

Olgu sunumu / Case report**Uzun süreli fluoksetin kullanımı sırasında ortaya çıkan hipotermi:
Bir olgu sunumu****Kader Semra KARATAŞ¹****ÖZ**

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılan moleküllerdir. Klinisyenler arasında fluoksetin majör depresif bozuklukta güvenli olduğu kabul edilen ve tercih edilen bir anti-depresandır. Fluoksetin kısa ve uzun süreli kullanımı sonucunda birçok etki ve yan etki bildirilmiştir. Fluoksetin tedavisi sırasında bulantı, uykusuzluk, baş ağrısı, tremor, anksiyete, baş dönmesi, ağız kuruluğu, terleme, kabızlık, diyare görülebilen sık ve olası yan etkilerdir. Bu yan etkilerin genellikle tedavinin başlangıcında ortaya çıktığı ve daha ilerde kendiliğinden kaybolduğu ileri sürülmektedir. Fluoksetin kullanımına bağlı hipotermi oluşumunun ise hayvan deneyleri çalışmalarda ortaya konulduğu görülmüştür. Deneysel çalışmalarda termoregülasyon üzerin-de diğer farmakolojik moleküllerin etkileri ile fluoksetinin bu molekülleri etkileşimi, vücut ısısını artırıcı ya da azaltıcı etkisi öne çıkmaktadır. Fluoksetinin termoregülasyonu sağlamak üzere klinik uygulamaları ise menopoz sonrası ateş basması oluşan kadın hastaların tedavisine yöneliktir. Psikiyatrik bir hastalık nedeniyle sadece fluoksetinin kullanımı sonrasında yan etki olarak hipotermi geliştiği bildirilen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu olguda uzun süre fluoksetin kullanımını sırasında hipotermi gelişen bir hasta sunulmaktadır. (*Anadolu Psikiyatri Derg 2020; 21(4):443-446*)

Anahtar sözcükler: Fluoksetin, hipotermi, serotonin, yan etki

Hypothermia during long-term use of fluoxetine: a case report**ABSTRACT**

Selective serotonin reuptake inhibitors are commonly used molecules in the treatment of psychiatric disorders. Among clinicians, fluoxetine is an antidepressant that is considered safe and preferred in major depressive disorder. Many short-term and long-term effects of fluoxetine have been reported. Nausea, insomnia, headache, tremor, anxiety, dizziness, dry mouth, sweating, constipation, diarrhea are common and possible side effects during fluoxetine treatment. It is suggested that these side effects usually occur at the beginning of treatment and disappear spontaneously in the future. Hypothermia due to the use of fluoxetine has been demonstrated in animal experiments studies. In experimental studies, the effects of other pharmacological molecules on thermoregulation and the effect of fluoxetine on these molecules, increasing or decreasing body temperature are prominent. Clinical applications of fluoxetine for thermoregulation are directed to the treatment of female patients who develop postmenopausal fever flashes. No study reported hypothermia as a side effect after fluoxetine use in any psychiatric disorder. In this case, we present a patient who developed hypothermia following long-term use of fluoxetine. (*Anatolian Journal of Psychiatry 2020; 21(4):443-446*)

Keywords: fluoxetine, hypothermia, serotonin, side effect

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Rize

Yazışma adresi / Correspondence address:

Dr. Öğr. Üyesi Kader Semra KARATAŞ, İslampaşa Mah. 2 nolu Şehitler Cad. Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Rize

E-mail: drsemraidil@gmail.com

Geliş tarihi: 10.12.2019, **Kabul tarihi:** 07.01.2020, **doi:** 10.5455/apd.76277

GİRİŞ

Termoregülasyon, merkezi beden sıcaklığı, merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik damar sistemi arasında iletişimin olduğu koordinasyon gerektiren karmaşık bir işlemdir.¹ Termoregülatör ağın amacı, üç bileşen arasındaki dengeyi koruyarak beden sıcaklığını sabit tutmaktır. Korteks, hipotalamus, orta beyin, beyin sapı ve omurilik gibi MSS bölgeleri sıcaklığa duyarlı reseptörlerden sıcaklık değişiklikleri ile ilgili endojen ve egzogen kaynaklı bilgileri alır ve beden sıcaklığının dengesini sağlar. Kanıtlar nöroendokrin sistem, nörotransmitter ağın termoregülasyonun sürmesinde önemli olduğunu ortaya koymuştur. Termoregülasyon ile ilgili hayvan deneylerinde serotonin (5-HT) en çok çalışılan nörotransmitterdir.^{1,2} Seçici serotonin gerilim inhibitörleri (SSGİ), sinaptik aralıkta 5-HT miktarını seçici olarak etkileyerek psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılan moleküllerdir.³ Çalışmaların büyük bir kısmı hipertermi oluşturulan hayvanlar üzerinde SSGİ'lerinin etkisi gözlemek amacı ile yapılmıştır.^{1,2,4} Deneysel araştırmalara benzer şekilde, klinik uygulamada SSGİ'lerin beden sıcaklığına yönelik çalışmalar genellikle postmenopozal dönemdeki ateş basması olan kadınlarda yapılmıştır.⁵ SSGİ'lerin termoregülasyon üzerindeki etkinliği klinik çalışmalarda araştırılmış, ancak net bir sonuca varılamamıştır.¹

SSGİ güvenli kabul edilmelerine rağmen, bazen yan etkilere neden olabilmektedirler. Fluoksetin, yüksek oranda lipofilik özellik gösteren ve plazma proteinlerine %95 oranında bağlanan bir SSGİ olup günümüzde depresyonun tedavisinde sık tercih edilmektedir. Fluoksetin kullanırken ortaya çıkabilen en sık yan etkiler bulantı (%25), uykusuzluk, baş ağrısı, tremor, anksiyete, baş dönmesi, ağız kuruluğu, terleme ve diyare (%10) olarak bildirilmiştir. Bu yan etkilerin genellikle tedavinin başlangıcında ortaya çıktığı ve daha sonra kendiliğinden kaybolduğu ileri sürülmüştür. Fluoksetinin uzun süreli kullanımında görülen olası yan etkiler aşırı terleme (%32), anksiyete (%23), ağız kuruluğu (%57) ve kabızlık (%29) olarak bildirilmiştir.³ Fluoksetinin termoregülasyon üzerindeki etkileri ve kullanımı ile ilişkili hipotermi hakkında bilinenler sınırlıdır. Bu güne kadar sadece hayvan çalışmalarında fluoksetin kullanımını ile ilişkili hipotermiden söz edilmiştir.¹ Hipotermi psikiyatrik tedavilerde görülebilen nadir bir durumdur.⁴ Biz olgumuzda uzun süre fluoksetin kullanımına bağlı olarak gelişen hipotermiyi ele alacağız.

OLGU SUNUMU

Otuz beş yaşında kadın hasta, bekar, lise mezunu, bir kamu kuruluşunda çalışıyor, ailesi ile psikiyatri polikliniğimize süren psikiyatrik tedavisinin kontrolü ve son aylarda ortaya çıkan beden sıcaklığının düşmesi yakınmaları nedeniyle başvurdu. İlk yakınmalarının 20 yıl önce içe kapanma, okul başarısında düşme, kulağına sesler gelmesi, kendi kendine konuşma, uyku düzensizliği, moralsizlik, yemek yememe ile başladı; psikiyatri servisinde yatarak tedavi gördüğü, taburculuk sonrası risperidon 6 mg/gün, biperiden 2 mg/gün düzenli olarak kullandığı saptandı. Tedavisinin üçüncü ayında keyifsizlik yakınması üzerine moklobemid 450 mg/gün eklendiği, risperidon dozunun 4 mg/gün olarak düzenlendiği, dokuzuncu ayda risperidonun dozu azaltılarak 1 mg/gün olarak sürdürüldüğü belirtildi. Bir başka merkezde düzenli aralıklarla izlenen hastanın tedavisine amisülpirid 300 mg/g eklendiği, kilo alma, adet düzensizliği yakınması ile ilaçlarının 2006 yılından itibaren aripirazol 5 mg/gün, fluoksetin 20 mg/gün olarak değiştirildiği saptandı. 2015 yılına kadar düzenli olarak o merkezde izlenen ve tedavi edilen hasta, 2015 yılından bu yana hastanemiz psikiyatri polikliniğinden majör depresif bozukluk tanısı ve fluoksetin 20 mg/g ile izlenmektedir. Bu ilaçları dört yıl boyunca düzenli olarak kullanan hastanın son dört aydır 34-35°C ölçülen beden sıcaklığı nedeniyle acil servislere başvurduğu belirtildi. İlk kez dört yıl önce benzer bir durum olduğunu, evde yapılan sıcak uygulaması ile yaklaşık 2 saat sonra beden sıcaklığının normale döndüğü, bir yıl önce iki kez olan 34.5°C ve 33.5°C olarak ölçülen beden sıcaklığı, bilinç bulanıklığı, kusma yakınması ile hastaneye başvurduğu, ancak hastanedeki müdahaleden sonra beden sıcaklığının düzeldiği, hastanın ayrıntılı tıbbi değerlendirmesi sonrası herhangi bir patolojik bulgu elde edilemediği saptandı. 2019 yılında gittikçe sıklaşan, dört aydır hemen hemen her ay değişik sıklıkta hipotermisi olan, bazen evde sıcak uygulama yapılan, bazen acil serviste müdahale edilen hasta psikiyatri polikliniğinde değerlendirildi.

Özgeçmiş: Spastik kemik paralizisi ve epilepsi ile nöroloji tarafından 13 yaşına kadar izlendiği, hastanın halen remisyonda olduğu saptandı.

Soygeçmiş: Teyzelerinde mide kanseri ve lenfoma, halasının akciğer kanseri nedeniyle öldüğü, amcası ve amcaoğlunun psikiyatrik tedavi sırasında intihar sonucu öldüğü belirlendi.

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları: Hema-

tolojik ve biyokimyasal parametrelerle vital bulgularının normal olduğu saptanan hastanın hormon tahlilleri de normal sınırlardaydı. Nörolojik ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde patolojik bulgu saptanmadı. Elektroensefalografi de normal sınırlarda uyanıklık ritmi değerlendirildi.

Ruhsal durum muayenesi: Aktif bir psikopatoloji saptanmadı.

Psikometrik değerlendirme: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS):22, Beck Depresyon Ölçeği: 7, Hamilton Depresyon Ölçeği: 7 puan olarak değerlendirildi.

Tanı: DSM-5'e göre ilaçların diğer yan etkileri tanısı düşünülen hastanın ilaçları kesilip izlendi.

TARTIŞMA

Son yirmi yılda trisiklik antidepressanların yerini SSGİ almıştır. Fluoksetin SSGİ ajanlarından biri olup sinaptik aralıkta 5-HT miktarını artırarak özellikle 5-HT1A reseptörleri olmak üzere serotonin reseptörlerini duyarsızlaştırır, olası serotonin transmisyonunu artırır, 5-HT2C reseptörlerinde antagonist etkisi de vardır.³ Hayvan deneylerinde 5-HT1A veya 5-HT7 reseptörlerinin aktivasyonunun fare ve sıçanlarda hipotermi oluşturduğu, 5-HT2A reseptörlerinin aktivasyonunun hipertermi oluşturduğu, bu durumun 5-HT2A reseptör antagonistleri ile geriye döndüğü bildirilmiştir.⁶ Hayvan modeli araştırmalarında 5-HT2A/2C reseptör blokajı yapan ajanların akut ve kronik kullanımının hipotermi oluşturduğu saptanmıştır.^{1,6} Bununla birlikte, hayvan deneylerinde 5-HT2A/2C antagonizmasının hipertermi oluşturduğu da belirtilmiştir. Çalışmalarda fluoksetinin dozdan bağımsız olarak ekstrasellüler 5-HT artışı ile ilişkili akut geçici ciddi hipotermi oluşturduğu bildirilmiştir.^{1,2,4-6} Serotonin termoregülasyon üzerindeki etkisini hormonal etkiden bağımsız değerlendirebilmek için overektomi yapılmış hayvanlara 30-60 mg/gün yüksek doz fluoksetinin ateş basmasını hafiflettiği, 10 mg/gün dozunun etkili olmadığı saptanmıştır.¹ Hayvan deneylerinde fluoksetin uygulamasının hipotermi oluşturmadığı, ancak hipotermi olmuş olgularda 5-HT reseptör antagonizmasının beden sıcaklığını artırdığını belirtmiştir.⁶ Meme kanseri sonrasında ateş basması yakınması olan kadınlarda iki haftalık 20 mg/gün fluoksetin kullanımının etkili olduğu da belirtilmiştir.⁵ Fluoksetin, sitalopram gibi SSGİ'lerle yapılan randomize, çift kör, dokuz aylık tedavi sonrasında postmenopozal kadınlarda ateş basmasının tedavisinde plasebodan farklı olmadığı belirtil-

miştir.^{1,4}

Bir peptid olan nörotensin (NT) düzeyindeki değişikliklerle psikiyatrik bozuklukların ilişkisi çalışılan konular arasındadır.⁴ NT ve serotonerjik nöronlar arasındaki etkileşimi gösteren anatomik veriler vardır. Raphe çekirdeği rostral kısmının nöronları NT sentezlerken, NT reseptörleri raphe çekirdeğinin çoğunda yaygın olarak eksprese edilerek önemli miktarda nörotensinerjik inervasyon alır. NT'ye yanıtla raphe çekirdeğindeki serotonerjik nöronlarda ateşleme artar. NT'nin raphe içindeki işlevsel rolü hala belirlenmemiştir, ancak serotonerjik sistemin bilinen bazı işlevlerinin (uyku-uyanıklık bozuklukları, stres ilişkili yanıtlar gibi) modülasyonuna katılabilir.⁷ Ayrıca NT'nin termoregülasyonda rol oynadığı ve hayvan deneylerinde NT artışı ile hipotermi oluştuğu gösterilmiştir.^{4,7} Fluoksetin kullanımı ile artmış serotonerjik aktivite ve nörotransmisyon, NT ilişkisi ile hipotermi oluştuğu düşünülebilir.

SSGI ve opioid reseptörler arasındaki etkileşim de termoregülasyonda çalışılmış konular arasındadır. Hayvan deneylerinde delta tetrahidrokanabinol (THC) dozu ile serotonin salınımında artış olduğu ve hipotermi ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Fluoksetinin tek başına ve delta-THC ile birlikte uygulanmasının hem beden sıcaklığını düşürdüğü, hem de oluşan hipotermiyi şiddetlendirdiği belirtilmiştir.⁸ Rawls ve arkadaşları da SSGİ'den özellikle fluoksetinin delta opioid reseptör uyarılması ile hipotermiye neden olduğunu belirtmişlerdir. Fluoksetinin 5-HT miktarını artırarak kapa reseptör aktivitesini artırdığı ve hipotermi ile sonuçlandığı gösterilmiştir.⁹

Birçok antidepressanının prekonvülzan etkisi varken, fluoksetinin antikonvülzan etkisi vardır. Fluoksetinin bu etkisinin, memeli beyninde en hızlı inhibe edici nörotransmisyonu aracılık eden GABA-A reseptörlerinin pozitif modülasyonuna bağlı olabileceği belirtilmektedir. GABA reseptörlerinin uyarılmasının termoregülasyonu uyardığı ve hipotermi ile sonlanabileceği belirtilmiştir.¹⁰

Alan yazındaki fluoksetin ve hipotermi arasındaki ilişki hayvan deneylerinden ileri gitmemiştir. Serotonerjik etki, nörotensinerjik etki, opioid reseptör etkileşimi, GABA etkileşimi gibi birçok olası mekanizma kurgulansa da, fluoksetin ve hipotermi arasındaki ilişki açık değildir. Olgumuzda rutin kontroller içinde bildirilen ve saptanan hipotermimin organik etiyoloji araştırmasında nedenin saptanamaması, fluoksetin ilaç kesilmesi sonrası düzelmesi ve son altı aylık izleme- de yinelememesi hipotermimin fluoksetine bağlı

olduğunu düşündürmüştür. Çalışmamız bu özelliği nedeniyle klinisyenler açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Maswood N, Cosmi S, Alfinito PD, Leventhal L, Deecher DC. The role of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine in temperature regulation in ovariectomized rat models. *Neuroendocrinology* 2006; 84:330-338.
2. Smith JE, Lakoski AM. Cellular electrophysiological effects of chronic fluoxetine and duloxetine administration on serotonergic responses in the aging hippocampus. *Synapse* 1998; 30:318-328.
3. Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M, Barbui C. Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38(2):69-77.
4. Kreuzer P, Landgrebe M, Wittmann M, Scheckmann M, Poepl TB, Hajak G, et al. Hypothermia associated with antipsychotic drug use: a clinical case series and review of current literature. *J Clin Pharmacol* 2012; 52:1090-1097.
5. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20:1578-1583.
6. Hedlund PB, Kelly L, Mazur C, Lovenberg T, Sutcliffe JG, Bonaventure P. 8-OH-DPAT acts on both 5-HT1A and 5-HT7 receptors to induce hypothermia in rodents. *Eur J Pharmacol* 2004; 487:125-132.
7. St-Gelais F, Jomphe C, Trudeau LE. The role of neurotensin in central nervous system pathophysiology: What is the evidence? *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31(4):229-245.
8. Malone DT, Taylor DA. Modulation of D9-tetrahydrocannabinol-induced hypothermia by fluoxetine in the rat. *Br J Pharmacol* 1998; 124:1419-1424.
9. Rawls SM, Cowan A. Modulation of delta opioid-evoked hypothermia in rats by WAY 100635 and fluoxetine. *Neurosci Lett* 2006; 398(3):319-324.
10. Robinson RT, Drafts BC, Fisher JL. Fluoxetine increases GABAA receptor activity through a novel modulatory site. *JPET* 2003; 304:978-984.