

3,4-Metilendioksi-N-Metilamfetamin Toksisitesi

Toxicity of 3,4-Methylenedioxy-N-Methylamphetamine

Yağmur PAK^a,
Terken BAYDAR^{a,b}

^aHacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
^bFarmasötik Toksikoloji AD,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 22.11.2018
Accepted: 03.02.2019
Available online: 21.02.2019

Correspondence:
Yağmur PAK
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
yagmurpak127@gmail.com

ÖZET 3,4-metilendioksi-N-metamfetamin (MDMA, ekstazi) en çok suistimal edilen yasa dışı ilaçlardan biridir. 1912 yılında ilk defa Merck tarafından sentezlenmiş ve patenti alınmış olup, hemostatik bir maddenin üretimi aşamasında bir prekürsör olarak ortaya çıkarılmıştır. Empatojen ve entaktojen özellikleri sebebiyle genç nüfus içerisinde popülerliğinin giderek artmasıyla birlikte; karaciğer hasarı, rabdomiyoliz, serotonin sendromu, çoklu organ yetmezliği, kardiyovasküler olaylar ve aritmiler gibi olası yan etkileri bulunmaktadır. Bir sentetik psikostimülan olan MDMA, indirekt serotonin, dopamin ve norepinefrin agonisti olarak davranmakta, serotonin ve dopamin sistemlerini etkilemektedir. Metamfetamin benzeri etkilerinin yanı sıra MDMA, meskalin benzeri etkiler de taşımaktadır. MDMA kortizol, oksitosin ve antidiüretik hormonlarının salınımlarını artırmaktadır. 1970'li yıllarda psikoterapiye yardımcı madde olarak kullanılmış olsa da uyuşturucu olarak kullanımının yaygınlaşması sebebiyle 2000'li yılların başına kadar MDMA'nın potansiyel tedavi edici etkilerinin bulunmasına dair araştırmaların sayısı azalmıştır. Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, MDMA; travma sonrası stres bozukluğu, alkol bağımlılığı ve otizmlili erişkinlerin sosyal fobilerinin tedavisinde kullanımının söz konusu olmaya başlamasıyla öne çıkmıştır. Klinikte kullanıldığında, kendine özgü reseptörlere ve nispeten iyi tolere edilebilen ilaç etkilerine sahip olması sebepleriyle, MDMA tedavisi hastanın olumsuz duygularla başa çıkmakta zorlanmadan travmatik anılarla yüzleşmesine izin vermesi açısından ideal bir tedavidir. Bu çalışmada, MDMA hakkında tarihçe, fizikokimyasal özellikler, etki mekanizmaları, kinetik ve dinamik özellikleri ile toksisite potansiyeli ve güncel tedavi modellerinde MDMA'nın yararlı olabilecek tedavi etkilerinin derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Amfetamin; MDMA

ABSTRACT 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA, ecstasy) is one of the most widely abused illegal drugs. It was synthesized and patented for the first time by Merck in 1912, it was made as a precursor in a new synthesis process for hemostatic substances. It has become increasingly popular amongst young people due to its empatogen and entactogen properties while liver damage, rhabdomyolysis, serotonin syndrome, multiorgan failure, cardiovascular events and arrhythmias are possible adverse effects. The synthetic psychostimulant MDMA acts as an indirect serotonin, dopamine, and norepinephrine agonist and affects the serotonin and dopamine systems. In addition to methylamphetamine like effects, MDMA also has mescaline like effects. MDMA increases the release of cortisol, oxytocin, and antidiuretic hormone. It has been used therapeutically as an adjunct to psychotherapy in 1970's but after becoming very popular as a recreational drug, the number of researches about MDMA's therapeutical potential has decreased till the beginning of 2000's. Over the past few years, MDMA has risen in prominence as an agent to treat post-traumatic stress disorder, alcohol use disorder, social phobia of autistic adults. With its unique receptors and a relatively well-tolerated drug effects when used clinically, MDMA therapy is ideally suited to allow a patient to face with traumatic memories without being overwhelmed by negative affect. To evaluate its history, psychochemical properties, action mechanism, toxicokinetic & toxicodynamic properties, potential toxicity and up-to-date treatment models with the benefit of potential therapeutical effects of MDMA are reviewed in this present paper.

Keywords: Amphetamine; MDMA

Tüm dünyada en çok suistimal edilen yasa dışı psikoaktif maddeler sıralamasında üçüncü sırada yer alan 3,4-metilendioksi-N-metilamfetamin (MDMA), feniletilamin türevi sentetik bir psikostimülandır. MDMA'nın bu sıralamada önlerde yer alması, kullanımına bağlı oluşan akut

toksitesisi ve ölümcül nöbetlere neden olmasından dolayı hemen hemen her toplumda halk sağlığı sorunu olarak büyümekte olan bir endişeyi de beraberinde getirmektedir. MDMA yeni bir molekül değildir; 1920-1960 yılları arasında birden çok kez yeniden keşfedilmiş, 1970'li yılların sonu ve 1980'li yıllarda tedavi edici etkisi dışında empatojen-entaktojen (diğer insanlara yakınlık kurduran, sosyal ilişkileri kolaylaştıran, empatiyi artıran) olarak suistimal edilmeye ve sık olmamakla birlikte psikoterapiye yardımcı olarak kullanılmaya başlanmıştır.^{1,2}

İlk kez 1912 yılında kimyacı Arthur Koellisch tarafından Merck KGaA bünyesinde, Darmstadt-Almanya'da sentezlenmiş ve 1914 yılında patenti alınmıştır. Başlangıçta "Metilsafirilamin" adı verilen molekül, hemostazı indükleyecek prokoagülan molekül arayışları sırasında sentezlenmiştir. Prekürsör olarak sentezlenen MDMA'ya ait ilk prekli-nik farmakolojik çalışmalar, Merck KGaA tarafından, 1927 yılında adrenalin ve efedrin benzeri moleküller çalışılırken yapılmıştır; ancak II. Dünya Savaşı nedeni ile Merck arşivlerine ve dolaşısıyla çalışma sonuçlarına ulaşamamaktadır. En bilinen meskalin analogu olması nedeni ile, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ordusu tarafından 1952-1953 arasında fareler, kobaylar, köpekler ve maymunlar üzerinde toksisite araştırmaları yapılmış, ancak ordu için çalışan bilim insanları konuya olan ilgilerini kısa sürede kaybetmiş ve çalışmayı sonlandırmışlardır. 1953-1954 yılları arasında, Michigan Üniversitesinde beş farklı tür deney hayvanında MDMA toksisite testleri yapılmıştır. 1959 yılında konuyla ilgilenen Merck çalışanı bir kimyacı yeniden araştırmalara başlamış, ancak molekülün insan üzerine etkileriyle ilgili bir değerlendirme yapmamıştır. 1970'li yılların sonu ve 1980'lerde psikoterapiye destek ilaç olarak çok nadir ve terapötik etkisinin haricinde empatojen-entaktojen olarak kullanılmıştır. 1985 yılında Amerika Uyuşturucu ile Mücadele Kurumu tarafından Sınıf I, yani suistimal potansiyeli bakımından en tehlikeli maddelerden biri olarak tanımlanmıştır.²⁻⁴

Alexander F. Shulgin, MDMA'nın babası olarak bilinmektedir. Shulgin, MDMA'yı sentezleyen ilk kişi değildir, fakat MDMA'nın tarihçesinde

önemli bir rol oynamıştır. Shulgin'in bakterilerle ayrışabilen, doğa dostu ilk insektisitlerden birini keşfetmesi sebebiyle, çalıştığı enstitü psikoaktif ilaçlara yönelik çalışmalarına olanak sağlamıştır. 1978 yılında Shulgin, ilaç kimyacı David Nichols ile birlikte MDMA'nın insanlar üzerindeki etkileri konusunda bir makale yayımlamıştır; bu yayın, MDMA'nın insan üzerindeki psikofarmakolojik etkilerine dair yapılmış ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Makalede, ilacın insan üzerindeki psikomimetik etkisi olduğu, özellikle duygusal ve bedensel açılardan farklı bir bilinç boyutu yarattığı ve düşük dozlarda esrar, halüsinojenik etkileri hariç psilobisin ya da düşük dozdaki MDA 3,4-metilendioksi amfetamin (MDA) ile kıyaslanabilir olduğu bildirilmiştir. Aslında Shulgin, 1975-1976 yılları arasında ilk kez sistematik olarak maddeyi kendi üzerinde deneme çalışmaları yapmış olsa da bilimsel olarak molekülün tanınırlığını ve bilim insanları tarafından tartışılır hâle gelmesini 1990'lı yıllara kadar sürdürdüğü çalışmalarıyla sağlamıştır.²

2009 yılında, 11 milyon Avrupalının MDMA suistimal ettiği, üstelik bu suistimalin 2,5 milyonunun son bir sene içerisinde gerçekleştiği bildirilmiştir. ABD'de ise 1990'lı yılların ortalarından 2012 yılına kadar geçen zamanda suistimal etme oranında keskin bir artış olduğu saptanmıştır. 1997'de ABD'de 400 bin MDMA tableti ele geçirilmişken, 2000 yılında yakalanan tablet sayısı 9 milyonun üzerindedir. Avrupa'da ele geçirilen tabletlerin kaynak sıralaması Hollanda, Belçika ve Almanya olarak bildirilmiştir. Amerikan Sağlık ve Uyuşturucu Kullanımı Araştırmaları Birimi (The National Survey on Drug Use and Health) verilerine göre; 2012 yılında 16,2 milyon Amerikalı en az bir kez MDMA suistimal etmiş, 2,6 milyonu ise son bir yıl içerisinde suistimali gerçekleştirmiştir. MDMA'nın ilk kez 1986 yılında, İspanya'nın gece kulüpleriyle ünlü İbiza Adası'nda kullanılmaya başlandığı bildirilmektedir; o zamandan günümüze bu nedenle, özellikle gençlere yönelik ucuz uluslararası uçuşlar ile İbiza'nın nüfusunun artma yönünde eğilim gösterdiği söylenmektedir. Bu popülerlik ketamin ve halk arasında "Sıvı MDMA" denilen gama-hidroksibütirik asit gibi maddelerin de sıkça kullanıl-

maya başlanmasına sebep olmuştur; düşük maliyet ve kolay erişilebilirlik, doğal olarak bu maddelerin suistimal edilmesini artıran faktörlerdir.³⁻⁶

Avrupa'daki yasa dışı laboratuvarlar, MDMA tedarikçilerinin başında bulunmaktadır. Yapılan araştırmalara göre, söz konusu üreticiler olanaklarını ve tekniklerini MDMA tabletlerinin üzerine çeşitli markaların logolarını basabilecek kadar geliştirmişlerdir; başlangıçta uluslararası araba markaları ya da hazır gıda zincirleri gibi bilinen markaların logolarının üzerine basıldığı markalı tabletler çok yüksek miktarda MDMA içerirken, tabletlerdeki içerik 1990'lı yılların ortalarına doğru düşüş göstermiş ve bir tabletteki maksimum MDMA miktarı %40'lara kadar inmiştir. Zaman içerisinde MDMA'ya tolerans gelişmesi ve arz-talep gibi nedenler kombinasyonlara geçişi tetiklemiş ve efedrin, kafein gibi diğer maddeler tabletlere eklenmeye başlanmıştır.^{3,7}

MDMA üretiminde kullanılan başlıca prekürsörler *Sassafras* bitkisinden elde edilen safrol ve piperonil-metil ketondur. Bu prekürsörler, 2010 yılına kadar Asya'dan Avrupa'ya sıkça ithal edilmekteyken, bir pre-prekürsör olan piperonil-metil keton glisidat üretim ve taşıma kolaylığından dolayı daha sonradan en fazla kullanılan ham madde olmuştur. Zaman içerisinde MDMA'nın tozunun, kristalinin veya mikrokristalize selüloz ile karışımının tablet ve kapsül formları üretilmiştir. Yasa düzenleyici kurumların raporlarına göre, son yıllarda üretimlerin bir kısmı mobil laboratuvarlarda yapılmakta, üretim gerçekleşikten sonra laboratuvarlar hızlı bir şekilde yer değiştirebilmekte ya da tamamen ortadan kaldırılmaktadır. MDMA tüketim miktarını belirlemek amacıyla, belirli şehirlerin kanalizasyon suyunda MDMA ve metabolitlerinin konsantrasyonlarını bulmak suretiyle çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yalnızca MDMA değil, aynı zamanda metabolitleri üzerinden de yürütülen ilk çalışma Milano, Porto ve Lugano şehirlerinde 100 binin ve 1 milyonun üzerinde nüfusa hizmet eden kanalizasyon sularından örnekler alınmış ve bu örneklerin çeşitli kromatografik yöntemlerle analizleri yapılmıştır. Değişmemiş şekilde atılan MDMA molekülü ve MDMA metabolitlerinin belirlenmesinin amaçlandığı bu çalışmada, be-

lirli periyot içerisinde kanalizasyon suyu izlemi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, MDMA'nın hafta sonları artan kullanımı olduğunu göstermiştir.^{7,8}

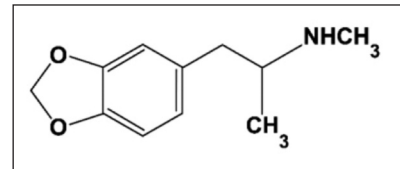
FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLER VE TOKSİKOKİNETİK

Kapalı formülü $C_{11}H_{15}NO_2$ olan MDMA, N-sübsitüe amfetamin analogudur. MDMA'nın molekülünün yapısı **Şekil 1**'de görülmektedir.⁹

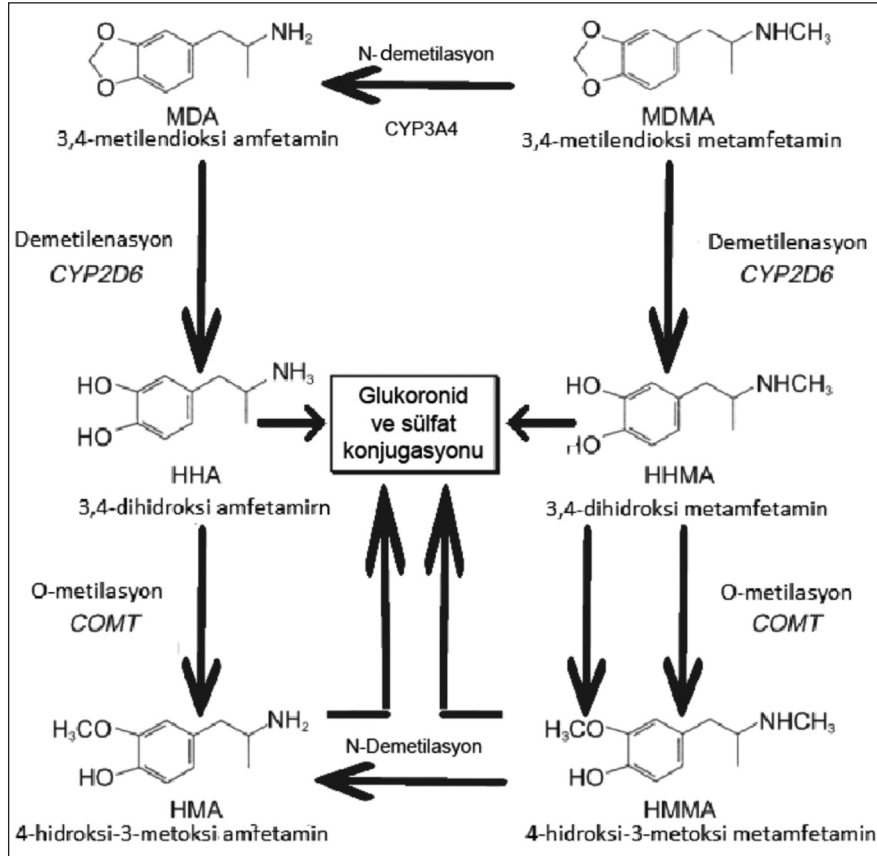
Acı tada sahip beyaz tozudur. Sudaki çözünürlüğü 1,46 mg/mL'dir. Kaynama noktası 0,4 mmHg'da 100-110 °C'dir. Akut toksisitenin ölçüsü olan medyan öldürücü doz (Letal doz 50, LD₅₀) değeri MDMA ve MDA için erkek sıçanlarda 18 ve 5,2 mg/kg (subkütan), dişilerde ise 42,5 ve 6,2 mg/kg (subkütan) olarak bildirilmiştir.^{10,11}

Yaratacağı ters etkileri ve vereceği zararı önlemek bakımından MDMA'nın kendine özgü kinetik özellikleri ve etkileşim profilini anlamak oldukça önemlidir. Oral alımdan sonra MDMA; gastrointestinal kanaldan hızlı bir şekilde emilmekte; 30-45 dk sonra etkisi başlamakta, pik konsantrasyonuna 90-120 dk içerisinde ulaşmakta ve etkisi 3-6 saat boyunca sürmektedir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 7 saattir; ana metabolitlerinden biri olan MDA'nın yarı ömrü ise 16-38 saattir. MDMA'nın yaklaşık %75'i idrarla değişmeden atılmaktadır. MDMA biyotransformasyon yolağı ve bu yolaklardaki enzimler **Şekil 2**'de görülmektedir.^{5,12}

Seksen gönüllü üzerinde yapılan randomize çift kör bir çalışmada, 125 mg MDMA verilen gönüllülerde T_{maks} 2,5±0,1 saat ve maksimum konsantrasyon (C_{maks}) 243±6 ng/mL olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, alımın 6 saat sonrasında katılımcıların ortalama plazma konsantrasyonlarının 180 ng/mL düzeylerinde olduğu rapor edilmiştir. On dört gönüllünün katıldığı ve MDMA'nın metabolik yolaklarının araştırıldığı bir çalışmada,



ŞEKİL 1: 3,4-metlendioksi-N-metilamfetamin-moleküler yapı.



ŞEKİL 2: 3,4-metilendioksi-N-metilamfetaminin biyotransformasyon yolağı.

MDMA klerensi değerlendirilmiş ve renal klerensin dozdan bağımsız, ekstrarenal klerensin ise doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. MDMA metabolizmasında sitokrom (CYP) enzim yolağının dâhil olmasının hepatic klerensi etkilediği düşünülmüştür. CYP ailesi, karaciğerde MDMA'yı demetilasyona uğratarak metabolize eden enzim sistemidir. Yapılan in vitro çalışmalar, MDMA'nın hem CYP2D6 enziminin substratı hem de kompetitif inhibitörü olduğunu göstermiştir: Metilendioksi amfetamin serilerinde, yapısında 3,4-metoksi bulunan yapılar (Örneğin; MDMA) 3,4-demetilasyona uğramış yapılara, yani 3,4-metoksi bulunmayanlara (Örneğin; 4-hidroksi-3-metoksi metamfetamin) göre daha yüksek oranda CYP2D6 enzime bağlanma göstermektedir; MDMA, CYP2D6 enziminin hem substratı hem de kompetitif antagonistidir.^{5,13}

MDMA metabolizmasındaki önemli değişkenlerden biri genetik polimorfizmdir ve katekol-O-metiltransferaz [catechol-o-methyltransferase

(COMT)] enzimi, CYP2D6 enzimi ve 5-HTTLPR geninde görülmektedir. COMT enzimi ve 5-HTTLPR geni sinaptik aralıktaki sırasıyla- dopamin ve serotonin miktarını düzenlemektedir. COMT enziminin 158. kodonunda Val/Val, Val/Met, Met/Met bulunabilmektedir. Met/Met kodonu taşıyan bireyler düşük enzim aktivitesi göstermekte, dolayısıyla sinaptik aralıklarında yüksek dopamin konsantrasyonuna sahip olmaktadır. 5-HTT-LPR'nin I (long, uzun) varyantında daha yüksek, s (short, kısa) varyantında daha düşük enzim aktivitesi gözlenmektedir. CYP2D6 demetilasyon yapan bir enzimdir ve genetik varyantı çok geniştir. Örneğin; beyaz ırkın %70-80'i hızlı metilleştiricidir ve bu durum MDMA'nın toksisitesi, yan etkisi, terapötik yanıtı üzerine kişiden kişiye değişiklik göstermesine neden olmaktadır. Keyif verici olarak düzenli MDMA suistimal eden sağlıklı, 12'si kadın toplam 27 gönüllüye 1,4 mg/kg MDMA verilmesinden sonra her katılımcıda plazma MDMA

konsantrasyonu aynı bulunmuştur; kadın gönüllülerde daha yüksek kan basıncı, vücut sıcaklığı ve nabız gözlenmiştir; baş dönmesi, anksiyete, sedasyon, serotonerjik aktivite de daha fazla rapor edilmiştir. 5-HTTLPR *l* varyant bireylerde ve COMT *Val/Val* sahibi bireylerde kan basıncı, nabız gibi kardiyovasküler göstergeler daha yüksek gözlenmiştir. Sonuç olarak, MDMA metabolizasyonunda cinsiyet farkının genetik polimorfizmden daha önemli olabileceği düşünülmüştür; çünkü, tüm deney gruplarında en yüksek kan basıncı artışındaki en yüksek dalgalanmalar genetik polimorfizmden bağımsız olarak kadınlarda görülmüştür.^{4,13}

ETKİ MEKANİZMASI

MDMA ve diğer halka süstitüe amfetamin türevleri serotonin, noradrenalin, dopamin gibi monoamin transmitterlerin akson uçlarından salınımını artırmaktadır. MDMA hem serotoninin doğrudan salınımını artırarak etki göstermekte hem de serotoninin geri alımını sağlayan taşıyıcılara bağlanarak veya onları bloke ederek serotoninin geri alımını engellemektedir. Benzer, ancak daha zayıf bir mekanizma dopaminin geri alımında da gözlenmiştir.^{14,15}

MDMA ve benzer moleküller, genellikle rasemik karışımları hâlinde üretilmektedir; bu stereoisomerler, etkileri bakımından birbirlerine göre farklılık gösterebilmektedirler. Örneğin; *r*-MDMA, farelerde sosyal etkileşimi artırıp, şartlandırılmış korku davranışını azaltırken, *s*-MDMA nörotoksisite ve hipertermi oluşturmaktadır. Hipertermi oluşturmadaki mekanizma, MDMA'nın alfa-2 reseptörleriyle etkileşerek termoregülasyon mekanizmalarını değişikliğe uğratması olarak düşünülmektedir.^{14,16,17}

MDMA için yapılan Faz II çalışmalarında; nabız, kan basıncı ve vücut sıcaklığında geçici olarak doza bağımlı artışlar olduğu; ancak bu durumların fiziksel olarak sağlıklı gönüllülerde herhangi bir ters ilaç reaksiyonuna neden olmadığı bildirilmiştir. MDMA'ya bağlı ciddi ters ilaç reaksiyonları nadiren görülmekle birlikte, şimdiye kadar hayatı tehdit edici düzeyde bir vaka raporu olmadığı belirtilmektedir. MDMA etkisiyle oluşan yaygın fizyolojik değişiklikler; çene kemiği gerginliği,

diş gıcırdatma, iştah azalması, konsantrasyon bozukluğu, denge duyusunun azalması ve pupil büyümesidir. MDMA insanlarda, sıçanlarda ve diğer kemiricilerde bir nöropeptit olan oksitosinin plazma konsantrasyonunu artırmaktadır. Sıçanlarda bu etkiyi, serotonin 1A reseptörleriyle etkileşerek gerçekleştirmektedir. Oksitosinin, insanlarda ve hayvanlarda birçok sosyal davranışı etkilediği düşünülmektedir. İnsanlarda hem nazal olarak uygulanan oksitosinin hem de oral olarak uygulanan MDMA'nın, panik hâlinde ve negatif duygu durumlarında aktive olan amigdalanın aktivitesinin düşmesine, çevredeki negatif yüz ifadelerine hassasiyetin azalmasına, arkadaş canlılığının artmasına sebep olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle MDMA'nın sosyallikle alakalı olumlu duyguları artırmasının oksitosin salınımını artırmasıyla bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, MDMA ve oksitosin plazma konsantrasyonlarını doğrudan karşılaştırmak suretiyle yapılan üç çalışma sonucunda oksitosinin neşeyi artırmasına rağmen sosyalliği artırmadığı, MDMA'nın ise bu etkiyi de yarattığı görülmektedir. Aynı çalışmada, oksitosinin üzgün yüz ifadelerine duyarlılığı artırdığı görülürken, MDMA'da durum tam tersi olmuş ve duyarlılık azalmıştır. Bulunan farklı sonuçlar, oksitosinin MDMA'nın gelişmiş sosyal duygular yaratması üzerine olan etkisini aydınlatmada yetersiz kalmış, oksitosin konsantrasyonlarının ölçülmesinin zorluğu ve bir oksitosin antagonistinin olmamasından dolayı tamamlanamamıştır.¹⁸⁻²¹

MDMA kullanımı nedeni ile plazmada kortizol ve antidiüretik hormon (ADH) miktarının da artış gösterdiği bulunmuştur. İnsanda 1,5 mg/kg konsantrasyondaki MDMA varlığında ve fiziksel aktivite yok iken kortizol düzeyi normal konsantrasyon aralığının (0-10 mg/dL) %100-150 fazlası bulunmuştur. Fiziksel aktivite ve kapalı alanda bulunma nedeni ile artmış vücut sıcaklığı da eklendiğinde, normal konsantrasyon aralığının %800'lere çıktığı gözlenmiştir. MDMA, ADH salınımını artırarak hiponatremi ve hipozmolaliteye de sebep olmuştur; bilindiği üzere ADH salınımı serotonin tarafından düzenlenmektedir. Uzun süreli MDMA kullanımında dahi kalıcı nörotoksisite gözlenmediği de rapor edilmiştir.^{4,17,22,23}

3,4-METİLENDİOKSİ-N-METAMFETAMİN TOKSİSİTE OLGU RAPORLARI

23 yaşındaki Kore asıllı Amerikalı genç bir kadın, New York'ta St.Luke, Roosevelt Hastanesi acil servisine taşikardi, nöbet, histeri krizi ve kas rijiditesi nedeni ile alınmış, yapılan ilk muayenesinde kan basıncı 95/43 mm/Hg, nabız 188 ve vücut sıcaklığı 37,8 °C olarak rapor edilmiştir. Arkadaşları, genç kadının sokak ismiyle "Molly" denilen iki adet MDMA tableti aldığını belirtmiştir. Oküler klonus, taşikardi, hiperrefleksi nedeniyle hastanın serotonin sendromu geçirdiğine karar verilmiş ve hasta yoğun bakım ünitesine alınmıştır. İlk laboratuvar bulgularına göre, akut böbrek hasarı ve hafif trombositopeni olduğu belirlenmiştir. Hastanın yatışı yapıldıktan 8 saat sonra koagülopati, azalmış fibrinojen değerleri gözlenmiş, karaciğer enzimlerinin akut hepatotoksisteyi gösterir nitelikte dramatik olarak arttığı bildirilmiştir. Semptomatik- destekleyici tedavi ve benzodiazepin uygulamasının ardından hasta üç gün içerisinde düzelmiştir.^{24,25}

Bu hastada görülen hepatotoksistenin nedeni; Koreliler, Çinliler ve Japonlardaki CYP2D6 enzimi poliformizmine bağlı olarak görülen yavaş metilleyicilik olarak açıklanmıştır.²⁴

- Finlandiya'da 2000-2001 arasında, MDMA ve monoamin oksijenaz (MAO) inhibitörü olan moklobemidinin birlikte kullanılmasına bağlı olarak, yaş aralığı 18-23 yıl olan dört genç yaşamını yitirmiştir. Bu hastaların ikisinde kişiler ölü bulunmuş, diğer ikisinde ise ağır solunum güçlüğü ve bilinç kaybı mevcut iken, uygulanan resüsitasyon başarısız olmuştur. Oral MDMA kullanıcılarının paranteral psikoaktif suistimal edenlere kıyasla daha eğitilmiş olduklarının bilinmesi, MDMA ile birlikte moklobemid alımının MDMA'nın etkisini artırmak amacıyla yapıldığını düşündürmüştür.²⁶

MDMA etkisini temel olarak beyindeki serotonin nöronlardan serotonin salgılanmasını artırarak, MAO inhibitörleri ise norepinefrin ve serotonin yıkımını engelleyerek etki göstermesi nedeni ile; bu iki maddenin aynı anda alınmasıyla oluşan durum serotonin sendromudur. İki maddenin aynı anda alınmasıyla ölümcül ters ilaç reaksiyonuna neden olabilecek bir diğer ilaç ise şizofreni

tedavisinde sıklıkla kullanılan dopamin reseptör antagonisti olan nöroleptik klorpromazindir; bu ilaçlar aynı zamanda CYP2D6 enzimi ile metabolize edilmektedir.^{26,27}

Etkileşimler

Amerikan Sorgu Yargıçları Bilgi Sistemi (National Coronial Information System) tarafından yapılan bildirimde göre, 2002-2008 yılları arasında MDMA ile ilgili 106 ölüm vakası söz konusudur. Bu vakalardan 43'ünde MDMA ile birlikte başka ilaç(lar)ın kullanıldığı saptanmıştır. MDMA'nın farmasötik preparatlarla olan potansiyel etkileşimlerinin bilinmesi, hem serotonin sendromu gibi ölümcül toksisiteyi engellemek hem de MDMA'nın tedavi edici potansiyelinin değerlendirilmesi bakımından oldukça önemlidir. CYP2D6 enzimiyle metabolize edilen ve bu nedenle MDMA ile etkileşme potansiyeli olan ilaç örnekleri Tablo 1'de görülmektedir.²⁷⁻²⁹

Venlafaksin, tramadol pro-serotonerjiktir, serotonin nörotransmisyonunu artırmaktadırlar, MDMA ile birlikte kullanımları durumunda serotonin sendromu olasıdır. Metadon ve fluoksetin, hem CYP2D6 ile metabolize edilmekte, hem de bu enzimi inhibe etmektedirler. MDMA varlığında enzim aktivitesi düşeceğinden MDMA plazmada artacak, metadon ve/veya fluoksetinin metabolizasyonu da gerçekleşmeyeceğinden bu ilaçlar da plazmada birikecektir.²⁸

İnsan immün yetmezlik virüsü tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır; ancak, proteaz inhibitörlerinin bir çoğu sitokrom P450 sistemini de inhibe etmektedir. Bu nedenle, CYP2D6 ile meta-

TABLO 1: 3,4-metilendioksi-N-metamfetamin ile etkileşme olasılığı bulunan ilaç örnekleri.

Farmakolojik Grup	Örnek
Antiaritmikler	Enkainid, flekainid, propafenon, spartein
Antidepresanlar	amitriptilin, klomipramin, desipramin, fluoksetin, imipramin, mianserin, nortriptilin, paroksetin, venlafaksin
β Blokörler	Propranolol, timolol, metoprolol
Nöroleptikler	Haloperidol, perfenazin, risperidon, tioridazin
Diğerleri	Kodein, deksmetorfan, fenformin, tramadol

bolize olan MDMA'nın metabolizasyonunu azaltarak serotonin sendromuna neden olabileceği de göz ardı edilmemelidir.^{29,30}

GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARINDA 3,4-METİLENDİOKSİ-N-METAMFETAMİN

[Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, (MAPS)] Santa Cruz, 1986 yılında Kaliforniya'da kurulmuş, çıkar amacı gütmeyen bir araştırma ve eğitim organizasyonu olan Çok Disiplinli Saykedelik Madde Araştırmaları Derneği ilk kez MDMA'nın potansiyel terapötik ajan olarak değerlendirilmesini gündeme getiren kuruluştur. MAPS, kurulduğundan beri saykedelik tedavi ve tıbbi marihuana araştırmaları için 43,7 milyon doları aşkın bir bütçe sağlamıştır. MDMA ile tedavi edilmesi öne sürülen rahatsızlıklar; travma sonrası stres bozukluğu, anksiyeteye bağlı hayatı tehdit edici hastalıklar, depresyon, alkolizm ve otizmleri erişkin bireylerdeki sosyal anksiyeteleridir. Önerilen MDMA'nın tedavi modeli, özel durumları dikkatle belirlenen hastalara MDMA yardımıyla uygulanan psikoterapi üzerine kurulmuştur. Bununla birlikte, MDMA'nın lineer olmayan farmakokinetiği, fazla sayıda ilaç ve enzimle etkileşmeye giriyor oluşu bu yaklaşımı güçleştiren önemli iki konudur.³¹

ALKOL BAĞIMLILIĞI TEDAVİSİ VE MDMA

Bir tür kronik zehirlenme olan alkol bağımlılığı, topluma ve alkol bağımlısı hastalara, bu hastaların yakınlarına fiziksel, psikolojik ve maddi açıdan büyük sorunlar yaratmaktadır. İngiltere Sağlık Bakanlığı; sağlık sorunları, iş gücü kaybı, artan suç oranı, aile içi problemler ve kazalar yönünden ele alındığında alkolizmin yalnızca 2012 yılı içerisinde İngiltere'de 20 milyar pounda mal olduğunu açıklamıştır. Günümüzde bu hastalara uygulanan tedaviler hem fizyolojik hem de farmakolojik açıdan zaman zaman yetersiz kalmakta, tedavi ardından sonra da bağımlılığın nüksetmesi yaygın olarak görülmektedir. 1950'li yıllarda liserjik asit dietilamid gibi saykedeliklerle alkolizm tedavisi denenmiş olsa da sosyopolitik baskılar ve kültür farklılıkları nedenleri ile çalışmalar ileri götürülemedi; ancak saykedelik maddelerle tedavi konusu travma son-

rası stres bozukluğu hastalığının tedavisinde MDMA'nın kullanılması ile birlikte tekrar gündeme gelmiştir. Günümüzde alkolizm tedavisi için en sık kullanılan ajanlar; disülfiram, naltrekson, akamprosot ve benzodiazepin grubu ilaçlardır. Akamprosot, naltrekson ve benzodiazepinler hastalardaki alkol alma isteğini azaltırken, disülfiram, hasta alkol aldığı anda hoş olmayan fiziksel reaksiyonlara maruz kalması temeline dayanmaktadır; fakat uzun yıllardır uygulanan bu tedavi yöntemleri etkililik ve kalıcılık bakımından yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle MDMA ile tedavi seçeneği yeni bir yaklaşım olarak önem taşımaktadır.^{23,32}

MDMA'nın etkilediği serotonin reseptörlerinden olan 5-HT1A ve 5-HT1B reseptörlerindeki artmış aktivite bunalımı, anksiyete hislerini ve amigdala korku yanıtını azaltmakta, öz güveni artırmaktadır. MDMA hatıraların algılanışında bakış açısı farklılıklarına dayalı olumlu değişimler yaratmaktadır. Ayrıca pozitif ruh hâli, iletişimde samimiyet, empatide artış yaratmakla beraber, kişinin kendisini algılayış biçimini iyi anlamda etkilemektedir. Yüksek dopamin salgısının da tabloya eklenmesiyle beraber kişisel farkındalık ve heyecan artmaktadır ve bu durum hastanın korku verici anılarla yüzleşmekten korkmadan psikoterapiye düzenli olarak devam etmesi açısından oldukça önemlidir. MDMA'nın yarattığı kişisel farkındalık/kendiyle barışıklık artışının bağımlıların bağımlılıklarını kabul etmesi konusunda da faydalı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, alfa-2 reseptörleriyle etkileşme sonucu ortaya çıkan vücut sıcaklığı artışının yaratacağı rahatlama hissini ve sedasyona bağlı olarak travma kaynaklı aşırı duyarlılık hâlini azaltabileceği öngörülmüştür.²³

MDMA, diğer saykedelik moleküllere oranla vücutta daha iyi tolere edilebilmektedir; ancak molekül her hastanın psikolojik olarak aynı şekilde tolere edemeyeceğini de göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Ayrıca, MDMA araştırmalarındaki gönüllü bireylerden bazılarının MDMA kaynaklı anksiyete geliştirdiği de rapor edilmiştir. MDMA'nın suistimale yatkınlık bulguları azdır, katılımcılara deney sonrası yapılan anketlerde, katılımcılar deney dışında tekrar MDMA kullanmak istediklerini belirtmemişlerdir. Yürütülen klinik çalışmalarda,

MDMA'nın alımına bağlı ortaya çıkan ciddi advers olaylar seyrek ve hayatı tehdit etmeyen düzeyde görülmüştür. 2015 yılına kadar MDMA araştırmaları kapsamında, toplam 1,133 kişiye MDMA verilmiş ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) düzenlemelerine göre raporla bildirilmesi gereken beklenmeyen advers etki görülmemiştir. MDMA, hekim kontrolü altında kullanıldığında kan basıncı artışı, vücut sıcaklığı yükselmesi gibi etkilerini daha az göstermektedir; olası sonuçların bilinmesi nedeni ile kullanan kişi aşırı fiziksel aktivitede bulunmamakta ve dehidratasyon yaşamamaktadır. Yirmi beş yıl süreyle yürütülen bir çalışmanın sonucu olarak, kontrollü klinik bir ortamda MDMA bilimsel bir çalışmanın parçası olarak uygulandığında, nörotoksositeye ve her hangi bir nörokognitif bozukluğa neden olmamıştır.^{12,23,32}

İngiltere'de alkolizm tedavisi için MDMA kullanımını hayata geçirmeyi amaçlayan bir çalışma da (Bristol-Imperial MDMA for Alcoholism, BIMA), maddenin güvenle psikoterapiye destek olarak kullanılabilceği savunulmaktadır.²³

TRAVMA SONRASI STRES SENDROMU VE 3,4-METİLENDİOKSİ-N-METAMFETAMİN

Post travmatik stres sendromu; kişinin kendisine fiziksel ve psikolojik olarak zarar verdiği, özkıyım oranlarının yüksek olduğu, depresyon, anksiyete ve madde kullanımının sıkça görüldüğü bir hastalıktır. Hastalarda sıklıkla tedaviye direnç görülmekte, iş gücü kaybı oluşmakta, maddi ve sosyal problemler ortaya çıkmaktadır. Tedavinin başarılı olamamasının önemli bir nedeni, hastaların kötü hatıraları ve travmalarıyla yüzleşmek istememeleri ve onlara ağır gelen bu yükü kaldıramamalarıdır. Tedavinin yanıtı kalmasının hastaların çeşitlilik gösteren geçmişleri, psikoterapi standartları gibi birçok değişkenle ilişkisi bulunmaktadır; MDMA'nın korku yanıtını azaltması, kortizol, dopamin, serotonin ve oksitosin plazma düzeylerini yükseltmesi, hastaların optimal duygu durumuna ulaşabilmeleri-çünkü hastalar duygusal açıdan uyumu hissettiklerini belirtmektedirler-, empati ve güven duygularını artırması psikoterapide tedaviye yardımcı olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir.³³

Londra'da yapılan bir çalışmada, MDMA uygulanmış sağlıklı gönüllülerin kötü hatıralarını hatırladıkları ve konuştukları sırada yapılan bir görüntüleme oksitosin salınımının artışına bağlı olarak amigdala aktivitesinin düştüğü görülmüştür. Aynı çalışmada, perfüzyon görüntüleme de yapılmış ve MDMA'nın pozitif etkilerinin hipokampus ve amigdalanın serebral kan akışının azalmasıyla bağlantılı olduğu bulunmuştur. Tümü kronik, tedaviye dirençli ve ortalama 17,8 yıl boyunca post-travmatik stres bozukluğuyla baş etmekte olan 107 katılımcı ile yapılan bir çalışmaya göre, iki aylık MDMA eşliğinde yapılmış psikoterapi sonucu, katılımcıların %61'i travma sonrası stres bozukluğunu aşmış, 12. aya ulaşıldığında ise bu oran %68'e yükselmiştir.^{18,34}

ERİŞKİN OTİZMLİLERİN SOSYAL FOBİLERİNİN TEDAVİSİNDE 3,4-METİLENDİOKSİ-N-METAMFETAMİN

Otizmdeki davranış farklılıklarının kaynağının nöronal organizasyondaki dört farklılık teorisi ile açıklanmaktadır: (i) Anormal hipokampal aktivite sonucu duyuşal girdilerin işlenmesi sırasında parçalanması, (ii) Anormal amigdala aktivitesi sebebiyle oluşamayan veya eksik oluşan duygulanım, (iii) Bozulmuş oksitosin salınımı, (iv) Temporal ve paryetal loblardaki anormal organizasyon sonucu gözlenen nesnelere bazılarında karşı uzatılmış seçici dikkattir. Karşılaştırmalı çalışmalar, özellikle otizmlilerde oldukları ilk anda anlaşılabilen ve nispeten konuşmada daha az sıkıntılı olan hastaların toplumsal yaşayışa uyum sağlamakta büyük zorluk yaşadıklarını ve bunun sonucu sosyal anksiyete geliştirdiklerini göstermiştir. MDMA'nın amigdala fonksiyonları, oksitosin düzeylerini değiştirmesi ve pozitif duygulanımları artırması özelliklerinden dolayı, otizmde potansiyel terapötik ajan olabileceğini düşündürmüştür.^{12,35}

Amerikan Bağımsız Etik Komite tarafından onaylanmış ve ulusal standartları ile uyumlu erişkin otizmlilerin sosyal fobilerinin MDMA destekli tedavisine yönelik pilot çalışma Temmuz 2017 tarihinde tamamlanmıştır ve çalışmanın yayımlanması için hazırlıklar devam etmektedir.³⁶

SONUÇ VE TARTIŞMA

Son 10 yılda, Türkiye’de dâhil birçok ülkede MDMA en çok suistimal edilen maddelerden biri olmuştur. Genç nüfusun büyük bir kesimi tarafından suistimal edilmese bile MDMA ve oluşturduğu etkiler yaygın bir şekilde bilinmektedir. Yıllar boyunca oldukça zararlı bir madde olarak değerlendirilmesinin ardından, günümüzde özellikle, ABD’de birden çok endikasyon için Faz 3 çalışmalarında olması, ilaçların kullanım şekilleri ve dozlarına göre etkilerinin nasıl değişebileceğini göstermesi açısından önemlidir. Otizimli bireylerin sosyal fobisi, travma sonrası stres bozukluğu ve alkolizm tedavisi için güvenilir yeni bir alternatif olması bakımından da önem taşımaktadır. Düşük yan etki potansiyeli taşıması ile bazı hastalıklar için tedavi potansiyeli taşıması veya kronik bazı hastalıkların tedavisinde iyileştirmeyi hızlandırması ve bu şekilde hayat kalitesini artırması nedenleri ile MDMA’nın tedaviye seçenek olarak değerlendirilmesi ümit vericidir. Yarar/zarar oranlarının değerlendirildiği, riskin öngörülebildiği ve herhangi bir tehdit oluşturmayacak kontrollü alanlarda insan

sağlığı için ilaç olarak kullanımının, halk sağlığını etkileyen bir tehdit olarak büyük ölçeklerdeki yasa dışı üretimin önüne de geçilebileceğini düşündürmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Yağmur Pak; **Tasarım:** Terken Baydar; **Denetleme/Danışmanlık:** Terken Baydar; **Analiz ve/veya Yorum:** Yağmur Pak; **Kaynak Taraması:** Yağmur Pak; **Makalenin Yazımı:** Yağmur Pak; **Eleştirel İnceleme:** Terken Baydar.

KAYNAKLAR

- Pardo-Lozano R, Farré M, Yubero-Lahoz S, O’Mathúna B, Torrens M, Mustata C, et al. Clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”): the influence of gender and genetics (CYP2D6, COMT, 5-HTT). *PLoS One*. 2012;7(10):e47599. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Benzenhöfer U, Passie T. Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin. *Addiction*. 2010;105(8):1355-61. [Crossref] [PubMed]
- Karch SB. A historical review of MDMA. *Open Forensic Sci J*. 2011;4(1):20-4. [Crossref]
- United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report 2009*. New York: United Nations; 2009. p.306.
- Michael White C. How MDMA’s pharmacology and pharmacokinetics drive desired effects and harms. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(3):245-52. [Crossref] [PubMed]
- Lora-Tamayo C, Tena T, Rodríguez A, Moreno D, Sancho JR, Enseñat P, et al. The designer drug situation in Ibiza. *Forensic Sci Int*. 2004;140(2-3):195-206. [Crossref] [PubMed]
- Mountney J, Griffiths P, Bo A, Cunningham A, Matias J, Pirona A. Nine reasons why ecstasy is not quite what it used to be. *Int J Drug Policy*. 2018;51:36-41. [Crossref] [PubMed]
- González-Mariño I, Zuccato E, Santos MM, Castiglioni S. Monitoring MDMA metabolites in urban wastewater as novel biomarkers of consumption lez-Mari n. *Water Res*. 2017;115:1-8. [Crossref] [PubMed]
- Sun JH, Shen JL, Liang LS, Xu XY, Lui HB, Zhang CL. Experimental investigation on terahertz spectra of amphetamine type stimulants. *Chinese Phys Lett*. 2005;22(12):3176-8. [Crossref]
- Shulgin AT. The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs*. 1986;18(4):291-304. [Crossref] [PubMed]
- Fonsart J, Menet MC, Declèves X, Galons H, Crété D, Debray M, et al. Sprague-Dawley rats display metabolism-mediated sex differences in the acute toxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;230(1):117-25. [Crossref] [PubMed]
- Danforth AL, Struble CM, Yazar-Klosinski B, Grob CS. MDMA-assisted therapy: a new treatment model for social anxiety in autistic adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;64:237-49. [Crossref] [PubMed]
- de La Torre R, Farré M, Ortuño J, Mas M, Brenneisen R, Roset PN, et al. Non-linear pharmacokinetics of MDMA (‘ecstasy’) in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(2):104-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kalant H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *CMAJ*. 2001;165(7):917-28.
- Liechti ME, Baumann C, Gamma A, Vollenweider FX. Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ‘Ecstasy’) are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(5):513-21. [Crossref]
- Bexis S, Docherty JR. Role of α 2A-adrenoceptors in the effects of MDMA on body temperature in the mouse. *Br J Pharmacol*. 2005;146(1):1-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]

17. Curry DW, Young MB, Tran AN, Daoud GE, Howell LL. Separating the agony from ecstasy: R(-)-3,4-methylenedioxymetamphetamine has prosocial and therapeutic-like effects without signs of neurotoxicity in mice. *Neuropharmacology*. 2018;128:196-206. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. MAPS-Phase 3 Trial Program: MDMA-Assisted Psychotherapy for the Treatment of Severe Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Accessed December 10, 2017. [[Link](#)]
19. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of \pm 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol*. 2011;25(4):439-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Kamilar-Britt P, Bedi G. The prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): controlled studies in humans and laboratory animals. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;57:433-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Wardle MC, Kirkpatrick MG, de Wit H. "Ecstasy" as a social drug: MDMA preferentially affects responses to emotional stimuli with social content. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014;9(8):1076-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Farah R, Farah R. Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine)-induced inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Pediatric Emergency Care*. 2008;24(9):615-7. Accessed November 28, 2017. [[Link](#)] [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Sessa B. Why MDMA therapy for alcohol use disorder? And why now? *Neuropharmacology*. 2018;142:83-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Nadkarni GN, Hoskote SS, Piotrkowski J, Annapureddy N. Serotonin syndrome, disseminated intravascular coagulation, and hepatitis after a single ingestion of MDMA in an Asian Woman. *Am J Ther*. 2014;21(4):e117-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Woo TM, Hanley JR. "How high do they look?": identification and treatment of common ingestions in adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2013;27(2):135-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Vuori E, Henry JA, Ojanperä I, Nieminen R, Savolainen T, Wahlsten P, et al. Death following ingestion of MDMA (ecstasy) and mocabemide. *Addiction*. 2003;98(3):365-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Rietjens SJ, Hondebrink L, Westerink RH, Meulenbelt J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): interindividual differences due to polymorphisms and drug-drug interactions. *Crit Rev Toxicol*. 2012;42(10):854-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Pilgrim JL, Gerostamoulos D, Drummer OH. Deaths involving MDMA and the concomitant use of pharmaceutical drugs. *J Anal Toxicol*. 2011;35(4):219-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Zenner HP, Leysieffer H. Totally implantable hearing device for sensorineural hearing loss Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet*. 1998;352(9142):1751. [[Crossref](#)]
30. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med*. 1999;159(18):2221-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Sellers EM, Romach MK, Leiderman DB. Studies with psychedelic drugs in human volunteers. *Neuropharmacology*. 2017;142:116-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Cheng LH, Kao CH, Wang CH, Chu YH, Wang JY, Wang HW. Anti-cholinergic effect of singulair on isolated rat's tracheal smooth muscle. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012; 269(8):1923-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Sessa B. MDMA and PTSD treatment: "PTSD: from novel pathophysiology to innovative therapeutics." *Neurosci Lett*. 2017;649:176-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Carhart-Harris RL, Murphy K, Leech R, Erritzoe D, Wall MB, Ferguson B, et al. Archival report the effects of acutely administered spontaneous brain function in healthy volunteers measured with arterial spin labeling and blood oxygen level-dependent resting state functional connectivity. *Biol Psychiatry*. 2015;78(58):554-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Waterhouse L, Fein D, Modahl C. Neurofunctional mechanisms in autism. *Psychol Rev*. 1996;103(3):457-89. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Social Anxiety Autistic Adults News Timeline. Accessed November 18, 2018. [[Link](#)]