

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

AŞIRI DOZ ESSİTALOPRAM VE MOKLOBEMİD BİRLİKTE KULLANIMI İLE OLUŞAN SEROTONİN SENDROMU OLGUSU**CASE OF SEROTONIN SYNDROME CAUSED BY THE USE OF OVERDOSE ESCITALOPRAM WITH MOCLOBEMIDE****Filiz Banu ETHEMOĞLU, Gülsüm KAVALCI, Aslı BATUMAN, Alev AKDIKAN, Cengizhan EMRE, Fatma GEZER****Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye**

Yenimahalle Training and Research Center, Anesthesiology and Reanimation Clinics, Ankara, Turkey

ÖZET

Serotonin sendromu aşırı serotonin salınımı sonucu oluşan bir ilaç yan etkisidir. Hafif seyredebileceği gibi hayatı tehdit eden ciddi sonuçları olabilmektedir. Serotonerjik ilaçların yüksek dozda veya başka ilaçlarla beraber kullanımları sırasında, 5-HT_{1A} reseptörlerinin serotonerjik ajanlarca aşırı uyarılması sonucu oluşur. Semptomlar nöromuskuler, otonomik aşırı aktivite ve kognitif-davranışsal değişikliklerle karakterizedir. Genellikle selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), trisiklik antidepresanlar (TSA) ve monoaminoksidaz inhibitörleri (MAOI) gibi antidepresanlar ve diğer serotonerjik ajanların birlikte kullanımı ya da aşırı dozda kullanımları ile oluşur. Ayrıca bu ilaçları metabolize eden P450 enzim sistemindeki enzimleri inhibe eden ilaçların tedaviye eklenmesi sonucu da görülebilir. Burada essitalopram ve moklobemid arasında farmakokinetik etkileşim sonucu oluştuğu düşünülen serotonin sendromu olgusu sunulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Essitalopram, Moklobemid, Serotonin sendromu**SUMMARY**

Serotonin syndrome (SS) is a potentially life-threatening adverse drug reaction caused by excessive serotonergic agonism. SS is the result of overstimulation of 5-HT_{1A} receptors by serotonergic agents. The symptoms are characterized by a triad of neuroexcitatory features, which include neuromuscular and autonomic hyperactivity and altered mental status. Many drugs have been associated with SS mainly antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), mono amine oxidase inhibitors (MAOI), and tricyclic antidepressants (TCA.) SS occurs when these agents are used in combination or at high doses. Moreover, the addition of drugs that inhibit cytochrome P450 to a medication regimen which includes these antidepressants has been associated with SS by increasing the serotonin concentration.

Here, we report a case of SS as a result of the pharmacokinetic interaction between escitalopram and moclobemide.

KEY WORDS: Escitalopram, Moclobemide, Serotonin syndrome**GİRİŞ**

Serotonin sendromu serotonerjik aşırı etkinlik sonucu oluşan bir ilaç yan etkisidir. Genellikle serotonin sentezini ve salınımını arttıran, metabolizmasını azaltan, geri alımını baskılayan, serotonin reseptörlerine agonist etki gösteren ilaçların tek başlarına yüksek dozda veya başka ilaçlarla beraber kullanımları sonucu ortaya çıkar. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), SNRI (seçici serotonin-noradrenalin geri alım baskılayıcı), trisiklik antidepresanlar (TSA), monoaminoksidaz inhibitörleri (MAOI) ve diğer serotonerjik ajanlar tarafından sinaptik aralıktaki serotonin geri alımında baskılanmaya

yol açarak 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu serotonin sendromuna neden olur (1,3).

Hafif şiddette olabileceği gibi hayatı tehdit edici sonuçları olabilmektedir. Genellikle serotonerjik bir ajanın başlanmasıyla veya doz artımından sonraki 24 saat içinde oluşur.

Serotonin sendromu kognitif ve davranışsal (konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, ajitasyon, irritabilite, koma, anksiyete, hipomani, letarji, nöbet, uykusuzluk, halüsinasyon, sersemlik), otonomik (hipertermi, aşırı terleme, sinüs taşikardisi, hipertansiyon, taşipne, midriyazis,

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 28/01/2015

Kabul tarihi/Accepted: 22/01/2016

Yazışma Adresi (Correspondence):**Dr. Filiz Banu ETHEMOĞLU**, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye**E-posta (E-mail):** fimedede@hotmail.com

nonreaktif pupiller, ciltte kızarıklık, hipotansiyon, diare, abdominal kramplar, hipersalivasyon) ve nörolojik (myoklonus, hiperrefleksi, rijidite, tremor, ataksi/ koordinasyon bozukluğu, üşüme/ürperme, bilateral babinski bulgusu, nistagmus) belirti ve bulgularla karakterizedir (3) (Resim 1,2). Bazı vakalar ölümcül olabildiği gibi çoğu vakada neden olan ilacın kesilmesinden sonra kliniğinde düzelme olur (2,3). Serotonin gerilim inhibitörleri (antidepresanlar, methadon, amfetamin, sibutramin vb.), serotonin reseptör antagonistleri (buspiron, sumatriptan, bromokriptin vb.) serotonin metabolizmasını inhibitörleri (fenelzin, selegilin, moklobemid, klorjilin vb.), serotonin salgılanmasını artıran ilaçlar (rezerpin, lityum, ekstazi vb.), serotonin metabolik prekürsörü (L-triptofan) ve dopamin agonistleri (amantadin, bromokriptin, bupropion, pergolid vb.) tek başlarına ya da birlikte kullanımları sırasında serotonin sendromu oluşturabilirler. Serotonerjik ajanlarla farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşime giren ilaçların (siprofloksasin, fentanil vb.) birlikte kullanımını sonucunda da serotonin sendromu oluşabilir (2,4,5).

Essitalopram selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olup rasemik sitalopramın S-enantiomeridir. Essitalopram serotonin (5HT) için yüksek derecede selektiftir, noradrenalin ve dopamin geri alımını pek az etkiler. Essitalopram anksiyete (endişe, kaygı) ve majör depresif bozukluk tedavisi için kullanılır. Bulantı, ağız kuruluğu, kabızlık, uyku bozukluğu, baş dönmesi, yorgunluk, somnolans ve tremor en sık yan etkileridir (2,6,7). Bu olgu sunumunda son bir yıldır essitalopram (20 mg gün⁻¹) kullanan bir bayan hastada moklobemid başlanmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkan fazla miktarda ilaç alımına bağlı oluşan serotonin sendromuna ve iki ilacın muhtemel farmakokinetik etkileşimini sunmayı amaçladık.

OLGU

Bir yıl önce psikiyatri doktoru tarafından depresif bozukluk nedeni ile essitalopram (20 mg) başlanmış ve sonraki kontrollerinde ilacı moklobemid (300 mg) ile değiştirilmiş olan 29 yaşında bekar, kadın hasta suisid amacı ile saat 7.55'te 1400 mg essitalopram, 6000 mg moklobemid alma öyküsü ile erken dönemde bilgi verdiği ailesi ile birlikte ilaç alımından sonraki 20 dk içinde acil servise başvurdu. Hastaya erken aktif kömür ve gastrik lavaj uygulandı. Hastanın ileri tetkik ve tedavi amacıyla yoğun bakım ünitesine kabulünde genel durumu iyi, şuuru açık, koopere, vital bulguları stabil iken, yarım saat içinde huzursuzluk, gerginlik, taşikardi, aşırı terleme, ateş basması ve yüzde kızarma, midriazis, ışık refleksi alınamaması, bilateral şiddetli nistagmus, alt ekstremitelerde daha şiddetli olmak üzere rijidite, tüm vücutta tremor, deliryum tarzında bilinç bozukluğu gözlemlendi (Resim 1, 2). Rijidite artışının üst ekstremitelere ve solunum kaslarına yönelmesiyle oksijen saturasyonu düşmeye başlayınca hasta midazolam sedasyonu altında, rijiditeyi ve rabdomiyolizi azaltmak amacı ile nondepolarizan kas gevşetici olarak rokuronyum 0.5 mg kg⁻¹ uygulanıp saat 12:15'te entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Bu sırada kan basıncı: 113/58 mmHg, nabız: 99 atım dk⁻¹, ateş: 36,7 °C idi. Mevcut şikayetleri ve muayene bulguları sonucunda tablonun serotonin sendromu olduğu düşünüldü ve 2 saatte bir kez 4 mg verilmek üzere siproheptadin başlandı. Bu sırada hastanın vücut sıcaklığında artış oldu (en fazla 37,7°C) ve periferik soğutma uygulandı. Siproheptadin uygulamasına cevap verdiği gözlenen hastada diğer günlerde 32 mg gün⁻¹ olacak şekilde ilaca devam edildi. Takibinin 2. günü şiddetli diarezi olan hastanın sıvı-elektrolit desteği düzenlendi. Üçüncü gün genel durumu ve klinik bulguları düzelen hasta ekstübe edildi. Beşinci günün sabahı hasta psikiyatri poliklinik önerisi ile taburcu edildi.



Resim1, 2. Serotonin sendromu klinik bulguları

TARTIŞMA

Serotonin sendromu tanısı; serotonerjik ilaç kullanım hikayesi, serotonerjik sendroma ait belirti ve bulguların tespiti ve diğer tabloların ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra konur. Serotonerjik bir ajanın kullanımını takiben 24 saat içinde birden oluşan mental, otonomik ve nörolojik bulgularla ortaya çıkan klinik bir durumdur (1-3).

Bu hastada bir yıl süreyle essitalopramın 20 mg gün⁻¹ uygun dozda ve tek başına kullanımı sırasında herhangi bir yan etki oluşmazken, hastanın fazla dozda ilaç alımı ve beraberinde yine fazla dozda moklobemid alımından kısa bir süre sonra serotonin sendromu oluşmuştur. Bunun nedeni hem fazla doz ilaç alımı, hem de iki ilaç arasındaki farmakokinetik etkileşimdir. SSGİ ile beraber serotonin metabolizmasını baskılayan MAOI (moklobemid, selejilin gibi) kullanılması durumunda, serotonerjik sendromun sık görüldüğüne dair yayınlar vardır (2,4,5).

Serotonin sendromunun tedavisinde önce; kullanılan serotonerjik ilaçların tümünün kesilmesi ve destek tedavisine başlanması etkindir (2). Olgumuzda hastanın toksik doz ilaç alımı sonrası acile başvurusu nedeni ile ilaç alımı devam etmiyordu.

Ciddi serotonin sendromu bir tıbbi acil durumdur ve öncelikle havayolu, solunum ve dolaşımın kontrolü önemlidir. Destek tedavide uygulanan hastanın pasif ve aktif soğutulması, sedasyon, entübasyon ve kas paralizisi herhangi bir farmakolojik tedaviden daha önceliklidir (2). Bu olguda da yoğun bakıma kabul sonrası standart monitorizasyon uygulanan hastanın ajite olması üzerine hastaya, ajitasyonun kontrolünde benzodiazepin yapılmıştır. Hasta alt ekstremiteden başlayan rijiditenin hızla üst ekstremiteye ve solunum kaslarına ilerlemesi üzerine saturasyonundaki ciddi düşme nedeni ile entübe edilerek ventilatöre bağlanmıştır. Entübasyon sırasında zaten var olan rijiditeye bağlı rabdomiyoliz ve hiperkalemi olabileceği göz önüne alınarak nöromusküler bloker olarak rokuronyum 0.5 mg kg⁻¹ uygulanmıştır. Hipertermi ve kas rijiditesi en önemli mortalite sebepleridir ve destek tedavi bunlara bağlı gelişebilecek rabdomiyoliz, renal yetmezlik ve yaygın damar içi pıhtılaşma gibi komplikasyonları önleyebilir (2,6). Siproheptadin ve klorpromazin serotonin sendromunun tedavisinde en yaygın kullanılan 5-HT_{2A} antagonisti ilaçlardır (2,8,9). Klorpromazinin başlangıç dozu 25 mg olup titre edilerek doz artışı yapılır. Siproheptadinin başlangıç dozu 4 ila 8 mg olup 2 saatte bir tekrarlanabilir. Eğer 16 mg sonra-

sında yanıt alınamazsa bu ilaç kesilmelidir. Yanıt varsa günde 4 doz şeklinde 32 mg gün⁻¹ olacak şekilde ilaca devam edilir (9-11). Siproheptadinin en sık yan etkisi sedasyondur. Biz de hastamıza siproheptadin verdik. İla- cın etkinliğinden dolayı mı yoksa serotonin sendromu- nun kendiliğinden mi düzeldiğini tanımlamak, ayırt et- mek zordur. Siproheptadinin sadece oral formu bulun- maktadır ve eğer hastaya aktif kömür verilmişse sipro- heptadin aktif kömür tarafından bağlanacağı için emili- mi ve etkinliği mümkün değildir (12). Bu hastada da acilde aktif kömür uygulanma öyküsü mevcut olduğun- dan düzelmenin nedeninin siproheptadin olduğu konu- unda kesin yargıya varamamaktayız. Ciddi serotonin sendromunda benzodiazepinler ve klorpromazinin kul- lanılması diğer rutin sedasyon sağlayan ilaçlardan daha uygun bulunmuştur. Klorpromazinin hipotansiyona ne- den olabilme riskinden dolayı, hastaya yeterli sıvı yük- lemesi yapılmalıdır (2,4,5).

SONUÇ

Ciddi serotonin sendromu bir tıbbi acil durumdur. İlaç alım öyküsü olan hastalarda beklenmedik ateş, aji- tasyon, artmış ekstremitte tonusu ve koordinasyon bo- zukluğu gelişmesi serotonerjik sendrom olasılığını akla getirmelidir. Tedavide öncelikle serotonerjik etkili ajan- ların kesilmesi, aktif kömür uygulanması ve hızla destek tedaviye başlanması gerekmektedir. Ateş gözlemlendiğinde herhangi bir antipiretik başlanmamalı, aktif veya pasif soğutma yöntemleri kullanılmalı, ajitasyon durumunda midazolam tercih edilmeli, rijiditeye bağlı rabdomiyoliz sonucu oluşacak hiperkalemi düşünülerek, yine hiperka- lemi yapıcı etkisi olan kısa etkili nöromusküler bloker- ler tercih edilmemeli ve en çabuk ulaşılabilecek 5HT_{2A} inhibitörü başlanmalıdır (2,6,9-12). Ayrıntılı anamnez alımı, havayolu sıkıntısı oluşabileceği beklentisi ile ge- rekli malzeme ve ekipman hazırlığı ve dikkatli yoğun bakım takibi serotonerjik sendrom yönetiminin destek- çileridir. Yoğun bakıma kabulde dikkatli anamnez alımı, hızlı ilerleyen rijiditeye bağlı saturasyondaki düşme sı- rasında hava yolu açıklığı sağlamada ekipmana hızlı ulaşılabilirlik ve entübasyon sonucu solunumun kontrole alınması müdahalemizi kolaylaştırmıştır. Burada yo- ğun bakımda karşılaştığımız serotonerjik sendrom olgu- sunda tedavi yönetimimizi paylaşmayı amaçladık.

KAYNAKLAR

1. Altınyazar V. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Current Approach Psychiatry 2010; 2: 532-571.
2. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. MJA 2007; 187: 361-365.
3. Sarisoy G, Kaçar ÖF. Duloksetin-Siprofloksasin Birlikte Kullanımıyla İlişkili Serotonin Sendromu: Olgu Bildirimi Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2012; 22: 79-82.
4. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991; 148: 705-713.
5. Montane E, Barriocanal A, Isern I, Parajon T, Costa J. Multiple drug interactions induced serotonin syndrome: a case report. J Clin Pharm Ther 2009; 34: 485-487.
6. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with ciproheptadine. J Emerg Med 1998; 16: 615-619.
7. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. J Psychopharmacol 1999; 13: 100 - 109.
8. Jones D, Story DA. Serotonin syndrome and the anaesthetist. Anaesth Intensive Care 2005; 33: 181-187.
9. Bijl D. The serotonin syndrome. Neth J Med 2004; 62: 309-313.
10. Goldberg RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors. Arch Fam Med 1998; 7: 78-84.
11. Fisher AA, Davis MW. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake inhibitors-metoclopramide interaction. Ann Pharmacother 2002; 36: 67-71.
12. Bower EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1112-1120.