarditi takiben ortaya çıkabilir. Endokarditli uyşurucu kullananların %45-58'e varan oranında, beyin apsesi ile sonuçlanan septik emboli ve damar duvarında inflamatuvar yıkım sonucu gelişen mikotik enevrizma gibi nörolojik komplikasyonlar gelişmektedir [9, 10].

### Sentetik veya Doğal Kanabinoid (Marijuana)

Sentetik (bonsai, spice, K2, vb.) veya doğal kanabinoidler, semptomatik semptomlarla birlikte öforik ve psikoaktif etkileri ile esrara benzeyen, yeni bağımlılık yapan maddelerdir ve intraserebral kanamaya neden olabilir. Başlıca psikoaktif bileşik, yağda çözünen bir madde olan -9-tetrahidrokanabinol olup CB reseptörlerinin aktivasyonuna neden olmaktadır. CB reseptörleri beyinde heterojen bir şekilde dağılmıştır ve en yüksek yoğunluklar bazal ganglionlarda, substantia nigra'da, globus pallidusta, hipokampusun dentat girusunda, limbik kortekslerde ve serebellumdadır [11].

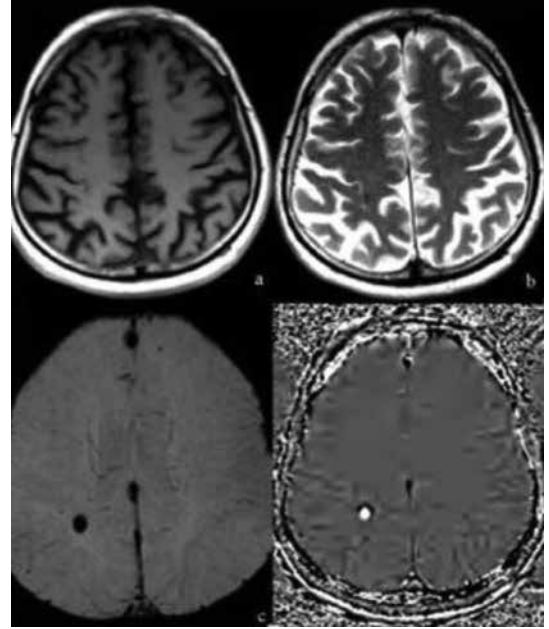
Gee ve ark. [12] intraserebral kanamaya yol açan dimetilamilamindahil olmak üzere legal olarak kullanılan bağımlılık yapan maddeleri kullanan üç hasta bildirmiştir. **Açıklanmayan intraserebral kanamaların ayırıcı tanısında**

**özellikle genç hastalarda sentetik veya doğal kanabinoidlerin kullanımı akılda tutulmalıdır (Resim 1).**

Ayrıca literatürde sentetik kanabinoid kullanımına bağlı middle serebral arter sulama alanında multi-embolik akut serebral infarkt ve global hipoksik iskemik hasar bildirilen olgular vardır [13]. Kronik marihuana kullanıcılarında ise bağımlılıkla ilişkili olan orbito-frontal kortekste volüm kaybı geliştiği gösterilmiştir [14].

### Benzodiazepin

Benzodiazepinlerin yüksek doz kötüye kullanımını toksik lökoensefalopatiye neden olabilir. Literatürde benzodiazepinlere sekonder gecikmiş posthipoksik lökoensefalopatiyi tanımlayan az sayıda olgu vardır. **Globus pallidus, beyin sapı, serebellum, periventriküler ve derin serebral beyaz cevherde T2 ağırlıklı serilerde simetrik ve diffüz sinyal artışı görülebilir [15].** Bu



**Resim 1.** Yirmi üç yaşında sentetik kanabinoid (spice) kullanan erkek hasta. Manyetik rezonans görüntülemeye aksiyel T1 (a) ağırlıklı görüntü normal ve T2 (b) ağırlıklı görüntüde subkortikal derin beyaz cevherde ince hipointens alan görülüyor. Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme magnitude (c) ve faz (d) görüntüleri (c ve d) aynı bölgede hipointens hemorajik lezyonu göstermektedir.

lezyonlarda kontrast tutulumu beklenmezken difüzyon ağırlık incelmede korona radiata ve sentrum semiovalede simetrik azalmış görünür difüzyon katsayısı değerleri izlenebilir [16].

### Toluen (Metil Benzen)

Toluen, yapıştırıcılarda, mürekkeplerde, boyalarda ve tinerlerde bulunan nörotoksik bir organik çözücüdür. Toluen, sarhoş edici, ucuz, kolayca bulunabildiği ve yoksunluk belirtilerine neden olmadığı için yaygın olarak kötüye kullanılan bir maddedir. Toluenin kronik inhalasyonu çok yönlü nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. **Kronik toluen kötüye kullanımında MRG’de serebrum, serebellum ve korpus kallosum atrofi ile jeneralize hacim kaybı, özellikle piramidal ve pontoserebellar yolları tutan ak madde gliozisi, serebral beyaz cevher, beyin sapı ve serebellumda T2 hiperintens lezyonlar ve derin gri maddede demir birikimine bağlı T2 ağırlıklı serilerde hipointensite görülebilir [17].**

### Kaynaklar

- [1]. Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Addictive illegal drugs: structural neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 803-8. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Osbom A, Blaser S, Salzman K. Diagnostic Imaging: Brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1876-8. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Godinho MV, Pires CE, Hygino da Cruz LC Jr. Hypoxic, toxic, and acquired metabolic encephalopathies at the emergency room: the role of magnetic resonance imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 2018; 39: 481-94. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. De Roock S, Hantson P, Laterre PF, Duprez T. Extensive pallidal and white matter injury following cocaine overdose. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2030-1. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Salem H, Barton T, Taha A, Andersen A, Teixeira AL. Methylenedioxyamphetamine (MDMA)-induced toxic leukoencephalopathy: a case report. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 2018; 28: 215-9. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Andersen SN, Skullerud K. Hypoxic/ischaemic brain damage, especially pallidal lesions, in heroin addicts. *Forensic Sci Int* 1999; 102: 51-9. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Keogh CF, Andrews GT, Spacey SD, Forkheim KE, Graeb DA. Neuroimaging features of heroin inhalation toxicity: “chasing the dragon”. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 847-50. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Wollman SC, Alhassoon OM, Stern MJ, Hall MG, Rompogren J, Kimmel CL, et al. White matter abnormalities in long-term heroin users: a preliminary neuroimaging meta-analysis. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2015; 41: 133-8. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Falcone S, Post MJ. Encephalitis, cerebritis, and brain abscess: pathophysiology and imaging findings. *Neuroimaging Clin N Am* 2000; 10: 333-53. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Leuthardt EC, Wippold FJ 2nd, Oswood MC, Rich KM. Diffusion-weighted MR imaging in the preoperative assessment of brain abscesses. *Surg Neurol* 2002; 58: 395-402. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Quickfall J, Crockford D. Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 318-32. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Gee P, Tallon C, Long N, Moore G, Boet R, Jackson S. Use of recreational drug 1,3 Dimethylamylamine (DMAA) [corrected] associated with cerebral hemorrhage. *Ann Emerg Med* 2012; 60: 431-4. Erratum in: *Ann Emerg Med* 2013; 61: 26. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Creagh S, Warden D, Latif MA, Paydar A. The new classes of synthetic illicit drugs can significantly harm the brain: a neuro imaging perspective with full review of MRI findings. *Clin Radiol Imaging J* 2018; 2: 000116. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. Filbey FM, Aslan S, Calhoun VD, Spence JS, Damaraju E, Caprihan A, et al. Long-term effects of marijuana use on the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 16913-8. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. Wallace IR, Dynan C, Esmonde T. One confused patient, many confused physicians: a case of delayed post-hypoxic leukoencephalopathy. *QJM* 2010; 103: 193-4. [\[CrossRef\]](#)
- [16]. McKinney AM, Kieffer SA, Paylor RT, SantaCruz KS, Kendi A, Lucato L. Acute toxic leukoencephalopathy: potential for reversibility clinically and on MRI with diffusion-weighted and FLAIR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 192-206. [\[CrossRef\]](#)
- [17]. Ashikaga R, Araki Y, Miura K, Ishida O. Cranial MRI in chronic thinner intoxication. *Neuroradiology* 1995; 37: 443-4. [\[CrossRef\]](#)

## Eđitici Noktalar

### Sayfa 103

Kokain toksisitesinin santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi arasında serebral ödem, akut infarktüsler, hemoraji, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu ve kronik beyaz cevher iskemisi yer almaktadır.

### Sayfa 103

Nekroz ve iskeminin ortaya çıkma olasılığı kanamadan daha fazladır ve genellikle küçük damarları içerir. Poliarteritis nodosaya benzer damar duvarı nekrozlu (“hızlı arterit”) inflamatuvar vaskülit vardır.

### Sayfa 103

Uzamış vazospazm nedeniyle bilateral globus pallidus nekrozu, gözlemlenen en yaygın lezyon paternidir.

### Sayfa 103

En sık etkilenen alan globus pallidus olup kronik eroin bağımlılarının yaklaşık %5-10’unda bu bölgede infarktler mevcuttur. Eroin ilişkili lökoensefalopati, “Chasing the dragon” olarak adlandırılan, eroin dumanın inhalasyonu sonucu oluşan toksik bir lökoensefalopatidir ve eroin enjeksiyonu veya oral alımı takiben görülmez.

### Sayfa 104

Açıklanamayan intraserebral kanamaların ayırıcı tanısında özellikle genç hastalarda sentetik veya doğal kanabinoidlerin kullanımı akılda tutulmalıdır.

### Sayfa 104

Globus pallidus, beyin sapı, serebellum, periventriküler ve derin serebral beyaz cevherde T2 ağırlıklı serilerde simetrik ve diffüz sinyal artışı görülebilir. Bu lezyonlarda kontrast tutulumu beklenmezken difüzyon ağırlık incelmede korona radiata ve sentrum semiovalede simetrik azalmış görünür difüzyon katsayısı değerleri izlenebilir.

### Sayfa 105

Kronik toluen kötüye kullanımında MRG’de serebrum, serebellum ve korpus kallosum atrofisi ile jeneralize hacim kaybı, özellikle piramidal ve pontoserebellar yolakları tutan ak madde gliozisi, serebral beyaz cevher, beyin sapı ve serebellumda T2 hiperintens lezyonlar ve derin gri maddede demir birikimine bağılı T2 ağırlıklı serilerde hipointensite görülebilir.

## Çalışma Soruları

1. Amfetamin ve türevlerine bağlı ensafalopatiyle ilişkili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
  - a. Kokain, IV veya inhalasyon kullanımından sonra vazospazm, vaskülit veya toksik ensefalopatiye yol açabilir.
  - b. Kokain kullanım öyküsü bulunan hastada akut hemorajik inmeden şüpheleniliyorsa görüntüleme yöntemlerinden öncelikle difüzyon MR önerilmektedir.
  - c. MR anjiyografi, beyin dolaşımının ana dallarında fokal daralmayı ortaya çıkarabilir.
  - d. Kokain nörolojik olarak serebral ödem, akut infarktüsler, hemoraji, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sednromu ve kronik beyaz cevher iskemisi ile prezente olabilir.
  - e. Kokain, hücre zarları boyunca hızlı difüzyon ile yüksek lipid çözünürlüğüne sahip bir madde olup IV veya inhalasyon kullanımından sonra vazospazm, vaskülit veya toksik ensefalopatiye yol açabilir.
  
2. Opioidler ve türevlerinede bağlı toksik ensafalopatiyle ilişkili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
  - a. Eroin, kokain gibi oldukça hidrofilik bir karaktere sahiptir.
  - b. Eroin inhalasyonu sonucu gelişen spongiform ensefalopatide subkortikal U-fibrilleri ve serebellumun dentat nükleusu karakteristik olarak tutulur.
  - c. En sık etkilenen alan globus pallidus olup kronik eroin bağımlılarının yaklaşık %5-10'unda bu bölgede infarktılar mevcuttur.
  - d. "Chasing the dragon" olarak adlandırılan, toksik bir lökoensefalopati eroin enjeksiyonu veya oral alımı takiben görülür.
  - e. Bu grup içerisinde eroin en az kötüye kullanılan ve beyinde en zayıf yan etkisi olan maddedir.
  
3. Sentetik veya doğal kanabinoidlere sekonder toksik ensafalopati ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
  - a. İntraserebral kanamaya neden olabilir.
  - b. Literatürde orta serebral arter sulama alanında multi-embolik akut serebral infarkt ve global hipoksik iskemik hasar bildirilen olgular vardır.
  - c. Kronik kullanımda ba orbito-frontal kortekste volüm kaybı gösterilmiştir.
  - d. Açıklanamayan intraserebral kanamaların ayırıcı tanısında özellikle ileri yaş hastalarda sentetik veya doğal kanabinoidlerin kullanımı akılda tutulmalıdır.
  - e. Sentetik veya doğal kanabinoidler, semptomimetik semptomlarla birlikte öforik ve psikoaktif etkileri ile esrara benzeyen, yeni bağımlılık yapan maddelerdir.

## Çalışma Soruları

4. MDMA kullanımında sekonder toksik ensafalopatiyle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
- Poliarteritis nodosaya benzer damar duvarı nekrozlu (“hızlı arterit”) inflamatuvar vaskülit vardır ve genellikle büyük damarları içerir.
  - Nekroz ve iskeminin ortaya çıkma olasılığı kanamadan daha fazladır.
  - Uzamış vazospazm nedeniyle bilateral globus pallidus nekrozu, gözlemlenen en yaygın lezyon paternidir.
  - Kronik ekstazi kullanıcılarında ayrıca hipokampal atrofi gelişebilir.
  - Sentetik veya doğal kanabinoidler, semptomimetik semptomlarla birlikte öforik ve psikoaktif etkileri ile esrara benzeyen, yeni bağımlılık yapan maddelerdir.
5. Madde kullanıma bağlı toksik ensefalopatiler ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
- Benzodiyazepine bağlı ensafalopatide globus pallidus, beyin sapı, serebellum, periventriküler ve derin serebral beyaz cevherde T1 ağırlıklı serilerde asimetrik, fokal sinyal artışı görülebilir.
  - Benzodiyazepine bağlı ensafalopatide periventriküler beyaz cevher lezyonlarında yoğun kontrast tutulumu izlenir.
  - Kronik toluen kötüye kullanımında MRG’de serebrum, serebellum ve korpus kallosum atrofisi ile jeneralize hacim kaybı ve derin gri maddede demir birikimine bağlı T2 ağırlıklı serilerde hipointensite görülebilir.
  - Benzodiyazepine bağlı ensafalopatide globus pallidus ve beyaz cevher lezyonlarında difüzyon kısıtlanması beklenen bir bulgu değildir.
  - Kokain kullanım öyküsü bulunan hastada akut hemorajik inmeden şüpheleniliyorsa görüntüleme yöntemlerinden öncelikle MRG önerilmektedir.