

Ergotamin Baş Ağrısı ve Ergot Bağımlılığı

Levent İNAN*
F.Cankat TULÜNAY*
Adnan GÜVENER*

Ergot, çavdar mahmuzundan elde edilen bir alkaloiddir. Bütün ergot alkaloidleri lizerjik asitten türemiş olup etkileri ve kimyasal yönleri ile lizerjik asitle ilişkilidirler. Levo izomerleri dekstro izomerlerinden daha aktiftir. Ergot alkaloidlerinin aktif izomerleri üç gruba ayrılabilir. Bunlar: Ergotamin, ergotoksin ve ergonovindir. Ergotoksin ve ergotamin lizerjik asidin polipeptid derivelidir. Ergonovin ise lizerjik asid nukleusuna bağlanmış amino alkol içerir. Polipeptid yan zinciri olan ergot alkaloidleri kuvvetli adrenerjik bloke edici etki gösterirler. Ergot alkaloidleri santral sinir sisteminde stimulan veya depresan etki gösterirler (1).

Ergotamin tartrate (ET), ilk defa 1883 yılında kullanılmaya başlanmış ve son 50 yıldır migren tipi baş ağrısı nöbetlerinin tedavisinde ilk tercih olarak kabul edilmiştir. Etkenliği parenteral olarak kullanıldığında %90, rektal uygulamada %80 ve oral uygulandığında %50'e ulaşır (2).

Ergotamin tartarat düz kas sitümülan etkisiyle vazokonstriksiyon oluşturur. Vazokonstriktif etkisinde hem adrenerjik ve hemde triptaminerjik sistemlerin rolü vardır. Genel olarak bütün ergot alkaloidleri adrenerjik, dopaminerjik ve triptaminerjik reseptörlerde parsiyei agonist veya antagonist etki gösterirler. Ergot alkaloidlerinin etkileri kullanılan ajana, doza, dokuya, türe ve fizyolojik duruma göre değişiklikler gösterebilir. Ergotaminin migren nöbetlerindeki etki mekanizması hernekadar kesin olarak bilinmemekteyisede bunda bir taraftan vazokonstriktif etkisinin diğer taraftanda" arteriyövenöz anastomozları açmasının rolü olduğu düşünülmektedir. Deney hayvanlarında tedavi dozlanndaki ergotaminin muhtemelen triptaminerjik agonist olarak etki ederek karotis arterden vena jugularise olan kan geçişini azalttığı gösterilmiştir. Delesio'nun çalışmaları ise ergot alkaloidlerinin migrende hem periferik hemde santral yolla etkili olduğu şeklindedir.

Ergot alkaloidleri kuvvetli toksik maddeler olup akut ve kronik zehirlenmelere sebep olabilirler. Akut zehirlenmeler oldukça nadir olup daha çok düşük gagesi ile yüksek dozda ilaç alımına bağlıdır. Zehirlenme belirtileri olarak bulantı, kusma, diyare, yutma güçlüğü, adeie ağrıları, ciltte kaşıntı ve soğukluk, zayıf ve süratli nabız, konfüzyon ve şuur kaybı sayılabilir. Ölümle sonuçlanan zehirlenmeler birkaç gün içinde 26 mg oral ergotaminle olabildiği gibi tek doz 0.5-1.5 mg enjeksiyondan sonrada görülebilir.

Kronik ergot zehirlenmesine ergotizm denir ve akut zehirlenmeye nazaran daha sık görülür. Son yıllarda çavdar mahmuzunu ile kontamine hububat yenmesine bağlı epidemik zehirlenmeler nisbeten azalmışsada ilaç olarak kullanılan ergot alkaloidlerine bağlı zehirlenmeler oldukça sık görülmektedir. Kronik ergotizmde belirgin dolaşım bozuklukları teşekkül eder, ayak ve bacaklar ve daha az olarak ellerde soğukluk, solukluk ve duyu bozuklukları ortaya çıkar. Önceleri yürürken daha sonraları istirahatde adele ağrıları görülür, ayakta nabız zayıflar ve hatta kaybolur. Daha ileri dönemlerde ise gangren gelişir. Bunlara ilave olarak anjinal ağrılar, taşikardi-bradikardi, hipertansiyon-hipotansiyon görülebilir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, diyare, sersemlik, depresyon gibi bulguarada sık rastalnır (2,3,4,5).

Son yıllarda ergot alkaloidlerinin migren profilaksisinde kullanılışları sırasında hastaların baş ağrılarının sıklığı ve tedaviye cevap vermez hale geldiği dikkati çekmiş ve bu konuda araştırmalar başlamıştır. Uzun süreli ergot alkaloidi kullanılmasına bağlı baş ağrılarına "Ergot Baş Ağrısı" veya "Rebound Baş Ağrısı" ismi verilmiş ve ciddi bir problem olarak dikkat çekilmiştir. Ayrıca uzun süreli ve nisbeten yüksek dozda ergot alkaloidi kullanılmasının fizik bağımlılığa sebep olduğu ve ilaç kesildiğinde abstinens (withdrawal, kesilme) sendromu ortaya çıktığı gösterilmiştir. Abstinens belirtileri aşağıdaki şekilde

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Farmakoloji Ana Bilim Dalları ve Baş Ağrısı Merkezi.

tanımlanmıştır (2):

1. Rebound baş ağrısı.

2. Otonomik Belirtiler: Terleme, ağız kuruluğu, piloereksiyon, nabız ve tansiyon değişiklikleri.

3. Somatik Belirtiler: Boyun adalelerinde kasılmalar, ekstremitelerde titreme ve ağırlık hissi.

4. Mental: Aşırı sinirlilik ve huzursuzluk.

Ergot baş ağrısı kendisini hemen hemen hergün gözlenen migren tipi baş ağrısı şeklinde gösterir. Ağrılar her geçen gün daha şiddetlenir ve yarım baş ağrıları bütün başı tutmaya başlar. Ağrılar sıklaştıkça ve şiddetlendikçe ergot kullanımında artar ve neticede bir kısır döngü teşekkül eder. Hastanın ağrısı ergot kuliansada kullanmasada gittikçe sıklaşan ve şiddetlenen bir şekilde devam eder.

VAKA TAKDİMLERİ

Vaka 1: 53 yaşında bayan hasta A.Ü.T.F. Baş ağrısı merkezine 20 senedir devam eden baş ağrıları sebebiyle müracaat etti. Yapılan muayenesinde 15 senedir Cafergot kullandığı ve 5-6 senedir günde ortalama 3 adet aldığı tespit edildi. Son senelerde ağrıları şiddetlenmiş devamlılık göstermeye başlamış ve hergün ortaya çıkıyormuş. Cafergot almadığında tekrar migren benzeri ağrı ortaya çıkıyormuş.

Hastada ergot baş ağrısı düşünüldü ve ergot kesildi. Cafergotun kesilmesinden 2-3 gün sonra boyunda kasılmalar, aşırı terleme, hiperpne, piloereksiyon, ağız kuruluğu, aşırı sinirlilik, huzursuzluk olmuş. 1 ay sonraki kontrolünde baş ağrılarının tamamen kalktığı tespit edilmiştir.

Vaka 2: 29 yaşında bayan hasta migren tanısı konmuş ve 6-7 yıldır günde 6 taneye kadar Cafergot alıyormuş. Başlangıçta Cafergot'un ağrılarına iyi gelmesine rağmen son aylarda devamlı, şiddetli ve günlük ağrılar başlamış. Cafergot almadığı zaman bulantı, kusma, başağrısı oluyormuş. Bu vakada da ergot baş ağrısı düşünüldü ve Cafergot kesildi. Kesilme belirtileri olarak boyunda kasılmalar, tüylerin diken diken olması, terleme, baş ağrısı ortaya çıkmış, fakat baş ağrıları günden güne azalmıştır. Şu anda eski karakterinde haftada bir migren ağrısı çekmektedir.

Vaka 3: 54 yaşında bayan hasta, hergün çektiği baş ağrısı hikayesi ile baş ağrısı merkezine müracaat etmiş. Üç yıldır hergün 1 adet Ergafein kullanıyor ve Ergafein aldığı zamanda almadığı zamanda baş ağrısı oluyormuş. Buna rağmen devamlı Ergafein kullanmaya devam ediyormuş. Bu hastamızda da Ergo baş ağrısı düşünüldü ve Ergafein kesildi. Kesilme belirtileri olarak baş ağrısı, boyunda kasılmalar ve tüylerin diken diken olması, sinirlilik, huzursuzluk gibi belirtiler ortaya çıkmış. İlaç kesildikten 15 gün sonra baş ağrıları azalmış. Daha sonra yapılan kontrollerde

günlük ağrıların tamamen geçtiği, 10-15 günde bir gelen baş ağrısı nöbetleri tesbit edilmiştir.

Ergotamin Baş Ağrısının Özelliklen

1. Genellikle uzun süreli migren tipi veya kombine baş ağrısı hikayesi.

2. Hemen her gün bir veya daha fazla ergotamin kullanılması.

3. Ergotamin kullanımının artmasına bağlı olarak migren frekansının haftada 3 günün üzerine çıkması.

4. Önüne geçilemeyen ergotamin kullanımı.

5. Son dozdan sonra ortalama 24 saat içinde baş ağrısı başlaması.

6. Diğer uygun migren tedavilerine cevap vermemesi.

7. Gittikçe artan dozda ergotamin kullanılması.

8. İlerleyici tarzda depresyon, uyku bozukluğu ve kendini kötü hissetme.

9. Ergotamin kesilince ortaya çıkan absinens semptomları.

10. Günlük baş ağrısını açıklayacak başka bir sebebin yokluğu.

Migren doğal seyrinde, hafta bir-iki nöbetten fazla nadiren gözlenir. Ayrıca, migren frekansı haftadan haftaya, aydan aya değişir. Hergün migren ağrısı gözlenmesi tipik değildir ve migren teşhis kriterleri dışındadır. Bu yüzden haftada iki, üç nöbetten fazla ve ergotamin tartarata cevap veren migren tipi ağrısı olan ve diğer tedavi yöntemlerine cevap vermiyen hastalarda bu sendromun bulunma ihtimali akla gelmelidir. Klasik olarak haftalık ergotamin dozunun 10 mg'i geçmemesi tavsiye edilir. Literatürde haftada üç-dört kere 1 veya 1,5 mg gibi düşük dozlarda ergotamin kullananlarda bile bu sendromun ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (2).

Hastalar ergotamine cevap veren ve her gün olan ağrılardan şikayet ediyorlarsa bu ergot bağımlılığını akla getirmelidir. Ayrıca ergotaminin kesilmesinden sonra spontan iyileşme de ergot bağımlılığının önemli kriterlerden birisidir. Bu hastalar sık ergotamin kullanmaları sonucu gittikçe sıklaşan migren nöbetlerinden veya devamlı ağrıdan şikayet etmeye başlarlar ve bu ağrıyı tedavi etmek içinde çoğunlukla gittikçe başlarlar ve bu ağrıyı tedavi etmek içinde çoğunlukla gittikçe artan dozda ergotamin almaya devam ederler ve neticede bir kısır döngüye girerler. Ergotamin almalarda almalarda baş ağrıları devam eder. Kısır döngüyü kırmanın tek yolu ergotamini kesmektir. Her ne kadar ergotamin kesildiğinde ağrılar bir müddet daha devam edecek ve hatta şiddetlenecekse de yapılması gereken tek şey budur. Ergotamin kesildiğinde migrenli hastalarda ağrılar genellikle eski şeklini alacak, migren dışı baş ağrıları ise ağrılar tamamen ortadan kalkabilecektir (2,6,7).

Ergot baş ağrısı tesbit edildiğinde hastaya ağrısının sebebi açıklanmalı ve ergotamini mutlak surette kesmesi gerektiği anlatılmalıdır. Hasta gerekirse hastaneye yatırılmalı ve semptomatik tedavi yapılmalıdır. Semptomatik tedavide naproksen sodyum gibi non steroid anti-inflamatuar ajanlar kullanılabilir (6). Ergotamin kesildikten sonra akut absinens 2-4 gün sürebilir. Ergotaminin kesilmesinden sonra hastanın baş ağrısı sayısında ve yoğunluğunda spontan ve dramatik azalma husule gelir. Bu dönemde uygun migren profilaksisine (beta-bloker, pizotifen, kalsiyum antagonist! gibi) başlanır. Bir süre sonra akut atak tedavisi için tekrar ergotamin verilebilirse bağımlılık hikayesi olanlarda haftada 1 kereden fazla kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fredman., P. Ergotamine tolerance in patients with migraine. *JAMA*. 157:881, 1955.
2. Saper., R. Ergotamine dependency. A review, *Headache*, 27:435-438, 1987.
3. Senter, J. Cerebral manifestations of ergotism. *Stroke*, 7:88-92, 1976.
4. Enge M.O., Ergotism due to therapeutic doses of ergotamine tartrate. *Am. Heart. Journal*, 70: 665-670, 1965.
5. Rail, T.W. Schleifer L.S.: Drug affecting uterine motility. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eds. Goodman and Gilrnan, 7. Ed. McMillan Pub. C, 1985, sayfa 926-945.
6. Mathew, N.T. Ameloration of ergotamine withdraw symptoms with naproxen. *Headache*, 27: 130-133, 1987.
7. Anderson G.: Ergotamine headache. *Headache*, 15: 118-121, 1975.
8. Walfson., *W.Q.* Development of Tolerance to ergot alkaloids in a patient with verusually severe migraine. *The New England Journal of Medicine*, 241: 296-298, 1949.
9. Lucas, R.N. Ergotamine and methysergide abuse in patients with migraine. *Brit. J. Psychiat.*, 122: 199-203, 1973.