

YÜKSEK DOZ SERTRALİN ALIMINA BAĞLI GELİŞEN SEROTONİN SENDROMU

Serotonin Syndrome due to Sertraline Overdose

Gülçin AYDIN¹, Işın GENÇAY¹, Selim ÇOLAK¹,

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE.

ÖZ

ABSTRACT

Serotonin sendromu serotonerjik ilaçların kullanılması sırasında ortaya çıkan ve aşırı serotonerjik aktivite sonucu nöromusküler irritabilite ve otonomik instabiliteyle karakterize olan bir sendromdur. Yirmi üç yaşındaki kadın hasta toplamda 2800 mg sertraline içeren 56 tablet ilacı intihar amaçlı aldıktan 2 saat sonra acil servise başvurdu. Midesinin yıkanmasını takiben yoğun bakım ünitesine alınan hastada ilaç alımından sonra ortaya çıkan taşikardi, takipne ve ekstremitelerde tonik-klonik kasılmalar, ajitasyon, halüsinasyon, hipertermi ve generalize konvülsiyonlar, hastada serotonin sendromu tablosunun geliştiğini düşündürdü. Nitekim hastanın midesinin yıkanmasını takiben aktif kömür verilerek ilacın emiliminin durdurulması yanı sıra intravenöz hidrasyonla eliminasyonunun hızlandırılması, oral siproheptadine serotonerjik ajanın etkilerinin geri döndürülmesi, hipertermiye yönelik eksternal soğutma ve konvülsiyonlara yönelik midazolam intravenöz infüzyon uygulanması sayesinde hastanın bu tablodan çıkarılması mümkün oldu. Sonuç olarak serotonerjik ilaç kullanım öyküsünün saptanması, mental, otonomik ve nörolojik bulguların erken fark edilip farmakolojik antagonizmanın ve diğer destekleyici medikal tedavilerin erken dönemde uygulanması sayesinde hastanın tedavisi başarılı bir şekilde gerçekleştirilebildi.

Anahtar Kelimeler: Serotonin sendromu, otonomik instabilite, farmakolojik antagonizma

Serotonin syndrome results from serotonergic drug therapy and characterized by neuromuscular irritability resulting from extreme serotonergic activity and autonomic instability. Herein, we aimed to present a 23 year-old female patient, who took 56 tablets of sertraline (2800mg) for suicidal attempt. The patient was admitted to the emergency service in two hours. Patient was hospitalized in ICU after gastric lavage was accomplished in the emergency service. The patient was diagnosed as serotonin syndrome after tachycardia, tachypnea, tonic-clonic contractions of the extremities, agitation, hallucination, hyperthermia and generalized convulsions were observed. In fact, after gastric lavage with activated charcoal to prevent absorption and intravenous hydration for elimination of the drug, as well as cyproheptadine treatment to reverse the serotonergic activity, external cooling for hyperthermia treatment and midazolam infusion for convulsions, the patient was able to get out of this clinical condition. To conclude, early recognition of drug overdose, mental and neurological conditions as well as early initiation of antagonistic therapy and other supportive medications enabled us to achieve a successful treatment.

Keywords: Serotonin syndrome, autonomic instability, pharmacological antagonism



Yazışma Adresi / Correspondence:
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, 71450, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Telefon: 0318 4444071
Geliş Tarihi / Received: 21.09.2017

Dr. Gülçin AYDIN
E-posta: drgulcinaydin@yahoo.com
Kabul Tarihi / Accepted: 01.12.2017

GİRİŞ

Serotonin Sendromu (SS) santral sinir sisteminde, trombositlerde ve vasküler endotel hücrelerinde bulunan 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörlerinin aşırı aktivitesi sonucu ortaya çıkan; bilinç ve davranış değişiklikleri, otonomik disfonksiyon ve nöromusküler eksitabilite ile karakterize bir tablodur. Genellikle serotonerjik aktiviteye sahip bir ya da daha fazla ilacın beraber alınması sonrasında ortaya çıkar ve birden fazla ilacın kullanımı oluşan sendromun ciddiyetini ve şiddetini artırdığı bildirilmiştir (1). SS ile ilişkili ilaçlar arasında: antidepresanlar, antiemetikler, antitüsifler, antibiyotikler, migren ilaçları, narkotik ilaçlar, diyet takviyeleri ve analjezikler sıralanmaktadır (2). Serotonerjik ajanın alımından 6 saat sonra majör semptomlar başlayabilmekte olup henüz tanı koydurabilecek spesifik bir laboratuvar analiz yöntemi tanımlanamamıştır (3). Hastanın öyküsünde serotonerjik ilaç kullanım olması ve titreme, akatizi veya klonus gibi bulguların saptanması klinisyeni bu sendrom hakkında şüphelendirmelidir. (3). Tedavi prensipleri arasında serotonerjik ajanın kesilmesi, intravenöz hidrasyon ve destekleyici tedavi ile birlikte varolan ajitasyonların kontrolü önerilmektedir (2). Bu çalışmada intihar amaçlı yüksek doz sertralin etken maddesi içeren antidepresan ilaç kullanmış bir hastada gelişen serotonin sendrom tablosunu literatür eşliğinde tartışmak amaçlandı.

OLGU

23 yaşında kadın hasta, intihar amaçlı toplam 2800 mg sertralin (Lustral 50 mg Pfizer İlaçları Ltd.Şti.) içeren 56 tablet aldıktan iki saat sonra acil servise başvurdu. Hastanın öyküsünden bir hafta önce Psikiyatri bölümü tarafından hastaya “majör depresyon” tanısı konulduğu, günde tek doz kullanmak üzere sertralin 50 mg tablet başlandığı öğrenildi. Özgeçmişinden ek bir hastalığının olmadığı, herhangi bir ilaç kullanmadığı, alkol ve/veya madde kullanmadığı ve daha önce hiç

intihar girişiminde bulunmadığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde genel durum iyi, bilinç açık, oryante ve koopere, Glasgow Koma Skoru (GKS) 14, pupiller izokorik ve ışık refleksi bilateral reaktif idi. Kalp tepe atımı (KTA) 83 atım/dakika ve ritmik, kan basıncı (TA) 123/76 mmHg ve vücut ısısı 36.6 °C olarak ölçüldü. Kardiyovasküler, solunum sistemi ve nörolojik sistem muayenesi doğaldı. İntravenöz (iv) sıvı desteği için damar yolu açılarak 100 mL/saat dozunda kristalloid sıvı (Laktatlı Ringer 1000 ml İbrahim Ethem Ulagay İlaç Sanayi Türk A.Ş.) ile hidrasyona başlandı. Hastaya nazogastrik sonda uygulanarak, yıkama sıvısı berraklaşınca ve herhangi bir ilaç parçacığına rastlanmayana kadar mide lavajı yapıldı ve takibinde 1 gr/kg dozunda aktif kömür verildi. İdrar çıkarımının takibi amacıyla mesane sondası takıldı. Arteriyel kan gazı, hemogram, biyokimya ve idrar analizi sonuçları normal sınırlarda saptanan hasta, tedavisinin devamı amacıyla yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırıldı. Hastanın 8 saat sonraki takibinde elektrokardiyografisinde sinüs taşikardisinin geliştiği (KTA=150-170 atım/ dakika), solunum sayısının arttığı (28/dakika ve SpO₂=90) ve kan basıncının 186/98 mmHg’ ya yükseldiği saptandı. Nörolojik muayenesinde GKS’nun 12’ye düştüğü ve ekstremitelerinde tonik-klonik kasılmaların başladığı gözlemlendi. Hastadaki kasılmaları durdurmak amacıyla 0.1 mg/kg dozunda midazolam intravenöz (Dormicum, Roche) ve tansiyon regülasyonu için 1 µg/kg/dakika dozunda sodyum nitroprusid (Nipruss, Adeka) iv infüzyonu ve maskeyle 6 L/dakika olacak şekilde oksijen desteğine başlandı. Tekrarlanan biyokimyasal analizinde serum kreatinin kinaz (CK) değerinin 1639 u/L değeri olması dışında anormal değere rastlanmadı. Nazogastrik sonda yolu ile 12 mg yükleme ve sonrasında 6 saatte bir 8 mg idame dozunda olacak şekilde siproheptadin (Sipraktin, I.E Ulagay) başlandı. Medikasyon sonrası kan basıncı 130/70 mmHg, kalp

hızı 85-95 atım/dakika, SpO₂ değeri 95 ve idrar çıkımı 80 mL/ saat düzeylerine ulaşan hastanın hidrasyonuna iv yoldan 200 mL/saat kristalloid sıvı ile devam edildi. Hastada 18 saatin sonunda ajitasyon, hallüsinasyon, flushing, terleme, taşikardi (KTA=150 atım/dakika), vücut ısısında yükselme (38.3°C) ve generalize konvülsiyonların başlaması üzerine intravenöz yoldan 0.1 mg/kg yükleme dozu sonrası 0.05 mg/kg/saat idame dozunda midazolam infüzyon tedavisine geçildi. Maske uygulaması ile oksijeni 8L/dk'ya arttırıldı ve buzlu su torbaları ile eksternal soğuk uygulamaya yapıldı. Yirmi dört saat boyunca bulguları devam eden hastada verilen tedaviler sonunda hemodinamik stabilite tekrar sağlanabildi. YBÜ'ndeki yatışının 72. saatinde vital bulguları ve genel durumu (GKS=15/15) normale dönen, oral beslenmeye başlayan hasta Psikiyatri servisine devredildi.

TARTIŞMA

Serotonin (5-HT), presinaptik alanda L-triptofan aminoasidinden sentezlenen ve santral sinir sisteminde Raphe nukleusu içinde lokalize bir nörotransmitterdir. Serotonin konsantrasyonu başlıca “geri beslenme döngüsü”, “geri alım (re-uptake) mekanizması ve metabolizması” ile postsinaptik reseptörlerde regüle edilir. Literatürde 7 çeşit serotonin reseptörü tarif edilmiş olup santral sinir sisteminde lokalize olan serotonin reseptörlerinin davranışsal durumun, termoregülasyonun, uyku-uyanıklık döngüsünün, kas tonusunun ve ağrının algılanmasının düzenlenmesinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Santral sinir sistemi dışındaki hücrelerde yer alan serotonin reseptörlerinin ise trombosit ve intestinal enterokromafin hücrelerde lokalize olduğu, vasküler tonus ve gastrointestinal mobilitayı düzenlediği rapor edilmiştir (2, 3).

Literatürde spesifik postsinaptik hidroksitriptamin1A (HT_{1A}) reseptörlerinin antidepresan ve anksiyolitik etkiden sorumlu olduğu; postsinaptik 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin uyarılmasının serotonin sendromuna neden olduğu bildirilmiştir. “Serotonin Toksik

Sendrom” ya da “Toksik Serotomimetik Reaksiyon” olarak da adlandırılan bu sendromda, santral sinir sisteminde 5-HT düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (8). Serotonerjik ilaçların aşırı doz alınması durumunda serotonin sendrom gelişme insidansının %14-16 olduğu bildirilmiş; birçok olguda tek ilaca bağlı yüksek doz kullanımı rapor edilirken iki veya daha fazla serotonerjik ilaç kombinasyonlarından da sıklıkla bahsedilmeye başlanmıştır. Hatta terapötik dozda ilaç kullanımında bile serotonin sendrom gelişen vakalar olduğu rapor edilmiştir (2, 4, 5). Literatürde SS oluşturma potansiyeli olan farmakolojik ajanlar arasında ilk sıralarda selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, fentanil, metadon, tramadol, ondansetron, metoklopramid, sarı kantaron, ginseng alkaloidleri, kokain, ekstazi ve yasadışı diğer bazı ilaçlar yer almaktadır (3). SS, mental, otonomik ve nöromusküler disfonksiyonlarla karakterize bir tablo olup; ilaç alımından hemen sonra veya 24 saatten daha kısa bir sürede klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Tanıyı doğrulayacak hiçbir laboratuvar yöntemi bulunmamakta ve tanı daha çok hastadan alınan öyküde serotonerjik ilaç kullanımı varlığının olması ve diğer hastalıkların dışlanması sonrası hastada gelişen klinik bulgularla konulabilmektedir (6). Literatürde SS tanısına yönelik Sterbach, Hunter ve Radomski isimli araştırmacılar tarafından tarif edilen 3 ayrı tanı kriteri sistemi mevcut olup bunlardan sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek olanın Hunter kriterleri olduğu bildirilmiştir (10-11) (Tablo 1).

Hunter tanımladığı sistem ile SS'da en önemli bulgunun klonus olduğunu, kas rijiditesi ve hiperterminin ise hasta yaşamını tehdit eden bulgular olduğunu savunmuştur (9). Nitekim rapor edilen birçok olguda hipertansiyonla birlikte kas rijiditesinin hızla kötüleşip “yaygın intravasküler koagülasyon” (DIC), rabdomiyoliz, şok ve komatöz tabloya neden olabildiği gösterilmiştir (3).

Tablo 1: Serotonin Sendromu Tanı Kriterleri

Stenbach kriterleri (10)
Serotonerjik bir ajanın başlanması ya da doz artışı
Diğer etyolojik faktörlerin dışlanması (infeksiyon, madde kötüye kullanımı, çekilme sendromu gibi.)
Yukarıda listelenen belirti ve bulguların başlangıcından önce bir nöroleptik ilaç başlanmış olmamalı ya da nöroleptik doz artışı olmamalıdır.
Aşağıdaki semptomlardan en az üçü olmalı: Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, hipomani,) Ajitasyon Myoklonus Hiperrefleksi Diaforez Üşüme/ ürperme duyuları Tremor Daire Koordinasyon bozukluğu Ateş
Hunter kriterleri (9)
Serotonerjik ajan alınımından veya doz artışından sonra aşağıda listelenen klinik tablolardan herhangi birinin ortaya çıkması durumunda serotonin sendromu tanısı konur: Tek başına spontan klonus İndüklenmiş klonus + ajitasyon (veya aşırı terleme) Okular klonus+ ajitasyon (veya aşırı terleme) Tremor+hiperrefleksi Hipertoni+38 °C üzeri ateş+okular klonus (veya indüklenmiş klonus)
Diğer etyolojik faktörlerin dışlanması (infeksiyon, madde kötüye kullanımı ya da çekilme sendromu gibi.)
Yukarıda listelenen belirti ve bulguların başlangıcından önce bir nöroleptik ilaç başlanmış olmamalı ya da nöroleptik doz artışı olmamalıdır.
Radomski kriterleri (11)
Serotonerjik bir ilaçla tedaviye başlanması, doz artışı ya da mevcut tedaviye serotonerjik ilaç eklenmesi sonrasında aşağıdaki 4 major semptomun ya da 3 major ve 2 minör semptomun ortaya çıkması: <u>Major semptomlar</u> Mental: Konfüzyon, duygudurum yükselmesi, semikoma/koma Nörolojik: Myoklonus, tremor, üşüme/ürperme, rijidite, hiperrefleksi, Otonomik: Ateş, terleme <u>Minör semptomlar</u> Mental: Ajitasyon/sinirlilik, uykusuzluk Nörolojik: Koordinasyon bozukluğu, pupil dilatasyonu, akatizi Otonomik: Taşikardi, taşipne/dispne, diare, hiper/hipotansiyon
Birinci kriterde tarif edilen klinik özellikler, serotonerjik ilaç başlanmasının öncesinde altta yatan psikiyatrik bir bozukluğun belirtileri olmamalıdır
Diğer etyolojik faktörlerin dışlanması (infeksiyon, madde kötüye kullanımı ya da çekilme sendromu gibi.)
Yukarıda listelenen belirti ve bulguların başlangıcından önce bir nöroleptik ilaç başlanmış olmamalı ya da nöroleptik doz artışı olmamalıdır.

Bu sendromun ayırıcı tanısında özellikle nörolojik semptomlar açısından nöroleptik malign sendrom, distonik reaksiyon, karsinoid sendrom ve ensefalit ilk sıralarda olup klonus, hiperrefleksi ve “flushing”in bir arada olması serotonin sendromu için en spesifik bulgular olarak gösterilmektedir (6).

SS'nun tedavisine yönelik tanımlanmış bir konsensus ve/veya kılavuza literatürde henüz rastlanmamış olup tedavi yönetiminde erken tanı konulmasının, farmakolojik ajan(lar)ın erken dönemde kesilmesinin ve destekleyici tedavinin erken dönemde başlatılmasının bu sendromun ilerlemesinin durdurulup tablonun geri döndürülmesi açısından çok önemli olduğu rapor edilmektedir. Destekleyici tedaviler arasında ise eksternal soğutma, intravenöz hidrasyon, antihipertansif ilaç kullanımı, ajitasyonlara yönelik anksiyolitik ve sedatif ajanların verilmesi ve ciddi olgularda da kas paralizi yapıp mekanik ventilasyona geçilmesi önerilmektedir (2,6). Benzodiazepin türü ajanların serotonerjik iletimde non-spesifik inhibitör etkilere sebep olduğu ve bu özelliği sayesinde de tedavide önemli bir yer alabildiği savunulmaktadır (7).

Bu olguda toksik düzeyde (2800 mg) serotonerjik ajan (sertraline) kullanımının olması, ilaç alımından 8 saat sonra ortaya çıkan taşikardi, takipne ve ekstremitelerinde tonik- klonik kasılmaların olması, 18 saatin sonunda tabloya ajitasyon, halüsinasyon, hipertermi ve generalize konvülsiyonların eşlik etmesi ve bu bulguların 24 saat süre ile devam etmesi hastada serotonerjik sendromun geliştiğini düşündürdü. Nitekim hastanın midesinin yıkanmasını takiben aktif kömür verilerek suisidal ajanının vücuda emiliminin durdurulması yanı sıra intravenöz hidrasyon ile vücuttan eliminasyonunun hızlandırılmaya çalışılması ve eş zamanlı gelişen konvülsiyonlara yönelik benzodiazepin infüzyonuna başlanması sayesinde hastanın bu sendromdan çıkarılması mümkün olabildi. Öte yandan hastaya bir 5-HT_{1A/2A} reseptör antagonisti ajan olan siproheptadin verilerek vücuda geçen

serotonerjik ajanın etkilerinin hızlı bir şekilde geri döndürmesi amaçlandı. Nitekim vücut sıvılarında hızlı çözünürlüğü sayesinde bu ajanın hastaya uygulanan tedaviyi daha etkin hale getirdiği gözlemlendi (5, 8). Diğer yandan SS'nda ortaya çıkan hiperterminin artmış kas aktivitesinden kaynaklandığı gösterildiği için bu olguda antipiretik ajan verilmedi ve bunun yerine eksternal soğutma tercih edildi (6). Tüm bu tedaviler sayesinde 24 saatin sonunda hasta hemodinamik stabilite sağlanabilmiş oldu.

Sonuç olarak bu olguda serotonerjik ilaç kullanım öyküsünün saptanması, mental, otonomik ve nörolojik bulgu triadının erken fark edilip farmakolojik antagonizmanın ve diğer destekleyici medikal tedavilerin erken dönemde uygulanması sayesinde olgunun ve sendromun tedavisi etkin ve başarılı bir şekilde gerçekleşti.

KAYNAKLAR

1. Jones D, Story DA. Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care*. 2005; 33(2): 181-7.
2. Gaffney RR, Schreiber IR. Serotonin Syndrome in a Patient on Trazodone and Duloxetine Who Received Fentanyl following a Percutaneous Liver Biopsy. *Gastroenterol*. 2015; 9(2): 132-6.
3. Boyer E, Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1112-20.
4. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *Journal of Clinical Toxicology*. 2004; 42(3): 277-85.
5. Bijl D. The serotonin syndrome. *The Neth J Med*. 2004; 62(9): 309-13.
6. Grenha J, Garrido A, Brito H, Oliveira MJ, Santos F. Serotonin syndrome after sertraline overdose in a child: *Pediatr*. 2013; 2013: 897902.

7. Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Canadian Family Physician*. 2008; 54(7): 988-92.
8. Park SH1, Wackernah RC, Stimmel GL. Serotonin syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *J Pharm Pract*. 2014; 27(1): 71-8.
9. Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician*. 2010; 81(9): 1139-42.
10. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991; 148: 705-13.
11. Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses*. 2000; 55: 218-24.