

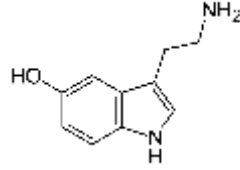
Serotonin Sendromu

Doç. Dr. Erol Ozan

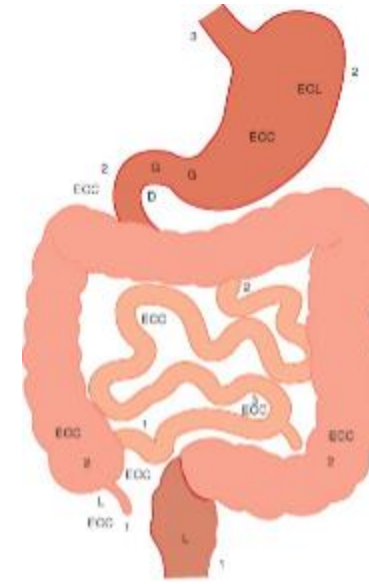
M_{anisa} R_{uh} S_{ağlığı} ve H_{astalıkları} H_{astanesi}

2. Psikiyatri Zirvesi & 9. Ulusal Anksiyete Kongresi
08-12 Mart 2017, Cornelia Diamond Hotel, Belek, Antalya

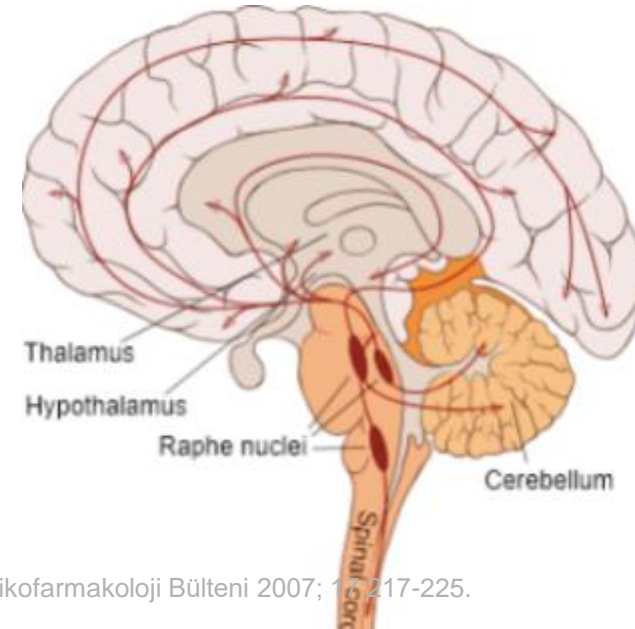
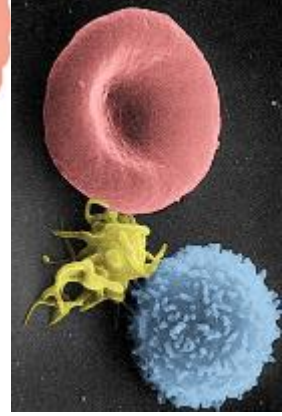
5-Hidroksi Triptamin (5-HT, Serotonin)



- Memelilerde >%90'ı barsak mukozası '*enterokromaffin hücreler*'; GIS motilite düzenlenmesi (malignitesinde karsinoid sendrom)
- Trombositler (vazokonstriktör)
- MSS: Raphe çekirdeği
 - ★ Kuyruk bölümü uyanıklığın düzenlenmesi, affektif davranış, gıda alımı, ısı regülasyonu, migren, bulantı ve cinsel davranış
 - ★ Aşağı pons ve medulladaki nöronları ağrı duyusu ve motor tonusun düzenlenmesi
- Pineal bezde melatonin üretiminin öncüsü serotonin



Key	
Frequency of NET at anatomic site	Embryologic site
1 = 5-20%	Foregut
2 = 1-6%	Midgut
3 = <1%	Hindgut
Cell type	
ECL = enterochromaffin-like cell	
ECC = enterochromaffin cell	
L = enterochromaffin or L cell	
G = gastrin cell	
D = somatostatin cell	



TC Sağlık Bakanlığı
MANİSA RUH SAĞLIĞI
ve HASTALIKLARI
HASTANESİ
Doç. Dr. Erol OZAN



Serotonin Sendromu(S.S.)

- C Serotonerjik ilaçların **tedavi dozunda** \ **aşırı miktarda** kullanımına ya da serotonerjik birkaç ilacın farmakolojik etkileşimine bağlı;
- C ölümlle sonlanabilen;
- C belirtileri hafif olanlarda akla gelmeyip gözden kaçabilen bir ilaç reaksiyonudur.
- C Belirti yelpazesi geniş:
 - ★ tremor, diyare ve hipertansiyon gibi görece hafif (=serotonin toksisitesi) belirtiler;
 - ★ ağır olgularda rijidite, hipertermi, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gelişebilir.



Kısa tarihçe^(S.S.)₁

C ilk olası tarif: 11.yy

... ..

C 1981: S.S. teriminin ilk kullanımı

★ MSS 'de serotonin'i ani yükselten bir(kaç) ilacın birlikte kullanımıyla gelişen belirti kümesi

C Tıbbi yazında ilk S.S. olgusu: Baloh ve ark.(1982)

★ Terapötik dozlarda TSA ve MAOI kullanırken tek doz L-triptofan sonrası *jeneralize myoklonus ve sakkadik göz hareketleri*

★ bulgular 24 saat içinde gerilemiş



Kısa tarihçe^(S.S.)₂

C Sternbach⁽¹⁹⁹¹⁾: 38 S.S. olgusu; derleme

★ S.S. için tanı ölçütleri önermiş



Epidemiyoloji(S.S.)

- Serotonerjik ilaç kullanımını arttıkça, S.S. sıklığı↑
 - ★ Tanılandırmak için tanıyabilmek gerek
- ↑ doz SSGİ kullananların %15'inde hafif ile orta şiddette S.S.



Etyo-patojenez(S.S.)

- C ilaçlara bağlı öngörülebilir akut 5-HT \uparrow durumu
- C Deneysel modellerde, beyin sapı ve spinal kordta aşırı 5-HT_{1A} uyarımı sonucu S.S.'ye özgü klinik görünüm
- C Ancak S.S. gelişmesinde, bilinen ve/ya henüz tanımlanmamış bazı etmenlerin katkısı olası
 - ★ 5-HT_{2A} uyarımı
 - ★ MSS'de NE etkinliğin düzenlenmesinde 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A}'nin rolü; santral NE etkinlik artışının S.S.a olası katkısı
 - ★ (-)NMDA, GABA vd. rolü
 - ★ DA resept-S.S. olası ilişkisi
 - ★ farmakodinamik etkileşimler?
 - ★ 5HT-DA resept arası doğrudan etkileşim?
 - ★ diğer mekanizmalar
 - ★ S.S.a yanlılıkla NMS tanısı konması

Drug mechanisms associated with serotonin syndrome

Mechanism

Specific agents

**Decreased serotonin
breakdown**

**Decreased serotonin
reuptake**

**Increased serotonin
precursors or agonists**

**Increased serotonin
release**

**CYP2D6 and CYP3A4
inhibitors**



TC Sağlık Bakanlığı

MANİSA RUH SAĞLIĞI
ve HASTALIKLARI
HASTANESİ
Doç. Dr. Erol OZAN

^a Confirmed to precipitate serotonin syndrome. The others have not been reliably confirmed and are based on case reports or expert opinion.

Drug mechanisms associated with serotonin syndrome



TC Sağlık Bakanlığı
MANİSA RUH SAĞLIĞI
ve HASTALIKLARI
H A S T A N E S İ
Doç. Dr. Erol OZAN

Mechanism	Specific agents
Decreased serotonin breakdown	<p>Monoamine oxidase inhibitors^a: phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid, moclobemide, selegiline, rasagiline</p> <p>Antibiotics: linezolid, tedizolid</p> <p>Others: methylene blue, procarbazine, Syrian rue</p>
Decreased serotonin reuptake	<p>Antidepressants:</p> <p>Selective serotonin reuptake inhibitors^a : fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, sertraline, escitalopram</p> <p>Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors^a: venlafaxine, duloxetine, milnacipran</p> <p>Tricyclic antidepressants^a: clomipramine, imipramine</p> <p>St. John's wort</p> <p>Opioids^a: meperidine, buprenorphine, tramadol, tapentadol, dextromethorphan</p> <p>Antiepileptics: valproate, carbamazepine</p> <p>Antiemetics: ondansetron, granisetron, metoclopramide</p>
Increased serotonin precursors or agonists	<p>Tryptophan, lithium, fentanyl, lysergic acid diethylamide (LSD)</p>
Increased serotonin release	<p>Central nervous system stimulants: amphetamines^a</p> <p>Anorectics^a: fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine</p> <p>Drugs of abuse: methylenedioxymethamphetamine (ecstasy),^a cocaine</p>
CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors	<p>Antibiotics: erythromycin, ciprofloxacin</p> <p>Antifungal: fluconazole</p> <p>Antiretroviral: ritonavir</p>

^a Confirmed to precipitate serotonin syndrome. The others have not been reliably confirmed and are based on case reports or expert opinion.



Klinik görünüm(S.S.)

- C Olguların %61'inde,
 - ★ İlacın ilk kullanımı
 - ★ Doz artışı
 - ★ Aşırı doz alımı

sonrası 6 saat içinde klinik tablo gelişir.

- C Hafif şiddetteki hastalar subakut / kronik belirtilerle gelebilir.
- C Şiddetli olgularda hızlı, hatta ölümcül bir gidiş
- C Sorumlu ilaç devam ederse, kendiliğinden gerileme olasılığı ↓↓↓ / φ



TC Sağlık Bakanlığı

MANİSA RUH SAĞLIĞI

ve HASTALIKLARI

HASTANE Sİ

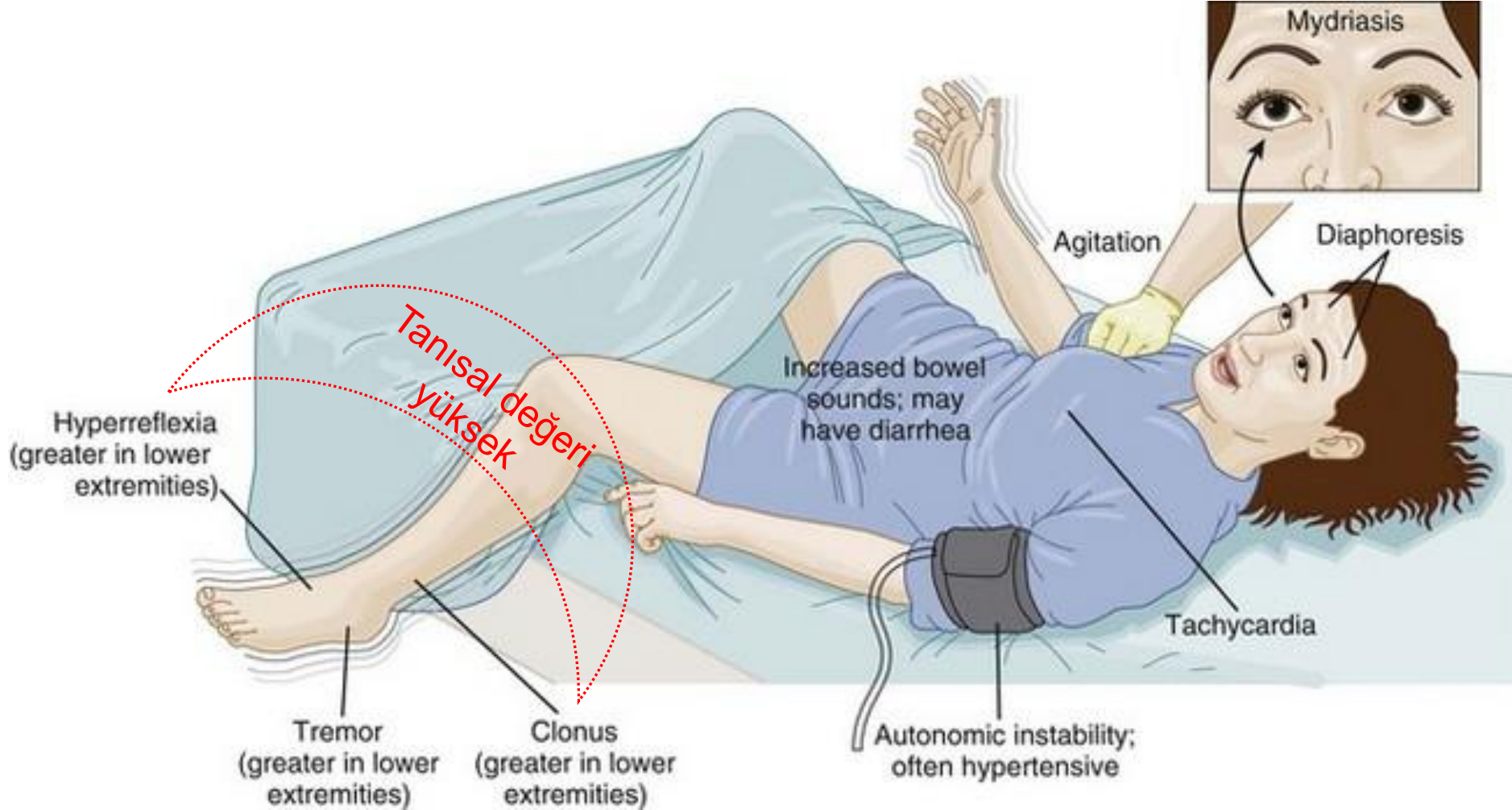
Doç. Dr. Erol OZAN

Spectrum of symptoms of serotonergic toxicity

Nöromusküler aşırı etkinliğin belirtileri olup alt ekstremitelerde daha belirgin olan reflekslerde artış ve tremor/clonus, (*orta şiddette*) SS'nu akla getirmeli.



TC Sağlık Bakanlığı
MANİSA RUH SAĞLIĞI
ve HASTALIKLARI
H A S T A N E S İ
Doç. Dr. Erol OZAN



<https://image.slidesharecdn.com/ssri/snri-100824102557-phpapp01/95/ssri-n-snri-29-728.jpg?cb=1352985627>

<https://burnersxxx.files.wordpress.com/2015/11/serotonin-syndrome.jpg>



- Hafif olgular gözden kaçıp, ilaç kesmek yerine doz ↑ / yeni ilaç ekleme; S.S. şiddeti ↑
- Sürekli değişen semptomlar, S.S. tanı zorluğu: diare/HT + tremor; ilaç tedavisi ilişkisi düşünülmemeyince ciddiye alınmayabilir
- Anksiyete ve akatizi: Ruhsal duruma mı bağlı, S.S.'nin sonucu mu?

Spectrum of symptoms of serotonergic toxicity



- Hafif olgular gözden kaçıp, ilaç kesmek yerine doz ↑ / yeni ilaç ekleme; S.S. şiddeti ↑
- Sürekli değişen semptomlar, S.S. tanı zorluğu: diare/HT + tremor; ilaç tedavisi ilişkisi düşünülmemeyince ciddiye alınmayabilir
- Anksiyete ve akatizi: Ruhsal duruma mı bağlı S.S.'nin sonucu mu?

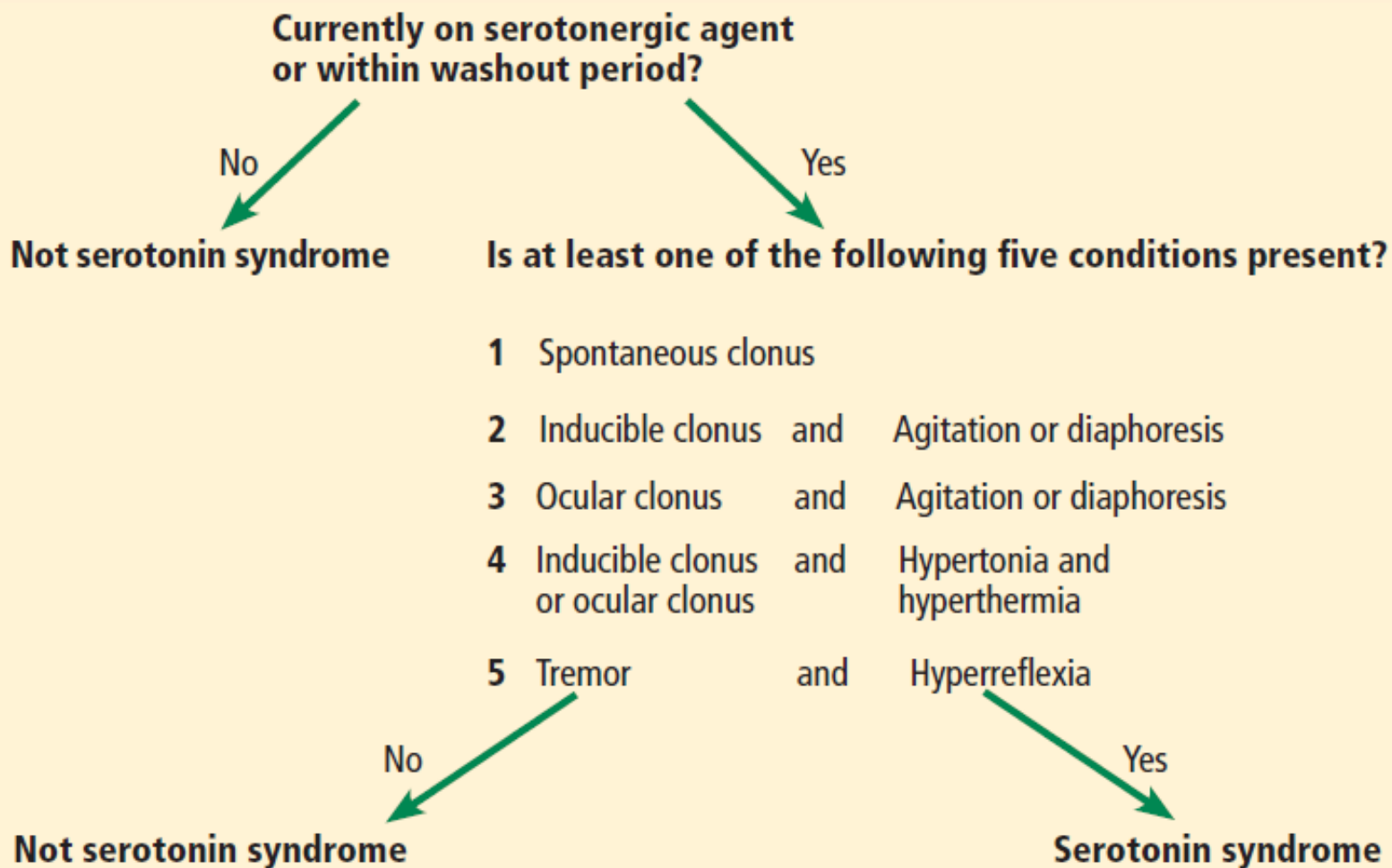
Spectrum of symptoms of serotonergic toxicity

Severity	Hastaların %50'sinde + Neuromuscular excitation	Hastaların %40'ında + Altered mental status	Hastaların %40'ında + Autonomic dysfunction
Mild	Hyperreflexia Tremor Myoclonus	Anxiety Restlessness Insomnia	Diaphoresis Mydriasis Tachycardia
Moderate	Opsoclonus Spontaneous or inducible clonus	Agitation	Hypertension Hyperthermia ($< 40^{\circ}\text{C}$, $< 104^{\circ}\text{F}$) Hyperactive bowel sounds Diarrhea, nausea, vomiting
Severe	Rigidity Respiratory failure Tonic-clonic seizure	Coma Delirium Confusion	Severe hyperthermia ($\geq 40^{\circ}\text{C}$, $\geq 104^{\circ}\text{F}$) Dynamic blood pressure



Tanı(S.S.)

- C Diğer EPS belirtileri olmaksızın tremor, klonus (en önemli bulgu) ve akatizi varlığı
- C Öykü:
 - ★ Reçete^{li}/_{siz} tüm ilaçları?
 - ★ Yasadışı maddeler?
 - ★ Gıda takviyeleri / ek gıdalar?
- C Belirtilerin gelişme ve değişme hızı?
- C FM: pupillerin genişliği, DTRler, klonus, kas rijiditesi, ağız mukoza kuruluğu, barsak seslerinde artış, terleme ve cilt rengi



Hunter Criteria



Ayırıcı tanı^(S.S.)₁

- Nöroleptik Malign Sendromu
- Antikolinergjik toksisitesi
- Malign hipertermi



Ayırıcı tanı^(S.S.)₂

C Nöroleptik Malign Sendromu

- ★ (-)DA ile oluşan idiyopatik bir tablo; başlangıcı yavaş, (günler, haftalar) bradirefleksi, bradikinezi / akinezi, kaslarda kurşun boru rijiditesi, %70 hastada ajite deliriumla başlar; sonra sırayla kurşun boru (*lead pipe*) ve dişli çark (*cogwheel*) rij, $\uparrow 40^{\circ}\text{C}$, yoğun terleme, taşikardi, HT ve taşipne gelişir. Ortalama 9 günde düzelir.
- ★ S.S. hızlı başlar, klonus ve hiperkinezi vardır.

C Antikolinerjik toksisitesi

C Malign hipertermi




TC Sağlık Bakanlığı

MANİSA RUH SAĞLIĞI

ve HASTALIKLARI

H A S T A N E S İ

Doç. Dr. Erol OZAN

	Serotonin Syndrome	Neuroleptic Malignant Syndrome
Onset	Abrupt > Gradual	Gradual > Abrupt
Course	Rapidly Resolving	P r o l o n g e d
Neuromuscular Findings	Myoclonus & Tremor	Diffuse Rigidity
Reflexes	Increased	Decreased
Pupils	Mydriasis 	Normal



Ayırıcı tanı^(S.S.)₃

C Nöroleptik Malign Sendromu

C Antikolinergik toksisitesi

★ Oral alımdan sonraki 1-2 saatte gelişir, DTR'ler ve kas tonusu normal; midriyazis(+); hiperaktif-ajite deliryum; kuru ağız mukozası; cilt kuru, kırmızı, sıcak;^(flushing) idrar retansiyonu; barsak seslerinde ↓

★ S.S.'da barsaklar hiperaktif, barsak sesleri↑, nöromüsküler anormallikler, cilt rengi normal ve terleme

C Malign hipertermi



Ayırıcı tanı^(S.S.)₄

C Nöroleptik Malign Sendromu

C Antikolinergik toksisitesi

C Malign hipertermi

- ★ End-tidal karbondioksit (ETCO₂) konsantrasyon ↑, tonus artışı, hipertermi, metabolik asidoz, cilt alacalı renkte; inhale anestetiklerden sonra dakikalar içinde çıkar.
- ★ Reflekslerde ↓, iskelet kaslarında yaygın rijidite ile S.S.'dan ayrılır



ALTERED MENTAL STATUS + ELEVATED TEMPERATURE

IN ADDITION TO SEPSIS, CONSIDER THE FOLLOWING
(CULPRIT IS OFTEN POLYPHARMACY)

	EXPOSURE	MUSCLE TONE	MUCOSA & SKIN	PUPILS	BOWEL SOUNDS	REFLEXES
NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME	ANTIPSYCHOTICS	RIGID	WET	NORMAL	↔	BRADYREFLEXIA
SEROTONIN SYNDROME	SEROTONERGICS (antidepressants, fentanyl, linezolid, sumatriptan, ondansetron)	RIGID	WET	↑	↑	↑
ANTICHOLINERGIC TOXIDROME	ANTICHOLINERGICS	NORMAL	DRY	↑	↓	NORMAL
MALIGNANT HYPERTHERMIA	INHLALED ANESTHETICS SUCCINYLCHOLINE	RIGID	WET	NORMAL	↓	↓



Tedavi(S.S.)₁

- C (1) Hafif şiddet:** Serotonerjik ilaç^{lar} kesilir + destekleyici tedavi^(IV sıvı, yaşamsal bulguların kontrolü, BZD-anx ve kas gevş etki ile semptomatik ted.) ile 24 st'te düzelir; 12-24 saat daha izlem. Flx vb uzun y.ö. ilaçlarda bu süreler uzun
- C (2) Orta şiddet:** (1) + ↑ateş tedavisi
- C (3) Ağır olgular:** (2) + “A_{irway}B_{reathing}C_{irculation}”
 - ★ ↑40°C, rijidite → ... hipoventilasyon → ... asidoz; kas hasarı, myoglobinüri, böbrek yetmezliği
 - ★ Sedasyon, kas gevşetici, ateş ↑ önlenir entübasyon, mekanik ventilasyon
 - ★ ateş ↑ hipotalamus ısı merkezindeki bir düzenleme sorunu değil, kas katılığına bağlı: ateş düşürücü yeri yok. Soğutma uygula



Tedavi(S.S.)₂

C Siproheptadin^{Prakten şurup 2mg/5ml (-)5HT2A}

- ★ olumlu hasta ted bildirimleri
- ★ 12 mg + belirtiler sürerse 2mg/2saat po/NG sonda
- ★ Sürdürüm dozu: 8mg/6saat

C Klorpromazin:^{Largactil amp 25mg-IM (-)5HT1A, (-)5HT2A}

- ★ olumlu hasta ted bildirimleri
- ★ ↓TA, distoni, NMS riski

C BZD:^{Diazepam 10mg amp, Lorazepam expidet 1 ve 2.5mg}

- ★ Anksiyolitik ve kas gevşetici
- ★ Hayvan çalışmaları: BDz ile ateş↓ ama S.S. İyileşmesine etkisiz distoni, NMS riski

Serotonin Sendromuna güncel bir yaklaşım. Samuray Özdemir, Neşe Kocabaşoğlu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007; 17:217-225.

Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Cleve Clin J Med. 2016 Nov;83(11):810-817.



TC Sağlık Bakanlığı

MANİSA RUH SAĞLIĞI

ve HASTALIKLARI

H A S T A N E S İ

Doç. Dr. Erol OZAN

Tedavi(S.S.)₂

C Nöromuskuler blokerler: Vecuronium nondepolarizan

★ Süksinilkolin: Kas hasarı ve $\uparrow K^+$ kötüleştirir



TC. Sağlık Bakanlığı

MANİSA RUH SAĞLIĞI

ve HASTALIKLARI

H A S T A N E S İ

Doç. Dr. Erol OZAN

... teşekkürler