

BİR KEZ EKSTAZİ KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN BİR OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK OLGUSU*

Obsessive Compulsive Disorder Due to Ingestion of Single Dose Ecstasy: A Case Report

Ümit Başar Semiz¹, Ayhan Algül¹, Cengiz Güneş², Alpaz Ateş¹, Cengiz Başoğlu³, Servet Ebrinç³, Mesut Çetin⁴

ÖZET

Ekstazi (3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA), toplumda yaygın olarak kötüye kullanılan bir maddedir. Literatürde ekstaziye bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen ve ısrarlı şekilde süren birçok farklı psikiyatrik bozukluk bildirilmiştir. Ekstazinin serotonerjik nöronlarda kalıcı hasar oluşturduğuna ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Bu makalede bir kez ekstazi kullanımı sonrası gelişen bir obsesif kompulsif bozukluk (OKB) olgusu sunulmuştur. Olgunun, ekstazi kullanımından sonra yorgunluk ve pişmanlık hissettiği, daha sonra ekstazi tozu bulaşmış olabileceği ve bunu yanlışlıkla yutabileceği korkusuyla ellerini hiçbir yere dokundurmadığı, sürekli ellerini yıkama ihtiyacı hissettiği, son bir senedir yakınmalarına dini içerikli takıntılarının eklendiği, daha önce herhangi bir psikiyatri doktoruna gitmediği ve tedavi kullanmadığı anlaşılmıştır. Bu yazıda olgudan hareketle, ekstazinin olası etki mekanizmaları ve nöronal düzeyde yaptığı etkiler gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: 3,4-Metilendioksimetamfetamin (MDMA), obsesif kompulsif bozukluk, serotonin, nörotoksosite.

ABSTRACT

Ecstasy or MDMA (3,4 methylenedioxymethamphetamine) is a popularly consumed substance worldwide. There have been various reports documented in the literature that have attributed MDMA to precipitating the onset of a wide range of persistent psychiatric symptoms. Additionally, there is increasing evidence of a permanent injury to the serotonergic neurons. In the case, after the use of ecstasy once, there was fatigue and a sense of regret, and avoidance of touching his hands, and urge to wash his hands frequently because of ecstasy contamination. Some religious obsessions were added to his complaints, and application to the psychiatry clinician or use of psychotropic drugs was not detected in his history. In this case report, a person demonstrating obsessive compulsive disorder after the ingestion of a single dose of MDMA is described and the potential mechanisms of action are reviewed.

Key words: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA), obsessive compulsive disorder, serotonin, neurotoxicity.

¹ Yrd. Doç. Dr. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi

² Uzm. Dr. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi

³ Doç. Dr. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi

⁴ Prof. Dr. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi

* Bu olgu sunumu 42. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Yasadışı psikostimulan bir ilaç olan ekstazi (MDMA; 3,4-metilendioksimetamfetamin), dünya çapında özellikle genç nüfusun yaygın olarak kötüye kullandığı, amfetamin türevi keyif verici bir maddedir. Ögel ve ark.nın Türkiye’de ortaöğretim gençliği arasında ekstazi kullanım sıklığını araştırdıkları bir çalışmada ankete yanıt verenlerin %2.5’i yaşam boyu en az bir kez ekstazi kullandığını belirtmiştir. Erkeklerin %4.1’i yaşamlarında en az bir kez ekstazi kullandığını bildirirken, kadınlar için bu oran %0.8’dir (1)

Ekstazi kullananlarda, bu maddenin etkisi altında konfüzyon, yönelim bozukluğu, anksiyete, panik ataklar, depresyon, insomnia, depersonalizasyon, derealizasyon, halüsinasyonlar, paranoya ve çeşitli psikotik belirtiler ortaya çıkabileceği ve bu belirtilerin bazılarının madde bırakıldıktan sonra da devam edebileceği ileri sürülmüştür (2,3).

Uzun süreli ekstazi kullanımına bağlı, depresyon, psikotik ataklar, kaygı bozuklukları, fobik bozukluk, panik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), uyku bozuklukları, dürtüsellik, somatizasyon, cinsel ilgi ve haz azalması ve çeşitli yeme bozuklukları gibi psikiyatrik ve psikobiyolojik problemler bildirilmiştir (4).

Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda ve insanlarda, tekrarlayan MDMA kullanımının serotonerjik nörotoksititeye yol açtığı gösterilmiştir (5-8). MDMA, nörokimyasal olarak karmaşık bir etkiye sahiptir: aksondaki serotonin depolarını boşaltır, triptofan hidroksilaz enzimini inhibe ederek serotonin sentezini engeller ve serotonin geri alımını bloke eder. Bu etkilerin, hayvan beyinde serotonerjik akson terminalinde yıkıma yol açtığı gösterilmiştir. Ekstazi kullananların beyinde, serotonin taşıyıcıları için seçici bir nöroligand olan (+)[11C]McN-5652’ in bağlanması azalma olduğu belirlenmiştir. Bu maddenin bağlanmasındaki azalma, ekstazinin insan beyinde serotonerjik akson terminalinde hasar oluşturduğunu göstermektedir (9).

MDMA’nın, dolaylı serotonin agonisti etkisiyle birlikte, dopamin ve diğer monoaminlerin salınımını da artırıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (10). Nörotransmitter aktivitesinde görülen bu ani artışın öfori ve iyilik hali oluşturduğu, devam eden günlerde ise, monoaminlerin tükenmesine bağlı olarak depresyon ve anhedoni ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (11,12). Sonuç olarak, düşük serotonin düzeylerinin depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğu ve yatkın olan bireylerde psikopatoloji gelişmesi riskini artırabileceği belirtilmiştir.

OKB’un etyolojisinden de serotonerjik sistemdeki düzensizliğin rol oynadığı ileri sürülmüş ve tedavisinde serotonin geri alım inhibitörü (SGİ) ilaçların diğerlerinden daha etkili olduğunun gösterilmesi, dikkatleri serotonin üzerine yoğunlaştırmıştır. Çalışmalarda frontal ve subkortikal bölgelerde serotonin miktarının azalması ile obsesyon ve kompulsiyonların ortaya çıktığı görüşü serotonin hipotezinin temelini oluşturmakla birlikte, serotonerjik işlev bozukluğunun altında yatan fizyopatolojik mekanizmalar yeterince aydınlatılamamıştır (13, 14, 15). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, OKB hastalarında kaudat nükleusda 5HT-2a reseptör sayısının arttığı gösterilmiş, bu durumun talamus, orbitofrontal korteks, kaudat nükleus ve globus pallidus arasındaki fronto-subkortikal devrede serotoninin eksikliğine yanıt olarak postsinaptik reseptörlerdeki kompensatuar upregülasyona bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (16).

Bu makalede, tek doz ekstazi kullanımına bağlı olarak gelişen bir OKB olgusu sunulmaktadır.

OLGU

A, 22 yaşında erkek hasta. Bekâr olup, düzenli olarak devam ettiği sabit bir işi bulunmaktadır ve orta gelir düzeyine sahiptir. Öncesinde herhangi bir ruhsal hastalık nedeni ile tedavi görmemiştir. Sigara dışında bir kötü alışkanlığı bulunmamaktadır.

A, direnme isteğine ve çabasına karşın aklına gelen fikirler ve hayaller nedeniyle polikliniğe başvurmuştur. Hasta sürekli olarak aklına dini içerikli ve küfür içeren düşünceler geldiğini, bu düşüncelerin zaman zaman hayal şeklinde zihninden geçtiğini, bundan yoğun bir rahatsızlık duyduğunu, karşı koymaya çalışmasına rağmen bu düşüncelere engel olamadığını belirtmektedir. Günün hemen tamamında bu düşüncelerle uğraştığını, bunun iş ve sosyal yaşamını olumsuz yönde etkilediğini, kırılık düşüncesiyle sık sık banyo yaptığını ifade etmektedir.

Olgu, şikâyetlerinin 2 yıl önce arkadaşları ile bir barda eğlenirken, deneme amaçlı olarak ilk kez kullandığı ekstazi sonrasında başladığını ifade etmektedir. Hapı aldıktan yaklaşık yarım saat sonra vücudunda bir sıcaklık ve ateş basması hissettiğini, çevresindeki renk ve sesleri çok canlı hissettiğini, kendisini neşeli ve güçlü hissettiğini ifade etmektedir. Ekstazi isimli maddeyi alkolle birlikte aldığını, ancak eşzamanlı olarak başka herhangi bir ilaç veya madde kullanmadığını belirtmektedir. Ekstazi kullanımından sonra bir yorgunluk ve pişmanlık ortaya çıktığını ve ilk takıntılarının bir gün sonra ortaya çıktığını belirtmektedir. Ekstazi tozu bulaşmış olabileceği ve bunu yanlışlıkla yutabileceği korkusuyla ellerini hiçbir yere dokundurmadığını, sürekli ellerini yıkama ihtiyacı hissettiğini, son bir senedir şikâyetlerine dini içerikli takıntılarının eklendiğini, daha önce herhangi bir psikiyatri doktoruna gitmediğini ve tedavi kullanmadığını belirtmektedir.

Öyküsünden, iki yıl öncesine kadar herhangi bir rahatsızlığı bulunmadığı, olay öncesine kadar umursamaz olarak nitelendirilebilecek bir kişilik yapısına sahip olduğu, sigara ve ayda yaklaşık 2-3 kez her seferinde 1-2 ünite alkol kullandığı, daha önce hiç psikoaktif madde kullanmadığı, olay sonrasında da alkol kullanmayı tamamen bıraktığı ve bir daha hiçbir psikoaktif madde kullanmadığı anlaşılmaktadır.

Hastanın ruhsal muayenesinde; düşünce içeriğinde şüphe, bulaş ve dinsel içerikli obsesyonları ön planda olup, davranışlarında sıklıkla elini yıkama, kaygısını artırıcı ortamlardan kaçınma, işlevselliğinde azalma ve sosyal çekilme mevcuttur. Yapılan genel tıbbi muayenesinde ve tam kan, rutin biyokimyasal incelemeler ve tiroit fonksiyon testlerinde anormal bir bulgu tespit edilmemiştir.

Tanı aşamasında hastaya SCID-I’ın ilgili modülü ve Yale Brown Obsesif Kompulsif Skalası (Y-BOCS) uygulanmıştır. Y-BOCS puanı; obsesyon alt testi 13, kompulsiyon alt testi 12 olmak üzere toplam puan 25 olarak tespit edilmiştir. Hastaya OKB tanısının koyulmasını takiben 50 mg/gün sertraline tedavisi başlanmıştır. 15. günde Y-BOCS toplam skoru 19’a, 30. günde 17’ye, 60. günde ise 12’ye düşmüştür. Hasta sosyal ve mesleki işlevselliğini tekrar kazanmıştır.

TARTIŞMA

Ekstazi, dünya çapında yaygın olarak kullanılan yasadışı ilaçlar arasında ikinci sıradadır. Bu kadar çok insan tarafından yıllardır kullanılmasına rağmen, ekstazinin kısa veya uzun süreli etkileri hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Ekstazi kullananlarda, bu maddenin etkisi altında iken konfüzyon, yönelim bozukluğu, anksiyete, panik ataklar, depresyon, insomnia, depersonalizasyon, derealizasyon, halüsinasyonlar, paranoya ve çeşitli psikotik belirtiler ortaya çıkabileceği ve bu belirtilerin bazılarının madde bırakıldıktan sonra da devam edebileceği ileri sürülmüştür

(2,3). Ekstazinin uzun süre kullanılması ile depresyon, anksiyete, psikotik bozukluk, bellek ve bilişsel bozukluklar, blumiya, dürtü kontrol bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk ve sosyal fobi gibi psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (4,17,18).

Farelerde yapılan bir çalışmada, MDMA ile birlikte verilen fluoksetinin, beyinde MDMA'nın oluşturduğu serotonerjik nöron hasarını önlediği bildirilmiştir (19). McCann ve ark., MDMA kullananlarda serotonin agonisti olan m-CPP (m-klorofenilpiperazin) verildiğinde olumlu duyguların daha fazla, olumsuz duyguların ve fiziksel belirtilerin ise daha az ortaya çıktığını bildirmiştir (20). Ricaurte ve ark., ekstazi kullananların beyin omurilik sıvısında (BOS), serotonin metaboliti olan 5-HIAA (5-hidroksiindolasetik asit) düzeyinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu ileri sürmüştür (21).

Davranışsal işlevlerdeki anormalliklerde serotoninin rol oynadığı düşünülmektedir. Serotonerjik sistemdeki bozulmanın, özellikle depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk ve dürtü kontrol bozukluğu gibi pek çok psikiyatrik bozukluğa yol açtığı kabul edilmektedir. Literatürde, serotonin ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki üzerinde duran çok sayıda makale bulunmaktadır. Serotonin reseptörlerinden presinaptik 5-HT1A

otoreseptörlerin ve postsinaptik 5-HT3 reseptörlerinin anksiyete ile ilişkili olduğuna işaret eden önemli veriler mevcuttur. 5-HT1A reseptörlerin parsiyel agonisti olan buspiron, ipsapiron ve gepiron gibi ilaçlar özellikle yaygın anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanılmaktadır (22, 23). Serotonin 5-HT3 reseptörlerinin bloke edilmesinin de çeşitli deneysel anksiyete modellerinde olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir (24, 25).

Ekstazinin de serotonin sistemi üzerinde bozucu etki yaptığı bilindiğinden, bu makalede bildirdiğimiz olgu serotonin ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Daha önce bildirilen çalışmalarda ekstazinin düzenli olarak veya aralıklı kullanımından sonra ya da maddenin etkisi altında iken obsesif kompulsif belirtiler ortaya çıktığı bildirilmesine karşın, bizim olgumuzun deneme amaçlı olarak ve bir kez ekstazi kullandıktan sonra OKB gelişmiştir (26, 27). Olgumuzun daha önce herhangi bir psikiyatrik hastalığı ve aile öyküsü olmadığı halde, tek doz ekstazi kullandıktan sonra OKB belirtilerinin başlaması ve sonrasında madde almamasına rağmen belirtilerin devam etmesi dikkat çekicidir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde, tek doz ekstazi kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan OKB olgusu bildirilmemiştir. Bununla birlikte, Semiz ve ark. tek doz ekstazi kullanımı ile ortaya çıkan bir panik bozukluk olgusu bildirmiştir (28).

Bu olguda, serotonerjik sistemde ortaya çıkan bir düzensizliğin OKB belirtilerinden sorumlu olduğu ileri sürülebilir. Hayvan çalışmalarında ekstaziye bağlı nöron hasarının geriye dönebildiği bildirilmekle birlikte, insanlarda geri dönüşsüz hasar oluşabildiği ileri sürülmüştür (29). Maymunlarda, tek doz ekstazinin nöronların %30'unda serotonin boşalmasına yol açtığı ve bu etkinin iki haftadan uzun sürdüğü gösterilmiştir (29). Başka bir çalışmada, maymunlarda MDMA'nın nöron yıkıcı etkisinin, nöronların yeniden düzelmesine göre daha uzun sürdüğü belirtilmiştir. Bu çalışmada, serotonin düzeyinin bir yıl sonra bile normalden %40-50 daha düşük olarak kaldığı ve MDMA'nın etkisi ile ortaya çıkan işlevsel bozulmanın ısrarlı olarak devam edebileceği ileri sürülmüştür (30). Bizim olgumuz, tek doz kullanılan MDMA'nın akut toksik etkisinin doza bağımlı olmadığı ve serotonerjik nöronlarda ortaya çıkarıldığı hasarın uzun sürdüğü görüşünü desteklemektedir.

Olgumuzda, OKB'un tedavisi için bir seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ) olan sertralin (50 mg/gün)

reçete edilmiş ve tedaviye olumlu yanıt alınmıştır. Sertralin, düşük yan etkileri nedeniyle iyi tolere edilen ve etkili bir ilaçtır. SSGİ'lerin OKB'un tedavisinde etkili olduğu ve MDMA ile ortaya çıkan nöron hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmüştür (19). Serotonin reseptörlerinden presinaptik 5-HT1A othereseptörlerinin ve postsinaptik 5-HT3 reseptörlerinin anksiyete ile ilişkili olduğuna işaret eden önemli veriler mevcuttur. 5-HT1A reseptörlerinin parsiyel agonisti olan buspiron, ipsapiron ve gepiron gibi ilaçlar anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır (31). Çeşitli deneysel anksiyete modellerinde, 5-HT3 reseptörlerinin bloke edilmesinin de olumlu etkileri olduğu gözlemlenmiştir (32). Nöronlarda serotonerjik boşalmaya ve sonrasında da tükenmeye yol açan bir maddenin tek dozluk kullanımı sonrasında ortaya çıkan OKB tablosunun, SSGİ tedavisine yeterli yanıtı vermiş olması, OKB etiyolojisindeki serotonin hipotezini desteklemektedir (13-16).

Psikiyatrik hastalıkların bireyi ekstazi veya diğer psikoaktif maddeleri kullanmaya mı ittiği, yoksa hastalığın bu maddelere bağlı olarak mı ortaya çıktığı tartışmalıdır. Kişilik bozukluğu, depresyon veya psikotik bozukluğu olan hastalarda, mevcut psikiyatrik problemin kişiyi ekstazi veya diğer ilaçları kullanmaya teşvik ettiği yönünde çeşitli görüşler bulunmaktadır. Ancak fobik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk veya obsesif kompulsif bozukluk bulunan hastalarda, aynı şeyi söylemek mümkün görünmemektedir. Ekstazi kullanımının dans klüpleri, gece klüpleri gibi yerlerde yaygın olduğu ve ilacı kullandıktan sonra ortaya çıkan uyarıcı ve huzursuzluk verici etki göz önüne alındığında, bu hastalıklara sahip kişilerin böyle ortamlarda bulunması ve bu ilacı kullanması beklenmemektedir. Böyle hastaların, daha az tehlikeli ortamlarda ve daha ziyade sedatif etkisi olan alkol ve benzeri maddeleri tüketmesi beklenebilir. Bu durumda OKB, fobik bozukluk, panik bozukluk ve genelleşmiş anksiyete bozukluğu durumlarında ekstazinin semptomları ortaya çıkarıcı etken olma ihtimali daha kuvvetli görünmektedir.

Bu olgu da toksikolojik inceleme yapılmamış olması nedeniyle, olgunun gerçekten ekstazi kullanıp kullanmadığı kanıtlanamamıştır. Çalışmaların çoğunda ilacın alındığını kanıtlamaya yönelik toksikolojik veya kimyasal testlerin yapılmamış olması, ani ortaya çıkan psikiyatrik sorunların belli bir madde ile ilişkisinin açıklanmasını güçleştirmektedir. Buna ek olarak, çoğunlukla alınan maddenin gerçek içeriği şüpheli olabilir. Ekstazi tabletleri genellikle MDMA içermekle birlikte, metilendioksiamfetamin (MDA), metilendioksietilenamfetamin (MDEA), ketamin, amfetamin, deksrometorfan, kafein, psödoefedrin, LSD veya bunların karışımını da içerebilmektedir. Ekstazi kullanımı ile birlikte görülen psikiyatrik hastalıklar konusundaki bir diğer problem de eşzamanlı olarak kannabis ve opiyatlar gibi diğer psikoaktif maddelerin kullanımıdır. Ekstazi kullananların yaklaşık %97'sinin, çoğunlukla kannabis ve metamfetamin olmak üzere LSD, kokain, psilocybin gibi yasadışı maddeleri de kullandıkları bildirilmiştir (18). Bu da, araştırmacılara ekstazi kullanımına bağlı ortaya çıktığı düşünülen psikiyatrik problemlerin aslında birden çok ilaç kullanımına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Olgumuzda daha önce herhangi bir psikiyatrik hastalığı ve aile öyküsü olmaması, hastalığın tek doz ekstazi kullanımını takiben akut evrede ortaya çıkmış olması ve belirtilerin hiç gerilemeden artarak 2 yıl boyunca devam etmiş olması, ortaya çıkan tablonun ekstazi kullanımı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte hastada eşzamanlı başka bir ilaç veya psikoaktif madde kötüye kullanımı öyküsü olmaması tabloyu daha özgün bir hale getirmektedir.

Bu makalede sunduğumuz olgu, tek doz ekstazi kullanımı ile ortaya çıkan ilk OKB olgusudur. Ancak biz bunun

nadir bir durum olmadığını ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ekstazinin, psikiyatrik sorunlarla doğrudan ve derin bir ilişkisi olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte ekstazi ile OKB ve diğer psikiyatrik sorunlar arasındaki ilişkinin doğrulanabilmesi için, genel toplumda ve klinik örneklerde yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

Sonuç olarak ekstazi ve benzeri maddelerin kullanan milyonlarca genç insanda, beklenmeyen nörotoksik etkilerin ortaya çıkma olasılığı ciddi bir toplum sağlığı sorunu olarak görülmelidir. Bu nedenle ekstazi kullanımı ile ilişkili psikiyatrik morbiditenin tam olarak belirlenebilmesi ve risklerin objektif olarak değerlendirilebilmesi için, epidemiyolojik çalışmalara ve daha fazla olgu bildirimine gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Ögel K, Çorapçıoğlu A, Tot Ş ve ark. Türkiye’de ortaöğretim gençliği arasında ecstasy kullanımı. *Bağımlılık Dergisi* 2003; 4:67-71.
- 2- McCann UD, Slate SO, Ricaurte GA. Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; ‘ecstasy’). *Drug Saf* 1996; 15:107-115.
- 3- Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ‘Ecstasy’)-induced serotonin-neurotoxicity: Studies in animals. *Neuropsychobiology* 2000; 42:5-10.
- 4- Thomasius R, Peterse KU, Zapletalova P ve ark. Mental disorders in current and former heavy ecstasy (MDMA) users. *Addiction* 2005; 100:1310.
- 5- Ricaurte GA, Delanney LE, Irwin I ve ark. Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate: Importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res* 1988; 446:165-168.
- 6- Insel TR, Battaglia G, Johannessen JN ve ark. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (“ecstasy”) selectively destroys brain serotonin terminals in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249:713-720.
- 7- Battaglia G, Yeh SY, De Souza EB. MDMA-induced neurotoxicity: Parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons. *Pharm Biochem Behav* 1988; 29:269-274.
- 8- McCann UD, Eligulashvili V, Ricaurte GA. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (“ecstasy”) induced serotonin neurotoxicity: Clinical studies. *Neuropsychobiology* 2000; 42:11-16.
- 9- Pennings EJ, Konijn KZ, de Wolff FA. Clinical and toxicologic aspects of the use of ecstasy. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142:1942-1946.
- 10- McDowell DM, Kleber HD. MDMA: its history and pharmacology. *Psychiatr Ann* 1994; 24:127-130.
- 11- Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M, Huber T. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA (“ecstasy”) in MDMA-naïve healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 241-251.
- 12- Vollenweider FX, Liechti ME, Gamma A ve ark. Acute psychological and neurophysiological effects of MDMA in humans. *J Psychoactive Drugs* 2002; 34: 171-184.
- 13- Perani D, Colombo C, Bressi S ve ark. [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry* 1995; 166:244-250.
- 14- Hansen ES, Hasselbalch S, Law I, Bolwig TG. The caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder. Reduced metabolism following treatment with paroxetine: a PET study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5:1-10.
- 15- Saxena S, Brody AL, Ho ML ve ark. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:250-261.
- 16- Adams KH, Hansen ES, Pinborg LH ve ark. Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT_{2A} receptor binding in the caudate nuclei. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8:391-401.
- 17- Schifano F. Potential human neurotoxicity of MDMA (‘Ecstasy’): subjective self-reports, evidence from an Italian drug addiction centre and clinical case studies. *Neuropsychobiology* 2000; 42:25-33.
- 18- Parrott AC, Sisk E, Turner JJ. Psychobiological problems in heavy ‘ecstasy’ (MDMA) polydrug users. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60:105-110.
- 19- Sanchez V, Camarero J, Esteban B ve ark. The mechanisms involved in the long-lasting neuroprotective effect of fluoxetine against MDMA (‘ecstasy’)-induced degeneration of 5-HT nerve endings in rat brain. *Br J Pharmacol* 2001; 134:46-57.
- 20- McCann UD, Eligulashvili V, Mertl M ve ark. Altered neuroendocrine and behavioral responses to m-chlorophenylpiperazine in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. *Psychopharmacology* 1999; 147:56-65.
- 21- Ricaurte GA, Finnegan KT, Irwin I, Langston JW. Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previously exposed to MDMA: Preliminary observations. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600:699-710.
- 22- Goldberg HL, Finnerty RJ. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry* 1979; 136:1184-1187.
- 23- Yocca FD. Novel Anxiolytic Agents: Actions on Specific Subtypes of Central 5-HT Receptors, Current and Future Trends in Anticonvulsant, Anxiety and Stroke Therapy, BS Meldrum, M Williams (Eds.), New York, Wiley-Liss, 1990, 145-167.
- 24- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*, 4. baskı, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1999; 528-538.
- 25- Olivier B, van Wijngaarden I, Soudijn W. 5-HT₃ receptor antagonists and anxiety: a preclinical review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10:77-95.
- 26- McCann UD, Ricaurte GA. Lasting neuropsychiatric sequelae of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (‘ecstasy’) in recreational users. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:302-305.
- 27- Parrott AC, Milani RM, Parmar R, Turner JD. Recreational ecstasy/MDMA and other drug users from the UK and Italy: psychiatric symptoms and psychobiological problems. *Psychopharmacology* 2001; 159:77-82.
- 28- Semiz UB, Başoğlu C, Çetin M, Erinc S. Panic disorder due to ingestion of single dose ecstasy: A case report. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2005; 9: 0-00.
- 29- Ricaurte GA, Martello AL, Katz JL, Martello MB. Lasting effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in non-human primates: neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261:616-622.
- 30- De Souza EB, Battaglia G, Insel TR. Neurotoxic effects of MDMA on brain serotonin neurons: Evidence from neurochemical and radioligand binding studies. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600:682-698.
- 31- Yocca FD. Novel Anxiolytic Agents: Actions on Specific Subtypes of Central 5-HT Receptors, Current and Future Trends in Anticonvulsant, Anxiety and Stroke Therapy, BS Meldrum, M Williams (Editors), New York: Wiley-Liss, 1990; 145-67.
- 32- Oliver B, van Wijngaarden I, Soudijn W. 5-HT₃ receptor antagonists and anxiety: a preclinical review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10:77-95.