

Özgül Serotonin Geri Alım Engelleyicilerine Bağlı Kesilme Sendromları

Lut TAMAM*

ÖZET

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) depresyon başta olmak üzere, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları, dürtü denetim bozuklukları gibi çeşitli ruhsal bozuklukların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların kullanımının yaygınlaşmasına paralel olarak, kısa süreli ilaç etkinlik çalışmalarında belirlenemeyen ya da gözlenmeyen yan etkiler bildirilmeye başlanmıştır. Bunların arasında son zamanlarda üzerinde önemle durulan bir kavram, SSRI'ların aniden ya da yavaş yavaş kesilmesi sonrasında ortaya çıkan somatik ya da psikolojik belirtileri kapsayan kesilme sendromudur. Bu sendromda görülen belirtiler genellikle kendi kendini sınırlayan, SSRI'ların tekrar başlanması sonrası hızla düzelen ve ilacın tedavi etmek amacıyla kullanıldığı hastalığın tekrar ortaya çıkması ya da rekürrensi ile açıklanamayan belirtilerdir. Başlangıçta sadece birkaç olgu sunumunda adı geçen bu sendrom üzerinde, son zamanlarda çok sayıda araştırma, kontrollü çalışmalar, olgu bildirimleri yapılmış ve böylece konu hakkında daha ayrıntılı bilgi edinilebilmiştir. Bu yazıda, SSRI kesilme sendromunun sıklığı, klinik ve sosyodemografik özellikleri, etioloji ve patofizyolojisi, tedavisi ve ortaya çıkmasını engellemeye yönelik yapılacakları gerekenler aktarılmaya çalışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Selektif serotonin gerialım inhibitörleri, antidepresanlar, kesilme sendromu, yan etkiler.

KLİNİK PSİKIYATRİ 2001;4:102-111

SUMMARY

Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation Syndromes

Selective serotonin reuptake inhibitors are widely used in many psychiatric disorders such as depression, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, eating disorders, impulse control disorders. The number of adverse effect reports relevant to SSRI that has not been defined during short-term drug efficacy studies started to increase in parallel to widespread usage of SSRI's. An important phenomenon among these adverse effects is SSRI discontinuation syndrome, which occurs following the interruption of an extended period of SSRI's and associated with somatic and psychological symptoms. Discontinuation symptoms are characteristic symptoms that follow termination or reduction in drug dosage, are self-limiting, reversed by re-introducing the drug and which can not be explained as a re-appearance of the disorder for which the drug was prescribed. Literature concerning the SSRI discontinuation syndrome consists mainly of case reports and a limited number of controlled prospective studies. In this article, the frequency, clinical features, etiology and pathophysiology, treatment of SSRI discontinuation syndrome and management methods for avoiding this syndrome are explained in detail.

Key Words: Selective serotonin reuptake inhibitors, antidepressants, discontinuation syndromes, adverse effects.

GİRİŞ

Özgül serotonin geri alımını engelleyen antidepresanlar (selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI)) depresyon başta olmak üzere, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları, dürtü denetim bozuklukları gibi çeşitli ruhsal bozuklukların

* Yrd. Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ADANA

tedavisinde kullanılan ilaçlardır (Haddad 1998). Yapılan çalışmalar bu ilaçların hastalarda uzun yıllar boyunca kullanılması gerektiğini göstermiştir. Bu ilaçların kullanımının yaygınlaşmasına paralel olarak, kısa süreli ilaç etkinlik çalışmalarında belirlenemeyen ya da gözlenmeyen yan etkiler bildirilmeye başlanmıştır. Bunların arasında son zamanlarda üzerinde önemle durulan bir kavram, SSRI kesilme sendromudur (SSRI discontinuation syndrome). Başlangıçta sadece birkaç olgu sunumunda adı geçen bu sendrom üzerinde, son zamanlarda çok sayıda araştırma, kontrollü çalışmalar, olgu bildirimleri yapılmış ve böylece konu hakkında daha ayrıntılı bilgi edinilebilmiştir (Coupland ve ark. 1996).

Kesilme belirtileri, düzenli olarak alınmakta olan ilacın kesilmesi ya da alınan dozun azaltılması sonrasında gözlenen karakteristik belirtilerdir. Genel olarak bu belirtilerin birarada görülmesine ise kesilme sendromu denmektedir. Bu belirtiler genellikle kendi kendini sınırlayan, ilacın tekrar başlanması sonrası hızla düzelen ve ilacın tedavi etmek amacıyla kullanıldığı, hastalığın tekrar ortaya çıkması ya da rekürrensi ile açıklanamayan belirtilerdir. Bu belirtiler tek başına ilaç bağımlılığının bir göstergesi olarak değerlendirilmemektedir. Çünkü madde bağımlılığı tanı ölçütlerinden olan geri çekilme belirtileri tek başına bağımlılık tanısı koymaya yeterli değildir. DSM-IV'e göre (APA 1994), bu belirtilerin yanısıra tolerans gelişimi, madde arayışı, madde alımını kontrol edememe gibi diğer tanı ölçütlerinin de karşılanması bağımlılık tanısı için gerekmektedir. Literatürde bağımlılık yapma özelliği bulunmayan ilaçlarda görülen geri çekilme belirtileri (withdrawal symptoms) bağımlılığı anımsattığı için olsa gerek, daha çok kesilme belirtileri (discontinuation symptoms) olarak adlandırılmıştır. Psikiyatride ve genel tıpta kullanılan ve bağımlılığa neden olmayan ilaçların önemli bir kısmında (lityum, nöroleptikler, dopaminerjik ilaçlar, kortikosteroidler, beta blokerler, diüretikler, nitratlar, sempatomimetik ilaçlar vb) kesilme belirtileri gözlenebilmektedir (Haddad 1998).

Antidepresanlara bağlı kesilme belirtileri ilk olarak 1959 yılında imipramine bağlı olarak bildirilmiştir (Mann ve McPherson 1959). Daha sonra kesilme belirtilerinin diğer trisiklik antidepresanlar (TSA), heterosiklik antidepresanlarda ve monoamin oksidaz inhibitörlerinde (MAOI) de görüldüğü saptanmıştır. SSRI'lara bağlı kesilme belirtileri ise, ilk olarak Cooper (1988) tarafından fluoksetine bağlı olarak

bildirilmiştir. Daha sonra bu konuda yapılan çok sayıda olgu sunumları ve klinik çalışmalar ile diğer tüm SSRI grubu ilaçlarda da bu belirtilerin görüldüğü saptanmıştır (Black ve ark. 2000, Michelson ve ark. 2000, Hindmarch ve ark. 2000). Son yıllarda serotoninerjik dizge üzerine etkisi olan venlafaksin (Boyd 1998), nefazodon (Lauber 1999) ve mirtazapinin de (Benazzi 1998) kesilme sendromuna yol açtığı bildirilmiştir.

Bu yazıda, SSRI kesilme sendromunun sıklığı, klinik ve sosyodemografik özellikleri, etiyoloji ve patofizyolojisi, tedavisi ve ortaya çıkmasını engellemeye yönelik yapılması gerekenler aktarılmaya çalışılacaktır.

Sıklık ve Yaygınlığı

Tüm SSRI'lara bağlı olarak kesilme sendromları görülebilmektedir. Paroksetine bağlı ortaya çıkan kesilme sendromu sıklığı diğerlerine oranla belirgin olarak fazladır (Coupland ve ark. 1996, Zajecka ve ark. 1997). Black ve arkadaşlarının (2000), 1997 yılına kadar literatürde yayınlanmış olgular üzerinde yaptıkları bir meta analizde; 46 SSRI kesilme sendromu bildiren hastanın 30'unun (%65.2) paroksetine, 8'inin (%17) sertraline, 5'inin fluoksetine, 3'ünün fluvoxamine bağlı olarak bu sendromu geliştirdikleri saptanmıştır. Coupland ve arkadaşları (1996), paroksetin ve fluvoxamin gibi yarı ömrü kısa olan SSRI'larda kesilme sendromu görülme sıklığını %17.2 olarak, sertralin ve fluoksetin gibi yarı ömrü daha uzun olan SSRI'larda %2.2 olarak bildirmiştir. Price ve arkadaşları (1996), SSRI'lara bağlı gözlenen kesilme belirti sıklığının paroksetinde, sertralin ve fluvoxamine göre 10 kat, fluoksetine göre 100 kat daha sık olduğunu belirlemiştir.

Rosenbaum ve arkadaşları (1998) yaptıkları kontrollü çalışmada fluoksetine bağlı kesilme sendromu gelişme insidansının (%14), sertralin (%60) ve paroksetinle (%66) tedavi edilmiş hastalara göre anlamlı ölçüde düşük olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada paroksetin ve sertralin arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir.

SSRI'lara bağlı kesilme belirtilerini değerlendirmek üzere oluşturulmuş çalışmalarda saptanan %100'lere varan kesilme sendromu sıklıklarına oranla, ilaç şirketlerinin yan etki profillerini izlemek için oluşturdukları veri tabanlarında saptanan kesilme sendromu sıklıkları daha düşüktür (Lejoyeux ve Ades 1997, Haddad 1998). Saptanan oranlar arasındaki bu uyumsuzluğun nedenleri arasında; klinik ilaç çalışmalarının bir ilaç kesilme evresinin değerlendirmesini içermeme-

si; birçok çalışmanın 6-8 hafta sürmesi ve bu sürenin kesilme belirtilerinin ortaya çıkması için yeterli olmaması; kesilme belirtilerinin SSRI kesilmesi sonrasında 1 ay içinde ortaya çıkması ve kendiliğinden düzelmesi nedeniyle ilaç çalışmalarında bu dönemin atlanması ya da yanlışlıkla önceki hastalığın tekrarı biçiminde değerlendirilmesi gösterilmektedir (Haddad 1998). Bunun dışında belirtilerin hafif düzeyde klinik belirtiye neden olması ve kendiliğinden 3-5 gün içerisinde düzelmesi de yan etkilerin ilgili birime bildirilmesini engellemekte, insidansın düşük çıkmasına yol açmaktadır.

Klinik Özellikleri

SSRI kesilme sendromuna bağlı olarak ortaya çıkan klinik belirti profili geniş bir yelpazeyi içermektedir. Bu yönde yapılmış meta analizler ve klinik çalışmalarda çok sayıda değişik belirtiler görüldüğü aktarılmıştır. Örneğin Black ve arkadaşları (1993) panik bozukluğu hastalarında fluvoksaminin aniden kesilmesi sonrası 19 ayrı belirti ortaya çıktığını bildirmişken, Stahl ve arkadaşları (1997) çalışmalarında 51 farklı belirti, Black ve arkadaşları (2000) 53 farklı belirti saptamışlardır. Bu yönde yapılan çalışmalarda ortak olarak yer alan ve en sık görülen belirtiler; baş dönmesi, bulantı ve kusma, baş ağrısı ve letarjidir (Coupland ve ark. 1996, Haddad 1998, Black ve ark. 2000).

SSRI'lerden çok önce piyasaya sürülmüş olan TSA ve MAOI'nin kesilme belirtilerine neden oldukları sıkça bildirilmiştir. MAOI'ne bağlı kesilme belirtileri genellikle ağır seyrederek ve belirtiler arasında en karakteristik olan bilişsel bozukluklardır. Bunun dışında psikoz, bilişsel bozukluklarla ilişkili depresyon, düşünce bozuklukları, mani, hipomani, ajitasyon, uykusuzluk, saldırganlık, myoklonik sıçramalar da bu ilaçlara bağlı diğer kesilme belirtileridir (Lejoyeux ve Ades 1997). Depresyon nedeniyle MAOI kullanan ve aniden bu ilacı bırakan şizofrenik hastalarda paranoid sanrılar, görsel, dokunsal ve işitsel varsanılar sıkça gözlenir.

TSA'ların aniden ya da yavaş yavaş kesilmeleri durumunda ortaya çıkan belirtiler ise, Dilsaver ve arkadaşları (1987) tarafından 5 ana grupta toplanmıştır. Bunlar:

1. Yaygın gastrointestinal sistem, somatik sıkıntı ve stres belirtileri (letarji, bulantı, kusma, asteni, baş ağrısı, anksiyete, ajitasyon vb),
2. Uyku bozuklukları (uykusuzluk, aşırı ve canlı rüyalar görme vb),

3. Hareket bozuklukları (akatzizi, parkinsonizm vb),
4. Davranışsal canlanma (panik ataklar, deliryum, mani ya da hipomani),
5. Diğer belirtilerdir (kardiyak aritmi).

SSRI'lara bağlı kesilme belirtileri arasında Dilsaver'in TSA için ortaya koyduğu kardiyak aritmiler hariç diğer 4 grubun tamamı yer alır (Haddad 1998). Dilsaver'in belirti grupları içinde yer almayan, Haddad tarafından önerilen 3 farklı belirti grubu daha bulunmaktadır.

Bunlar kısaca şunlardır:

1. Denge ile ilgili sorunlar. Bunlar arasında baş dönmesi, ataksi, vertigo yer alır. Özellikle baş dönmesi en sık görülen belirtiler arasında yer almaktadır. TSA kesilme belirtileri arasında baş dönmesi daha az sıklıkla gözlenir ve şiddeti SSRI'lara bağlı olarak ortaya çıkandan çok daha hafif şiddettedir.
2. Duyusal anormallikler ikinci belirti grubunu kapsar. Bu belirtiler arasında, şok benzeri duygular, parestezi ve uyuşukluk yer alır. Şok benzeri duygular genellikle, parestezinin ağır bir formu olarak değerlendirilmiş ve bu hislerin hastalar tarafından daha önce benzeri hiç yaşanmamış yaşantılar olduğu vurgulanmıştır (Coupland ve ark. 1996). Bunun yanı sıra şok benzeri duyguların elektrik şokuna ya da elektriksel dalgalara benzediği, bazen ufak bir hareketle ya da boyun fleksiyonu ile alevlenip kişileri etkilediği, bu haliyle spinal kord bozukluklarını gösteren Lhermitte arazına benzediği bazı yayınlarda dile getirilmiştir (Frost ve Lal 1995).
3. Agresif ve impulsif davranışlar. Başta paroksetin ve klomipramin olmak üzere bazı SSRI'ların kesilme dönemlerinde mağaza hırsızlığı, özkıyım girişimleri, öfke patlamaları, yoğun saldırganlık düşüncelerine bağlı özkıyım düşünce ve davranışları gözlemlendiği çeşitli olgu sunumlarında aktarılmıştır.

Belirtilerin Başlangıcı, Süresi ve Şiddeti

Olguların büyük bir kısmında, SSRI'lara bağlı kesilme belirtileri alınan son dozdan ortalama 1 ile 3 gün sonra ortaya çıkar (Schatzberg ve ark. 1997a, 1997b). Bu SSRI'ların bilinen yarı ömürleri ile uyumludur (Tablo 1). Price ve arkadaşları (1996) paroksetinin kesilmesi ile kesilme belirtilerinin ortaya çıkması arasında geçen ortalama süreyi 2.1 gün olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada olguların %86'sında belirtilerin 4 gün içerisinde, %93'ünde 1 hafta içerisinde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Michelson ve

Tablo 1. SSRI'ların farmakokinetik özellikleri

	Sitalopram	Fluoksetin	Fluvoksamin	Paroksetin	Sertralin
Otoinhibisyon	Yok	Var	Var (Hafif)	Var	Yok
Ana bileşik yarı ömrü (Tek doz sonrası)	33 saat	1.9 gün	15 saat	10 saat	26 saat
Ana bileşiğin yarı ömrü (Çoklu doz sonrası)	33 saat	5.7 gün	22 saat	21 saat	26 saat
Aktif metabolit yarı ömrü	3 saat	7-9 gün	-	-	62-104 saat
Plazma-protein bağlanması	%80	%95	%80	%95	%95
Kararlı düzeye ulaşması için gereken zaman (gün)	6-7	30-60	3-5	4-5	4-5
En yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşması için gereken zaman (saat)	4	6-8	5 (1-8)	5 (0.5-11)	2-4

Preskorn'dan (1996) alınmıştır.

arkadaşları (2000) tarafından yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmada paroksetine bağlı kesilme belirtilerinin son dozun kesilmesinden sonraki ikinci günde belirginleştiği ve bunun sertralin ve fluoksetine göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Fluvoksaminle yapılan bir çalışmada (Black ve ark. 1993), ilaca bağlı kesilme belirtilerinin son dozdan sonraki 5. günde tepe noktasına ulaştığı vurgulanmıştır. Black ve arkadaşları (2000) ise kesilme sendromu geliştiren tüm olguların %93.8'inde 1 hafta içerisinde, tamamında ise 2 hafta içerisinde kesilme belirtilerinin başladığını aktarmıştır.

Bildirilen olguların çoğunda kesilme belirtileri, tedavi edilmeseler bile kısa bir süre sonra düzelmiştir. Price ve arkadaşlarına (1996) göre bu süre ortalama 8 gündür. Coupland ve arkadaşları (1996), SSRI tipine bağlı olmaksızın, en geç üç hafta içerisinde tüm kesilme belirtilerinin düzeldiğini aktarmıştır. Kesilme belirtilerinin kısa bir zaman dilimi içerisinde düzeldiğine yönelik genel ve ortak kanyaya karşın, Frost ve Lal (1995) sertraline bağlı gelişen bir olguda hafif şiddetteki şokların 13. haftaya kadar sürdüğünü, Green (2000) ise, yaşları 29 ile 35 arasında değişen 2'si paroksetin ve 1'i fluoksetin kullanan 3 olguda ilaçlar kesildikten 1 yıl sonrasına kadar devam eden nörolojik bozukluklar gözlediğini bildirmiştir. Bu olgu sunumları, SSRI'lara bağlı kesilme belirtilerinin bu kadar uzun sürdüğünü bildiren ender yayınlardandır. Bir çok olgu sunumunda ve meta-analizlerde,

SSRI'ların tekrar başlanmasından sonraki 24-72 saatlik dönem içerisinde tüm kesilme belirtilerinin düzeldiği belirtilmiştir.

SSRI tedavisinin ve olguların klinik özellikleri ile kesilme sendromu arasındaki ilişki

SSRI'lara bağlı kesilme sendromu, ortalama olarak en az dört haftalık SSRI kullanımının sonlandırılması ardından ortaya çıkmaktadır (Haddad 1998). Coupland ve arkadaşlarının (1996) çalışmalarında değerlendirdikleri 171 hastadan tedavi süresi 7 haftadan düşük olan hiçbir hastada kesilme belirtisi görülmemiş, 6 aydan uzun süre ilaç kullanımının kesilme riskini artırmadığı gözlenmiştir. Michelson ve arkadaşları da (2000), belli bir düzeyden sonra ilaç kullanım süresinin artmasının kesilme sendromu gelişme riskini artırmadığını bildirmiştir. Buna neden olarak, ilaç kullanımına bağlı oluşan fizyolojik durumların gelişmesi için minimum bir sürenin gerektiği, bu süreye ulaşıldıktan sonra ilaca bağlı değişikliklerin stabil hale gelmesini göstermişlerdir.

Genelde SSRI'lara bağlı kesilme belirtileri, ani ilaç kesilmelerinden sonra görülür. Bununla birlikte yavaş yavaş doz azaltılarak ilaçları -özellikle paroksetin- kesilen olgularda da kesilme belirtileri görülebilmektedir (Keuthen ve ark. 1994, Koopowitz ve Berk 1995).

Kesilme belirtilerinin yüksek doz ilaç kullanan hastalarda daha sık görüldüğü biçimindeki öngörü, çalışmalarda doğrulanmamıştır. Michelson ve arkadaşları

(2000), SSRI'ların kan düzeyleri ile yan etki sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon bulamamıştır. Bildirilen bazı olgularda günlük tedavi edici dozun yarısını kullananlarda bile kesilme belirtisi görülmesi, doz ile kesilme belirtisi arasında belirgin bir ilişki olmadığını doğrular niteliktedir.

Kesilme sendromu ile cinsiyet, hastalık tanısı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Sadece bir çalışmada Stahl ve arkadaşları (1997), kadın/erkek oranının sertralin ve paroksetine bağlı kesilme belirtisi gören olgularda 1'in üzerinde, fluoksetin kullanan olgularda 1'in altında olduğunu bildirmişlerdir.

Kesilme belirtilerinin daha çok gençlerde gözleendiği biçimindeki çıkarsamaların, çalışmalarda değerlendirilen deneklerin daha çok gençlerden oluşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Yaşlılarda görülmesi olası kesilme sendromlarının fiziksel rahatsızlıklara ya da yakınmalara bağlanması da gençlerde kesilme sendromlarının daha sık görülmesini açıklayabilecek bir diğer nedendir.

Anneleri hamileliklerinin son üç ayında SSRI kullanan bazı bebeklerde, gözlenen ajitasyon, huzursuzluk, sürekli ağlama, beslenme ve uyku sorunları ve artmış irritabilite, yeni doğanlarda da erişkinler gibi bir SSRI kesilme sendromu oluşabileceğini düşündürmüştür (Spencer 1993, Kent ve Liadlaw 1995). Goldstein (1995) ise hamileliklerinin son üç ayında fluoksetin kullanan 112 annenin %13'ünün yeni doğan bebeklerinde hafif ve geçici doğum sonrası komplikasyonlar geliştiğini (irritabilite, kalp çarpıntısı, uyku sorunları vb) bunun neonatal SSRI kesilme sendromunun göstergesi olabileceğini ileri sürmüştür.

Çocuklarda da erişkinlere benzer biçimde SSRI kesilme sendromları görüldüğü bildirilmektedir (Diler ve ark. 2000).

Etiyoloji (Patofizyolojisi)

Schatzberg ve arkadaşları (1997b), SSRI kesilme sendromlarının olası mekanizmalarını dört ana grupta toplamışlardır:

1. Serotonin azalması,
2. Diğer nörotransmitterler üzerine olan ikincil değişiklikler,
3. Bireylerdeki biyolojik ve bilişsel duyarlılıklar,
4. Kolinerjik geri tepme (rebound) etkisi.

SSRI kesilme sendromlarının nedenlerine yönelik

ortaya konulan varsayımların ilki sinapslarda ve sinaptik aralıklarda bulunan serotonin düzeyindeki azalmadır. Bu azalma değişik SSRI'lara göre farklı klinik tablo gösterir. Bunun temelinde bu ilaçlar arasındaki farmakodinamik farklar yatmaktadır (Tablo 1). En sık SSRI kesilme sendromuna yol açtığı bildirilen paroksetin, SSRI'lar arasında yarı ömrü en az olan ve aktif metaboliti olmayan bir ilaçtır. Bunun aksine, çok az kesilme sendromuna yol açtığı düşünülen fluoksetin yarı ömrü en uzun olan SSRI'dır ve bu yarı ömür aktif metabolit olan norfluoksetinin de etkisiyle 7-17 güne kadar uzamaktadır. Sertralinin de paroksetine benzer bir yarı ömrü olmasına karşın, aktif bir metabolitinin bulunması (desmetilsertralin), bu ilaca bağlı SSRI kesilme sendrom sıklığının paroksetine oranla daha az görülmesini açıklamaktadır. Benzer şekilde yarı ömürleri az olan fluvoksamin, venlafaksin ve nefazodon gibi serotonin geri alım inhibisyon etkisi olan ilaçlarda da, bu kesilme sendromu gözlenebilmektedir. Bu örneklerden de anlaşılacağı üzere, SSRI'ların yarı ömürlerinin az olması ile kesilme sendromlarının oluşma riskinin artması arasında anlamlı bir paralellik vardır. Birçok çalışmada, SSRI'ların yarı ömrünün az olması kesilme sendromu gelişiminde en önemli risk faktörü olarak gösterilmiştir (Coupland ve ark. 1996, Schatzberg ve ark. 1997a, 1997b, Haddad 1998).

SSRI kesilme sendromunda rol oynayabileceği düşünülen bir diğer farmakolojik özellik, otoinhibisyon özelliğidir (Haddad 1998). Otoinhibisyon, bir maddenin bir ilacın aynı enzim ya da enzimlerin hem substratı hem de inhibitorü olması anlamına gelir. Bu durumda, ilacın plazma konsantrasyonunun artması halinde, inhibisyon artar ve ilacın yarı ömrü uzar. Özellikle paroksetin ve fluoksetinde sitokrom p450-D6 enzimine bağlı otoinhibisyon düzenekleri belirgindir. Paroksetinde ilacın ani kesilmesi ardından, hem yarı ömrün çok kısa olması, hemde otoinhibisyona bağlı olarak ilacın plazma düzeyinin hızla azalması, SSRI kesilme belirtilerinin ortaya çıkmasını hızlandırır. Fluoksetinde de otoinhibisyon düzeneği bulunmakla birlikte, ilacın ve aktif metabolitinin yarı ömrünün uzun olması SSRI kesilme sendromunun paroksetin gibi ortaya çıkmasını engellemektedir (Haddad 1998). SSRI'lara bağlı kesilme sendromunda gözlenen belirtilerinin serotonin üretimi, salınımı ve reseptörleri üzerindeki birincil etkilere, serotoninergic dizgeler tarafından düzenlenen sistemler üzerindeki ikincil etkileri ile ya da her ikisiyle birden ilişkili olabileceği

çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (Schatzberg ve ark. 1997a, 1997b).

SSRI'ların uzun dönemde kullanımının serotonin reseptörlerinde desensitizasyona yol açtığı ve sonuçta 5-HT₂ reseptörlerinin down-regülasyona uğradıkları bilinmektedir. SSRI tedavisi aniden kesildiğinde, reseptörlerdeki serotonin konsantrasyonları; kullanılan SSRI'nın yarı ömrü, kesim hızına bağlı olarak azalacak ve sinapslardaki serotoninde geçici bir azalma oluşacaktır. Lane (1996), serotonin sistemindeki bu değişikliklerin kesilme sendromları ile ilgili olabileceğini ileri sürmüştür. Bir diğer çalışmada, serotonerjik postsinaptik reseptörlerdeki azalmış aktivitenin dürtüsel ve agresif davranışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir ki SSRI kesilme sendromu görülen bazı olgularda bu tür davranışlar gözlenebilmektedir (Szabadi 1992). Jacobs ve Fornal (1993) serotoninerjik nöronların dağılımının kaba motor hareketlerle otonomik ve duyuşal işlevlerin koordinasyonunda anahtar bir rol üstlendiğine dikkati çekmiştir. Bu sistemdeki herhangi bir bozukluk denge bozuklukları ve pareteziler gibi SSRI kesilme sendromunda da gözlenen belirtilere yol açmaktadır. Skaehill ve Welch (1997), SSRI kesilme sendromunda görülen boyun fleksiyonu sonrasında Lhermitte arazına benzer elektrik şok duyusunun hissedilmesinin posterior spinal korddaki işlev bozukluğunun yani nöronal düzeyde bir değişikliğin sonucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

SSRI'ların kesilme sürecinde ortaya çıkan hiposerotoninerjik durum, başta noradrenalin, dopamin, GABA, asetilkolin başta olmak üzere birçok nörotransmitter sistemini direkt ve indirekt olarak etkilemekte ve kesilme sendromunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Zajacka ve ark. 1997). Bu etkiler sonrası nörotransmitter sistemlerin yeniden uyum sağlama sürecinin teorik olarak ortalama 2-3 hafta sürdüğü ve bu sürenin de kesilme belirtilerinin ortalama görülme süresine karşılık geldiği öne sürülmektedir. Fluoksetine bağlı kesilme belirtileri gösteren bir hastada (Stoukides ve Stoukides 1991) gözlenen ekstrapiramidal yan etkilerin gelişmesinde altta yatan mekanizmanın serotonine bağlı dopamin iletiminin inhibisyonu olduğu düşünülmüştür. Yine Louie ve arkadaşları (1994), sertraline bağlı kesilme belirtilerinde sertralinin sigma opioid reseptörlerine bağlanmasının önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür.

Bireylerde gözlenen özgül genetik ve psikolojik farklılıklar da, kişilerin SSRI kesilme sendromu geliştirme

risklerini etkilemektedir (Schatzberg ve ark. 1997b). Rosenstock (1996), iki kardeşin sertraline tedavisi sonrası benzer kesilme belirtileri göstermelerini bu sendromda bir genetik yatkınlığın rolü olabileceği şeklinde yorumlamıştır. Schatzberg ve arkadaşları (1997b), normal populasyonun %15'inde serotonin taşıyıcı genin bulunmamasının, hastaların tedaviye bağlı yan etkileri yaşamalarının ve kesilme sendromları geliştirmeye olan yatkınlıklarındaki farklılıkların nedeni olabileceğini savunmuşlardır. Kesilme döneminde bireyler arasında önemli farklılıklar gösteren bilişsel durumlar da, hastaların benzer biçimde yaşadıkları kesilme belirtilerini, doktora aktarma kararlarını ve sonucunda sendromun açığa çıkmasını etkilemektedir.

SSRI kesilme sendromunu açıklamaya yönelik bir diğer olası mekanizma ise özellikle TSA'lara bağlı kesilme sendromlarını açıklamada kullanılan kolinerjik geri tepmedir (rebound). Bazı araştırmacılara göre, bu durum SSRI'lara bağlı kesilme sendromunun, paroksetinde diğer SSRI'lara oranla daha yüksek oranda görülmesini açıklayabilir. SSRI'lar arasında kolinerjik reseptörlere olan affinitesi en yüksek olan ilaç paroksetindir ve bu affinite TSA'larınkine benzer düzeydedir (Haddad 1998). Ancak paroksetin kullanılan bir olguda (Fava ve Gandhi 1995), kesilme döneminde paroksetine benzer düzeyde muskarinerjik reseptörlere affinitesi olan desipramin kullanılmasına karşın kesilme sendromunun gelişiminin önlenememesi, bu mekanizmanın tek başına kesilme sendromunu açıklayamada yeterli olamayacağı biçiminde yorumlanmıştır.

Klinik uygulamada dikkat edilmesi gerekenler, tanı ve ayırıcı tanı

Klinik uygulamada, SSRI kullanan hastası olan doktorlar, tedavi sürecinde ve tedavinin kesilme dönemlerinde, ilaca bağlı kesilme sendromunu göz önünde tutmaları ve değerlendirmeleri gerekmektedir (Kaplan 1997, Young ve Currie 1997).

Birkaç dozun atlanması durumunda bile, hastalarda kesilme belirtileri ortaya çıkabilir. Hastaların büyük bir kısmı ilacı kullanmadıklarını ısrarla sorulmadıkça belirtmedikleri için, ortaya çıkan anksiyete, uykusuzluk, yorgunluk gibi belirtiler doktor tarafından affektif bir bozukluğun tekrarladığı şeklinde yorumlanabilir. Bu da gereksiz yere, antidepresan tedavinin tekrar başlanmasına ya da daha uzun bir süre devam etmesine neden olur. Ayrıca gözlenen kesilme belirtileri,

düzensiz ilaç kullanan hastalarda tedavinin etkisiz olduğu biçiminde değerlendirilebilir ve sonuçta bu ilaç dozunun gereksiz yere arttırılmasına, başka ilaçlarla birlikte kullanılmasına ya da başka bir ilaca geçilmesine yol açabilir. Kesilme belirtilerinin çoğunun fiziksel belirtiler olması, bu hastalarda çok değişik organik incelemelerin yapılması ile de sonuçlanabilir. Bütün bunlar önemli ölçüde zaman, para kaybına neden olur. Ayrıca belirtilerin ilaca bağlı olduğunun anlaşılması, genel olarak toplumda tüm psikiyatrik ilaçların bağımlılık yaptığı önyargısı ile birleşerek ilaca olan uyumu ciddi bir biçimde etkileyebilir (Kaplan 1997).

Bu noktada yapılması gereken en önemli değerlendirme; hastanın öyküsünün iyice alınarak, relaps ve birincil psikiyatrik bozukluğun rekürrensini kesilme sendromundan ayırt etmektir. SSRI'lara bağlı kesilme belirtileri, depresyonun relaps belirtilerinden şu şekilde ayırt edilebilir (Haddad 1998, Haddad ve ark. 1998):

1. Kesilme belirtileri genelde ilaç kesilmesi sonrasında ilk üç günde, en fazla 10 günlük dönemde

gözlenir, bu dönem içerisinde relaps genelde görülmez.

2. Kesilme belirtileri, relapsa göre daha hızlı ortaya çıkar ve ortalama olarak ilk beş gün içerisinde tepe noktasına ulaşır. Relaps belirtileri daha yavaş ortaya çıkar.

3. Kesilme belirtileri kısa sürelidir ve 1 gün ile 3 hafta arasında geçer. Relaps belirtileri daha uzun süreli olarak kendini gösterir.

4. Baş dönmesi, bulantı, parestezi, vertigo ve diare gibi SSRI kesilme sendromu belirtileri nadiren depresif hastalarda gözlenir.

Bu farklılıklar dışında Haddad (1998) ve Black ve arkadaşları (2000) tarafından SSRI kesilme sendromu tanısı için bazı tanı ölçütleri önerilmiştir. Genelde benzeren bu tanı ölçütlerinin ikisi bir arada aynı tablo (Tablo 2) içerisinde gösterilmiştir.

Tedavisi ve Önlenmesi

SSRI'lara bağlı kesilme sendromlarının tedavisi ve önlenmesinde bazı noktalara dikkat edilmesi gerekmektedir (Rosenbaum ve Zajecka 1997). Öncelikle,

Tablo 2. SSRI'lara bağlı kesilme sendromu için önerilen tanı ölçütleri

(Haddad 1998)	(Black ve ark. 2000)
1. Baş dönmesi	1. Baş dönmesi, vertigo ya da bayılma hissi
2. Bulantı ya da kusma	2. Bulantı ve /veya Kusma
3. Baş ağrısı	3. Baş ağrısı
4. Letarji	4. Anksiyete
5. Anksiyete ya da ajitasyon	5. Diare
6. Parestezi, uyuşukluk ya da elektrik şok benzeri hisler	6. Şok benzeri hisler ve parestezi
7. Tremor	7. Tremor
8. Terleme	8. Halsizlik
9. Uykusuzluk	9. Uykusuzluk
10. İrritabilite	10. İrritabilite
11. Vertigo	11. Yürümede dengesizlik
12. Diare	12. Görsel bozukluklar

C. B tanı ölçütünde yer alan belirtiler sosyal, mesleki ve diğer önemli işlev alanlarında klinik açıdan belirgin strese ve bozukluğa yol açmıştır

D. Belirtiler genel bir tıbbi duruma ya da alınan bir madde ya da ilacın etkileri, yan etkileri, kesilme belirtileri ile açıklanamaz. Bu bozukluk SSRI'nın reçete edildiği psikiyatrik bozukluğun alevlenmesi, relapsı ya da rekürrensi ile daha iyi açıklanamaz.

Tablo 3. Skaehill ve Welch (1997) tarafından önerilen SSRI doz azaltma şeması

Fluoksetin	Doz 5 mg/g olana dek iki haftada bir 5 mg azaltılması, daha sonra iki haftada bir 2.5 mg azaltılması
Fluvoksamin	Doz 25 mg/g olana dek iki haftada bir 25 mg azaltılması, daha sonra iki haftada bir 12.5 mg azaltılması
Paroksetin	Doz 10 mg/g olana dek iki haftada bir 10 mg azaltılması, daha sonra iki haftada bir 5 mg azaltılması
Sertralin	Doz 25 mg/g olana dek iki haftada bir 25 mg azaltılması, daha sonra iki haftada bir 12.5 mg azaltılması
Venlafaksin	Doz 25 mg/g olana dek iki haftada bir 25 mg azaltılması, daha sonra her iki haftada bir 12.5 mg azaltılması

Tablo 4. Rosenbaum ve Zajecka (1997) tarafından önerilen SSRI doz azaltma şeması

SSRI	Azaltma hızı (mg/gün) ^a	Minimum tedavi dozu (mg/gün)	En son gelinecek doz (mg/gün)
Fluoksetin	- ^b	20	20
Fluvoksamin	50	100	25-50
Paroksetin	10	20	5-10
Sertralin	50	50	25-50
Venlafaksin	25	75	25-50

^a Doz her 5 ya da 7 günde bir azaltılmalıdır; ^b Fluoksetin için doz azaltımı önerilmemiştir.

hastalar ortaya çıkan belirtilerin hafif ve geçici olduğu, kısa zaman içerisinde geçeceği konusunda bilgilendirilmeli ve yapmaları gereken şeyin bunlarla baş etmek olduğu belirtilmelidir. Bu yönde verilecek bir eğitim, hastaların daha kolay bu belirtilerle baş etmesini sağlayacaktır. Bunun yanısıra SSRI kullanan tüm hastalara, bir ya da daha fazla kez ilaç almayı unuttukları takdirde bu belirtilerin ortaya çıkabileceği konusunda bilgi verilmeli ve bu konuya özen göstermeleri sağlanmalıdır.

Tedavisi tamamlanmış bir hastada kullanılan SSRI kesilirken; fluoksetin dışındaki tüm SSRI'ların, venlafaksin ve nefazodon gibi serotoninerjik özelliği olan antidepresanların dozlarının mutlaka yavaş yavaş minimum terapötik doza dek azaltılması, ardından kesilmesi önerilmektedir. Bu doz azaltılmasının süresi ve şekli, kullanılan ilacın dozu, farmakolojik özellikleri ve tedavi süresi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. Doz azaltılırken mutlaka hastaların durumu gözlenmeli ve kesilme belirtileri sorgulanmalıdır. İlaç azaltılarak kesilirken verilecek son dozun mutlaka başlangıç dozundan daha düşük düzeyde olması gerekir. Rosenbaum ve Zajecka'nın (1997) ve Skaehill ve Welch'in (1997) başarılı bir tedavi sonrasında ilacın kesilme aşamasında önerdikleri doz azaltma şemaları

Tablo 3 ve Tablo 4'de gösterilmiştir. Ancak bazen, ilacın dozu yavaş yavaş azaltılırken bile kesilme belirtileri gözlenebilir. Bu durumda kullanılmakta olan SSRI'nın tekrar orijinal doza çıkartılması ve doz azaltma hızını düşürerek daha geniş bir zamana yaymak en doğru yaklaşım olacaktır. Eğer bu yaklaşımlara rağmen belirtilerde düzelme olmuyorsa, o zaman daha uzun yarı ömrü olan fluoksetin verilmesi önerilen bir diğer yaklaşımdır (Rosenbaum ve Zajecka 1997).

Kesilme belirtilerine yönelik semptomatik tedavi olarak; difenhidramin (kas spazmları, ekstrapiramidal bulgular için), benzodiazepinler (uykusuzluk, anksiyete için), ondansetron (bulantı, kusma, baş ağrısı ve diare için), ginkgo biloba ekstresi (denge bozuklukları ve vertigo için) gibi ilaçların kullanılmasını öneren yayınlar da mevcuttur (Stoukides ve Stoukides 1991, Raby 1998).

SONUÇ

Günümüzde psikofarmakoloji uygulamasında birçok bozukluğun tedavisinde birinci sıra ajanı olarak kullanılan SSRI'ların hepsinde, ilacında kesilme sürecinde SSRI kesilme sendromu ortaya çıkabilmektedir. Bu sendrom, ilacı reçete eden tüm hekimler tarafından bilinmesi gereken bir tablodur. Bu tablonun bilinmesi, hastalara aktarılması, kesilme

sendromlarına bağlı sorunların daha hızla çözülmesine ve olası yanlış tanı ve tedavilerin önlenmesine katkıda bulunacaktır. Kesilme sendromlarının ortaya çıkması durumunda, uygulanacak en sağlıklı yak-

laşım hastayı konu hakkında bilgilendirip rahatlatmak, daha sonra kesilen SSRI'nı yeniden başlanmasını sağlayıp daha geniş bir zamana yayarak ilacı azaltarak kesmek olacaktır.

KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Baskı (DSM-IV), Washington DC, American Psychiatric Association.
- Benazzi F (1998) Mirtazapine withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry*, 43(5): 525.
- Black DW, Wesner R, Gabel J (1993) The abrupt discontinuation of fluvoxamine in patients with panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 54(4): 146-149.
- Black K, Shea C, Dursun S ve ark. (2000) Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Psychiatry Neurosci*, 25(3): 255-261.
- Boyd IW (1998) Venlafaxine withdrawal reactions. *Med J Aust*, 169(2): 91-92.
- Cooper GL (1988) The safety of fluoxetine: an update. *Br J Psychiatry*, 153(Suppl 3): 77-86.
- Coupland N, Bell CJ, Potokar JP (1996) Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*, 16: 356-362.
- Diler RS, Tamam L, Avcı A (2000) Withdrawal symptoms associated with paroxetine discontinuation in a 9-year old boy. *J Clin Psychopharmacol*, 20(5): 586-587.
- Dilsaver SC, Greden JF, Snider RM (1987) Antidepressant withdrawal syndromes: Phenomenology and pathophysiology. *Int Clin Psychopharmacol*, 2: 11-19.
- Fava GA, Grandi S (1995) Withdrawal syndromes after paroxetine and sertraline discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*, 15: 374-375.
- Frost L, Lal S (1995) Shock-like sensations after discontinuation of selective reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry*, 152: 180.
- Goldstein DJ (1995) Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *J Clin Psychopharmacol*, 15(6): 417-420.
- Green B (2000) Persistent adverse neurological effects following SSRI discontinuation. *Psychiatry On-line*, accessed December 2000 on <http://www.priory.com/psych/panes.htm>
- Haddad P (1998) The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol*, 12(3): 305-313.
- Haddad P, Lejoyeux M, Young A (1998) Antidepressant discontinuation reactions. *BMJ*, 316: 1105-1106.
- Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM (2000) Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: Effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol*, 15(6): 305-318.
- Jacobs BL, Fornal CA (1993) 5-HT and motor control: A hypothesis. *Trends Neurosci*, 16: 346-352.
- Kaplan EM (1997) Antidepressant noncompliance as a factor in the discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry*, 58 (Suppl 7): 31-36.
- Kent LSW, Laidlaw JDD (1995) Suspected congenital sertraline dependence. *Br J Psychiatry*, 167: 412-413.
- Keuthen NJ, Cyr P, Ricciardi JA ve ark. (1994) Medication withdrawal symptoms in obsessive compulsive disorder patients treated with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*, 14(3): 206-207.
- Koopowitz LF, Berk M (1995) Paroxetine induced withdrawal effects. *Hum Psychopharmacol*, 10: 147-148.
- Lane RM (1996) Withdrawal symptoms after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Serotonin Research*, 3: 75-83.
- Lauber C (1999) Nefazodone withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry*, 44(3): 285-286.
- Lejoyeux M, Ades J (1997) Antidepressant discontinuation: A review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 7): 11-16.
- Louie AK, Lannon RA, Ajari LJ (1994) Withdrawal reactions after sertraline discontinuation. *Am J Psychiatry*, 151: 450-451.
- Mann AM, McPerson AS (1959) Clinical experience with imipramine in the treatment of depression. *CMAJ*, 4: 38-47.
- Michelson D, Fava M, Amsterdam J ve ark. (2000) Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Br J Psychiatry*, 176: 363-368.
- Preskorn SH (1996) Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. 1. Baskı, Professional Communications Inc.
- Price JS, Waller PC, Wood SM ve ark. (1996) A comparison of post-marketing safety of four selective re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol*, 42: 757-763.
- Raby WN (1998) Treatment of venlafaxine discontinuation symptoms with ondansetron. *J Clin Psychiatry*, 59(11): 621-622.
- Rosenbaum JF, Zajecka J (1997) Clinical management of antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 7): 37-40.
- Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL ve ark. (1998) Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*, 44: 77-87.
- Rosenstock HA (1996) Sertraline withdrawal in 2 brothers: A case report. *Int Clin Psychopharmacol*, 11(1): 58-59.
- Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM ve ark. (1997a) Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A hypothetical definition. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 7): 5-10.
- Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM ve ark. (1997b) Possible biological mechanisms of serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 7): 23-27.

Skaehill PA, Welch EB (1997) SSRI withdrawal syndrome. Consult Pharm, 12: 1112-1118.

Spencer MJ (1993) Fluoxetine hydrochloride toxicity in neonate. Pediatrics, 92(5): 721-722.

Stahl MMS, Lindquist M, Peterson M ve ark. (1997) Withdrawal reactions with selective serotonin re-uptake inhibitors as reported to the WHO system. Eur J Clin Pharmacol, 53: 163-169.

Stoukides JA, Stoukides CA (1991) Extrapramidal symptoms upon discontinuation of fluoxetine. Am J Psychiatry, 148(9): 1263.

Szabadi E (1992) Fluvoksamine withdrawal syndrome. Br J Psychiatry, 160: 283-284.

Young AH, Currie A (1997) Physician knowledge of antidepressant withdrawal effects: A survey. J Clin Psychiatry, 58(Suppl 7): 28-30.

Zajecka J, Tracy KA, Mitchell S (1997) Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: A literature review. J Clin Psychiatry, 58: 291-297.

WEB SAYFAMIZ YAYINA BA LAMI TIR

<http://www.cty.com.tr>

*Klinik Psikiyatri Dergisi nde yay nlanm olan t m makalelerin zetlerine,
yay nevimiz taraf ndan yay nlanmakta olan
t m s reli yay nlara ve kitaplara
web sayfam zdan ulaabilirsiniz.*

ZG TIP YAYINEV

Koza sokak No: 61/3 GOP - ANKARA

Tel: 0312 442 67 92, Faks: 0312 439 65 87, e-mail: info@cty.com.tr

3. ZM R PS KANAL Z VE PS KOTERAP G NLER

21 - 23 Eyl l 2001 - ZM R

*Çocuk Geli imi
ve
Eri kin Psikopatolojisi*

*Child Development
and
Adult Psychopathology*

Ba vuru:

Dr. Nur Engindeniz

Plevne Bulvar 23/1 Alsancak - ZM R

Tel & Faks: 0232 4647603 0232 4212157

e-mail: nengindeniz@superonline.com