

Duloksetin-Siprofloksasin Birlikte Kullanımıyla İlişkili Serotonin Sendromu: Olgu Bildirimi

Gökhan Sarısoy¹, Ömer Faruk Kaçar¹, Ozan Pazvantoğlu¹

ÖZET:

Duloksetin-siprofloksasin birlikte kullanımıyla ilişkili serotonin sendromu: Olgu bildirimi

Serotonin sendromu aşırı serotonin agonizması sonucu oluşan ve hayatı tehdit edebilen bir ilaç yan etkisidir. 5-HT_{1A} reseptörlerinin serotonerjik ajanlarca aşırı uyarılması sonucu oluşur. Semptomlar nöromusküler, otonomik aşırı aktivite ve kognitif-davranışsal değişikliklerle karakterizedir. Sıklıkla selektif serotonin gerilim inhibitörleri (SSGİ), trisiklik antidepresanlar (TSA) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) gibi antidepresanlar ve diğer serotonerjik ajanların kullanımıyla oluşur. Serotonin sendromu genellikle bu ilaçların birlikte kullanımı ya da aşırı dozda kullanımları ile oluşur. Dahası, bu ilaçları metabolize eden P450 enzim sistemindeki enzimleri inhibe eden ilaçların tedaviye eklenmesi sonucu da serotonin sendromu oluşabilir.

Biz bu yazımızda duloksetin ile siprofloksasin arasında ki farmakokinetik etkileşim sonucu oluştuğunu düşündüğümüz serotonin sendromu vakasını sunduk. Bilgilerimize göre bu vaka literatürde duloksetin ve siprofloksasin birlikte kullanımı sonucu oluşan ilk serotonin sendromu vakasıdır.

Anahtar sözcükler: Duloksetin, siprofloksasin, kombinasyon, serotonin sendromu

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2012;22(1):79-82

ABSTRACT:

Serotonin syndrome associated with a duloxetine-ciprofloxacin combination: a case report

Serotonin syndrome (SS) is a potentially life-threatening adverse drug reaction caused by excessive serotonergic agonism. SS is the result of overstimulation of 5-HT_{1A} receptors by serotonergic agents. The symptoms are characterized by a triad of neuroexcitatory features, which include neuromuscular hyperactivity, autonomic hyperactivity, and altered mental status. Many drugs have been associated with SS mainly antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), monoamine oxidase inhibitors (MAOI), and tricyclic antidepressants (TCA). SS usually occurs when these agents are used in combination or at high doses. Moreover, the addition of drugs that inhibit cytochrome P450 to a medication regimen which includes these antidepressants has been associated with SS by increasing the serotonin concentration.

Here, we report a case of SS as a result of the pharmacokinetic interaction between duloxetine and ciprofloxacin. To the best of our knowledge, this is the first report of SS associated with the duloxetine and ciprofloxacin combination.

Key words: Duloxetine, ciprofloxacin, combination, serotonin syndrome

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2012;22(1):79-82

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Samsun-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Gökhan Sarısoy, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı, 55200, Samsun-Türkiye

Telefon / Phone: +90-362-312-1919/3777

Elektronik posta adresi / E-mail address: gokhansarisoy@gmail.com

Gönderme tarihi / Date of submission: 29 Ağustos 2011 / August 29, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance: 12 Aralık 2011 / December 12, 2011

Bağıntı beyanı:

G.S., Ö.F.K., O.P.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

G.S., Ö.F.K., O.P.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Serotonin sendromu (SS); selektif serotonin gerilim inhibitörleri (SSGİ), trisiklik antidepresanlar (TSA), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve diğer serotonerjik ajanlar tarafından 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu ortaya çıkar. Genellikle serotonerjik bir ajanın başlanmasından veya doz artımından sonra ki 24 saat içinde oluşur. Serotonin sendromu kognitif ve davranışsal (konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, ajitasyon, iritabilite, koma, anksiyete, hipomani, letarji, nöbet, uykusuzluk, halüsinasyon, sersemlik), otonomik (hiperter-

mi, aşırı terleme, sinüs taşikardisi, hipertansiyon, taşipne, midriyazis, nonreaktif pupiller, ciltte kızarıklık, hipotansiyon, diare, abdominal kramplar, hipersalivasyon) ve nörolojik (myoklonus, hiperrefleksi, rijidite, tremor, ataksi/koordinasyon bozukluğu, üşüme/ürperme, bilateral babinski bulgusu, nistagmus) belirtir ve bulgularla karakterizedir. Bazı vakalarda ölümcül olabilir, ancak çoğu vaka da neden olan ilacın kesilmesinden sonra iyi bir seyir gösterir (1,2).

Serotonin geri alım inhibitörleri (antidepresanlar, metadon, amfetamin, sibutramin vb.), serotonin reseptör antagonistleri (buspiron, sumatriptan, bromokriptin vb.),

serotonin metabolizması inhibitörleri (fenelzin, selegilin, maklobemid, klorjilin vb.), serotonin salgılanmasını artıran ilaçlar (rezerpin, lityum, ekstazi vb.), serotonin metabolik prekürsörü (L-triptofan) ve dopamin agonistleri (amantadin, bromokriptin, bupropion, pergolid vb.) tek başlarına ya da birlikte kullanımları sırasında serotonin sendromu oluşturabilirler. Serotonerjik ajanlarla farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşime giren ilaçların (siprofloksasin, fentanil vb.) birlikte kullanımı sonucunda da serotonin sendromu oluşabilir (2-4).

Duloksetin serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Bu ikili etki major depresif bozukluğun tedavisinde etkinliğini artırmaktadır. Major depresif bozukluğun yanı sıra yaygın anksiyete bozukluğu, diyabetik periferik nöropatik ağrı ve fibromiyalji sendromunda endikedir. Bulantı, ağız kuruluğu, kabızlık, uyku bozukluğu, baş dönmesi, yorgunluk, somnolans ve tremor en sık yan etkileridir (5).

Biz bu yazımızda son bir yıldır duloksetin (60 mg/gün) kullanan bir bayan hastada siprofloksasin (1500 mg/g) başlanmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkan serotonin sendromuna ve iki ilacın muhtemel farmakokinetik etkileşimine dair bir vaka sunduk. Bilgilerimize göre vakamız bilimsel yazında duloksetin-siprofloksasin birlikte kullanımına bağlı oluşan serotonin sendromuna dair ilk vakadır.

OLGU

Elli bir yaşında, evli, 2 çocuklu, emekli ziraat mühendisi, kadın hasta. Polikliniğimize başağrısı, başdönmesi, sinirlilik, huzursuzluk, gerginlik, kalp çarpıntısı, aşırı terleme, ateş basması ve yüzde kızarma, üşüme, ürperme, ellerde belirgin olmak üzere tüm vücutta titreme, mide bulantısı, yürüme bozukluğu, görme bulanıklığı, ishal ve ağız kuruluğu şikayetleri ile başvurdu. Görüşme sırasında gergin, huzursuz ve yoğun anksiyeteli olduğu gözlemlendi. Cildi kızarıktı. Bir yıl önce polikliniğimizde panik bozukluk tanısı konduğu, tedavi için duloksetin (60 mg/gün) başlandığı, tedaviden bir ay sonra panik ataklarının ortadan kalktığı, son on bir aydır panik atak geçirmediği, beklenti anksiyetesi, ve kaçınma davranışlarının (evde yalnız kalamama, ulaşabileceği hastanelerin listesini yanında bulundurma gibi) ise azalmakla birlikte devam ettiği öğrenildi. Hasta şimdiki şikayetlerinin daha önceki panik ataklarına benzemediğini, buna benzer şikayetleri daha önce yaşamadığını bildirdi. Geçirdiği panik ataklar sorgulandığında; nefes darlığı, göğüste ağrı, çarpıntı, terleme, ölüm

korkusu ve gerçek dışılık duyguları yaşadığını ve bu semptomların 15-20 dakika sürdüğünü bildirdi. Hastanın tıbbi hastalıkları ve kullandığı diğer ilaçlar sorgulandığında, üç yıldır hipertansiyon hastası olduğu ve nebivolol (5 mg/gün) kullandığı, iki gün önce idrar yolu şikayetleri ile gittiği üroloji uzmanı tarafından siprofloksasin (750 mg, 2x1) başladığı ve 2 gündür bu ilacı kullandığı öğrenildi. Siprofloksasin kullanımının ikinci günü sabah erken saatlerde şikayetlerinin başladığını bildirdi. Başvurulan kaynaklardan siprofloksasinin duloksetin kan düzeyini artırabileceği bilgisi edinildikten sonra hastada olası bir ilaç etkileşimi (serotonin sendromu) olabileceği düşünüldü ve muayenesi yapıldı. Nörolojik muayenesinde; bilinç bozukluğu yoktu. Sorulan sorulara biraz geç cevap verse de oryantasyon ve kooperasyonu yeterliydi. Pupilleri dilateydi ve ışık refleksi alınmıyordu. Elleri daha yoğun olmak üzere tüm vücudunda yoğun tremoru vardı. Alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere reflekslerde artma ve klonus saptandı. Yürüyüşü ataksikti. Nabız taşikardik: 108 atım/dakika, kan basıncı 110/70 mmHg, solunum 21/dakika, vücut sıcaklığı 36.9°C tespit edildi. Tam kan sayımı lökositoz dışında normaldi. İdrar testi idrar yolu enfeksiyonu bulguları ile uyumluydu. Elektrolit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlar içindeydi. Beyin tomografisi normaldi. Nöroloji ve iç hastalıkları konsültasyonları istendi. Bu tabloya yol açabilecek herhangi bir nörolojik, endokrin, metabolik, infeksiyöz (idrar yolu enfeksiyonu dışında) toksik hastalık düşünülmedi.

Hastanın mevcut şikayetleri ve muayene bulguları sonucunda tablonun serotonin sendromu olduğu düşünüldü. Hastaya siprofloksasini ve duloksetini kesmesi, bol hidrasyon, alprazolam (0.5 mg, 3x1) kullanması ve poliklinik kontrolü önerildi. İdrar yolu enfeksiyonunun başka bir ilaçla tedavisi için üroloji bölümüne başvurulması istendi. Üroloji hekimi duloksetin-siprofloksasin etkileşimi ve serotonin sendromu açısından bilgilendirildi. Hastaya üroloji hekimi tarafından trimetoprim + sulfametoksazol başlandı. İki gün sonra poliklinik kontrolü yapılan hastanın herhangi bir şikayetinin ve bulgusunun olmadığı gözlemlendi. Siprofloksasinin yarı ömrünün 4 saat olduğu ve trimetoprim + sulfametoksazol ile duloksetinin etkileşime girmediği bilgileri göz önüne alınarak duloksetin tekrar başlandı. Alprazolamı azaltarak kesmesi önerildi. On gün sonra yapılan poliklinik kontrolünde idrar yolu enfeksiyonunun düzeldiği ve panik bozukluk tedavisi için duloksetin (60 mg/g) kullanıldığı ve herhangi bir şikayetinin olmadığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Serotonin sendromu tanısı; serotonerjik ilaç kullanım öyküsü, sendroma ait belirti ve bulguların tespiti ve diğer tabloların ayırıcı tanısının yapılması ile konur. Serotonin sendromu, serotonerjik bir ajanın kullanılmaya başlanması ya da doz artımını takiben 24 saat içinde ani olarak başlayan mental, otonomik ve nörolojik bulgularla ortaya çıkmaktadır (1). Literatürde serotonin sendromu tanısına yönelik Sterbach, Hunter ve Radomski tarafından yayınlanan 3 ayrı tanı kriterleri sistemi mevcuttur (6-8). Bizim vakamız üç araştırmacının tanı kriterlerini de karşılamaktadır. (Tanı kriterleri için bakınız: Tablo 1).

Literatürde duloksetinin monoterapisiyle oluşan serotonin sendromuna dair sadece iki vaka sunumu vardır. Bunlar 2009 ve 2011 yılında yayınlanan oldukça yeni vakalardır. Bunların ilki 70 yaşında depresif bozukluklu bir bayan hastada tedaviye duloksetin (60 mg/g) başlan-

masından 48 saat sonra oluşan ve ilacın kesilmesi ile düzelen bir serotonin sendromu vakasıdır (9). İkincisi ise, 29 yaşında bir bayan hastada tek doz duloksetin (30 mg/g) kullanımından 2 saat sonra oluşan ve 24 saat sonra düzelen bir serotonin sendromu vakasıdır (10). Bizim vakamızda ise bir yıl süreyle kullanılan duloksetin (60 mg/g) tek başına kullanım sırasında herhangi bir yan etki oluşmazken, hastaya siprofloksasin başlanmasından kısa bir süre sonra serotonin sendromu oluşmuştur. Bunun nedeni iki ilaç arasındaki farmakokinetik etkileşim olabilir. Çünkü siprofloksasin sitokrom P450 enzimlerinden 1A2 ve 3A4'ü güçlü şekilde inhibe eder (11). Duloksetin ise 2D6 ve 1A2 ile metabolize olur. Duloksetinin 1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanımı sonucu kan düzeyi klinik açıdan önemli derecede artabilir (12). Bizim vakamızda tedaviye siprofloksasin eklenmesi sonucu 1A2 enzim inhibisyonu ve duloksetinin kan düzeyinin artışı (dolayısıyla serotonin aktivitesindeki artış) serotonin sendromunun nasıl ortaya çıkmış olabile-

Tablo 1: Serotonin sendromu tanı kriterleri

Stenbach kriterleri (6):

1. Serotonerjik bir ajanın başlanması ya da doz artışı
2. Diğer etyolojilerin dışlanması (örn: infeksiyon, madde kötüye kullanımı ya da çekilme sendromu vb.)
3. Nöroleptik ajan başlanmış ya da dozu artırılmış olmamalı
4. Aşağıdaki semptomlardan en az üçü olmalı

Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, hipomani), ajitasyon, myoklonus, hiperrefleksi, diaforez, üşüme/ ürperme duyumları, tremor, daire, koordinasyon bozukluğu ve ateş

Hunter kriterleri (7):

1. Serotonerjik ajan alınımından ve ya doz artışından sonra aşağıda listelenen klinik tablolardan herhangi birinin ortaya çıkması durumunda serotonin sendromu tanısı konur:
 - a. Tek başına spontan klonus
 - b. İndüklenmiş klonus + ajitasyon (veya aşırı terleme)
 - c. Okular klonus+ ajitasyon (veya aşırı terleme)
 - d. Tremor+hiperrefleksi
 - e. Hipertoni+38 °C üzeri ateş+okular klonus (veya indüklenmiş klonus)
2. Diğer etyolojilerin dışlanması (örn: infeksiyon, madde kötüye kullanımı ya da çekilme sendromu vb.)
3. Nöroleptik ajan başlanmış ya da dozu artırılmış olmamalı

Radomski kriterleri (8):

1. Serotonerjik bir ilaçla tedaviye başlanması, doz artışı ya da mevcut tedaviye serotonerjik ilaç eklenmesi sonrasında aşağıdaki 4 major semptomun ya da 3 major ve 2 minör semptomun ortaya çıkması

Major semptomlar

Mental: Konfüzyon, duygudurum yükselmesi, semikoma/koma

Nörolojik: Myoklonus,tremor, üşüme/ürperme, rijidite, hiperrefleksi,

Otonomik: Ateş, terleme

Minör semptomlar

Mental: Ajitasyon/sinirlilik, uykusuzluk

Nörolojik: Koordinasyon bozukluğu, pupil dilatasyonu, akatizi

Otonomik: Taşikardi, taşipne/dispne, diare, hiper/hipotansiyon

2. Birinci kriterde tarif edilen klinik özellikler, serotonerjik ilaç başlanmasının öncesinde altta yatan psikiyatrik bir bozukluğun belirtileri olmamalıdır
3. Diğer etyolojiler (örn: infeksiyonlar, metabolik ya da endokrin nedenler, madde kötüye kullanımı ve çekilme sendromu) dışlanmalıdır.
4. Yularda listelenen belirti ve bulguların başlangıcından önce bir nöroleptik ilaç başlanmış olmamalı ya da nöroleptik doz artışı olmamalıdır.

ceğine dair fikir vermektedir.

Literatürde siprofloksasinin serotonerjik ajanlarla farmakokinetik etkileşim sonucu serotonin sendromu oluşturabileceğine dair yayınlar vardır. Montane ve arkadaşları, 74 yaşında reboksetin (4 mg/g) ve fluoksetin (20 mg/g) kullanan bir depresyon hastasında fluoksetinden sitoloprama (20 mg/g) geçiş aşamasında idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle tedaviye eklenen siprofloksasinle (1000 mg/g) oluşan bir serotonin sendromu vakası sunmuşlardır (3). Sendromun tüm bu ilaçların farmakokinetik etkileşimleri sonucu oluştuğunu ileri sürmektedirler. Siprofloksasinin P450 enzim sisteminde CYP1A2 ve CYP3A4'ü inhibe etmesinin (ki bu enzimler sitolopramın metabolizörleridir) sitolopramın dozunu artırarak serotonin sendromuna katkıda bulunmuş olabileceğini ve bu vakanın literatürde sip-

rofloksasinin serotonerjik ajanlarla kombinasyonu sonucu oluşan ilk vaka olduğunu bildirmektedirler. Lee ve arkadaşları ise, metadon-venlafaksin-siprofloksasin etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir serotonin sendromu vakası bildirmişlerdir. Yazarlar siprofloksasinin CYP3A4 inhibisyonunun, ikisi de serotonerjik ajan olan metadon ve venlafaksin düzeyini artırdığını ve serotonin sendromuna neden olduğunu iddia etmektedirler (13).

Son olarak bizim yazımız siprofloksasin-duloksetin farmakokinetik etkileşiminin serotonin sendromuna yol açtığına dair literatürdeki ilk vaka olması açısından önemlidir. Klinisyenler siprofloksasinin sadece duloksetine değil, diğer serotonerjik ajanlarla da farmakokinetik etkileşime girerek serotonin sendromu oluşturabileceğini akıldatmalıdır.

Kaynaklar:

1. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. CMAJ 2003;168(11):1439-42.
2. Özdemir S, Kocabaşoğlu N. Serotonin sendromuna güncel bir yaklaşım. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2007;17(4):217-25.
3. Montane E, Barriocanal A, Isern I, Parajon T, Costa J. Multiple drug interactions induced serotonin syndrome: a case report. J Clin Pharm Ther 2009;34(4):485-7
4. Ailawadhi S, Sung KW, Carlson LA, Baer MR. Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. J Clin Pharm Ther 2007;32(2):199-202.
5. Trivedi MH, Desai D, Ossana MJ, Pritchett YL, Brannan SK, Detke MJ. Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibition of duloxetine Int Clin Psychopharmacol 2008;23(3):161-9.
6. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991;148:705-13.
7. 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(9):635-42
8. 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;55:218-24.
9. Hadikusumo B, Ng B. Serotonin syndrome induced by duloxetine. Aust N Z J Psychiatry. 2009;43(6):581-2.
10. Gelener P, Gorgulu U, Kutlu G, Ucler S, Inan LE. Serotonin syndrome due to duloxetine. Clin Neuropharmacol 2011;34(3):127-8.
11. Brouwers EE, Söhne M, Kuipers S, van Gorp EC, Schellens JH, Koks CH et al. Ciprofloxacin strongly inhibits clozapine metabolism: two case reports. Clin Drug Investig 2009;29(1):59-63
12. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet 2011;50(5):281-94
13. Lee J, Franz L, Goforth HW. Serotonin syndrome in a chronic pain patient receiving concurrent methadone, ciprofloxacin, and venlafaxine. Psychosomatics 2009;50(6):63