

Ciddi Bir İlaç Reaksiyonu: Serotonin Sendromu

Serious Drug Reaction: Serotonin Syndrome

Ozan KOÇAK*, Coşkun YARAR*, Kürşat Bora ÇARMAN*, İlhan IŞIK*

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

ÖZ

Serotonin sendromu serotonerjik etkili ilaçların tek başına veya birlikte kullanılmaları sonucu beyinde serotonin aktivitesinin artması sonucu gelişen bir ilaç ilişkili toksik tablodur. Bilinç değişikliği, otonomik instabilite ve nöromusküler anormallikler ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Biz serotonerjik etkili ilaçların birlikte kullanımı sonucu 16 yaşındaki bir erkek çocukta gelişen serotonerjik sendrom olgusunu sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: serotonin, yan etki, bilinç değişikliği, nöbet

ABSTRACT

Serotonin syndrome is a drug-induced toxic condition that results from increased brain serotonin activity which is precipitated by the use of one or more serotonergic drugs. It is a rarely seen syndrome characterized by altered mental status, autonomic instability and neuromuscular abnormalities. We present a 16-year-old boy with serotonin syndrome developed following the combined use of serotonergic drugs.

Keywords: serotonin, side effect, altered mental status, seizure

GİRİŞ

Serotonin sendromu nadir görülen, mortalite riski bulunan serotonerjik etkili ilaçların tedavi edici dozda veya aşırı miktarda alınmasından ya da serotonerjik etkili iki ilacın farmakolojik etkileşiminden kaynaklanan bir ilaç reaksiyonudur. Genellikle hekimler tarafından özellikle hasta semptomlarının hafif olduğu durumlarda akla gelmeyen ve atlanan bir hastalıktır. Geniş bir semptom yelpazesi vardır. Görülen bulgular tremor, diyare ve hipertansiyon şeklinde nispeten hafif olabileceği gibi ağır olgular rijidite, hipertermi, çoklu organ yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilir. Hafif semptom ve bulgularla seyreden olgular için serotonin toksisitesi terimi de kullanılmaktadır ⁽¹⁾. Biz burada serotonerjik etkili iki ilacı kombine kullanan ve serotonin sendromu gelişen bir hastamızı sunmak istedik.

OLGU

On altı yaşında erkek hasta çocuk nöroloji polikliniğine jeneralize tonik klonik tarzda nöbet geçirme

yakınması ile başvurdu. Daha önce nöbet öyküsü olmayan hastanın son bir aydır çocuk psikiyatrisi tarafından obsesif kompulsif bozukluk tanısı ile başlanan fluoksetin (20 mg/gün), aripiprazol (10 mg/gün) ve imipramin hidroklorür (50 mg/gün) tedavilerini aldığı öğrenildi. Hastanın tedavi başladıktan sonra huzursuz olduğu, aşırı sinirlenme, bağırma, bazen ağlama şeklinde davranışlarının olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde hiperhidrozisi dikkat çeken hastanın ateş 39°C, tansiyon 150/60 mmHg, nabız 116/dk. olarak saptandı. Özellikle alt ekstremitelerde tonus artışı ve derin tendon reflekslerinde artış ile birlikte ellerinde belirgin tremoru mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde, kan gazında pH: 7,062, pCO₂: 41,3 mmHg HCO₃: 10,9 mmol/L, baz açığı -19 mmol/L, CK: 599 U/L saptandı. Hastanın elektroensefalogram (EEG) ve beyin MRG çalışmaları normal sonuçlandı. Hastada mevcut bulgularla serotonin sendromu düşünüldü. Monitorize edilen hastanın fluoksetin ve imipramin tedavileri kesildi. Hastanın kliniğinde 24 saat içerisinde belirgin düzelleme oldu. Metabolik asidozla birlikte hiperhidrozisi ve hipertansif değerleri giderek düzelen hastanın üç günlük

Alındığı tarih: 19.12.2014

Kabul tarihi: 29.04.2015

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ozan Koçak, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Meşelik Kampüsü / Eskişehir

e-posta: ozankocak79@gmail.com

takibi sonrasında, tamamen normale döndüğü görüldü.

TARTIŞMA

Son yıllarda çocukluk ve adölesan dönemde serotonin gerialım inhibitörlerinin kullanımı giderek artmıştır. Serotonin sendromu merkezi ve periferik sinir sisteminde aşırı serotonerjik etkinlik ile oluşan, hayatı tehdit eden bir ilaç reaksiyonudur. Genellikle nöromusküler hiperaktivite (hiperrefleksi, myoklonus, koordinasyon bozukluğu, tremor), otonomik hiperaktivite (hiperhidrozis hipertermi, diyare, hipertansiyon/hipotansiyon, bulantı-kusma) ve bilinç değişikliği (konfüzyon, hipomani, ajitasyon) klinik triadı ile karakterizedir ⁽²⁾.

Genellikle serotonerjik ilaçların yüksek dozda veya başka ilaçlarla beraber kullanımları sırasında ortaya çıkmaktadır. Beyin sapı ve spinal kordaki 5-HT1A ve 5-HT2 reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu artan serotonerjik nörotransmisyonun serotonin sendromu gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir ^(2,3).

Klinik bulgular hafif olgularda gözden kaçabilecek tremor, diyare şeklinde olabileceği gibi hipertansiyon, nöbet, hipertermi, deliryum, koma ve ölümlerle sonuçlanan ağır bir tablo şeklinde de olabilir. Yapılan çalışmalar hekimler arasında serotonerjik sendrom farkındalığının düşük olduğu ve çoğu zaman anımsanmadığı yönündedir ⁽⁴⁾. Hastalığın tanısına serotonerjik bir ilaç başlanan hastada klinik bulguların ortaya çıkması ile gidilir. Serotonin sendromu için tanımlanmış farklı tanı kriterleri bulunmaktadır. İlk önce Sternbach tarafından tanımlanan kriterler daha sonra Radomski ve ark. ⁽⁵⁾ tarafından revize edilmiştir. Sternbach tanı kriterlerine göre, mental durum değişiklikleri (konfüzyon, hipomani), ajitasyon, myoklonus, hiperrefleksi, terleme, üşüme/ürperme duyuları, tremor, ishal, koordinasyon bozukluğu ve ateş gibi belirtilerinden en az üçünün bulunması gerekmektedir. Günümüzde en çok Hunter tarafından tanımlanan kriterler kullanılmaktadır. Hunter ölçütlerine göre serotonin sendromu tanısı konulabilmesi için spontan klonus; indüklenmiş klonus veya oküler klonusla birlikte ajitasyon veya terleme veya hipertoni ve ateş, tremor ve hiperrefleksi bulunması gerekmektedir. Hastamızda bilinç deği-

şikliği, artmış duygulanım, ajitasyon, refleks artışı, tremor, ateş, terleme, taşikardi, hipertansiyon bulunmaktaydı ve iki sisteme göre de kriterleri karşılamaktaydı ⁽⁵⁻⁷⁾.

Tedavide en önemli nokta erken tanı ve tetikleyen ilacın kesilmesidir. Bunun dışında serotonin antagonistleri tedavide kullanılabilir. Ayrıca semptomatik yaklaşımla özellikle ajitasyon, otonom semptomlar ve hiperterminin kontrol altına alınmaya çalışılması, gerekirse sedasyon sağlanması, eksternal soğutma, antihipertansif ilaçlar kullanılmalıdır. Serotonerjik ilaçların kesilmesi ve tedavinin başlanmasıyla birlikte, pek çok olgu 24 saat içinde tipik olarak geriler, ancak yarılanma ömrü uzun olan, aktif metabolitleri olan ya da etki süresi uzun olan ilaçları kullanan hastalarda bulgular bir süre daha devam edebilir. Örneğin, konfüzyon ve diğer bilinç değişiklikleri birkaç gün sürebilir ve hatta tedaviye rağmen, ölüm söz konusu olabilir ^(1,2).

Hastamızda fluoksetin ve imipramin gibi iki serotonerjik ilacın kombine kullanımı söz konusuydu ve tanı kriterlerini karşılıyordu. Serotonerjik ilaçların kesilmesinden sonraki 24 saat içinde hastanın terleme, taşikardi, hipertansiyon bulgularında ve metabolik asidozunda belirgin düzelme sağlandı.

SONUÇ

Serotonin sendromu nadir görülen, genellikle akla gelmeyen, ölümcül olabilen bir ilaç yan etkisidir. Özellikle antidepresan ve antipsikotik ilaçların kombine tedavilerinde risk artmakta olup, bu hastalarda özellikle nöbet ayırıcı tanısında serotonin sendromu anımsanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al.** The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003;96:635-42. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcg109>
2. **Boyer EW, Shannon M.** The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra041867>
3. **Haberzettl R1, Fink H, Bert B.** Role of 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptors for the murine model of the serotonin syndrome. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2014; 70:129-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2014.07.003>

4. **Jones D, Story DA.** Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:181-7.
5. **Sternbach H.** The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-13.
<http://dx.doi.org/10.1176/ajp.148.6.705>
6. **Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA.** An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses* 2000;55:218-24.
<http://dx.doi.org/10.1054/mehy.2000.1047>
7. **Koury KM, Tsui B, Gulur P.** Incidence of serotonin syndrome in patients treated with fentanyl on serotonergic agents. *Pain Physician* 2015;18:27-30.