

## Fluoksetin Tedavisine Bağlı Gelişen Ciddi Semptomatik Hiponatremi

Mehtap ŞAHİN

### Öz

Depresyon tedavisinde ilk olarak akla gelen ve masum olduğu düşünülen “Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri”nin (SSRI) kullanımı sonucu ortaya çıkan hiponatremi; ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Depresyon tanısı ile fluoksetin tedavisi başlandıktan bir hafta sonra bulantı, kusma ve şuur değişikliği şikâyetleri ile acil servise başvuran 77 yaşındaki kadın hasta hiponatremi tespit edilmesi üzerine dâhiliye servisinde takip edilmeye başlandı. Hastanın kullanmakta olduğu ilaçları kesilerek sık elektrolit takibi ile destek tedavisi başlandı. Hipertansiyon dışında sistemik hastalık öyküsü bulunmayan, ilaç kesilmesi ve elektrolit replasmanına rağmen sodyum değeri yeterince yükselmeyen hastada oluşan hiponatreminin sebepleri ayrıntılı olarak araştırıldı. Hastada SSRI grubundan olan fluoksetine bağlı uygunsuz antidiüretik hormon salgınımı sendromu (UAHSS) düşünülerek sıvı kısıtlanması uygulandı. Sonuç olarak hastanın gerek klinik ve gerekse laboratuvar bulgularında ciddi düzelme saptandıktan sonra, psikiyatri poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. SSRI tedavisi başlanan hastalarda; tedaviye başlanmadan önce mutlaka eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulmalı, olası yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Hiponatremi, Seçici serotonin gerilim inhibitörleri, Uygunsuz antidiüretik hormon salgınımı sendromu

### Serious Symptomatic Hyponatremia Due to Fluoxetine Treatment

#### Abstract

Hyponatremia, which occurs as a result of the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), which comes to mind first and is thought to be innocent in the treatment of depression; It can cause serious morbidity and mortality. One week after the initiation of fluoxetine treatment with a diagnosis of depression, a 77-year-old female patient admitted to the emergency department with complaints of nausea, vomiting and altered consciousness, and she was followed up in the internal medicine clinic after she had hyponatremia in the analyzes. The medications that the patient was using were discontinued and supportive treatment was initiated with frequent electrolyte monitoring. The causes of hyponatremia in the patient, who had no history of systemic disease other than hypertension and whose sodium level did not increase enough despite drug discontinuation and electrolyte replacement, were investigated in detail. Fluid restriction was applied in the patient considering syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) due to fluoxetine from the SSRI group. As a result, after a serious improvement in both clinical and laboratory findings of the patient, she was discharged to come to the psychiatry outpatient clinic. In patients in whom SSRI treatment is initiated;

Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği  
Yazışma adresi: Dr. Mehtap ŞAHİN, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Birimi  
Çepni, İnönü Cd. No:176, (19040) Çorum, Türkiye.”  
Tel: 0364 219 30 00-2077 E-posta: mehtapcatalkaya@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8495-2858  
DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk\_v03i2006

accompanying diseases should be considered before starting treatment and attention should be paid in terms of possible side effects.

**Keywords:** Hyponatremia, Selective serotonin reuptake inhibitor, Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

### Giriş

Günlük klinik uygulamada en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğu olan hiponatremi; serum sodyum değerinin 135 mmol/L'nin altında olmasıdır (1). Yatan hastalarda %15-30 oranında görülmekle birlikte genel olarak karşılaşılan hiponatremik olguların %50'den fazlası yatan hastadır (2-4). Serum sodyum değerindeki herhangi bir değişiklik plazma ozmolalitesini  $[Posm = 2(Na^+) + BUN/2.8 + glikoz/18]$  büyük oranda etkilemektedir. Hiponatremi plazma ozmolalitesine göre üç gruba ayrılır; hiperozmolaliteli ( $>295$  mosm/kg), normal ozmolaliteli (285-295 mosm/kg) veya hipoozmolaliteli ( $<285$  mosm/kg) hiponatremi. Uyumsuz antidiüretik hormon salınımı sendromunun (UAHSS) da içinde bulunduğu hipoozmolar hiponatremi en sık görülen grubu oluşturmaktadır. Çeşitli kanserler, akciğer hastalıkları, santral sinir sistemi hastalıkları ve bazı ilaçlar (klorpropamid, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) vinkristin, nikotin, siklofosfamid, morfin, amitriptilin), uyumsuz antidiüretik hormon (UADH) salınımına neden olurlar (5). UAHSS, ADH seviyesinin yüksek olduğu ya da böbrek toplayıcı tübüllerinde ADH'ya uç organ yanıtının uyumsuz bir şekilde fazla olduğu bir sendromdur. Normovolemik hipoozmolar hiponatreminin en yaygın nedenlerinden biri olan UAHSS, hipoozmolaliteye rağmen idrarın yeterli miktarda dilüe edilememesi, renal sodyum atılımının artması, normal renal ve adrenal fonksiyonlarının olduğu hiponatremiyle karakterize bir durumdur. Plazmanın mevcut hipotonitesinin ADH salınımını baskılamasındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişen bu durum, su retansiyonuna ve ekstraselüler sıvı hacminde artışa yol açar. Sonuçta plazma sodyumunda dilüsyon ve böbrekten sodyum kaybı gelişimiyle devam eden bir sürecin gerçekleşmesine neden olur (6,7).

Antidepresanların neden olduğu hiponatremi morbidite ve ölüme neden olabilir. Her antidepresan hiponatremiye neden olabilir (8-13). Görülme oranları SSRI için %0.06-40, venlafaksin için %0.08-70 arasındadır. Bu oran trisiklik antidepresanlar (TCA) ve mirtazapinde diğer antidepresanlardan daha düşüktür (14). SSRI kullanan yaşlılar hiponatremi açısından daha yüksek risk altındadır (15). Yaşlanmayla birlikte serum elektrolit düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen, organizmanın sıvı alımı veya beslenme değişikliklerine uyumunun azaldığı görülür. Yaşlılarda bu uyumu azaltan en önemli sebepler; glomerüler filtrasyon hızının azalması, yaşlanma ile böbrek tübüllerinde sodyum emiliminde ve atılımında görülen değişiklikler, böbrek konsantrasyon ve dilüsyon kapasitesinde azalma (16), ADH'ya karşı tübüler yanıtın azalması, susama eşiğinin yükselmesi, renin-anjiyotensin aldosteron sistemi etkinliğinde azalma, su ve tuz metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımında artış ve eşlik eden klinik sorunların artmasıdır (17).

Yaşlanmayla birlikte kadın cinsiyet, çoklu ilaç kullanımında beraber kullanılmış olan tiazid diüretikler, ACE inhibitörleri, laksatifler, antiepileptikler, antikanser ajanlar ayrıca hastanın düşük kilo ağırlığına sahip olması, beraberinde hipotiroidizm, kronik kalp hastalığı, böbrek hastalığı, siroz, daha önceden geçirilmiş hiponatremi öyküsü gibi durumlar hiponatremi için risk faktörleri arasında yer almaktadır (18).

### Olgu

Hipertansiyon dışında bilinen sistemik hastalık öyküsü bulunmayan ve bu sebeple 2 yıldır zofenopril kalsiyum kullanmakta olan 77 yaşında bayan hasta, yaklaşık iki haftadır olan iştahsızlık, halsizlik, güçsüzlük, uykusuzluk ve bir gün önce başlayan bulantı, kusma ve şuur değişikliği

şikâyetleri olması üzerine acil servise başvurdu. Acil serviste bakılan sodyum değeri 110 mmol/L olarak ölçülen hasta dâhiliye kliniğe yatırıldı. Hastadan alınan ayrıntılı anamnezinde yaklaşık 2 yıl önce tiazid kullanımına bağlı hiponatremi nedeni ile yatarak tedavi gördüğü ve 1 hafta önce 20 mg fluoksetin etken maddeli depresyon ilacı başladığı öğrenildi. Hastanın kullanmış olduğu fluoksetin ve zofenopril kalsiyum etken maddeli ilaçları kesildi. Hastanın fizik muayenesinde genel durum orta-bozuk, şuuru somlone cilt ve konjunktivalar soluk görünümde, dinlemekle akciğer sesleri doğal, kalp sesleri ritmik ek ses üfürüm yok, cilt turgor tonusu hafif azalmış, batın doğal ve pretibial ödem yoktu. Oral alım bozukluğu olan hastaya acilen %3 NaCl hızlı infüzyonu ve beraberinde diğer koldan %0.9 NaCl yavaş infüzyon şeklinde başlandı. Yakın elektrolit takibi yapılan hastada tekrarlayan

%3'lük salin infüzyonuna rağmen sodyum değerleri düzelmemesi üzerine hastaya bazal kortizol düzeyi bakıldı, normal olarak saptandı. Hastadan spot idrar sodyum, potasyum ve ozmolarite tetkikleri istendi. Hastanın bakılan kan şekeri ve tiroid fonksiyonları normaldi. Takiplerinde sodyum değeri yükselmeyen hastaya uygunsuz ADH sendromu düşünülerek sıvı kısıtlamasına başlandı ve %3'lük NaCl tedavisi sodyum değerleri kontrollerine göre tekrarlandı. Yapılan bütün tetkikler sonucunda hastada gelişen uygunsuz ADH tablosu hastanın kullanmış olduğu fluoksetine bağlandı. Antihipertansif tedavisi düzenlenen hasta, psikiyatri birimi ile konsülte edilerek mirtazapin etken maddeli antidepresan ilacı başlanarak poliklinik kontrolüne çağırıldı.

**Tablo 1.** Hastanın laboratuvar sonuçları

	07.07.2017	08.07.2017	09.07.2017	10.07.2017	11.07.2017	12.07.2017	16.07.2017
<b>Glikoz</b>	115	108		86			
<b>Na+</b>	110	112	124	128	131	131	132
<b>K+</b>	3.6	3.4	3.8	4.1	3.8	3.7	4.6
<b>Cl-</b>	80	82		101	97		
<b>İdrar / Na+ (24 saat)</b>				84.80			
<b>İdrar / K+ (24 saat)</b>				57.60			
<b>Spot idrar ozmolarite</b>				332.167			
<b>Spot idrar / Na+</b>				72			
<b>Spot idrar / K+</b>				24			
<b>Spot idrar / Üre</b>				841			
<b>TSH</b>		2.25					
<b>FT4</b>		1.51					
<b>Kortizol (sabah)</b>		35.27					

Uygun replasman ve sıvı kısıtlaması sonrasında hastanın sodyum değeri 110 mEq/L'den olan 132 mEq/L'ye kadar yükseltilmiştir. Hastanın bakılan idrar ozmolarite ve sodyum değerindeki yükseklik UAHSS ile uyumlu olarak gözlemlenmiştir. Hiponatreminin santral nedenlerini dışlamak amacı ile bakılan tiroid fonksiyon ve kortizol değerinde hiponatremi etyolojisi açısından patoloji saptanmamıştır.

### Tartışma

SSRI grubu ilaçlar; özellikle psikiyatri, fizik tedavi ve nöroloji birimlerinde sıkça reçete edilen ilaçlar arasındadır. Günümüzde yaşlı popülasyonunun artması ile ortaya çıkan kronik rahatsızlıklar, çoklu ilaç kullanımı, beslenme yetersizliği gibi faktörlerden dolayı ilaçların farmakokinetiğinin ve farmakodinamiğinin değişkenlik göstereceği ve bu durumun ciddi komplikasyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır. Sıkça görülen ve önemli bir komplikasyon olan hiponatreminin insidansı net olmamakla beraber Livia ve ark.nın antidepresan ilaçlara sekonder gelişen hiponatremik vakaların değerlendirildiği bir çalışmada; SSRI grubu için %0.06-40, venlafaksin için %0.08-71, TCA grubu için %0.005-16.7, mirtazapin için %0-0.004, duloksetin için %11 olduğu gözlemlenmiştir (14). Mevcut antidepresanlar arasında mirtazapine bağlı hiponatremi gelişme riski daha düşük olması sebebiyle vakamızda da hastaya antidepresan olarak mirtazapin reçete edilmiştir. Antidepresanlara sekonder oluşan hiponatremi ilaç tedavisine başlandıktan sonra ilk 3-120 gün (ortalama 13. gün) arasında ortaya çıkmaktadır (19-21). Vakamızda da hastanın tedavisinden bir hafta sonra şikâyetleri üzerine bakılan tetkiklerinde hiponatremi gözlenmemiştir. Vakamızda gözden kaçırılmamalıdır ki, hiponatremiye bağlı olduğu bilinen iştahsızlık, halsizlik, güçsüzlük, uykusuzluk gibi semptomlar, hasta ve yakınları tarafından mevcut depresif duruma bağlanmış olup ancak şuur değişikliği şikâyeti belirince hastaneye başvurulmuştur. Bu sebeple ilaç tedavisine başlandıktan sonraki birkaç hafta içinde kontrole çağırılmalı, özellikle kronik hastalıkları olan ve çok sayıda ilaç kullanan

hastalarda açıklanamayan şikâyetler geliştiğinde ilaç yan etkisi düşünülmesi ve hiponatremi araştırılmalıdır. Turgutalp ve ark. yaşlı ve çok yaşlı kişilerin; oral alımlarının yetersiz olmasının, renin-angiotensin aldosteron sistemini bloke eden ajanlar ve diüretik ilaç almalarının toplumda kazanılmış hiponatremi gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir (22). Öte yandan, tiyazid grubu diüretiklerin düşük dozlarda kullanımlarında bile özellikle yaşlılarda gençlere oranla daha sık ve ölümcül seyreden hiponatremi gelişebilmektedir (23-25). Başka bir insidans çalışmasında ise SSRI kullanan 65 yaş ve üstü her 200 kişiden birinde bir yıl içinde hiponatremi gelişme olasılığı olduğu bulunmuştur (26). Tüm bunların sonucunda bu yaş grubunda sodyum ve su dengesinde sapmaların daha yüksek oranda ortaya çıkması öngörülebilir. Bizim vakamızda da görüldüğü gibi hastanın evde yalnız yaşıyor olması, beslenme bozukluğu, elektrolit bozukluğuna yatkınlığı gibi komorbid durumlar hiponatremisinin derinleşmesine doğrudan ya da dolaylı olarak sebep olmuş ve hastanın hem sağlığını hem de yaşam kalitesini ciddi oranda kötüleştirmiştir. Sonuç olarak hiponatremi, SSRI'larla birlikte antidepresan ilaçların potansiyel olarak tehlikeli bir yan etkisidir. Mevcut kanıtlar, SSRI'lar ve venlafaksin ile daha yüksek bir hiponatremi riski olduğunu, özellikle de bu tür risk altındaki hastalarda komplikasyonun farkında olunması ve komplikasyon belirtilerinin artması gerektiğinin altını çizerek spesifik hasta risk faktörleri (örneğin, yaşlılık ve diüretik kullanım) ile kombine edilmesi gerektiğini göstermektedir. Mirtazapin ve TCA için bildirilen riskler diğer gruplara göre daha düşük olması nedeni ile hiponatremisi olan hastalar için alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir (14). SSRI tedavisi başlanan hastalarda; tedaviye başlanmadan önce mutlaka eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulmalı, olası yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006; 119 (1): 30-35.
2. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients. Treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 70-76.
3. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med.* 1985; 102: 164-168.
4. Yıldız G, Kayataş M, Candan F. Hiponatremi; Güncel Tanı ve Tedavisi. *Turk Neph Dial Transpl.* 2011; 20 (2): 115-131.
5. Akbaş T, vd. Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü (SSRİ) Kullanan Hastada Hiponatremi. *Turkish journal of internal medicine.* 2007; 7(4): 458-463.
6. Rose BD, Post TW, editors. Regulation of acide-base balance. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders.* 5th ed New York. McGraw-Hill 2001; 703.
7. Çelik MM, Karakuş A, Yengil E. Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu. *İç Hastalıkları Dergisi.* 2012; 19: 145 -151.
8. Roxanas M, Hibbert E, Field M. Venlafaxine hypo-natraemia: incidence, mechanism and manage-ment. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007; 41(5): 411-418.
9. Jung YE, Jun TY, Kim KS, Bahk WM. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011; 49(7): 437-443.
10. Mogi T, Yoshino A, Ikemoto G, Nomura S. Mirtazapine as an alternative for selective-serotonin-reup-take-inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012; 66(1): 80.
11. Koelkebeck K, Domschke K, Zwanzger P, Hetzel G, Lang D, Arolt V. A case of non-SIADH-induced hyponatremia in depression after treatment with reboxetine. *World J Biol Psychiatry.* 2009; 10(4Pt2): 609-611.
12. Kate N, Grover S, Kumar S, Modi M. Bupropion-induced hyponatremia. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013; 35(6): 681.e11-12.
13. Safdieh JE, Rudominer R. A case of hyponatremia induced by duloxetine. *J Clin Psychopharma-col.* 2006; 26(6): 675-676.
14. De Picker L, Van Den Eed F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia. a class-by-class review of literature. *Psychosomatics.* 2014; 55(6), 536-547.
15. Doğan O. Antidepresanların neden olduğu hiponatremi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi,* 2015; 16(2): 76.
16. Luckey AE, Parsa CJ. Fluid and electrolytes in the aged. *Arch Surg.* 2003; 138: 1055-1060
17. Kugler JP, Husted T. Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. *Am Fam Physician.* 2000; 61: 3623-3630.
18. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kid Dis.* 2008; 52(1): 144-1533.

19. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: A review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J.* 1996;155:519-27.
20. Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:211-7.
21. Inaguma D, Kitagawa W, Hayashi H, Kanoh T, Kurata K, Kumon S. Three cases of severe hyponatremia under taking selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2000;42:644-8.
22. Turgutalp K, Ozhan O, Oguz EG, Horoz M, Camsari A, Yilmaz A, Kiykim A, Arici M. Clinical features, outcome and cost of hyponatremia associated admission and hospitalization in elderly and very elderly patients: A single-center experience in Turkey. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:265-273.
23. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH, VisserLE. Thiazide-associated hyponatremia: A population-based study. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(1):67-72.
24. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, Grossman E. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens.* 2002;16(9):631-635
25. BardakS, TurgutalpK, DemirS, KiykimA. Güncel Gelişmeler Işığında Hiponatremi ve Yönetimi. *Turk Neph Dial Transpl.* 2015; 24 (2): 148-157.
26. Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:211-7.