

Serotonin Sendromu

SEROTONIN SYNDROME

Sevda ÖZKARDEŞLER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Serotonin sendromu periferde ve santral sinir sisteminde bulunan serotonin (5-hidroksi triptamin; 5-HT) reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu gelişir. Klinik bulgular mental durum değişiklikleri, otonomik disfonksiyon ve nöromusküler uyarılmadan oluşan bir triadı içerir. Serotonerjik etkili bir veya daha fazla ilacın bir arada kullanılması bu sendroma yol açar. Serotonin sendromu anestezide kullanılan meperidin, fentanil ve tramadol gibi ilaçlarla daha karmaşık bir hale gelebilir. Olguların büyük bir kısmı hipertermi ve otonomik disfonksiyonu önleyici destek ve semptomatik tedavi ile düzelerken, ağır olgularda yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gereksinimi söz konusudur.

Anahtar sözcükler: Serotonin sendromu, serotonerjik ilaçlar, toksisite

SUMMARY

Serotonin syndrome results from excessive activation of serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) receptors peripheral and central nervous system. The clinical manifestations are a triad of altered mental status, autonomic dysfunction and neuromuscular excitability. The syndrome caused by the administration of one or more drugs having serotonergic activity. Serotonin syndrome may complicate the administration of drugs used in anesthetic practice, including meperidine, fentanyl and tramadol. Although the majority of cases improve with symptomatic and supportive care to treat hyperthermia and autonomic dysfunction, severe cases need intensive care and require mechanical ventilation.

Key words: serotonin syndrome, serotonergic drugs, toxicity

Sevda ÖZKARDEŞLER

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

İnciraltı, 35340 İZMİR

Tel: (232) 4123163

e-posta: s.ozkardes@deu.edu.tr

Serotonin sendromu serotonerjik etkili bir ilacın tedavi edici dozda veya suisid amacıyla aşırı miktarda alınmasından ya da serotonerjik etkili iki ilacın farmakolojik etkileşiminden kaynaklanan ve ölümcül olabilen istenmeyen bir ilaç reaksiyonudur. Mental değişiklikler, otonomik hiperaktivite ve nöromusküler anormalliklerden oluşan bir triad olarak tanımlanan bu sendrom için üç kritik özellik söz konusudur; i) Serotonin sendromu, idiyopatik bir ilaç

reaksiyonu olmayıp alınan serotonerjik ilacın santral ve periferik serotonin reseptörlerini aşırı uyarmasının yarattığı beklenen bir sonuçtur, ii) Klinik bulgular aşırı serotonin salınımına bağlıdır, iii) Klinik belirtiler hafif olgulardaki tre-mor ve diyareden ağır olgulardaki hipertermi, rijidite ve ölüme doğru geniş bir spektrumda dağılım gösterirler (1-3).

Günümüzde, serotonin sendromuna ait bulguların ilk

kez 11. yüzyılda tanımlandığı kabul edilmektedir. Ergot alkaloidleri içeren bir mantarla (*Claviceps Purpurea*) ile bulaşmış çavdar bitkisini yiyen insanlarda gelişen bu bulgular ateş, diyare, terleme, kas katılığı, ve opustotonustan ibaret olup bu klinik tabloya "konvülfik ergotizm" adı verilmiştir (4, 5)

Serotonin sendromuna ait bulgular daha sonra 1950'li yıllarda deney hayvanlarında gözlenmiş ve "hiperaktivite sendromu" olarak tanımlanmıştır (6). İnsanlarda ise, ilk kez 1960'ların başlarında yüksek doz L-triptofan ya da L-triptofan ve Monoamino Oksidaz İnhibitörü (MAOI) alan hastalarda huzursuzluk, terleme, hiperrefleksi, nistagmus gibi belirtilerin geliştiği bildirilmiş ve bu durum araştırmacılar tarafından artmış serotonin düzeyleri ile açıklanmıştır (7, 8). 1959 yılında ise meperidin ve fenelzin kullanımını takiben ortaya çıkan klonus, muskuler hiperaktivite ve rijidite gibi serotonin sendromu benzeri bulgularla kaybedilen 18 yaşındaki bir olgu rapor edilmiş ve bu tablo "fatal ansefali" olarak adlandırılmıştır (9). Serotonin sendromu terimi ise ilk kez 1981 yılında serotonin üzerinden etki gösteren iki ya da daha fazla ilacın bir arada kullanılmasına bağlı olarak gelişen ve artmış santral serotonin düzeyleri ile açıklanabilen bir grup semptomu tanımlamak için kullanılmıştır (3,10). Son yirmi yılda ise hem antidepresan ilaç kullanımlarının giderek artıyor olması hem de serotonin sendromu bulgu ve semptomlarının daha iyi tanımlanması nedeniyle bu konuda yayınlanan bildirilerin sayısında giderek bir artış olmuştur.

İNSİDANS

Serotonin sendromunun tanısı klinik bulgulara dayalı olup bu sendromun gelişimi ile ilgili yeterli prospektif çalışma yoktur. Hastalar çoğu kez hafif bulgularını hekimlerine bildirmemektedir. Ayrıca hekimlerin %85'i bu sendromun varlığından habersiz olup klinik bulguları genellikle malign nöroleptik sendromla karıştırmaktadırlar (1,11). Bu nedenlerle serotonin sendromunun kesin insidansı bilinmemektedir. Amerikan Toksik Madde İzleme Komitesi 2002 yılında yayınladığı raporunda Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü (SSRI) alan 26733 olgunun 7349'unda serotonin sendromuna ait ağır toksik bulguların geliştiğini ve bu olgulardan 93'ünün öldüğünü bildirmiştir (12, 13). İngiltere'de SSRI kullanan hekimlerin yaptığı bir

çalışmada serotonin sendromu gelişme oranı 4/10.000 hasta/ay olarak hesaplanmıştır (3,12). Aşırı dozda SSRI alan hastaların %14 ila %16'ında bu sendroma rastlanmaktadır (12).

Her ne kadar tek bir ilacın aşırı dozda alınması ile bildirilmiş vakalar var ise de genellikle semptomlar -her biri terapötik dozlarda alınsa bile- iki ya da daha fazla "serotonerjik" ilacın bir arada kullanılması ile genç, yaşlı ve hatta yenidoğan olmak üzere her yaş grubunda görülmektedir (14 - 17).

SEROTONİN, SEROTONİN SENDROMU PATOFİZYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİ

Serotonin (5-hidroksi triptamin, 5-HT) kan beyin bariyerini geçemez, bu nedenle ponsta ve beyin sapında bulunan nöronlarda diyet ile alınan triptofanın hidroksilasyon ve dekarboksilasyonu sonucu sentez edilir (Şekil 1) (1,2). Sentez edilen serotonin presinaptik nöronların ve plateletlerin içindeki veziküllerde depolanır. Periferdeki yegane kaynağı intestinal enterokromafin benzeri hücrelerdir (18). Serotonin etkilerini yedi farklı ana grup ve 15 alt gruptan oluşan, hem periferik hem de santral etkileri olan serotonin reseptörleri üzerinden gösterir (Tablo I). Santral sinir sistemindeki serotonin reseptörleri primer olarak ponsta raphe çekirdeğinde olmak üzere beyin sapında mezensefal ve spinal kordda bulunurlar. Bu reseptörler uyanıklık hali, duygusal ve seksüel davranış, beslenme, migren, ısı ve bulantının regülasyonundan sorumludurlar. Spinal kord ve aşağı ponstaki raphe çekirdeği nöronları ise ağrı duyusu ve motor tonusu düzenlerler. Periferde bulunan serotonin reseptörleri pulmoner (5-HT_{2B}) ve sistemik (5-HT_{2A}) vasküler tonusun modülasyonu, trombosit agregasyonu ve barsak peristaltizminin regülasyonunu sağlarlar. Serotonin karsinoid sendrom ve serotonin sendromunun gelişiminden sorumludur. Karsinoid sendrom enterokromafin benzeri tümör hücrelerinden aşırı serotonin üretimine bağlı gelişir (19). Serotonin sendromu ise spontan olarak oluşmayan, ilaçların indüklemesi ile açığa çıkan akut hiperserotonerjik bir durumdur. Serotonin sendromunun patogenezi ve bu sendromun gelişimini uyaran etmenler kesin olarak bilinmiyor olsa da yapılan deneysel çalışmalarda serotonin sendromunun gelişiminden tek bir serotonin

reseptörünün sorumlu olmadığı, genellikle 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin rol oynadığı gösterilmiştir (5,20-22). Özellikle 5-HT_{1A} reseptörleri kardiyovasküler fonksiyonların ve ısının hipotalamik kontrolünden sorumlu olup serotonin sendromundaki hipertansiyon, sirkulatuvar şok ve ateş yüksekliği gibi bulguların ortaya çıkmasında rol almaktadırlar (1). Ağır düzeydeki serotonin sendromu olgularındaki ölümün gerçek mekanizması bilinmemektedir. Ancak, ölümcül seyreden olgu sunumlarında ağır rabdomiyoliz, yaygın damar içi pıhtılaşma, renal yetersizlik ve şok ölüm nedenleri olarak bildirilmiştir (23-28).

Serotonin sendromunun gelişiminden sorumlu tutulan bir başka mekanizma da 5-HT'in bir ko-transmitter olarak diğer nörotransmitterlerle yaptığı etkileşimdir (1). Genellikle, gelişen klinik bulgularla noradrenalin düzeyleri arasında bir korelasyon bulunduğu için noradrenerjik santral sinir sistemi hiperaktivitesinin bu sendromda kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Gaba Amino Butirik Asit (GABA), N-metil-D- Aspartat (NMDA) gibi diğer nörotransmitterler de bu sendromun gelişimine katkıda bulunuyor olsa da bu nörotransmitterlere ait etkilerin kliniğe yansımaları çok net değildir. 5-HT, aynı zamanda, dopaminerjik sistemle de direkt etkileşerek, serotonin sendromundan sorumlu bazı klinik bulguların oluşmasına neden olan dopamin artışına da yol açmaktadır (21,22,29-31).

Serotonin sendromu bu tabloya yol açan ilaçların; a) Serotonin salınımını stimüle etmesi (kokain, amfetamin, L-Dopa ve bromokriptin gibi dopamin agonistleri, fenfluramin, Metilendioksimetamfetamin [MDMA; ekstazi], etanol), b) Serotonin metabolizmasının inhibisyonuna neden olması (irreversibl monoaminooksidaz (MAO) A inhibitörleri olan fenelzin, tranilsipromin; reversibl MAO A inhibitörleri olan moklobemid ve linezolid gibi diğer MAO inhibitörleri) c) Serotonin geri alımını inhibe etmesi (SSRI: fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertraline, eskitalopram, sitalo-pram; venlafaksin, klomipramin, imipramin gibi diğer antidepressanlar; petidin, tramadol, fentanil, dekstrometorfan gibi opioid analjezikler; sarı kantaron bitkisi) d) Direkt serotonin reseptörlerini aktive etmesi (liserjik asid dietilamid (LSD), buspiron, antimigren ilaçlar, petidin) ile oluşur (Şekil 1) (2,3). Bunların dışında aşırı dozda L- triptofan alımı da orantısız olarak serotonin

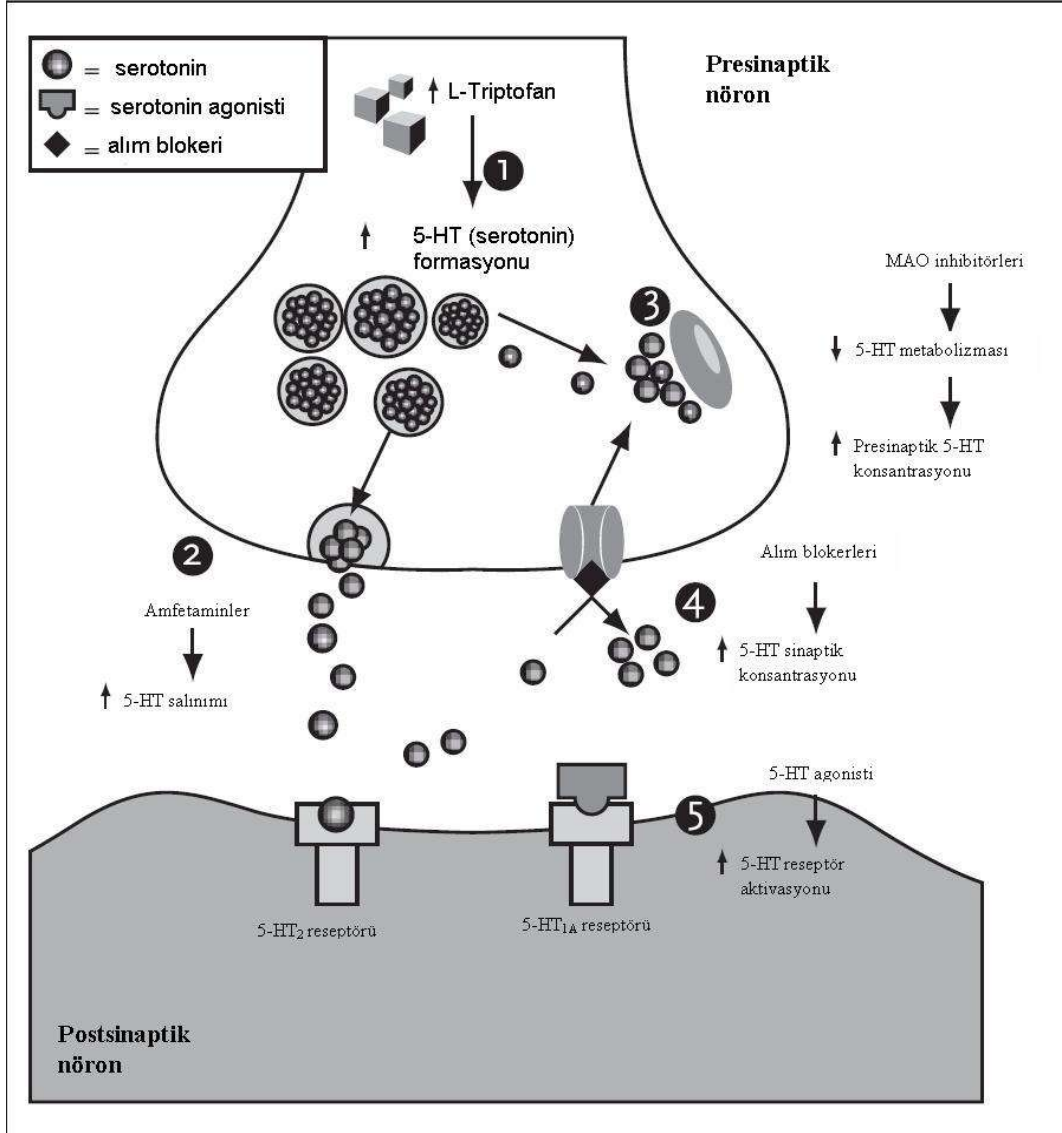
artışına neden olmaktadır. Terapötik dozda bir kez bile bir SSRI alınması serotonin sendromuna neden oluyor iken bu ilaçlarla birlikte özellikle sitokrom p450 izoenzimlerinden CYP_{2D6} ve CYP3A₄'ü inhibe eden ilaçların birlikte kullanılması bu sendroma ait koşulların oluşmasından sorumlu tutulmaktadır. Fluoksetin metabolizması sonucu serum yarılanma ömrü uzun olan norfluoksetin metaboliti oluşur ve bu ilacın kesilmesini izleyen beş hafta içinde herhangi bir serotonerjik ajan alınacak olursa serotonin sendromunun gelişme olasılığı oldukça yüksektir. MAO inhibitörü gibi spesifik ilaçlar özellikle meperidin, dekstrometorfan, SSRI veya metilendioksimetamfetamin (NMDA, veya ekstazi) ile birlikte kullanıldıklarında serotonin sendromunun daha ağır formlarına neden olmaktadır (3,32).

KLİNİK BELİRTİLER

Serotonin sendromuna ait belirtiler taşikardi, huzursuzluk gibi hafif bulgulardan hipertermi, klonus gibi yaşamı tehdit eden bulgulara doğru geniş bir dağılım gösterebilir. Klinik olarak hafif düzeydeki olgularda ateş olmaksızın bir taşikardi sözkonusu olup bu olguların nörolojik muayenesinde de titreme, terleme veya midriyazis gibi otonomik bulgular bulunmaktadır (3).

İlımlı düzeyde serotonin sendromunun geliştiği olgularda ise taşikardi, hipertermi ve hipertansiyon gibi anormal vital bulgular yer almaktadır. Bu olgularda genellikle vücut ısısı 40 °C civarındadır. Midriyazis, terleme, artmış barsak sesleri ve normal cilt rengi bu olgularda yaygın olarak saptanan fizik muayene bulgularıdır. İlginç bir şekilde, bu grup olgularda nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte klonus ve artmış refleks yanıtlar üst ekstremitelerden ziyade alt ekstremitelerde görülmektedir. Örneğin brakioradialis refleksi ilımlı bir artış gösteriyor iken tek bir uyarıya saniyelerce süren artmış bir patella refleksi yanıtı alınmaktadır. Olgularda horizontal oküler klonus olabilir. Mental durum değişiklikleri hafif baskılanmış konuşma yanı sıra ajitasyon veya aşırı uyanıklık halini içermektedir. Hastalar ilımlı olarak ekstansiyonda tutulan boyunla birlikte başın tekrarlayan rotasyonu ile karakterize garip bir baş çevirme hareketini kolaylıkla başlatabilirler. Genellikle klinik bulgular serotonin sendromu tanısını koydursa da bir hastada bunların hepsi görülmeyebilir veya bazı klinik

bulgular diğerlerini maskeleyebilir (33). Örneğin kas tonu- sundaki artış reflekslerdeki artışı ve tremoru gizleyebilir.



Şekil I. Serotonin sendromunun mekanizması

- (1) L-triptofanın artmış dozları orantısız olarak 5-hidroksitriptamini (5-HT veya serotonin) artırır
- (2) Amfetaminler ve diğer ilaçlar serotonin salınımını artırır (3) Monoamino oksidaz (MAO) inhibitörleri tarafından serotonin metabolizmasının inhibisyonu (4) Geri alım blokerlerince (örn. selektif serotonin geri alım blokerleri, trisiklik antidepresanlar) presinaptik nöronlara 5-HT transportunun bozulması sinaptik 5-HT konsantrasyonunu artırır (5) Direkt serotonin agonistleri postsinaptik 5-HT reseptörlerini uyarır

Tablo I. Serotonin sendromunda etkili olan serotonin reseptörlerinin lokalizasyon ve fonksiyonları

Reseptör alt grupları	Anatomik lokalizasyon	Fonksiyon ve klinik etkiler
5-HT _{1A}	Frontal kortekse yansıyan dorsal raphe nükleusu Hipokampus, kortikal limbik alana, amigdala ve lateral hipotalamusa, iskelet kasına yansıyan median raphe nükleusu	Assending eksitator uyarıcı sistem Hipotalamik kardiyovasküler ve termoregülatuar kontrol kas farklılaşması artmış glikoz alımı
5-HT _{1B}	Substansia nigra, globus pallidus ve dorsal subkulumda presinaptik olarak	Termoregülasyon, solunum, iştah kontrolü, agresyon, anksiyete
5-HT _{2A}	Düz kas hücreleri Plateletlerin hücre yüzeyi Endotelium	Vazokonstriksiyon platelet agregasyonu ve degranülasyonu Artmış kapiller permeabilite artmış nitrikoksit salınımı
	Frontal korteksin postsinaptik nöronları	İştah kontrolü, termoregülasyon, uyku, depresyon ve anksiyete patogenezi
5-HT _{2B}	Pulmoner damarlar iskelet kası	Pulmoner arter vazokonstriksiyonu Artmış kas kontraksiyonu
5-HT ₃	Area postremadaki kemo reseptör trigger zonu Frontal korteks ve hipokampus	Emezis Agonistleri anksiyete, depresyon, hafıza kaybı ve demans tedavisine yardımcı olabilir
5-HT ₄	Mide ve ince barsak Hipokampus	Reseptör aktivasyonu gastrik ve intestinal peristaltizmi artırır Alzheimerli hastalarda reseptör düzeyleri belirgin şekilde azalmıştır

Serotonin sendromunun ağır seyreden olgularında ise ciddi düzeyde hipertansiyon ve taşikardi sözkonusudur (34). Bu tip olgularda kas rijiditesi ve tonus artışı yanı sıra deliryum tarzında bilinç bozukluğu gelişir. Yine kas tonusunda artışlar daha çok alt ekstremitelerde gözlenir. Kas tonusundaki artış hipertermiye ve vücut ısısının 41 ° C'nin üstüne çıkmasına neden olur. Bu tip olgularda metabolik asidoz, rabdomyoliz, böbrek yetersizliği, konvülsiyon ve yaygın damar içi pıhtılaşmayla ait anormal laboratuvar bulguları gelişebilir. Bu bulgular giderek kötüleşebilir ve hipertermi kontrol altına alınamayabilir.

Serotonin sendromunun başlangıç bulguları genellikle bir ilacın alımını izleyen dakikalar içinde hızla gelişir. Bir serotonerjik ilaç ister suisid amaçlı aşırı dozda isterse terapötik amaçlı tek doz olarak alınsın olguların %60'ında bulgular ilk 6 saat içinde ortaya çıkar. Ağır seyreden formunda hızla ölüm gelişirken daha ılımlı formları subakut veya kronik seyirli olabilir. Ancak serotonerjik ilaç alımı

devam ettiği sürece bulgularda spontan bir düzelme olması beklenmemektedir (35).

TANI KRİTERLERİ VE AYIRICI TANI

Serotonin sendromuna ait tanı koydurucu özel laboratuvar testleri yoktur. Tanı kriterleri olarak klinik belirtilere dayalı birtakım kriterler önerilmiştir. Bunlardan ilki ve en yaygın olarak kullanılanı bilinç-davranış değişiklikleri, nöromuskuler ve otonomik bozukluklardan oluşan bir triadı içeren 1982 ve 1991 yılları arasında yayınlanmış 38 olgu sunumuna ait verilerin temel alınması ile oluşturulmuş Sternbach kriterleridir (20). Sternbach tarafından tanımlanan bu kriterlere göre gelişen fiziki bulgular konfüzyon, ajitasyon, bilinçte bozulma, konvülsiyon, klonus / myoklonus, hiperrefleksi, tremorlar, kas rijiditesi, ataksi, akatizi, hipertermi, hipertansiyon, taşikardi, terleme, lakrimasyon, midriyazis, titreme ve diyareyi içerir ve tanı için bu bulgulardan en az üçünün bir arada olması gerekmektedir (20). Ancak Sternbach tarafından tanımlanan bu klinik özelliklerin bir kısmı

sadece bu sendroma özgü bulgular olmayıp özellikle antikolinergik deliryum, alkol ve ilaç geri çekilme sendromları gibi farklı klinik tablolarla karışabilmektedir. Bu nedenle bu kriterler Dursun ve ark (36) ile Radomski ve ark tarafından daha sonra tekrar düzenlenmiş ve Radomski ve ark tarafından Sternbach tarafından temel alınan 38 olgu sunumuna 1991 ve 1995 yılları arasında eklenen yeni 24 olgunun verileri de eklenerek yeni diagnostik kriterler tanımlanmıştır (Tablo II) (37,38). Bu çalışmacılara göre, tanı için dört majör veya üç majör ve iki minör kriterin bir arada olması yeterlidir. (38, 39).

Son olarak da aşırı dozda bir veya daha fazla serotonerjik ajan alan 2222 hastanın her birinin klinik bulguları toplanıp analiz edilerek spesivite ve sensitivitesi daha yüksek olan Hunter Serotonin Toksikite Kriterleri (Hunter Serotonin Toxicity Criteria, HTSC) tanımlanmıştır (Tablo III) (10). Bu kriterlere göre serotonin sendromunda en önemli bulgu klonus (indüklenebilir, spontan ve oküler) olup hipertermi ve kas rijiditesi yaşamı tehdit eden bulgulardır.

Serotonin sendromunun tanısında bu tabloya neden olan diğer metabolik, toksik ve infeksiyöz sebeplerin de dışlanması gerekmektedir (Tablo IV) (1). Özellikle malign nöroleptik sendromla (MNS) ayırıcı tanısının yapılması önemlidir; çünkü MNS dantrolen ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirken dantrolenin serotonerjik sendromda herhangi bir yararı gösterilememiştir. Ayrıca serotonerjik sendrom tedavisinde önerilen klorpromazin MNS'da kontrendikedir. Yine tedavilerinin farklı olması nedeniyle sepsis ve malign hipertermi ayırıcı tanısının yapılması da önemlidir.

TEDAVİ

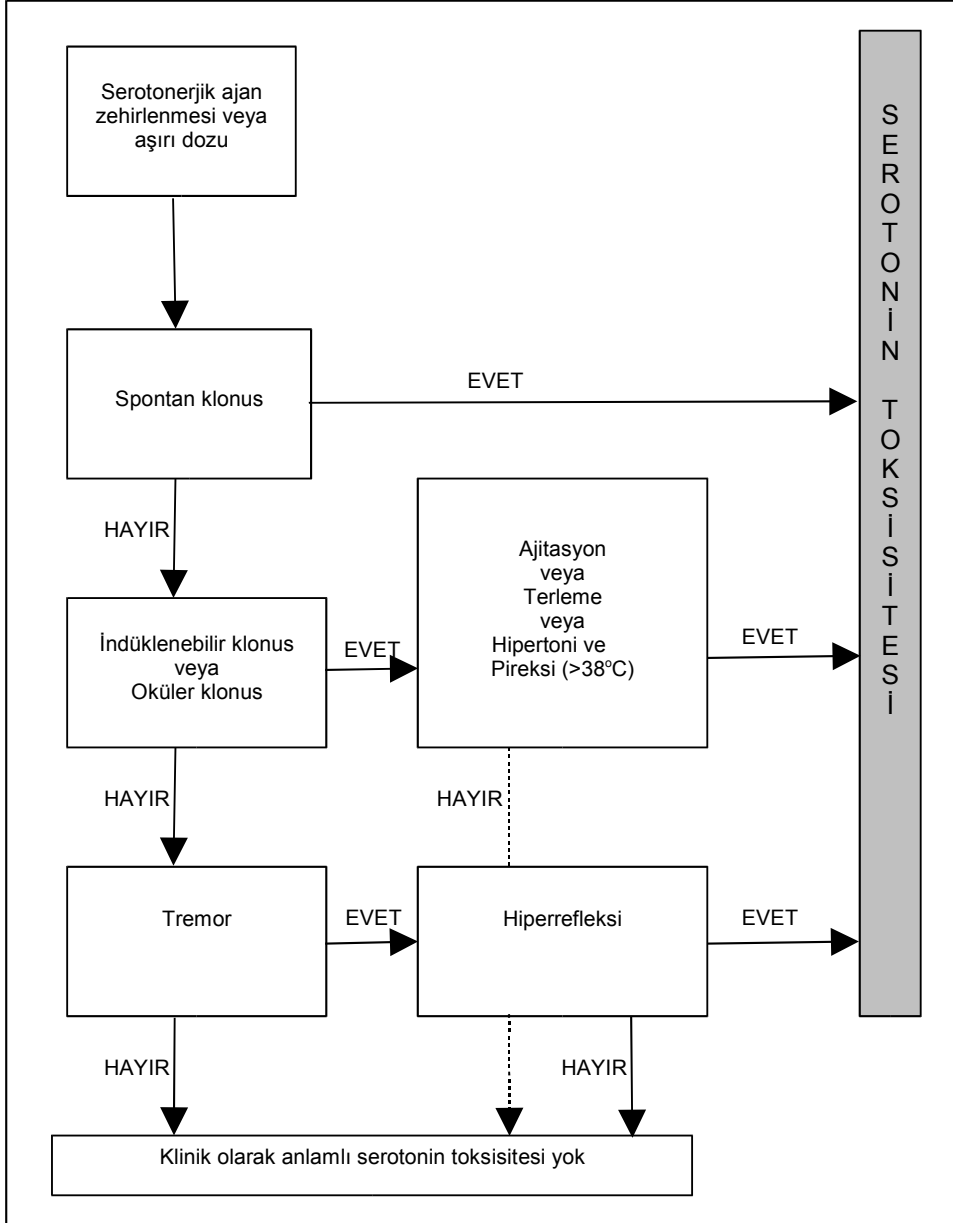
Serotonin sendromunun tedavisine ilişkin yayınlanmış randomize klinik çalışmaların olmamasına karşın, tüm formlarında asıl tedavi serotonerjik ilaç alımının sonlandırılması ve destek tedavinin sağlanmasıdır. İlimli bulgulara sahip olan olgular en az 6 saat gözlem altında tutulmalı, eğer bu hastalar venlafaksin gibi yavaş salımlı bir ilaç almışsa o zaman bu süre 12 saate dek uzatılmalıdır (1, 32,39). Genellikle bu grup hastalarda benzodiazepinlerle sedasyon sağlanması yeterlidir.

Tablo II. Radomski ve ark tarafından düzenlenen serotonin sendromu kriterleri

Majör semptomlar	Minör semptomlar
I. Mental semptomlar	
Bilinçte bozulma	Huzursuzluk
Artmış duygulanım	Uykusuzluk
Yarı koma/koma	
II. Nörolojik semptomlar	
Myoklonus	Koordinasyon bozukluğu
Tremor	Dilate pupiller
Titreme	Akatizi
Rijidite	
Hiperrefleksi	
III. Vejetatif semptomlar	
Ateş	Taşikardi
Terleme	Taki/dispne
	Diyare
	Hiper/hipotansiyon

Ağır toksik durumlarda acil olarak havayolu, solunum ve dolaşım sistemleri desteklenmelidir. Böylece rabdomyoliz, renal yetersizlik ve yaygın damar içi pıhtılaşma gibi sekonder komplikasyonlar da önlenir. Bu olgularda hipertermi ve kas rijiditesi sağ kalımı belirleyen en önemli bulgulardır. Bu nedenle, hipertermi gelişen olgular mutlaka yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir (2). Hipertermi hipotalamik termoregülasyon merkezindeki değişikliklerden ziyade kas aktivitesindeki artışa bağlı olarak gelişir. Bu nedenle antipiretik ilaçların hipertermi tedavisinde yeri yoktur, bu olgularda aktif ve pasif soğutma yöntemleri uygulanmalıdır (40,41). Serotonin sendromunda klonus ve hiperrefleksiden rijiditeye dek varan artmış kas tonusu önce alt ekstremitelerde başlar ve daha sonra gövde kaslarına ilerler. Bu da solunumun bozulmasına ve arteriyel karbondioksit parsiyel basıncının artmasına neden olur. Artmış kas tonusunun temel tedavisi nöromusküler paralizi ve benzodiazepin olup bu hastalar intübe edilerek mekanik ventilasyon desteğine alınmalıdır (22,29,31). Ancak rabdomyoliz sonucu gelişen hiperkalemi suksametonyum kullanımıyla aritmi riski yaratır, bu tip hastalarda kas gevşetici olarak nondepolarizan kas gevşeticiler kullanılmalıdır (40). Kullanılan kas gevşeticilerin erkenden kesilmesi de hipertermi tekrarına neden olabilir (40,42).

Tablo III. Hunter Serotonin Toksikite Kriterleri



Tablo IV. Serotonin sendromunun ayırıcı tanısı

Ayırıcı tanı	Tanıyı destekleyen özellikler
--------------	-------------------------------

Aşırı doz/Toksik durumlar	
Malign Nöroleptik sendrom	Nöroleptik antipsikotik ilaçla zehirlenme öyküsü Günler haftalar süren başlangıç ve düzelme Hipersalivasyon, mutizm, ateş ve inkontinans daha yaygın Myokloniden ziyade kurşun boru rijiditesi Ajitasyon, konfüzyon, hiperrefleksi ve myoklonus nadir Rabdomyoliz, lökositoz, metabolik asidemi ve artmış hepatik transaminazlar daha yaygın
Antikolinjerik sendrom	Antikolinjerik aktiviteli anestezi ajan veya trisiklik antidepresanların kullanımı Ağız kuruluğu, bulanık görme, deride kızarıklık, üriner retansiyon, emezis, baş dönmesi Uzamış QRS, ventriküler aritmiler, iletim blokları Halüsinasyonlar, ateokoreik hareketler rölaf olarak sık İdrarda ilaç tespiti ve fizostigmine yanıt
MAOI sendromu/çapraz reaksiyon	Genellikle gecikmiş başlangıç ve yavaş ilerleme Bulgular ilacın kesilmesini takiben belirir Hipertansiyon Hipotansiyon katekolamin depleksiyonunu takiben geç dönemdedir
Lityum	Zehirlenmeden 1 - 4 saat sonra semptomlar başlar Başlangıçta bulantı, kusma, diyare ön plandadır Hiperglisemi, glikozüri ve nefrojenik diabetes insipidus (konfüzyon, ataksi, tremorlar, myoklonus, ve koma) Yanlış olarak artmış Cl ⁻ düzeyi ve düşük anyon Gap
İnfektif durumlar	
Meningo-ansefalit	Baş ağrısı, ateş, ense sertliği, bulantı, kusma ve fotofobi başlangıç bulgularıdır Konvülsiyon olabilir Diffüz rijidite/myoklonus nadir Meningokoklara bağlı peteşiyel döküntü olabilir Kan kültürleri, CT ve MR tanıya yardımcı olabilir Fokal kraniyal sinir tutulumu bulguları ve papilla ödemi
Ağır sepsis	Hipotansiyon, lökosit>20000 hücre/µl, vücut sıvılarında mikroorganizma bulunması, enfeksiyona ait radyolojik bulgular
Tetanus	Yaralanma, çizik veya laserasyonu takiben immun sistemi baskılı kişilerde gelişir Kas rijiditesi predominanttır, önce boyun ve başta gelişir sonra sırta ve proksimal kaslara yayılır. Hastalarda uyarılma ile artan ciddi kas spazmları gelişir. Bilinç göreceli olarak korunur ve ağır vakalarda otonomik disfonksiyon görülür Yarada mikroorganizma veya sporlar üretilir
Metabolik durumlar	
Hipertiroidi	Subakut başlangıçlı, göz bulguları var, rabdomyoliz ve DiK nadir Tiroid fonksiyon testleri diagnostik
Malign hipertermi	Aile öyküsü olabilir Halojenli volatil anestezi ajanları ve depolarizan kas gevşeticileri takiben gelişir Ani başlangıçlı sinüs taşikardisi, ventriküler taşikardi veya kardiyak arrest İntübe hastalarda ani ETCO ₂ artışı Hipertermi, aşırı terleme, metabolik ve respiratuvar asidoz Hipoksemi, artmış Ca ⁺⁺ ve K ⁺
Hipoglisemi	Taşikardi, konfüzyon, terleme ve ajitasyon

Serotonin toksisitesinin tedavisinde spesifik serotonin antagonistleri de kullanılabilir. Deneysel hayvan çalışmalarında 5-HT₂ (özellikle 5-HT_{2A}) antagonistlerinin bu sendroma ait ölümcül etkileri geriye döndürdüğü gösterilmiştir (22). Klorpromazin ve siproheptadin yaygın olarak

kullanılan 5-HT₂ antagonistleridir (43,44). Klorpromazinin başlangıç dozu 25 mg olup titre edilerek doz artışı yapılır. Siproheptadinin başlangıç dozu 4 ila 8 mg olup 2 saatte bir tekrarlanabilir. Eğer 16 mg sonrasında yanıt alınmazsa bu ilaç kesilmelidir. Yanıt varsa günde 4 doz

şeklinde 32 mg/gün olacak şekilde ilaca devam edilir (1,2,11). Benzer şekilde başka bir 5-HT antagonistisi olan mirtazapinin de başarıyla kullanıldığına dair yayınlanmış vaka sunumları mevcuttur (2).

Serotonin sendromunda kullanılan diğer bir ilaçta kısmen 5-HT_{1A} antagonistisi olan propranololdür, ancak yarılanma ömrü uzun olan bu ilaç otonomik olarak stabil olmayan hastalarda hipotansiyon ve şoka neden olmaktadır; bu da onun kullanımını sınırlar. Taşikardinin kesilmesi bu ilacın kullanımının doz ve süresini belirlemede yardımcı olsa da daha kısa etkili bir ilaç olan esmalol ve nitroprussidler daha çok önerilmektedir (11,40,41).

Ayrıca aşırı doz alınmasına bağlı gelişen serotonerjik sendromda ilacın alınmasını izleyen bir saat içerisinde kullanılan aktif kömürün etkili olduğu bildirilmiştir (39). Ayrıca yeni yayınlanmış bir olgu sunumunda dekstrometorfanla zehirlenmeye bağlı gelişen serotonin sendromunda propofol infüzyonunun etkili olduğu rapor edilmiştir (45).

SEROTONİN SENDROMU VE ANESTEZİ

Serotonin sendromu sık gözlenirse de anestezi pratiğinde yaygın olarak kullanılan ilaçlarla birlikte daha karmaşık bir hale gelebilir. Bu sendromun gelişimine neden olan ilaçlarla ilgili doz-cevap veya bireysel yatkınlık gibi bilgilerin olmayışı anesteziistleri bu sendroma yol açtığı bilinen ilaç kombinasyonlarından sakınmaya mecbur kılmaktadır. Özellikle, MAO inhibitörü veya SSRI- antidepresanları alan bir hastada fenilpiperidin grubu opioidler olan meperidin, tramadol, methadon ve dekstrometorfan gibi ilaçların kombinasyonundan sakınılması önerilmektedir. Başta meperidin olmak üzere daha az oranda dekstrometorfan ve tramadol serotonin geri emilim inhibitörleri olup bu etkileri doza bağımlı ve zayıftır (46). Genellikle bu ilaçlar MAO inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında serotonin sendromuna neden olmaktadır. Ancak bu etkilerin daha çok bu ilaçların yüksek dozda alınması ile ve duyarlı bireylerde geliştiği düşünülmektedir. Yapılan invitro çalışmalarda ise fentanilin 5-HT_{1A} reseptörlerine bağlandığı ve analjezik etkisinden bu reseptörlerin de sorumlu olduğu ve aşırı dozda alındığında gelişen ölümün bu etkileşim sonucu olabileceği kabul edilmektedir (47). Giese ve ark özellikle

günümüzde obezite nedeniyle kilo kaybettirici bir ilaç olan sumatriptan (meridia) ile paroksetin, fluoksetin, sertralin veya lityum gibi bir antidepresan ilacı bir arada kullanan hastalara giderek artan bir şekilde plastik cerrahi operasyonlarının uygulandığını, bu hastalarda fentanil kullanımını ile serotonin sendromu bulgularının geliştiğini, sumatriptanın elektif bir operasyondan en az 2 hafta önce kesilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (48). Turkel ve ark da bir 5-HT₃ antagonistisi olan granisetron ile bir kanser hastasında kemoterapi sonrası gelişen oral fungusit ağrıları için kullanılan fentanil infüzyonu sonucu gelişen ölümcül serotonin sendromunu tanımlamışlardır (49). Özkardeşler ve ark ise ekstazi, marijuana gibi keyif verici madde kullanım alışkanlığı olan ve ergot alkaloidleri ile migren tedavisi gören 19 yaşındaki bir olguda intratekal 15 µg gibi oldukça düşük dozda uygulanan fentanil ile tetiklenen serotonin sendromunu bildirmişlerdir (50). Sınırlı sayıdaki klinik ve deneysel veriye göre morfin ve analogları (kodein, oksikodon, buprenorfin) serotonin geri emilim inhibitörleri değildir ve bu ilaçların MAO inhibitörleri ile bir arada kullanılmalarının serotonin sendromunu tetiklemediğine inanılmaktadır. Ancak son zamanlarda yayınlanan bir olgu sunumunda Karunatilake ve ark fluvoksamin alan 70 yaşında bir hastada 40 mg/gün oksikodon kullanımı ile serotonin sendromuna ait bulguların ortaya çıktığını ve oksikodonun bu etkisinin serotonin geri emilim inhibisyonu dışında olası diğer ilaç etkileşim mekanizmaları ile gelişebileceğini bildirmişlerdir (51). Benzer şekilde Ure ve ark da remifentanilin bir serotonin geri emilim inhibitörü olmadığını ve MAO inhibitörü alan bir hastada anestezi uygulamasında güvenli bir şekilde kullanıldığını rapor etmişlerdir (52). Buna karşın, Hunter ve ark tranilsipromin ve fluoksetin alan ve tipik olarak serotonin sendromu bulguları nedeniyle yoğun bakımda izlenen bir hastada remifentanil infüzyonunun kas rijiditesi ve anormal göz hareketlerini arttırdığını bildirmişlerdir (53). Literatürde parotiroidektomi uygulanan 3 olguda metilen mavisi kullanımına bağlı geliştiği düşünülen serotonin sendromu tanımlanmıştır (54 - 56). Bu olguların hepsindeki ortak öykü preoperatif dönemde anksiyete ve depresyon tedavisi (fluoksetin, paroksetin, klomipramin) alıyor olmaları ve postoperatif dönemde akut bir şekilde başlayan ve en az 24 - 48 saat süren mental durum

değişiklikleridir. Bu olgulardan sadece Bach ve ark'nın olgusunda paroksetin yanı sıra intraoperatif dönemde bir serotonin antagonisti olan ondansetron kullanımı sözkonusudur (54). Benzer şekilde Stanford ve ark da paroksetin ve ondansetron kullanan ve postoperatif deliryum gelişen bir olguyu sunmuşlardır (57). Ancak bu olguda diğerlerinden farklı olarak metilen mavisi kullanım öyküsü bulunmamaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİ

Nadir ama ölümcül seyredabilen bir klinik durum olan serotonin sendromu bu kliniğe yol açan ilaçların tanınması ve bir arada kullanımlarından kaçınılması ile gelişimi önlenir bir sendromdur. Anestezistler açısından; intraoperatif dönemde gelişen ateş, taşikardi, artmış kas tonusu özellikle serotonin sendromu hakkında bilgi sahibi olunmadığında akla daha çok malign hipertermiyi getirmektedir. Postoperatif dönemde de analjezi amacıyla serotonerjik etkili meperidin ve tramadol alan hastalarda beklenmedik ateş, ajitasyon, artmış ekstremiteler tonusu ve koordinasyon bozukluğu gelişmesi serotonerjik sendrom olasılığını akla getirmelidir. Tedavide serotonerjik etkili ajanların kesilmesi ve hızla destek tedaviye başlanması gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Anaesth Intensive Care 2005; 33: 181- 187.
2. Bijl D. The serotonin syndrome. Neth J Med 2004; 62: 309 - 313.
3. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005; 11: 1112 -1123.
4. Eadie MJ. Convulsive ergotizm: epidemics of the serotonin syndrome? Lancet Neurol 2003; 2: 429 - 434.
5. Ganetsky M, Brush E. Serotonin syndrome: what have we learned? Clin Pediatr Emerg Med 2005; 6: 103 - 108.
6. Martin TG. Serotonin syndrome. Ann Emerg Med 1996; 28: 520 - 526.
7. Oates JA, Sjoerdsma A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamino oxidase inhibitor. Neurology 1960; 10: 1076 - 1077.
8. Smith B, Prockop DJ. Central-nervous-system effects of ingestion of L-tryptophan by normal subjects. NEJM 1962; 267:1338 - 1341.
9. Özdemir S, Kocabaşoğlu N. Serotonin sendromuna güncel bir yaklaşım. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007; 17: 217 - 225.
10. 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.
11. Goldberg RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors. Arch Fam Med 1998; 7: 78 - 84.
12. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. J Toxicol 2004; 42: 277 - 285.
13. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2002 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2003; 21: 353 - 421.
14. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. Br J Gen Pract 1999; 49: 871 - 874.
15. Gill M, LoVecchio F, Selden B. Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoxamine. Ann Emerg Med 1999; 33: 457 - 459.
16. 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 2001; 85: 147 - 148.
17. 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.
18. De Ponti F. Pharmacology of serotonin: What a clinician should know. Gut 2004; 53: 1520 - 1535.
19. Caplin ME; Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. Lancet 1998; 352: 799 - 805.
20. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991; 148: 705 - 713.
21. Isbister GK, Whyte IM. Serotonin toxicity and malignant hyperthermia: role of 5-HT₂ receptors. Br J Anaesth 2002; 88: 603 - 604.
22. Nisijima K, Yoshino T, Yui K, Katoh S. Potent serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. Brain Res 2001; 890: 23 - 31.

23. Garside S, Rosebush PI. Serotonin syndrome: not a benign toxidrome. *CMAJ* 2003; 16: 543.
24. Bernard L, Stern R, Lew D, Hoffmeyer P. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1197.
25. Bilbao Garay J, Mesa Plaza N, Castilla Castellano V, Dhimes Tejada P. Serotonin syndrome: report a fatal case and review of the literature. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 209 - 211.
26. Dams R, Benijts TH, Lambert WE et al. A fatal case of serotonin syndrome after combined moclobenid-citalopram intoxication. *J of Anal Toxicol* 2001; 25: 147 - 151.
27. Hernandez JL, Ramos FJ, Infante J, Rebollo M, Gonzalez-Macias J. Severe serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy. *Ann Pharmacother* 2002; 26: 641 - 643.
28. Miller F, Friedman R, Tanenbaum J, Griffin A. Disseminated intravascular coagulation and acute myoglobinuric renal failure: a consequence of the serotonin syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 277 - 279.
29. 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.
30. Done CJ, Sharp T. Biochemical evidence for the regulation of central noradrenergic activity by 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors: microdialysis studies in the awake and anaesthetized rat. *Neuropharmacology* 1994; 33: 411-421.
31. Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome. *Neurochem Int* 2003; 43: 155 - 164.
32. Beier MT. The serotonin syndrome revisited. *J Am Med Dir Assoc* 2005; 6: 281.
33. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ* 2003; 168: 1439 - 1442.
34. Mills KC. Serotonin syndrome. A clinical update. *Crit Care Clin* 1997; 13: 763 - 783.
35. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 201 - 209.
36. Dursun SM, Burke JG, Reveley MA. Toxic serotonin syndrome or extrapyramidal side-effects? *Br J Psychiatry* 1995; 166: 401 - 402.
37. Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA. Toxic serotonin syndrome (TSS): an update and revised diagnostic criteria. *J Psychopharmacol* 1995; 9: 83.
38. 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.
39. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *MJA* 2007; 187: 361 - 365.
40. Fisher AA, Davis MW. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors-metoclopramide interaction. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 67 - 71.
41. Bower EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-1120.
42. Mahajan R, Gupta R, Sharma A. Management of serotonin syndrome. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 822.
43. Gaudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with ciproheptadine. *J Emerg Med* 1998; 16: 615 - 619.
44. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999; 13: 100 - 109.
45. Ganetsky M, Babu KM, Boyer EW. Serotonin syndrome in dextromethorphan ingestion responsive to propofol therapy. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23: 829 - 831.
46. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005; 95: 434 - 441.
47. Tao R, Kamik M, Ma Z, Auerbach SB. Effect of fentanyl on 5-HT efflux involves both opioid and 5-HT_{1A} receptors. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 1498 - 1504.
48. Giese SY, Neborsky R. Serotonin syndrome: potential consequences of Meridia combined with Demerol or fentanyl. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 293 - 294.
49. Turkel SB, Nadala JGB, Wincor ZM. Possible serotonin syndrome in association with 5-HT₃ antagonist agents. *Psychosomatics* 2001; 42: 258 - 260.
50. Ozkardesler S, Gurpinar T, Akan M et al. A possible perianesthetic serotonin syndrome related to intrathecal fentanyl. *J Clin Anesth* 2008; 20: 143 - 145.

51. Karunatilake H, Buckley NA. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 155 - 157.
52. Ure DS, Gillies MA, James KS. Safe use of remifentanyl in a patient treated with the mono amino oxidase inhibitor phenelzine. *Br J Anaesth* 2000; 84: 414 - 416.
53. Hunter B, Kleinert MM, Osatnik J, Soria E. Serotonergic syndrome and abnormal ocular movements: worsening of rigidity by remifentanyl? *Anesth Analg* 2006;102:1585- 1598.
54. Bach KK, Lindsay FW, Berg LS, Howard RS. Prolonged postoperative disorientation after methylene blue infusion during parathyroidectomy. *Anesth Analg* 2004; 99: 1573 - 1574.
55. Siebert C, Kroeber S, Lutter N. Prolonged postoperative disorientation after methylene blue infusion during parathyroidectomy. *Anesth Analg* 2005; 101: 608 - 609.
56. Khan M, North AP, Chadwick DR. Prolonged postoperative altered mental status after methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 1 - 3.
57. Stanford BJ, Stanford SC. Postoperative delirium indicating an adverse drug interaction involving the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine? *J Psychopharmacol* 1999; 13: 313 - 317.