

Bir Escitalopram İntoksikasyonu ve Siproheptadin

An Escitalopram Intoxication and Ciproheptadine

Canan Tiryaki¹, Zeki Korhan¹, Abdulkadir Yektaş¹

¹ Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Gazi Yaşargil EAH, Diyarbakır/Türkiye

ÖZET

Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu ilaçlar düşük yan etkilerinden ve kolay tolere edilebilmelerinden dolayı günümüzde depresyon tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. Serotonin sendromunun tanısı serotonerjik bir ilacın alınmasını takiben gelişen ajitasyon, mental durum değişiklikleri, miyoklonus, ishal, ateş, hiperrefleksi, tremor, koordinasyon bozukluğu gibi belirtilerden en az üç tanesinin bulunması ile konulmaktadır. Yaklaşık 1 yıldır major depresyon ön tanısı ile tedavi gören ve intihar amaçlı 84 adet escitalopram 20 mg tablet alan 26 yaşındaki bayan hasta zehirlenme nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Bu olguda yüksek doz escitalopram alınmasından yaklaşık 2 saat sonra serotonerjik sendrom gelişen ve tedavi amacıyla siproheptadin kullanılan bir hastanın sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: escitalopram, serotonerjik sendrom, siproheptadin

ABSTRACT

Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) group drugs are the first choice drugs in the treatment of depression today because of their low side effects and easy tolerability. The diagnosis of serotonin syndrome is made with the presence of at least three of the symptoms such as agitation, mental state changes, myoclonus, diarrhea, fever, hyperreflexia, tremor, and coordination disorder after taking a serotonergic drug. A 26-year-old female patient, who had been treated with a preliminary diagnosis of major depression for approximately 1 year and who received 84 escitalopram 20 mg tablets for suicidal purposes, was hospitalized in the intensive care unit due to intoxication. In this case, we aimed to present a patient who developed serotonergic syndrome and used cyproheptadine for treatment approximately 2 hours after taking high-dose escitalopram.

Keywords: escitalopram, serotonergic syndrome, cyproheptadine

GİRİŞ

Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu ilaçlar düşük yan etkilerinden ve kolay tolere edilebilmelerinden dolayı günümüzde depresyon tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. SSRI sınıfından bir antidepresan ilaç olan escitalopram, postsinaptik nöronda bir nörotransmitter olan serotoninin geri alımını engelleyip intersinaptik aralıkta serotonin miktarını arttırarak 5-HT1A ve 5-HT2 reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu etki göstermektedir (1,2).

Tüm ilaçların tetiklemesiyle gelişen serotonerjik sendromun Amerika Birleşik Devletlerindeki (ABD) erişkinlerdeki insidansı 1999 da %6 dan 2010 da %10,5 a kadar artmıştır (3). SSRI'larla gelişen serotonerjik sendrom insidansı ise 2002 den 2005 e %15 artmıştır (3). Yine ABD de 2016 da SSRI zehirlenmesine 54410 kişinin maruz kaldığı ve bunların %43 ünün tek maruziyet olduğu raporlanmıştır ve bu hastaların 102 tanesi ex olmuştur (4). 2002 den 2016 ya vakalarda %18'lik ölüm oranında %8'lik bir artış olmuştur (4).

Serotonerjik sendrom merkezi ve periferik sinir sisteminde aşırı serotonerjik etkinlik ile oluşan, hayatı tehdit eden bir ilaç reaksiyonudur. Serotonerjik ilaçların yüksek dozda veya başka ilaçlarla beraber kullanımları sırasında ortaya çıkmaktadır (5,6). Bu sendromda konfüzyon, hipomani, ajitasyon, ishal, ateş, terleme, kan basıncı değişiklikleri, bulantı, kusma, miyoklonus, hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu ve tremor şeklinde bulgular gözlenebilir (7). Serotonin sendromunun tanısı serotonerjik bir ilacın alınmasını takiben gelişen ajitasyon, mental durum değişiklikleri, miyoklonus, ishal, ateş, hiperrefleksi, tremor, koordinasyon bozukluğu gibi belirtilerden en az üç tanesinin bulunması ile konulmaktadır (7).

Bu olguda yüksek doz escitalopram alınmasından yaklaşık 2 saat sonra serotonerjik sendrom gelişen ve tedavi amacıyla siproheptadin kullanılan bir hastanın sunulmasını amaçladık.

OLGU

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Abdulkadir Yektaş, MD, Gazi Yaşargil EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Diyarbakır/Türkiye

E-Posta/E-Mail: akyektas722000@yahoo.co.uk || Tel: +90 505 388 1884

Received/Geliş Tarihi: 07.02.2020 || Accepted/Kabul Tarihi: 04.07.2020

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



Yaklaşık 1 yıldır major depresyon ön tanısı ile tedavi gören ve intihar amaçlı 84 adet essitalopram 20 mg alan 26 yaşındaki kadın hasta, yaklaşık 2 saat sonra acil servise kas rijiditesi, solunum sıkıntısı, bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı ve baş dönmesi şikayetleri ile başvurdu. Acil serviste öyküsü alınan hasta zehir danışma merkezine danışıldı. Nazogastrik sonda takılıp aktif kömür uygulanması ile mide lavajı uygulandı. Miyoklonus olan hastanın derin tendon refleksleri (DTR) artmış, bilateral Babinski refleksi pozitif ve vertikal nistagmusu vardı ancak trakeal, kornea ve ışık refleksleri normalliğini koruyordu, pupiller midriyatik idi. Hasta acil servise başvurduğunda cilt bulguları yoktu. Sonrasında hastada bilinç bulanıklığı ve konvülsiyon gelişti. Genel durumu kötüleşen ve Glaskow koma skalası (GKS): 7 olan hasta acil şartlarda entübe edilerek yapay manuel nefes alma ünitesi (Artificial Manual Breathing Unit; AMBU) ile solunum desteği sağlanmış şekilde yoğun bakım ünitesine (YBÜ) transfer edildi. YBÜ'ye gelen hastaya entübasyon ve kas gevşetici ilaç tedavisi uygulandıktan sonra GKS: 3 idi. Hasta mekanik ventilatöre bağlandı ve P-SIMV (Synchronized intermittent mandatory ventilation; senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon) modunda solunum sayısı: 14/dakika, PEEP (Positive End Expiratory Pressure, ekspirasyon sonu pozitif basınç): 8cmH₂O, PEEP üstü basıncı: 14 cmH₂O, FiO₂: %50 olarak ayarlandı. Hasta YBÜ'ye geldiğinde genel durumu kötü, pupiller izokorik, bilateral ışık refleksleri pozitif. Hesaplanan sodyum bikarbonat ven içi puşe edildi ve sonrasında ven içi infüzyon başlandı. Hastanın arter kan gazı, kan sayımı ve kan biyokimya değerleri tablo 1 ve tablo 2 de bulunmaktadır.

Tablo 1. Hastaların arter kan gazı değerleri

	Acil Servis Kan Gazı	Yoğun Bakım AKG	Yoğun Bakım 2. Saat AKG
PH	6,75	6,89	7,31
PCO ₂ mmHg	99	44	47,8
PO ₂ mmHg	57	149	85
BE mmol/L	-23	-25	-2
Laktat mmol/L	18	18,7	8,8
HCO ₃ mmol/L		11	23

AKG: arter kan gazı

Tablo2. Hastanın acil servise başvurduğundaki kan sayımı ve kan biyokimya değerleri

Ure mg/dL	26	K mEq/L	3,6	WBC 10 ³ /UL	26,3
Kreatinin mg/dL	0,8	Na mEq/L	145	Hemoglobin g/dL	14
AST U/L	24	CRP mg/L	13,7	Platelet 10 ³ /UL	345
ALT U/L	19	Glukoz mg/dL	136	INR %	1,25

Yoğun bakım ünitesine alınan hasta monitörize edildi. Kan basıncı: 140/70 mmHg, nabız: 90/dk., saturasyon: %98, vücut sıcaklığı: 37.5°C ve solunum sayısı 18/dk. olarak ölçüldü. Yükleme sıvı tedavisi olarak 20 mL/kg %0.9 izotonik başlandıktan sonra idame sıvısı olarak %0.9 izotonik 100 mL/saat olarak devam etti. Hasta zehir danışma merkezine danışıldı. Hastanın çekilen EKG, akciğer grafisi ve kraniyal tomografisinde anormal bir bulgu saptanmadı. Hastaya medikal tedavi olarak siproheptadin 2x12 mg enteral başlandı ve yüzdeki flaşing bulguları kaybolunca 4. gün kesildi, pantoprazol 40 mg 1x1 ven içi, enoksaparin 0.6 mL 1x1 cilt altı başlandı. Hastanın kliniğinde 24 saat içerisinde belirgin düzelme oldu. Bilinci açılmaya başlayan hastanın ajitasyonu olması üzerine 0.2 µg/kg/dk. sedasyon amacıyla remifentanil infüzyonu başlandı, yatışının üçüncü gününde azaltılarak kesildi. Bilinç durumu yakın takip edilen hastaya yatışının 3. günü ekstübe edilerek maske ile 4 L/dk. oksijen vermeye başlandı. Ekstübasyon sonrası takiplerinde solunum sıkıntısı devam eden hastaya aralıklı olarak non-invaziv CPAP (FiO₂ %50, PEEP: 10 cmH₂O ve PEEP üstü basıncı: 10 cmH₂O) tedavisi uygulandı.

Yatışının 8. gününde vital parametreleri normal sınırlarda olan, solunum sıkıntısı olmayan hasta psikiyatri bölümüne konsülte edildi. Medikal tedavi ve taburculuk sonrası poliklinik kontrolü önerisiyle taburcu edildi.

SONUÇ

Serotonerjik sendrom, merkezi ve periferik sinir sisteminde aşırı serotonerjik etkinlik ile oluşan ve hayatı tehdit eden bir ilaç reaksiyonudur (5). Bu ilaç reaksiyonundan sorumlu 6 adet reseptör vardır. 5-HT_{1A}: Nöronal inhibisyon, uyku düzenlenmesi, yeme, termoregülasyon, anksiyete ile ilişkili hiperaktivite ve depresyon ile ilişkili hipoaktiviteden sorumludur. 5-HT_{1B}: Hareket ve kas tonusundan sorumludur. 5-HT_{2A}: Nöronal eksitasyon, öğrenme, periferik vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonundan sorumludur. 5HT_{2B}: Düz kas kontraksiyonundan sorumludur. 5HT₃: Bulantı, kusma ve anksiyeteden sorumludur. 5HT₄: Gastrointestinal motiliteden sorumludur (8). Semptomlar genellikle bir serotonerjik ajanın artan dozundan 24 saat sonra, bir hastanın ilaç rejimine başka bir serotonerjik ajanın eklenmesi veya ilaç aşırı dozundan sonra ortaya çıkma eğilimindedir (9). Klinik bulgular hafif olgularda gözden kaçabilecek tremor, diyare şeklinde olabileceği gibi hipertansiyon, nöbet, hipertermi, deliryum,

koma ve ölümlü sonuçlanan ağır bir tablo şeklinde de olabilir semptomlara göre hafif, orta ve ciddi serotonerjik sendrom diye ayrılabilir (8,10). Essitalopram tedavi edici dozda ya da yüksek dozda serotonerjik sendroma neden olabilir. Hastamızda yüksek doz essitalopram alımından sonra bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı, solunum sıkıntısı, miyoklonus, konvülsiyon, kas rijiditesi, YBÜ e yatışının 2. günü yüzde flaşing gözlemlendi. Bu bulgularla hastamızın ciddi bir serotonerjik sendrom kliniğinde olduğunu düşündük. Essitalopramın neden olduğu serotonerjik sendrom için biz literatürde belirgin bir toksik doza rastlamadık. Çok küçük dozlarda veya başka ilaçlarla birlikte kullanıldığında değişken dozlarda ya da intihar amacıyla alınan çok yüksek dozlarda serotonerjik sendroma neden olabilmektedir (2,3,4,8,11,12).

Antikolinerjik sendrom muskarinik reseptör alanında kolinerjik nöral iletimin inhibe edilmesiyle meydana gelir (11). Antikolinerjik sendromda taşikardi, hipertermi, kuru cilt ve mukoza, midriyazis, azalmış bağırsak hareketleri ve idrar retansiyonu meydana gelir (11). Bizim hastamızda bu bulgulardan sadece midriyazis vardı, bu nedenle hastada antikolinerjik sendrom düşünmedik.

Nöroleptik malign sendrom klinik olarak yüksek ateş, kas rijiditesi, deliryum ve otonomik sinir sistemi bozuklukları (kalp atım sayısında değişiklik, değişken hipertansiyon ve aşırı terleme, geç dönemde sialore ve idrar inkontinansı görülebilir), laboratuvar olarak artmış kreatin kinaz, lökositoz, artmış CRP ve fibrinojen ve artmış sedimantasyon görülebilir (12). Hastamızda bu bulgulardan sadece kas rijiditesi ve artmış lökositoz vardı, bu nedenle hastamızda nöroleptik malign sendrom düşünmedik.

Serotonerjik sendromda ilaçların kesilmesi, vital bulguların yakın takibi ve destek tedavisi temel tedavi yaklaşımlarıdır. Bununla birlikte anti serotonerjik ajanlar da (siproheptadin, propranolol, klorpromazin) bazı hastalarda kullanılabilir (2,13). Siproheptadin 5-HT_{2A} reseptörlerini bloke ederek etkinlik gösteren bir antihistaminiktir (2). Serotonin sendromunun tedavisinde standart bir siproheptadin doz önerisi bulunmamaktadır. En sık uygulanan siproheptadin doz rejimi; başlangıç dozu olarak 12 mg ve ardından semptomlar devam ederken her 2 saatte bir 2 mg olarak verilmesidir (14). Biz de hastamıza zehir danışma merkezinin önerisiyle destek tedavileri eşliğinde 2x12 mg olacak şekilde siproheptadin uyguladık.

Siproheptadinin sadece oral formu vardır, acil serviste aktif kömür verildiği için ilacın emilimini azaltır bu da ilacın etkisini azaltır (2). Bu nedenle kas içi uygulanabilen klorpromazin serotonerjik sendrom tedavisinde kullanılabilir (2). Klorpromazin intramüsküler 50-100 mg uygulanabilir ancak ciddi hipotansiyona ve ciddi zehirlenmelerde şoka neden olabilir (8). Ciddi serotonerjik sendrom vakalarında dantrolen uygulandığını bildiren vaka serileri de vardır (8). Propranolol 5-HT_{1A} reseptör antagonistidir yarı ömrü uzundur potansiyel hipotansiyon yapar ve taşikardiyi düzeltir (8). Hastamızın 24 saat içinde klinik durumunda iyileşme gözlemlendi ve hastamızı yatışının 8. gününde psikiyatri bölümüne konsülte edilerek taburcu edildi.

Hastamızda yüksek doz essitalopram kullanımı sonucu serotonerjik sendrom gelişti. SSRI'lar yan etki profili açısından güvenilir ilaçlar olmasına rağmen serotonerjik sendrom gibi ölümcül komplikasyonlara neden olabilmektedir. SSRI kullanan hastalarda yan etkiler değerlendirilirken serotonerjik sendrom olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Serotonerjik sendrom gelişen hastalarda destek tedavisi yanında anti serotonerjik ajanlardan siproheptadin tedavide etkin bir şekilde kullanılabilir.

Etik; Bu yazıda sunulan olgu için sunulan bilgilerin akademik amaçlı kullanımı hakkında detaylı bilgileri de içeren imzalı "Bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Ethics; For the case presented in this article, a signed "informed consent form" was obtained, which includes detailed information about the use of the information presented for academic purposes.

Yazar katkı durumu; Olgunun tanı ve takip süreci; CT, ZK, AY, tedavi süreci; CT, ZK, AY, Literatür taraması; CT, ZK, AY, yazım aşaması; CT, ZK, AY

Author contribution status; The concept of the study; CT, ZK, AY, design; CT, ZK, AY, literature review; CT, ZK, AY, collecting and processing data; CT, ZK, AY, statistics; CT, ZK, AY, writing phase; CT, ZK, AY

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egjtd.685606>

KAYNAKLAR

1. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2000;14:3-20.
2. Ethemoglu FB, Kavalci G, Batuman A, Akdikan A, Emre C, Gezer F. Aşırı doz essitalopram ve moklobemid birlikte kullanımı ile oluşan serotonin sendromu olgusu. *Anestezi Dergisi* 2016;24(2);105-108.
3. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The serotonin syndrome. From molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Mol Sci* 2019;20(9):2288.
4. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: Pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptophan Res* 2019;12:1178646919873925.
5. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20. [Http://dx.doi.org/10.1056/nejmra041867](http://dx.doi.org/10.1056/nejmra041867)
6. Haberzettl R, Fink H, Bert B. Role of 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptors for the murine model of the serotonin syndrome. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2014;70:129-33.
7. Öztürk N, Kara Ö, Sözeri-Varma G, Değirmenci E. Düşük Doz Essitalopram ile Serotonin Sendromu: *Journal of Mood Disorders* Volume: 3, Number: 1, 2013 - www.jmood.org
8. Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Physician* 2008;54(7):988-992.
9. Hernandez M, Wals M, Ganti L. Serotonin Syndrome in the Emergency Department: *Cureus*. 2019;11(12):e630.
10. Jones D, Story DA. Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:181-7.
11. Corolla CE, Whitfield A, Wu A. Anticholinergic syndrome following an unintentional overdose of scopolamine. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:719-723.
12. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Rodriguez FV. Neuroleptic malignant syndrome: A review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(3):395-406.
13. Arık AC. Serotonin Sendromu. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi* 2003;1:346-351.
14. Frye JR, Poggemiller AM, mcgonagill PW, Pape KO, Galet C, Liu YM. Use of Cyproheptadine for the Treatment of Serotonin Syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2020;40(1):95-9.