

Serotonin Sendromuna Güncel Bir Yaklaşım

Samuray Özdemir¹, Neşe Kocabaşoğlu²

ÖZET:

Serotonin sendromuna güncel bir yaklaşım

Serotonin sendromu nadir görülen ancak hayatı tehdit eden ve fatal seyirli olabilen beklenmeyen bir reaksiyondur ve genellikle merkezi sinir sisteminde serotonin düzeylerini arttıran serotonerjik ajanlara bağlıdır. Otonom instabilite, mental durum değişiklikleri ve artmış nöromüsküler aktivite ile karakterizedir. Büyük ihtimalle, tarihte ilk kez 11. yüzyılda tanımlanmıştır. "Konvülfif ergotizm" olarak tanımlanmış olan bu hiperserotonerjik durum, "Claviceps Purpurea" olarak adlandırılan bir mantarla kontamine olmuş çavdar bitkisinin tüketilmesiyle ilişkilidir. Bu mantar 5-HT₁ ve 5-HT₂ reseptörlerini uyaran ergot alkaloidleri üretir. Bu yazıda serotonin sendromunun tarihi, epidemiyolojisi, etyolojisi, patofizyolojisi, klinik görünümü, tanısı, ayırıcı tanısı ve tedavisi, esas olarak güncel literatüre dayanarak gözden geçirilmektedir. Bu derlemenin ana hedefi, bu önemli klinik durumun erken tanısı ve yeterli tedavisi konusunda klinisyenlere yardımcı olmaktır.

Anahtar sözcükler: Serotonin sendromu, serotonerjik ajanlar, ilaç etkileşimi, toksisite

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:217-225

ABSTRACT:

A current approach to serotonin syndrome

Serotonin syndrome is a rare but life-threatening and potentially fatal adverse reaction and it usually due to serotonergic agents, which increase the levels of serotonin in the central nervous system. It is characterized by autonomic instability, alteration in mental status and increased neuromuscular activity. It was probably first described in the 11th century. This hyperserotonergic state which was described as "convulsive ergotism", was associated with consumption of rye plants contaminated with a fungus named claviceps purpurea. This fungus produces ergot alkaloids that stimulate 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. In this paper, the history, epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical appearance, diagnosis, differential diagnosis and treatment of serotonin syndrome will be reviewed, primarily based on the current literature. The main goal of this review is, to give support to clinicians for early diagnosing and sufficient treatment of this rare but important clinical condition.

Key words: Serotonin syndrome, serotonergic agents, drug interaction, toxicity

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2007;17:217-225

GİRİŞ

Serotonin sendromu (SS), serotonerjik ilaçların tedavide kullanılması, bu tür ilaçlarla yapılan intihar girişimleri ve serotonin üzerinden etki gösteren ilaçlar arasındaki farmakolojik etkileşimlere bağlı ortaya çıkan, hayatı tehdit eden, istenmeyen bir ilaç reaksiyonudur. İdiopatik bir ilaç reaksiyonu değil, merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferdeki serotonin reseptörlerinin aşırı uyarılmasıyla ortaya çıkan, aslında önceden tahmin edilebilir bir sonuçtur (1,2).

SS'nin tarihte ilk kez 11. yüzyılda ortaya çıkmış olabileceği varsayılmaktadır. Bu teoriye göre, "Claviceps Purpurea" olarak adlandırılan bir mantarla kontamine olmuş çavdar bitkisini yiyen insanlarda ortaya çıkan ateş, diyare, ter-

leme, kas katılığı ve opustotonus gibi bulgularla seyreden durum "konvülfif ergotizm" olarak tanımlanmış; bu hiperserotonerjik ergotizm tablosunun etyolojisinden bahsi geçen mantar türünün ürettiği ve 5-hidroksitriptamin reseptörlerini (5-HT₁ ve 5-HT₂'yi) uyaran ergot alkaloidleri sorumlu tutulmuştur (3,4).

Sendrom 1950'lerde hayvan modellerinde gözlenmiş ve o yıllarda "serotonin davranışı" ya da "hiperaktivite sendromu" şeklinde tanımlanmıştır (5). 1959'da meperidin kullanımını takiben ortaya çıkan klonus, rijidite ve müsküler hiperaktivite sonrası kaybedilen tüberkülozlu bir hastada tanımlanan SS benzeri tablo o günlerde "fatal toksik ensefalit" olarak adlandırılmıştır. Serotonin sendromu terimi ise ilk kez 1981 yılında, serotonin üzerinden etki göster-

¹Araş. Gör. Dr., ²Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kocamustafapaşa, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Neşe Kocabaşoğlu, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kocamustafapaşa, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-414-3000/21523

Faks / Fax: +90-212-414-3000

Elektronik posta adresi / E-mail address: nesekocabasoglu@superonline.com

Kabul Tarihi / Date of acceptance: 10 Mart 2007 / March 10, 2007

ren ve santral serotonin seviyelerinde ani yükselmeye yol açan iki ya da daha fazla ilacın birlikte kullanılması durumunda ortaya çıkan semptomlar kümesini tanımlamak için kullanılmıştır (2,6).

Literatürde ilk bildirilen SS olgusu ise, Baloh ve arkadaşları tarafından 1982'de yayınlanmıştır. Terapötik dozlarda trisiklik antidepresan (TSA) ve monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) kullanılmakta iken, tek doz L-triptofan aldıktan sonra jeneralize myoklonus ve sakkadik göz hareketleri ortaya çıkan hastada bu bulguların 24 saat içinde gerilediği bildirilmiştir (7). 1991'de Sternbach tarafından tanımlanan 38 SS olgusundan oluşan derleme, SS literatüründe bir dönüm noktası olmuş ve bu makalede Sternbach'ın önerdiği "SS tanı kriterleri" serotonin sendromuyla ilgili klinik çalışmalara önemli bir temel teşkil etmiştir (8).

SS, mortalite riski taşıyan bir klinik sendromdur ancak pek çok olguda sendroma sebep olan ilaç ya da ilaçlar ne kadar çabuk kesildiyse, prognoz o kadar iyi olmuştur (9,10).

Serotonin Sendromunun Epidemiyolojisi

SS'nin giderek daha sık karşılaşılan bir klinik antite olmasının, son yıllarda klinik pratiklerde kullanılan serotonerjik ajanların sayısındaki artışı yansıttığı düşünülmektedir. Doktorların %85'inden fazlasının bir klinik tanı olarak SS'den habersiz olduğu ya da SS hakkında yeterince bilgi ve deneyim sahibi olmadığı göz önüne alınırsa; SS'de epidemiyolojik çalışma yapmanın zorlukları ve şimdiye dek yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçların neden tartışmalı olduğu daha kolay anlaşılabilir. Sendromun toplumdaki görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan araştırmalar serotonin geri alım inhibitörlerini (SSRI) yüksek dozda kullanan bireylerin ortalama %14-16'sında SS geliştiğine dikkati çekmektedir (2,11).

Serotonin Sendromunun Etyolojisi

SS ile ilişkilendirilen çok sayıda ilaç ve ilaç kombinasyonu vardır. Bunlar arasında MAOI, TSA, SSRI, opioid grubu analjezikler, reçetesiz satılan öksürük ilaçları, antibiyotikler, zayıflama ilaçları, antiemetikler, migren tedavisinde kullanılan ilaçlar, bazı kötüye kullanılan

ilaçlar ve bir takım bitkisel ürünler sayılabilir. Bazı ilaçların ani kesilmesi de sendromun etyolojisinde suçlanan nedenlerden birisidir (1,2,8,12). Tek doz SSRI ile gelişen SS olguları bildirilmiştir (13). Fluoksetin tedavisinin kesilmesini izleyen beş hafta içerisinde serotonerjik ajanların uygulanması, fluoksetinin serum yarılanma ömrü uzun olan metaboliti norfluoksetine demetilasyonu sonucunda serotonin sendromuyla sonuçlanan bir ilaç etkileşimine sebep olabilir (14). SSRI'lerle yapılan tedavilere sitokrom CYP2D6 ve CYP3A4'ü inhibe eden ajanların eklenmesi de SS yapabilir (15-17). Seçici olmayan ve irreversibl MAOI, özellikle meperidin ve dekstrometorfan, SSRI'ler ya da metilendioksimetamfetamin (MDMA ya da ekstazi) ile kombine edildiklerinde ciddi seyreden SS'ye yol açabilirler (18). (Serotonerjik ilaçlar için bakınız: Tablo 1).

Tablo 1: Serotonerjik İlaçlar (8, 26, 46)

Mekanizma	İlaç
Metabolik serotonin prekürsörü	L-triptofan
Serotonin metabolizmasının inhibisyonu	İsokarboksazid Fenelzin Selejilin Tranilsipromin İzoniasid Klorjilin Parjilin Moklobemid
Serotonin salgılanmasını arttıranlar	Amfetaminler Reserpin Lityum MDMA (Ekstazi) Kokain
Serotonin geri-alım inhibitörleri	Amfetaminler Dekstrometorfan Meperidin Tramadol Methadon Fentanil Sibutramin SSRI'ler Trisiklik antidepresanlar Trazodon Venlafaksin Kokain
Serotonin Reseptör Antagonistleri	Buspiron Sumatriptan Liserjikasit dietilamid (LSD) Dihidroergotamin Bromokriptin
Dopamin agonistleri	L-dopa Amantadin Bromokriptin Bupropion Pramipeksol Pergolid

Serotonin ve Serotonin Sendromunun Patofizyolojisi:

Serotonin

Serotonin henüz tanımlanmadan çok daha önceki yıllarda, pıhtılaşmaya bırakılan kandan seruma vaso-konstriktör bir maddenin salgılandığı biliniyordu. Bir takım bağımsız çalışmalarda ise barsak mukozasında düz kasları uyanan bir maddenin varlığına dair deliller elde edilmiş ve bu madde “enteramin” olarak adlandırılmıştı. 1951’de serotoninin sentezi ile serotonin ve enteraminin aslında 5-hidroksitriptofanın metabolitleri oldukları ortaya çıktı (19).

Memelilerde, vücuttaki serotoninin %90’ından fazlası barsak mukozasındaki “enterokromaffin hücrelerde” bulunur. MSS’teki serotonerjik nöronlar ise başlıca beyin sapındaki “raphe çekirdeğinde” bulunurlar. Bu sistemin kuyruk bölümü uyanıklığın regülasyonunu, affektif davranışı, gıda alımını, ısı regülasyonunu, migren, bulantı ve seksüel davranışı düzenler. Raphe nükleusunun aşağı pons ve medulladaki nöronları ise ağrı duyusu ve motor tonusun regülasyonunda görev yaparlar. Pineal bezde melatoninin öncü molekülü serotoninidir. Serotoninin N-asetilasyonunu takiben pineal bezde O-metilasyonu ile melatonin üretilir. Periferdeki serotonin sistemi ise damar tonusu ve gastrointestinal motilitenin regülasyonu ile ilişkilidir. Kandaki serotonin aktif amin pompası aracılığıyla trombositlerin içinde depolanır. Serotoninin başrolü oynadığı iki önemli klinik antite, serotonin sendromu ve karsinoid sendromdur. Karsinoid sendrom, barsak mukozasındaki enterokromaffin hücrelerin neoplazisine bağlı gelişen bir sendromdur (2,19).

Serotonin Sentezi

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), esansiyel bir aminoasit olan triptofandan sentezlenir. L-triptofanın “triptofan hidroksilaz” enzimi ile hidroksilasyonu sonucu “5-hidroksitriptofan” oluşur. Bu basamak serotonin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olup, p-klorfenilalanin (PCPA; fenklonin) ve p-kloramfetamin tarafından inhibe edilir. Bu iki ajanın karsinoid sendromda serotonin seviyelerini düşürmek için deneysel olarak kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (20,21). Oluşan 5-hidroksitriptofanın “aromatik aminoasit dekarboksilaz” enzimi ile dekarboksilasyonundan serotonin oluşur. Sinaptik aralık-

tan serotonerjik nöron terminaline geri-alınan serotonin ya depo edilir ya da monoamin oksidaz-A (MAO-A) enzimi tarafından hızla inaktive edilir. Kan triptofan seviyesi ne kadar yükseğe beyinde serotonerjik nöronlar tarafından sentezlenen serotonin miktarı da o kadar fazladır (2,19).

Serotonin Reseptörleri

Serotonin reseptörleri 5-HT1’den 5-HT7’ye toplam yedi reseptör ailesinden oluşur ve bazılarının 5-HT1A, 5-HT1B gibi kendi alt reseptör grupları vardır. 5-HT3 reseptör ailesi hariç hepsi G proteini üzerinden adenilat siklazla, fosfoinositolle ya da potasyum kanallarıyla ilişkili membran reseptörleri niteliğinde olup, yalnız 5-HT3 reseptörleri iyon kanalı niteliğindedir (4,19).

Serotonin reseptörlerinden başlıca 5-HT1A ve 5-HT2’nin sendromun gelişimiyle yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. 5-HT1A ve 5-HT2 reseptörlerinin MSS’teki noradrenerjik aktivitenin regülasyonundaki rolü nedeniyle, santral noradrenerjik hiperaktivite de SS’ye katkıda bulunabilir (2,22). Diğer taraftan, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ve g-aminobutirikasit (GABA) gibi diğer nörotransmitterler de sendromun gelişiminde rol oynayabilirler ancak bunun ne şekilde olduğu tam olarak bilinmemektedir (23). Dopaminerjik reseptörler de SS ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki, farmakodinamik etkileşimlerden, serotonin ve dopamin reseptörleri arasındaki direkt etkileşimlerden ve diğer mekanizmalardan kaynaklanabilir ya da SS’e yanlılıkla nöroleptik malign sendrom tanısı koyulmasıyla ilgili olabilir (24,25).

SS’nin Patofizyolojisi

Serotonin sendromu, akut hiperserotonerjik bir durumun oluşmasıyla ortaya çıkar ve bu durum doğal yollardan ortaya çıkmaz. Aşırı yükselmiş serotonin seviyeleri ve serotonin sendromuyla uyumlu belirti ve bulgular ancak ilaçların indüklediği bir tablonun sonucudur. SS’yi laboratuvar koşullarında yapay olarak oluşturmak için pek çok deneysel çalışma yapılmış, yapılan bu çalışmaların sonucunda SS’ye özgü klinik görünümü meydana getirmek için 5-HT1A reseptörlerinin aşırı uyarılmasının yeterli olduğu gözlenmiştir (8).

Araştırmacılar, beyin sapı ve spinal kordtaki 5-HT1A reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu artan serotonerjik nörotransmisyonun, sendromun ortaya çıkma-

sında temel basamak olduğu konusunda hem fikir olmakla birlikte (5,8,26); son yıllarda SS gelişiminden tek bir reseptörün sorumlu olmadığı ve henüz kesinleşmemiş bir takım faktörlerin de buna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (2,27,28). Nitekim yakın dönemde yapılan çalışmalarda 5-HT₂ reseptörünün de serotonin sendromunun gelişiminde önemli bir rolü olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir (4,29,30). Özetle, günümüzde serotonin sendromunun patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılammış olmakla beraber; 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ reseptörlerinde serotoninin nörotransmisyonunun artmasına sebep olabilecek her türlü ilaç ve ilaç kombinasyonunun SS gelişimine yol açabileceği iyi bilinmektedir (2,5,9,26-28,31).

Serotonin Sendromunun Klinik Görünümü

SS tanısı koymak için ya 4 majör semptomun ya da 3 majör ve 2 minör semptomun varlığı gereklidir. Bu semptomlara yol açabilecek her türlü infeksiyöz, metabolik, endokrin ve toksik nedenler dışlanmalıdır (1,32). (SS ile ilişkili belirti ve bulgular için bakınız: Tablo 2).

Tablo 2: Serotonin sendromu ile ilişkili belirti ve bulgular (247)

Kognitif ve Davranışsal	Otonom	Nöromusküler
Konfüzyon / Oryantasyon Kaybı	Hipertermi	Myoklonus
Ajitasyon / İrritabilite	Aşırı Terleme (Diaforez)	Hiperrefleksi
Koma	Sinüs Taşikardisi	Rijidite
Anksiyete	Hipertansiyon	Tremor
Hipomani	Taşipne	Ataksi / Koordinasyon Bozukluğu
Letarji	Midriazis	Üşüme / Ürperme
Nöbetler	Nonreaktif Pupiller	Bilateral Babinski Bulgusu
İnsomnia	Ciltte kızarıklık	Nistagmus
Halüsinasyonlar	Hipotansiyon	
Sersemlik	Diare	
	Abdominal Kramplar	
	Hipersalivasyon	

SS'nin bilinç düzeyinde değişme, otonomik hiperaktivite ve nöromusküler anormalliklerden oluşan bir triad olduğu düşünülmekle birlikte, bazen bir hastada bu bulguların hepsi bir arada olmayabilir (1). Aşırı serotonerjik aktivitenin sonuçları hafif olgularda tremor ve diare ile; hayati risk taşıyan olgularda deliryum, nöromusküler rijidite ve hipertermi arasında değişen geniş bir klinik spektrumda kendini gösterir. Hafif olgularda klinik belirtilerin kolaylıkla gözden kaçabilecek kadar

silik olabilmesi nedeniyle, klinisyen ilaç dozunu yükseltmeye devam ederek ya da serotonerjik etkileri olan başka bir ilacı tedaviye ekleyerek, farkında olmadan hastanın kliniğinde daha fazla bir kötüleşmeye neden olabilir (2,32).

Bir klinisyenin SS tanısı koymasını zorlaştıracak bazı durumlar vardır. Bunların başında sendromun, sürekli değişen semptomları nedeniyle kolaylıkla gözden kaçabilen bir klinik tablo olması gelir. Örneğin, klinisyenler ve hastalar, diare ya da hipertansiyona eşlik eden tremor gibi semptomların ilaç tedavisiyle ilişkili olabileceğini düşünmediklerinden ciddiye almayabilirler veya anksiyete ve akatizi yanlışlıkla hastanın ruhsal durumuyla ilişkili semptomlar olarak değerlendirilebilir. Bir başka zorluk, Sternbach tarafından önerilen tanı kriterleri kliniğe uygulandığında, sendromun hafif, erken ve subklinik olarak tanımlanan evrelerindeki olguların gözardı edilmesidir. Klinisyenlerin hakkında yeterince bilgi sahibi olmadıkları bir bozukluğa tanı koyma ihtimalinin düşük olması da bir başka zorluktur. Oysa ki SS nadir bir durum değildir ve yaşlılık, çocukluk ve yeni doğan dönemi dahil her yaş grubunda ortaya çıkabilir (2,13,14,33).

SS pek çok klinik bulguyu kapsamaktadır. Hafif şiddetteki olgularda ateş görülmesi de, bu hastalarda taşikardinin yanı sıra fizik muayenede titreme, terleme ve midriyazis gibi önemli otonom semptomlar bulunabilir. Nörolojik muayenede aralıklı tremor, myoklonus ve hiperrefleksi görülebilir. Klinik olarak orta şiddette bir serotonin sendromunda taşikardi, hipertansiyon ve hipertermi gibi vital bulgulara ait anormallikler bulunur. Ateş 40°C'ye çıkabilir. Fizik muayene bulguları

midriyazis, hiperaktif barsak sesleri ve terlemedir. Nörolojik muayenede hiperrefleksi ve klonusun alt ekstremiteelerde daha belirgin olması dikkat çekicidir. Ayrıca bu hastalarda horizontal oküler klonus görülebilir. Diğer bulgular arasında orta derecede ajitasyon, hiper-vijilans ve hafif basınçlı konuşma sayılabilir. Şiddetli bir SS olgusunda ise, ciddi hipertansiyon ve taşikardinin yanı sıra, ajite deliryum, müsküler rijidite ve tonus artışı ortaya çıkabilir. Kas tonusundaki artış alt ekstremiteelerde nispeten daha fazladır. Hayatı tehdit eden olgularda, kas hiperaktivitesi 41.1°C'nin üstünde bir ateşe yol açar. Şiddetli olgularda ortaya çıkan laboratuvar anormalliklerinin başında metabolik asidoz, rabdomyoliz, transaminazların düzeylerinde yükselme, kreatinin artışı, epileptik nöbetler, renal yetmezlik ve yaygın intravasküler koagülopati sayılabilir. Bu tür anormalliklerin çoğu, iyi tedavi edilmemiş hiperterminin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır (1,2,6).

Serotoninerjik ajanlarla intihar girişiminde bulunan olgulara ait kayıtların incelendiği bir çalışmaya göre, SS tanısı koymak için istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenen klinik bulgular: "hiperrefleksi, klonus, myoklonus, oküler klonus, spontan klonus, periferik tonus artışı ve titreme şeklindeki nöromüsküler bulgular; taşikardi, midriyazis, terleme, barsak seslerinde artma ve diare gibi otonom düzensizlikler; ajitasyon ve deliryum şeklindeki bilinç düzeyi değişiklikleri" dir. Ateşin 38°C'nin üstünde olduğu değerler, müsküler tonus artışının sebep olduğu hipertermi olarak kabul edilmiştir (6).

Tedavide yapılan bir değişikliği ya da bir ilaçla intihar girişimini takip eden dakikalar içinde, klinik bulgularla birlikte semptomların ortaya çıkışı genellikle hızlıdır. SS olgularının yaklaşık %60'ında, bir ilacın ilk kez kullanımından ya da aşırı dozda kullanımından sonra ya da tedavi dozunun arttırılmasını takiben ilk 6 saat içinde klinik tablo yerleşir. Klinik görünümü ılımlı olan hastalar subakut ya da kronik semptomlarla başvurabilirlerken, şiddetli olgular hızlı ve hatta ölümcül bir seyir izleyebilirler. SS'yi tetikleyen ilaçların kullanılmaya devam etmesi halinde tablonun spontan olarak gerileme ihtimali yok denecek kadar azdır (10).

Serotonin Sendromunun Tanısı

SS tanısını kesin olarak koyduran hiç bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Başka ekstrapiramidal bul-

gular olmaksızın hastada tremor, klonus ya da akatizinin varlığı, hastanın öyküsü ve fizik muayenesi klinisyene SS tanısını düşündürmelidir. Klinisyen böyle bir hastadan öykü alırken, SS gelişimiyle ilişkili olabileceği için hastanın kullandığı tüm reçeteli ve reçetesiz ilaçları, yasa dışı maddeleri ve ek gıda ürünlerini dikkatli bir şekilde sorgulamalıdır. Semptomların gelişimi ve değişim hızı da gözden geçirilmelidir. Fizik muayene ile pupillerin boyut ve ışık yanıtı, derin tendon refleksleri, klonus ve kas rijiditesine yönelik bir nörolojik muayenenin yanı sıra, oral mukozanın kuruluğu, barsak sesleri, cilt rengi ve terlemenin olup olmadığına da bakılmalıdır. SS tanısı koyarken en önemli bulgu klonustur. Klinisyenler, hipertermi ve tonus artışının hayatı tehdit eden olgularda ortaya çıktığını, ancak kas rijiditesinin klonus ve hiperrefleksinin ayırıcı bulgularını maskeleyebileceğini ve bu surette tanıyı gölgeleyebileceğini unutmamalıdır (1,2,32).

Serotonin Sendromunun Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı tanı, "antikolinerjik toksik sendromu, malign hipertermi ve nöroleptik malign sendromu" kapsar. Her üç durum da hastanın ilaç öyküsü ve klinik durumu göz önüne alındığında SS'den kolayca ayırılabilen süreçlerdir. Hastanın derin tendon reflekslerinin normoaktif olduğu antikolinerjik toksik sendromun başlıca özellikleri midriyazis, ajite deliryum, kuru ağız mukozası, cildin sıcak, kuru ve kırmızı olması, idrar retansiyonu ve barsak seslerinin duyulmamasıdır. Hiperaktif barsak sesleri ve buna eşlik eden nöromüsküler anormallikler, terleme ve normal cilt renginin varlığı SS'yi antikolinerjik toksik sendromdan ayırır. Malign hipertermi, end-tidal karbondioksit (ETCO₂) konsantrasyonunun artması, tonus artışı, hipertermi ve metabolik asidoz ile karakterize farmakogenetik bir bozukluk olup; inhale anestetik ajanlara maruz kaldıktan sonraki dakikalar içerisinde ortaya çıkar. Fizik muayenede cilt genellikle siyanotik alanların parlak kırmızı alanlarla kontrast oluşturduğu alacalı bir görünümdedir. Hiporefleksi ve iskelet kaslarında gözlenen rigor mortis (ölü katılığı) benzeri yaygın rijidite, malign hiperterminin serotonin sendromundan ayırılmasını sağlar. Nöroleptik malign sendrom ise, dopamin antagonistlerine karşı oluşan idiyopatik bir reaksiyon olup;

yavaş başlangıç, bradikinezi ya da akinezi, kaslarda "lead pipe" (kurşun boru) rijiditesi, hipertermi, bilinç düzeyinde dalgalanmalar ve otonom instabilite ile tanımlanan bir durumdur. Nöroleptik malign sendromun belirti ve bulguları, SS'deki hızlı başlangıç ve hiperkinezinin aksine tipik olarak bir kaç gün içinde gelişir (2,34-36).

Varolan tabloyu tetikleyen ilaç hakkında bilgi elde edilmesi de sendromları birbirinden ayırtetmede yardımcıdır. Dopamin antagonistleri bradikinezi yaparken, serotonin agonistleri hiperkineziye sebep olurlar (9).

Serotonin Sendromunun Tedavisi

SS'nin sevk ve idaresinde kesin olarak kabul edilmiş olan özgün bir tedavi yaklaşımı literatürde henüz mevcut değildir. SS'nin tedavisi, tetikleyen ilacın derhal kesilmesi, 5-HT_{2A} antagonistlerinin kullanılması, ajitasyonun, otonom instabilitenin ve hiperterminin kontrol altına alınması şeklinde olmalıdır. Reçetesiz satılan ilaçlardan serotonin düzeylerini arttırdığı ya da hastanın durumunu kötüleştirdiği bilinen dekstrometorfan, psödoefedrin ya da fenilpropanolamin gibi maddeler içeren ilaçlar da kesilmelidir. Serotonerjik ilaçların kesilmesi ve tedavinin başlamasıyla birlikte, pek çok olgu 24 saat içinde tipik olarak geriler ancak yarılan 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 (8,9).

Tedavide ilk yaklaşım eğer varsa hipertansiyon, taşikardi, hipertermi ve solunum güçlüğü gibi riskli durumları düzeltmeye yönelik genel durumu destekleyici önlemlerin alınmasıdır. Bu açıdan vital bulguların yakın takibi ve intravenöz sıvı tedavisi tedavinin ana kollarıdır (6,8). En yaygın tedavi yaklaşımı ise benzodiyazepinlerin kullanılmasıdır. Hastalığın şiddeti ne olursa olsun, ajitasyonun benzodiyazepinlerle kontrol altına alınması gereklidir. Hayvan modellerinde, diazepam gibi benzodiyazepinlerin sağ kalımı arttırdığı ve sendromun hiperadrenerjik komponentini baskıladığı gösterilmiştir (9,30). Lorazepam ve diazepam SS ile ilişkili myoklonusun tedavisinde etkili olduklarından, hafif olgularda genellikle gereken tek tedavi bunlardır. Klonazepamın SS tedavisinde etkili olmadığını unutmamak gerekir. Diazepam ve lorazepamın tersine, klonazepam

GABA-B reseptörünün güçlü bir agonisti değildir (31). Benzodiyazepinlere yanıt vermeyen daha şiddetli olgular, kas rijiditesi ve hipertermi üzerine etkili olan dantrolenden fayda görebilirler (5). Ciddi olgularda siproheptadin, metiserjid ve propranolol gibi antiserotonerjik ajanlar kullanılmıştır (31,37,38).

Tedavinin yoğunluğu, hastalığın şiddetiyle orantılıdır. Hiperrefleksi ve tremorla seyreden ancak hiperterminin eşlik etmediği hafif olgularda destekleyici tedavi, sebep olan ilaçların kesilmesi ve benzodiyazepinlerin kullanılması uygundur. Orta şiddette olgularda tüm kardiyopulmoner ve termal anormallikler agresif bir şekilde düzeltilmelidir. Bu hastalar 5-HT_{2A} antagonistlerinden yarar görebilirler. Hayatı tehdit eden ciddi SS olgularında ise hastanın ateşi 41.1°C'nin üstündedir; bu hipertermik hastalarda mutlaka yukarıda bahsi geçen tedavi yaklaşımları ve derhal sedasyon, nöromusküler paralizi ve orotrakeal entübasyon sağlanmalıdır. Ciddi laktik asidoz ve hipertermiye yol açan izometrik kas kasılmalarına sebep olacağı ve bu nedenle mortaliteyi arttırabileceği için fiziksel aktivitenin kısıtlanmaması gerekir. Eğer fiziksel aktivite kısıtlanmışsa hastanın derhal ilaçlarla sedasyonu sağlanmalıdır (2,32).

Farmakolojik tedavide bir 5-HT_{2A} antagonisti olan siproheptadin ile başarılı bir şekilde tedavi edilen olgular bildirilmiş olsa da, henüz etkililiği kesinleşmiş değildir (30,39-43). Tedaviye 12 mg olarak başlanmalı, semptomlar devam ettiği sürece her iki saatte bir 2 mg doz ile tekrarlanmalıdır (her 1-4 saatte bir 4-8 mg PO; çocuklarda her 1-4 saatte 0.25mg/kg/gün). İdame tedavi, her 6 saatte bir 8 mg siproheptadin uygulanması şeklindedir. Siproheptadinin sadece oral formu bulunmakla birlikte (4 mg.lık tablet formu ve 2mg/5mL şurup formu); oral alamayan ya da bilinci kapalı hastada tabletler ezilerek nazogastrik tüp ile verilebilir. 5-HT_{2A} antagonist etkisi olan atipik antipsikotikler SS tedavisinde faydalı olabilirler. Ağızda çabuk çözünen 10 mg olanzapin başarıyla uygulanmıştır ancak etkinliği belirsizdir (44). Parenteral tedavi gereken durumlarda, klinisyenler intramusküler 50-100 mg klorpromazin uygulanmasını tercih edebilirler. Eski bir tedavi seçeneği olan klorpromazin günümüz psikiyatri pratiğinde yerini yeni ajanlara bırakmış olmasına rağmen, ciddi seyreden olgularda işe yarayabilir (2,9,41).

Siproheptadin ve klorpromazin kullanımıyla yapılan antagonist tedavi bir takım istenmeyen etkilere yol

açabilir. SS'yi tedavi etmek için verilen siproheptadin dozu sedasyona neden olabilir ancak bu etki tedavinin hedeflerinden biri olduğundan klinisyeni bu ilacı kullanmaktan alıkoymamalıdır. Klorpromazin, ciddi ortostatik hipotansiyona neden olabilen, modası geçmiş bir ilaçtır ve hipertermiyi agra ve edebileceği düşünülür. Ancak akut parenteral tedavinin gerektiği olgular genellikle hipertansif olduğundan hipotansiyon riski fazla değildir. Nöroleptiklere bağlı ortaya çıkan hipertermi idiyopatik bir yanıtıdır; normalde beklenen hipotermi yapmasıdır. Bununla birlikte, hipotansif hastalarda ya da nöroleptik malign sendromda, klinik durumu ağırlaştırabileceği için klorpromazin kullanılmamalıdır (2).

Otonom instabilitenin kontrolü dalgalı seyreden nabız ve kan basıncının stabilize edilmesi şeklindedir. MAOI etkileşimlerine bağlı gelişen hipotansiyon, düşük doz noradrenalin ve adrenalin gibi direkt etkili semptomimetik aminlerle tedavi edilmelidir. Direkt agonistlerin vazodilatör bir amine dönüşmek için hücre içi metabolizmaya gereksinimleri yoktur ancak sinaptik aralıktaki konsantrasyonları katekolamin-O-metiltransferaz (COMT) tarafından düzenlenir. Dopamin gibi indirekt ajanlar ise adrenalin ve noradrenaline metabolize olurlar. Normal şartlar altında, MAO bu metabolitlerin hücre içi konsantrasyonlarını sınırlar ancak MAO inhibe edildiği zaman üretilen adrenalin ve noradrenalin miktarını kontrol edemez ve abartılmış bir hemodinamik yanıt ortaya çıkabilir. Hipertansiyon ve taşikardinin geliştiği hastalar, nitroprussid ve esmolol gibi kısa etkili ajanlarla tedavi edilmelidirler (2,32).

Hipertermiyi kontrol altına almak için aşırı kas aktivitesi ortadan kaldırılmalıdır. Her ne kadar hafif olgularda benzodiyazepinler faydalı olsalar da; hipertermiyle seyreden şiddetli olgularda vekuronyum gibi depolarize etmeyen ajanlarla derhal paralizi sağlanmalı ve bunu hastanın orotrakeal entübasyonu ve ventilasyonu takip etmelidir. Rabdomiyolize bağlı hiperpotaseminin aritmi yapma riski nedeniyle süksinilkolin kullanmaktan kaçınılmalıdır. Son yıllarda bildirilen bazı olgularda, nöromusküler paralizi erken sonlandırıldığında hiperterminin nüksettiğine işaret edilmektedir. SS tedavisinde antipiretik ajanların yeri yoktur çünkü vücut ısısın-

daki artış hipotalamik termoregülatuar merkezle değil, kas aktivitesiyle ilişkilidir (2).

Klinisyenler için varolan potansiyel tehlikeler SS'ye yanlış tanı koyma, hastalığın ilerleme hızını tahmin edememe ve doğrudan başlanan farmakolojik tedavinin yan etkileridir. Şiddetli kas rijiditesinin myoklonus ve hiperrefleksiye gizleyebilmesi nedeniyle tanı belirsiz olabilir. Eğer doğru tanı kesin değilse, ihtiyatlı bir takip için yapılması gereken, antagonist tedavinin bir süreliğine ertelenerek hızla destek tedavinin başlanması, benzodiyazepinlerle sedasyon ve gerekli olduğunda hastanın paralizisi ve entübasyonudur. Propranolol, bromokriptin ve dantrolen önerilmemektedir. Uzun etki süreli bir 5-HT_{1A} antagonisti olan propranolol, otonom instabilitesi olan hastalarda hipotansiyon ve şok tablosuna yol açabilir. Bununla birlikte, tedavinin seyrini ve etkinliğini belirlemede önemi olan taşikardiye ortadan kaldırılabilir (6,9,39). Dantrolen ve bir dopamin antagonisti olan bromokriptin uygun tedavi seçenekleri değildirler. Aksine, bromokriptin SS gelişiminden sorumlu tutulan ajanlardan biridir ve yanlışlıkla nöroleptik malign sendrom tanısı alan hastalarda kullanılması bulunan serotonerjik bulguları kötüleştirebilir (45). Literatürde, SS'li bir olguda, hastaya bromokriptin ve dantrolen verilmesi ile vücut ısısında ani bir yükselme olduğu ve tablonun ölümcül seyrettiği bildirilmiştir (24). Bu bulgu, dantrolenin hayvan modellerinde sağ kalım üzerine hiç bir etkisi olmadığı şeklindeki gözlemlerle desteklenmektedir (29,30).

Sonuç

Hekimler MAOI'ler, SSRI'ler ve SS'ye yol açabilen diğer ajanlar gibi belirli tedavi ajanlarının eş zamanlı kullanılmasıyla ilişkili olası problemleri iyi tanımalıdır. SS'nin ölümcül seyirli olabilmesi nedeniyle hekimlerin daima serotonerjik ilaç kombinasyonları kullanan hastalarını yakından izlemeleri ve aşırı serotonerjik aktivite artışı olasılığına karşı uyanık olmaları gereklidir. Tablodan sorumlu olduğu düşünülen serotonerjik ajanın kesilmesi ve hastanın genel durumunu destekleyici yaklaşımlar tedavinin esasını oluşturur.

Kaynaklar:

1. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ* 2003; 168: 1439-1442
2. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-1120
3. Eadie MJ. Convulsive ergotism: epidemics of the serotonin syndrome? *Lancet Neurol* 2003; 2: 429-434
4. Ganetsky M, Brush E. Serotonin syndrome: what have we learned? *Clin Ped Emerg Med* 2005; 6: 103-108
5. Martin, TG. Serotonin Syndrome. *Ann Emerg Med* 1996; 28: 520-526
6. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96: 635-642
7. Baloh RW, Dietz J, Spooner JW. Myoclonus and ocular oscillations induced by l-tryptophan. *Ann Neurol* 1982; 11: 95-97
8. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705-713
9. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999; 13: 100-109
10. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 201-209
11. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 277-285
12. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61: 2163-2175
13. Gill M, LoVecchio F, Selden B. Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoxamine. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 457-459
14. Isbister GK, Dawson A, Whyte IM, Prior FH, Clancy C, Smith AJ. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85: 147-148
15. Isbister GK, Dawson A, Whyte IM, Prior FH, Clancy C, Smith AJ. Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drug Saf* 1997; 17: 390-406
16. Caccia S. Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 281-302
17. Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 13-37
18. Parrott AC. Recreational Ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 837-844
19. Katzung BG (editor). *Drugs with Important Actions on Smooth Muscle: Histamine, Serotonin, and the Ergot Alkaloids*. In *Basic and Clinical Pharmacology*. 9th ed., New York: McGraw-Hill, 2003: 377-406
20. Feldman JM. Metabolic acidosis in patients with the carcinoid syndrome: treatment with parachlorophenylalanine. *J Surg Oncol* 1982; 19: 219-223
21. Bax ND, Boulton AJ, Woods HF, Green AR. Clinical and biochemical effects of parachlorophenylalanine in a patient with the carcinoid syndrome. *Postgrad Med J* 1982; 58: 493-495
22. Done CJ, Sharp T. Biochemical evidence for the regulation of central noradrenergic activity by 5-HT1A and 5-HT2 receptors: microdialysis studies in the awake and anaesthetized rat. *Neuropharmacology* 1994; 33: 411-421
23. Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S. Memantine, an NMDA antagonist, prevents the development of hyperthermia in an animal model for serotonin syndrome. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 57-62
24. Kline SS, Mauro LS, Scala-Barnett DM, Zick D. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. *Clin Pharm* 1989; 8: 510-514
25. Fink M. Toxic serotonin syndrome or neuroleptic malignant syndrome? *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 159-161
26. Mills KC. Serotonin syndrome. *Am Fam Physician* 1995; 52: 1475-1482
27. Hall M, Buckley N. Serotonin Syndrome. *Aust Prescr* 2003; 26: 62-63
28. Bijl D. The serotonin syndrome. *Neth J Med* 2004; 62: 309-313
29. Isbister GK, Whyte IM. Serotonin toxicity and malignant hyperthermia: role of 5-HT2 receptors. *Br J Anaesth* 2002; 88: 603-604
30. Nisijima K, Yoshino T, Yui K, Katoh S. Potent serotonin 5-HT2A receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res* 2001; 890: 23-31
31. Brown T, Skop B, Mareth T. Pathophysiology and management of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 527-532
32. 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: 218-224
33. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 720-726
34. Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 18: 317-325
35. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 519-533
36. Rusyniak DE, Sprague JE. Toxin-induced hyperthermic syndromes. *Med Clin North Am* 2005; 89: 1277-1296
37. Sporer KA. The serotonin syndrome. Implicated drugs, pathophysiology and management. *Drug Saf* 1995; 13: 94-104

38. Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *N Engl J Med* 1994; 331: 1021-1022
39. Gaudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998; 16: 615-619
40. Isbister GK. Comment: serotonin syndrome, mydriasis, and cyproheptadine. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1672-1673
41. McDaniel WW. Serotonin syndrome: early management with cyproheptadine. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 870-873
42. Baigel GD. Cyproheptadine and the treatment of an unconscious patient with the serotonin syndrome. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 586-588
43. Gunja N, Collins M, Gaudins A. A comparison of the pharmacokinetics of oral and sublingual cyproheptadine. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 79-83
44. Boddy R, Ali R, Dowsett R. Use of sublingual olanzapine in serotonin syndrome. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 725
45. Gillman PK. Ecstasy, serotonin syndrome and the treatment of hyperpyrexia. *Med J Aust* 1997; 167: 109-111
46. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1046-1051
47. Mills KC. Serotonin syndrome. A clinical update. *Crit Care Clin* 1997; 13: 763-783