

Düşük Doz Essitalopram ile Serotonin Sendromu

Neşe Öztürk¹, Ezgi Kara¹, Gülfizar Sözeri-Varma¹, Eylem Değirmenci²

ÖZET:

Düşük doz essitalopram ile serotonin sendromu

Serotonin sendromu serotonerjik aşırı etkinlik sonucu oluşan bir ilaç yan etkisidir. Hafif şiddette olup gözden kaçabildiği gibi hayatı tehdit eden ciddi sonuçları olabilmektedir. Genellikle serotonerjik ilaçların yüksek dozda veya başka ilaçlarla beraber kullanımları sırasında ortaya çıkmaktadır. Ancak nadir de olsa serotonerjik ajanların düşük dozda kullanımına bağlı olarak görülebilmektedir. Bu olgu sunumunda essitalopram 5 mg kullanımı sonrası serotonin sendromu geliştiği düşünülen bir olgunun sunulması ve ayrıntı tanı açısından tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: serotonin sendromu, seçici serotonin geri alım baskılayıcı, yan etki

Journal of Mood Disorders 2013;3(1):37-40

ABSTRACT:

Serotonin syndrome with low-dose escitalopram

Serotonin syndrome is a drug side effect resulting from serotonergic hyperactivity. At times the severity of its symptoms can be mild and overlooked, but sometimes it might cause life-threatening serious consequences. It usually occurs while using high doses or combinations of serotonergic drugs. However, it might also be observed during the use of low dose of serotonergic agents, even it is rare. In this paper, it is aimed to present a case with serotonin syndrome which is thought to be developed after the use of 5 mg of escitalopram, and to discuss this case in terms of differential diagnosis.

Key words: serotonergic syndrome, selective serotonin reuptake inhibitors, side effects

Journal of Mood Disorders 2013;3(1):37-40

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Denizli-Türkiye
²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Denizli-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Gulfizar Sözeri-Varma,
PAÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Doktorlar
Cad. 20100, Denizli-Türkiye

Telefon / Phone: +90-258-444-0728/1106

Elektronik posta adresi / E-mail address:
gvarma@pau.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:
22 Ekim 2012 / October 22, 2012

Bağıntı beyanı:

N.Ö., E.K., G.S.V., E.D.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Declaration of interest:

N.Ö., E.K., G.S.V., E.D.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Serotonin sendromu merkezi ve periferik sinir sisteminde aşırı serotonerjik etkinlik ile oluşan, hayatı tehdit eden istenmeyen bir ilaç reaksiyonudur (1). Serotonin sendromunun belirtileri 3 alanda kümelenmektedir. Bunlar; bilişsel ve davranışsal alanda değişiklikler (konfüzyon, hipomani, ajitasyon), otonomik sinir sisteminde aşırı etkinlik (ishal, ateş, terleme, kan basıncı değişiklikleri, bulantı, kusma) ve nöromusküler anormallikler (myoklonus, hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu, tremor) olarak özetlenebilir (2). Serotonin sendromu tanısı serotonerjik bir ilacın alınmasını takiben ajitasyon, mental durum değişiklikleri, myoklonus, ishal, ateş, hiperrefleksi, tremor, koordinasyon bozukluğu gibi belirtilerden en az üç tanesinin bulunması ile konulmaktadır. Ayrıntı tanıma enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, madde kötüye kullanımı veya yoksunluk belirtileri, nöroleptik ilaç kullanımı, diğer psikiyatrik ve tıbbi nedenler göz önünde bulundurulmalı ve dışlanmalıdır (3). Hafif olgularda sadece tremor ve ishal

görülmekte ve bu nedenle çoğunlukla gözden kaçabilmektedir. Orta düzeyde toksisitede belirtiler ciddi sıkıntıya yol açmakta ve belirtilere yönelik tedavi gerekmektedir. Ağır serotonin toksisitesi ise kas rijiditesi ile ilişkili hızla yükselen ateşle karakterizedir ve saatler içerisinde tedavi edilmezse çoklu organ yetmezliğine ilerlemekte, ölüm ile sonuçlanabilmektedir (1,4).

Serotonin sendromu serotonin sentezini arttıran, metabolizmasını azaltan, salınımını arttıran, geri alımını baskılayan, serotonin reseptörlerine agonist etki gösteren ilaçların tek başlarına veya beraber kullanımları sırasında gelişebilmektedir (1). SSRI (seçici serotonin geri alım baskılayıcı), SNRI (seçici serotonin-noradrenalin geri alım baskılayıcı) ve TSA (trisiklik antidepresan)'lar sinaptik aralıktaki serotonin geri alımında baskılanmaya yol açarak serotonin nörotransmisyonunu etkilemektedir. Serotonin sendromu gelişmesi için en yüksek risk bu ilaçlarla birlikte serotonin metabolizmasını baskılayan monoaminooksidaz baskılayıcılarının (MAO-I) (moklobemid, selejlin gibi) kullanılması durumunda

oluşmaktadır (5-7). Bununla birlikte, venlafaksin ve fluoksetin (8); fluvoksamin ve mirtazapin (9); duloksetin ve siprofloksasin (10), sertralin ve fenelzin (11); venlafaksin ve lityum (12); venlafaksin ve metoklopramid, sertralin ve metoklopramid (13,14); sitalopram ve flupentiksol (15) birlikte kullanımları sırasında ortaya çıkan serotonin sendromu olguları da bildirilmiştir.

Serotonin sendromu genellikle serotonerjik ajanların yüksek dozda ve/veya birlikte kullanımları sırasında karşımıza çıkmaktadır. Ancak nadir de olsa tek doz ya da düşük doz SSRI kullanılması takiben ortaya çıkan serotonin sendromu olguları bulunmaktadır (16-18). Bu çalışmada, tek doz essitalopram alınmasından yaklaşık 2 saat sonra sıkıntı hissi, bulantı, kusma, ishal, ateş basması, terleme, baş dönmesi ve halsizlik gibi yakınmaları olan bir kadın hastanın sunulması ve serotonin sendromu ayırıcı tanısı açısından tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU

26 yaşındaki kadın hasta bulantı, kusma, ishal, ateş basması, terleme, baş dönmesi, halsizlik, saçlı deride karıncalanma yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın kendisinden ve eşinden alınan anamnezde; hastanın bir hafta önce memesinde ağrı yakınmasının başladığı, meme kanseri olabileceği endişesi yaşadığı, bu yakınma ile göğüs hastalıkları, genel cerrahi, kardiyoloji, enfeksiyon hastalıkları hekimlerine başvurduğu, yapılan muayene ve tetkikler sırasında fiziksel bir patoloji saptanmadığı öğrenildi. Son başvurduğu hekimlerden biri tarafından yakınmalarının psikolojik olduğu söylenerek hastaya essitalopram 10mg/gün önerilmiş olup ilaçtan yarım tablet içtikten 2 saat sonra bulantı, kusma, ishal, ateş basması, terleme, baş dönmesi, halsizlik, saçlı deride karıncalanma, uykusuzluk yakınmaları başlamıştı. Acil servise başvuran hastanın vital bulgularının normal olduğu, rutin biyokimyasal incelemelerin yapıldığı, yapılan muayene ve tetkiklerin normal olarak değerlendirildiği öğrenildi. Yakınmaları devam eden hastanın farklı kurumlarda tekrarlayan hekim başvuruları olmuş, kas gevşetici ve sakinleştirici ilaçlar kas içine uygulanmıştı. Bu süre zarfında hastada bilinç bulanıklığı ve yönelim bozukluğu olmadığı, belirtilerin bir hafta boyunca azalarak devam ettiği, son olarak başvurduğu bir psikiyatrist tarafından lorazepam 1mg/g önerilerek tarafımıza yönlendirildiği, bu ilacı kullanmaya başladıktan sonra yakınmalarının belirgin olarak azaldığı bilgileri edinildi.

Ruhsal durum muayenesinde; yaşında gösteren, öz bakımı yeterli olan hastanın duygulanımı iritabl ve anksiyözdü. Dikkati bedensel duyuumlara odaklanmıştı, durumuyla ilgili kaygılıydı. Bulantı, kusma, ishal, ateş basması, terleme, baş dönmesi, halsizlik, saçlı deride karıncalanma gibi bedensel belirtileri mevcuttu. Düşünce içeriğinde yaşadığı belirtileri ve bu belirtilerin bir nedene bağlanamaması ile ilgili endişeleri mevcuttu. Psikotik bulgu yoktu. Hastanın kendisinde ruhsal ve fiziksel hastalık öyküsü, alkol-madde ve başka bir ilaç kullanımı olmadığı öğrenildi.

Hastanın daha önce yapılmış olan tetkikleri incelendi. Hemogram (CBC), rutin biyokimya tetkiklerinin normal olduğu gözlemlendi. Sadece kreatinfosfokinaz (CK) yüksekliği dikkat çekiciydi (hastadaki değer 590U/L, normal aralığı:20–180U/L). Hastanın rutin tetkikleri yanı sıra tiroid işlev testleri ve CK düzeyleri istendi. CK düzeyinin 220'ye gerilediği gözlemlendi, diğer tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Nöroloji ana bilim dalına danışıldı. Hastanın nörolojik muayenesi normaldi. CK yüksekliğinin tekrarlayan enjeksiyonlara bağlı olarak da gözlenebileceği düşünüldü. Anksiyolitik tedaviye ilaç dozu artırılarak devamı edildi, hastanın yakınmalarında düzelme gözlemlendi.

TARTIŞMA

Hastanın öyküsünden ilaç kullanmadan önce başlayan bedensel yakınması (memede ağrı) ve bununla ilgili kanser olabileceği endişesi yaşadığı, çoklu doktor başvurularının ve giderek artan anksiyetesinin olduğu anlaşılmaktadır. Belirtilerin ilaç alınmasından yaklaşık iki saat sonra başlamış olması, fiziksel bir hastalığın bulunmaması, başka bir ilaç kullanılmamış olması, madde kullanım öyküsünün olmaması, yapılan fizik muayenenin ve tetkiklerin normal olması belirtilerin ilaca bağlı ortaya çıktığını düşündürmektedir. Mevcut bulgular iki olasılığı akla getirmektedir. Birincisi kullanılan SSRI ile ortaya çıkan serotonin sendromu; ikincisi ise SSRI başlanması ile ortaya çıkan yan etkilerin var olan anksiyete üzerine eklenmiş olmasıdır.

Serotonin sendromu için tanımlanmış farklı tanı kriterleri bulunmaktadır. Hepsinde ortak özellikler serotonerjik bir ajanın eklenmesi ya da dozunun artırılması, diğer etiyolojilerin dışlanması, nöroleptik ilaç başlanmamış ya da dozu artırılmamış olmasıdır (1,10). Hastamızda bu özellikler karşılanmaktadır. Sternbach tanı kriterlerine göre, mental durum değişiklikleri (konfüzyon, hipomani), ajitasyon, myoklonus, hiperrefleksi, terleme, üşüme/ürperme duyum-

ları, tremor, ishal, koordinasyon bozukluğu ve ateş gibi belirtilerinden en az üçünün bulunması gerekmektedir (1). Hastamızda özellikle otonomik aşırı etkinlik bulguları mevcut olup bu ölçütlere göre serotonin sendromu bulunduğu söylenebilir. Ancak Sternbach tanı ölçütlerinin serotonin sendromu için özgül olmadığı, nörolojik belirti ve bulgulara vurgu yapan Hunter ölçütlerinin duyarlılığının ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Hunter ölçütlerine göre serotonin sendromu tanısı konulabilmesi için spontan klonus; indüklenmiş klonus ve ajitasyon veya terleme; tremor ve hiperrefleksi; hipertoni, 38°C üzerinde ateş ve oküler klonus veya tetiklenmiş klonus bulunması gerekmektedir (1,10,18). Bizim olguda ayırıcı tanıyı güçleştiren en önemli sorun hastanın nörolojik muayenesinin belirtiler başladıktan 1 hafta sonra yapılmış olmasıdır. Yapılan nörolojik muayene normal olarak değerlendirilmiş, serotonin sendromunu destekleyen bir anormallik saptanmamıştır. Benzer olgularda erken dönemde nörolojik muayenenin tamamlanması ve CK düzeyinin kontrol ve takibi tanının kesinleşmesinde yol gösterici olabilir. Bu olguda ise, bu koşullar altında hastada ancak hafif düzeyde bir serotonin sendromu bulunduğu söylenebilir.

Serotonin sendromu akut hiperserotonerjik bir durum oluşmasıyla ortaya çıkmaktadır. Serotonin normal koşullarda sinaptik aralığa salınarak postsinaptik reseptörleri uyarılmaktadır. Serotonin aktif transport mekanizması ile presinaptik nörona geri alınmakta, bir kısmı yeniden depolanarak benzer işlem sürecine girmekte, bir kısmı monoaminooksidaz (MAO) enzimi ile yıkılmaktadır. Serotonerjik ilaçların yüksek dozda kullanılması, metabolizmasının baskılanması ve/veya serotonin reseptör antagonistleri ile reseptörlerin kullanımının önlenmesi sinaptik aralıkta serotonin artışına yol açmaktadır. Beyin sapı ve spinal kordaki 5-HT1A reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu artan serotonerjik nörotransmisyonun serotonin sendromu gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda serotonin sendromu belirtilerinin ortaya çıkmasından 5-HT2 reseptörlerinin de sorumlu olduğu öne sürülmektedir (2,4).

Serotonin sendromu birleştirme tedavilerinde daha sık aklı gelmekte, düşük dozda ya da tek başına serotonerjik bir ilacın kullanımı sırasında ortaya çıkan serotonin sendromu veya hafif şiddetteki olgular gözden kaçabilmektedir (4). Yapılan çalışmalar incelendiğinde, tek başına ve düşük dozda antidepressan kullanımı sırasında ortaya çıkan serotonin sendromu olguları olduğu belirlenmiştir. Gelener ve ark. (18) migren nedeniyle duloksetin 30 mg/g önerilen hastada mey-

dana gelen serotonin sendromu olgusunu bildirmiştir. İlacın ilk dozundan iki saat sonra konfüzyon ve hipervijilans meydana gelen hastanın vital değerleri, biyokimyasal parametreleri ve beyin görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan incelemeler normal bulunmuştur. Bu hastanın nörolojik muayenesinde serotonin sendromunu destekler nitelikte bulgular elde edilmiştir. Yirmi dokuz yaşındaki bir kadın hastada 37,5 mg venlafaksin kullanımı sonrası serotonin sendromu meydana gelmiştir. Bu olguda serotonin sendromu CYP2D6 enzim aktivitesinin konjenital yokluğu ile ilişkilendirilmiştir (17). Dokuz yaşında bir çocukta, tek doz sertraline 50mg/g kullanımı sonrası olası serotonin sendromu olarak tanımlanan bir olgu bildirilmiştir. Bu olguda karın ağrısı, nöbet benzeri aktivite ve mental durum değişikliklerine CK ve kreatinin yüksekliği eşlik etmiştir (19). Serotonin sendromunun kesin patofizyolojik mekanizması bilinmemekte ancak temel olarak 5-HT1A reseptörlerinin aşırı uyarılması sorumlu tutulmaktadır (20). İlk kullanımda ve düşük dozda SSRI ile serotonin sendromu oluşması daha önce vurgulandığı gibi konjenital karaciğer enzim aktivitesinin olmaması/düşük olmasından (17) veya reseptörlerdeki aşırı duyarlılıktan kaynaklanmış olabilir.

SSRI'lar ilk kullanılmaya başladığında serotonin artışına bağlı olarak bulantı, iştah azalması, ishal, sedasyon, ajitasyon, titreme, baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilmektedir (3). Serotonin sendromu ile bu yan etkilerin farkı, belirti ve bulguların kümeleşmesi, şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Bizim olgunun öyküsünden, ilacı kullanmadan önce sağlığı ile ilgili endişelerinin olduğu ve anksiyetesinin artmış olduğu öğrenilmiştir. İlacın kullanılması ile birlikte yan etkilerin ortaya çıkması hastanın var olan anksiyetesinin artmasına ve belirtilerin şiddetlenmesine katkıda bulunmuş olabilir. Takiben yapılan muayeneler ve tetkiklerin normal olması, mental durumda değişiklik olmaması, nörolojik muayenenin normal olması bu durumu desteklemektedir. Bu hastaya belki de antidepressan önerilmesi yerine mevcut belirtisi ile ilgili doğru bir bilgilendirme yapılması daha uygun bir yaklaşım olabilir.

Serotonin sendromunun tedavisinde ilaçların kesilmesi, vital bulguları destekleyici yaklaşım (ateş düşürülmesi, tansiyonun düzenlenmesi gibi) temeldir. Antiserotonerjik ajanlar (siproheptadin, metiserjid, propranolol gibi) kullanılabilir (20). Hasta bize başvurduğunda zaten anksiyolitik ilaç (lorazepam) kullanıyordu ve kısmen fayda gördüğü öğrenilmişti. Anksiyolitik dozu arttırılan hastanın belirtilerinde düzelmeye izlenmiştir.

SONUÇ

Bizim hastamızda tek doz essitalopram kullanımı ile hafif düzeyde serotonin sendromu ortaya çıkmıştır. Literatür gözden geçirildiğinde elde edilen bulgular, tek doz

SSRI kullanımını takiben serotonin sendromu ortaya çıkabileceğini desteklemektedir. Düşük dozda olsa bile, SSRI kullanan hastalarda yan etkiler değerlendirilirken serotonin sendromu olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar:

- Altınayaz V. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Current Approaches in Psychiatry. 2010;2:53271.
- Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry. 1991;148:705-13.
- Yüksel N. Antidepresan ilaçlar. Psikofarmakoloji, Yenilenmiş 2. Baskı, Çizgi Yayınevi, Ankara, 2003.
- Özdemir S, Kocabaşoğlu N. Serotonin Sendromuna Güncel Bir Yaklaşım. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2007;17:217-25.
- Küçükardal Y, Çankır Z, Ebrinç S, Nalbant S, Başoğlu C, Evrenkaya R, Top C, Danacı M. Moklobemid - klomipramin etkileşimi nedenli serotonin sendromu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2001;11:33-6.
- FitzSimmons CR, Metha S. Serotonin syndrome caused by overdose with paroxetine and moclobemide. J Accid Emerg Med. 1999;16:293-5.
- Wu ML, Deng JF. Serotonin toxicity caused by moclobemide too soon after paroxetine-selegiline. J Chin Med Assoc. 2009;72:446-9.
- Bhatara VS, Magnus RD, Paul KL, Preskorn SH. Serotonin syndrome induced by venlafaxine and fluoxetine: a case study in polypharmacy and potential pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms. Ann Pharmacother. 1998;32:432-6.
- Demers JC, Malone M. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and mirtazapine. Ann Pharmacother. 2001;35:1217-20.
- Sarısoy G, Kaçar ÖF, Pazvantoğlu O. Duloksetin-siprofloksasin birlikte kullanımıyla ilişkili serotonin sendromu: Olgu bildirimi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2012;22:79-82.
- Graber MA, Hoehns TB, Perry PJ. Sertraline-phenelzine drug interaction: a serotonin syndrome reaction. Ann Pharmacother. 1994;28:732-5.
- Adan-Manes J, Novalbos J, López-Rodríguez R, Ayuso-Mateos JL, Abad-Santos F. Lithium and venlafaxine interaction: a case of serotonin syndrome. J Clin Pharm Ther. 2006;31:397-400.
- Fisher AA, Davis MW. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors-metoclopramide interaction. Ann Pharmacother. 2002;36:67-71.
- Vandemergel X, Beukinga I, Nève P. Serotonin syndrome secondary to the use of sertraline and metoclopramide. Rev Med Brux. 2000;21:161-3.
- Tseng WP, Tsai JH, Wu MT, Huang CT, Liu HW. Citalopram-induced serotonin syndrome: a case report. Kaohsiung J Med Sci. 2005;21:326-7.
- Kan R, Endou M, Unno Y. A case of serotonin syndrome following minimum doses of sertraline. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 2009;111:1041-6.
- Pan JJ, Shen WW. Serotonin syndrome induced by low-dose venlafaxine. Ann Pharmacother. 2003;37:209-11.
- Gelener P, Gorgulu U, Kutlu G, Ucler S, Inan LE. Serotonin syndrome due to duloxetine. Clin Neuropharmacol. 2011;34:127-8.
- Phan H, Casavant MJ, Crockett S, Lee A, Hall MW, Nahata MC. Serotonin syndrome following a single 50 mg dose of sertraline in a child. Clin Toxicol (Phila). 2008;46:845-9.
- Arık AC. Serotonin Sendromu. Duygudurum Bozuklukları Dizisi 2003;1:346-351.