

Olgu Sunumu

Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörü (SSRI) Kullanan Hastada Hiponatremi

Türkay AKBAŞ*, Sait KARAKURT**, Serhan TUĞLULAR***, Yasin ABUL**,
Emel ERYÜKSEL**, Merih BALCI**, Turgay ÇELİKEL**

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı,

** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı,

*** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İSTANBUL

Depresyon tanısıyla sitalopram tedavisi başladıktan sonra baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, his bozukluğu, uyku hali ve seslenenlere yanıt verememe şikayetleri gelişen 55 yaşındaki kadın hastada ciddi hiponatremi (Na: 96.9 mEq/L) saptanarak yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hipertansiyon nedeniyle kandesertan/hidroklorotiazid kombinasyonunu kullanan hastaya 10 gün önce depresyon tanısıyla sitalopram tedavisi başlanmış. Kullanmakta olduğu ilaçlar kesilerek elektrolit destek tedavisi başlanan hastada, hiponatremi etyolojisi açısından bakılan lipid profili, tiroid ve böbrek testleri normal; kan şekeri hafif yüksek bulundu. Hastada siroz ve kalp yetmezliği yoktu. Adrenal yetmezlik bulgularından hipotansiyon, hipoglisemi,

hiperkalsemi ve hiperkalemi yoktu. Hastanın şikayetlerinin sitalopram alımından kısa bir süre sonra başlaması, tiazid diüretik'in eş zamanlı kullanması ve hiponatremi yapacak başka bir nedenin bulunamaması nedeniyle etyolojide selektif serotonin gerialım inhibitörü (SSRI) grubundan olan sitalopram ilacı düşünüldü. Hasta, kliniği ve kan sodyumu stabilize edildikten sonra yatışının 10. gününde taburcu edildi. SSRI tedavisi başlanan özellikle komorbid hastalıklara bağlı çoklu ilaç kullanan ve yaşlı hastalarda açıklanamayan şikayetler geliştiğinde ilaç yan etkisi düşünülmeli ve hiponatremi araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: SSRI, Depresyon, Hiponatremi, Yan etkiler.

Hyponatremia in a Patient Who Used a Selective Serotonin Reuptake İnhibitor (SSRI)

A 55-year-old female patient who had experienced the symptoms of headache, anorexia, nausea, vomiting, paraesthesia, confusion, and unresponsiveness to verbal stimulus, after starting citalopram treatment was admitted to the intensive care unit because of severe

hyponatremia (Na: 96.9). In her past history, she had been taking the combination of candesertan and hydrochlorothiazide for hypertension for a long time and started using citalopram for depression just 10 days ago. After admission, antidepressant and anti-hy-

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Türkay AKBAŞ

Marmara Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları
Departmanı, Tophanelioğlu Caddesi, No: 13/15,
Altunizade, Üsküdar-İSTANBUL
e-mail: turkayakbas@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 20.02.2006

Makalenin Kabul Tarihi: 13.06.2007

pertensive medications were discontinued and sodium replacement was started. The patient's lipid profile, blood sugar, thyroid renal and urine tests were studied in order to reveal the etiologies of hyponatremia and they were all found normal, except for a mildly elevated blood sugar. The patient didn't have cardiac failure and cirrhosis as the cause of hyponatremia. Hypotension, hypoglycemia, hypercalcemia and hyperkalemia which are common to adrenal insufficiency were absent. Citalopram, which is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), was considered to induce hyponatremia by increasing antidiuretic hormone secretion since the patient's symptoms had started

after the drug commencement, the patient had used a thiazide diuretic concomitantly, and all other possible causes of hyponatremia were excluded. After stabilizing patient's vital findings and normalizing blood sodium, the patient was discharged on the 10th day of admission. If a patient, especially using multiple drugs due to comorbid disease elderly and receiving an SSRI develops unexplained symptoms during SSRIs therapy, it is necessary to consider drug side effects and measure blood sodium level.

Key Words: SSRI, Depression, Hyponatremia, Adverse effects.

Hiponatremi, en sık görülen elektrolit bozukluğudur ve hastane yatışı olan hastaların %1'inde, yatan hastaların %2'sinde görülmektedir^[1,2]. Normal serum sodyum değeri 136-145 mEq/L; hiponatremi ise serum sodyum < 135 mEq/L olarak kabul edilmektedir. Serum sodyumundaki değişiklik plazma osmolalitesini [$Posm = 2 (Na) + BUN/2.8 + glikoz/18$] etkilemektedir. Hiponatremi plazma osmolalitesine göre üç gruba ayrılır: Normal osmolaliteli (285-295 mosm/kg), hiperosmolaliteli (> 295 mosm/kg) veya hipoosmolaliteli (< 285 mosm/kg) hiponatremi. En sık görülen hipoosmolar hiponatremidir ve uygunsuz antidiüretik hormon (UADH) salınımı da önemli hipoosmolar hiponatremi nedenleri arasındadır. Çeşitli kanser tipleri, santral sinir sistemi (SSS) hastalıkları (enfeksiyon, tümör, travma, ameliyat), pulmoner hastalıklar ve bazı ilaçlar [klorpropamid, vinkristin, nikotin, siklofosfamid, morfin, amitriptilin, selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI)] UADH salınımına neden olurlar.

Depresyon tedavisi için 1980'li yılların başlarında kullanılmaya başlanan SSRI'ler, trisiklik antidepressanlara kıyasla yan etki profillerinin düşük olması, günde tek doz kullanılmaları, yaşlı ve komorbid hastalığı olanlarda güven aralığının yüksek olması nedeniyle depresyonda ilk tedavi seçeneği haline gelmişlerdir^[3]. Önemli özelliklerinden biri de doz aşımında genelde ölümcül komplikasyonlara yol açmamasıdır. Bu olumlu özelliklerin yanında bu

grup ilacın önemli yan etkileri de bulunmaktadır ve bunlardan biri de hiponatremidir.

OLGU SUNUMU

Beş yıldır kontrollü hipertansiyon dışında bilinen başka hastalığı olmayan 55 yaşındaki kadın hastaya titreme, halsizlik ve ilgisizlik şikayetleri nedeniyle başvurduğu psikiyatri uzmanı tarafından depresyon tanısı konularak sitalopram tablet 1 x 20 mg başlanmıştır. Antihipertansif tedavisini düzenli kullanan hastada yeni ilaca başladığı günün akşamında baş ağrısı gelişmiştir. Tedavinin üçüncü gününde tansiyon yüksekliği şikayetiyle doktora başvurmuş ve tedaviye karvedilol eklenmiştir. Tedavinin altıncı gününde bulantı, kusma, halsizlik ve oral alımında azalmayla beraber tüm vücudunda karıncalanma ve uyuşma şikayetleri gelişmiştir. Tedavinin sekizinci gününde konuşma bozukluğu ve uyku hali gelişen ve ikinci kez tansiyon yüksekliği saptanan hasta acil servise kaldırılmıştır. Acil serviste çekilen kranial tomografisi normal bulunmuştur. Hasta tedavinin 10. gününde yere düşme, ayakta duramama, seslenmelere yanıt verememe ve tansiyon yükselmesi (230/100 mmHg) şikayetleriyle Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine getirildi.

Acil servisteki fizik muayenesinde tansiyonu 220/115 mmHg, nabızı 63/dakika saptanan, uykuya meyilli olan ve diğer vital bulguları ile fizik muayenesi normal olan hastanın hipertansiyonu kaptopril tedavisiyle kontrol altına alındı. Hastanın ikinci kranial tomografisi nor-

mal değerlendirildi. Akciğer grafisinde sol akciğer alt lobda infiltrasyon saptandı. Biyokimya incelemelerinde Na: 96.9 mEq/L, potasyum 2.52 mEq/L, kan üre nitrojeni: 12, kreatinin: 0.4, aspartat aminotransferaz: 138 U/L, alanin aminotransferaz: 48 U/L, beyaz küresi: 18.500/mL, kreatinin fosfokinaz (CPK): 2254 ng/mL, kardiyak fosfokinaz (CPK-MB): 99.35 ng/mL, troponin T: < 0.01 ng/mL, tüm idrar tetkiki (TİT): +++ eritrosit dışında diğer laboratuvar değerler normal aralıktaydı. Öz geçmişinde hipertansiyon ve depresyon olan hastanın soy geçmişinde bir özellik saptanmadı. Kandesartan 16 mg/hidroklorotiazid 12.5 mg 1 x 1 tablet, karvedilol 12.5 mg 1 x 1 tablet, sitalopram 20 mg 1 x 1 tablet ilaçları düzenli kullanan hastada sigara ve alkol öyküsü yoktu. Sodyum replasman tedavisi başlanan hasta takip amacıyla aynı gün dahili yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne alındı.

Yoğun bakıma alındığında normotansif ve nabızı 61/dakika olan hastanın evde kullandığı medikasyonları kesildi. Yoğun bakımda bakılan kan sodyum değeri 98 mEq/L bulundu ve serum osmolalitesi 211 mosm/kg olarak hesaplandı. Hastanın sodyum açığı 1326 mEq hesaplanıp günde maksimum 10 mEq/L artacak şekilde sodyum ve beraberinde potasyum replasmanına başlandı. Altı saatte bir serum elektrolit takibi yapıldı. Yoğun bakım takibinde poliürisi (idrarı çıkışı saatte 250-500 mL arasındaydı) saptanan hastada azalmış cilt turgoru ve ağız kuruluğu olduğu için dehidratasyon düşünülerek önce %0.9, takibinde kan sodyum değerindeki düzelme dikkate alınarak %0.45 serum fizyolojik ile sıvı hidrasyonu yapıldı. Takibinde hastanın kan Na: 122 mEq/L, K: 3.78 mEq/L'ye yükseldi. Hidrasyonla 5000 mL sıvı pozitifte kalan hastanın bilinci açıldı, cilt turgoru düzeldi ve idrar çıkışı normale döndü (50-80 mL/saat). Hiponatremi etyolojisini açıklamak amacıyla yapılan incelemelerden TSH: 0.618 ulU/mL, albumin ve globulin protein oranı ve kan yağları normal (total kolesterol: 201 mg/dL, düşük yoğunluklu lipoprotein: 139 mg/dL, yüksek yoğunluklu lipoprotein: 41 mg/dL, trigliserid: 106 mg/dL) bulundu. Osmotik diürez açısından bakılan kan şekeri

hafif yüksek (233 mg/dL) bulundu. Renal kaynaklı tuz kaybı olabileceği düşünülerek hastane yatışının 24. saatinde spot idrarda bakılan sodyum değeri 34.9 mEq/L, eş zamanlı kan sodyum değeri 120.24 mEq/L bulundu. Kan sodyumla kıyaslandığında idrar sodyum değeri yüksek bulundu.

YBÜ'de hastaya lökositoz, sol akciğerde infiltrasyon ve hipoksemi olduğu için aspirasyon pnömonisi düşünülerek ampicilin-sulbaktam antibiyotik tedavisi başlandı. Yoğun bakım izleniminde normotansif olan hastanın ilk 48 saat nabız değerleri 55-67/dakika arasında seyretti. Yatışının ikinci gününden itibaren nabızı 65-86/dakika yükseldi. CPK-MB değeri yüksek olduğu için miyokard infarktüsü açısından ekokardiyografi (EKO) çekildi ve normal bulundu. Troponin T değeri negatif, elektrokardiyografi ve EKO normal olduğu için CPK-MB yüksekliği kas kaynaklı kabul edildi. Rabdomiyolizi açıklayacak travma, ameliyat, enjeksiyon, konvülsiyon ve madde kullanım öyküsü yoktu. TİT'de hematüri pozitif olduğu için bakılan idrar sedimentinde bir özellik saptanmadı. İdrar sedimentasyonunun normal olması miyoglobulinuri lehine yorumlandı. Bilinci açılan, vital bulguları stabil seyreten, oksijen ihtiyacı kaybolan, sodyum değeri 122 mEq/L'ye yükselen, potasyumu düzelen ve kas ile karaciğer enzim değerleri normale dönen hasta yoğun bakım yatışının üçüncü gününde takip amacıyla dahiliye servisine transfer edildi.

Dahiliye servisinde halüsinasyonları ara ara devam eden hastaya çekilen elektroensefalografi normal ve kranial manyetik rezonans görüntüleme frontal lob subkortikal beyaz çevrelerde eski iskemi odakları dışında bir özellik saptanmadı. Ektopik antidiüretik hormon (ADH) açısından çekilen toraks tomografide kitle saptanmadı. Kan Na değeri düzelen hastanın servis takibinde spot idrarda bakılan sodyum değeri normal bulundu. Tüm idrar tetkikinde eritrosit görülmedi. Hastanın şikayetlerinin sitalopram tedavisi sonrasında gelişmesi ve başka hiponatremi etkeni bulunmadığından hiponatremi etyolojisinde sitalopram ve tiazid diüretik kombine kullanımı düşünüldü. Hastada-

ki bulantı, kusma, bilincinde kötüleşme, uyku-ya eğilim, düşme, his bozukluğu hipoosmolar hiponatremiye bağlandı. Kas enzim yüksekliği hipokalemi ve/veya sitalopram kullanımına bağlandı. Hipokalemi tiazid diüretik kullanımına ve/veya kusmaya bağlı gelişebildiği gibi sitalopram yan etkisi de olabileceği düşünüldü. Bradikardi SSRİ'nin yan etkisi veya hipertansiyon tedavisi için eklen karvedilol ilacına ikincil geliştiğine karar verildi. Hipertansif atak, baş ağrısı, karaciğer enzim yüksekliği, halüsinasyon ve hiperglisemi sitalopram yan etkileri olarak kabul edildi. İdrar dansitesi 1009 olan olgumuzda görülen poliüri SSRİ'nin yan etkisi ya da hipokalemiye ikincil böbreğin konsantrasyon kapasitesini kaybetmesine bağlandı. Hastada hipotansiyon, hipoglisemi, hiperkalsemi ve hiperkalemi görülmemesi ve destek tedaviyle hastanın kliniğinde hızlı düzelme olması nedeniyle hiponatremi etyolojisinde adrenal yetmezlik düşünülmedi. Klinik olarak adrenal yetmezlik düşünülmediğinden kortizol düzeyine bakılmadı. Hastanemizde ADH düzeyi çalışılmadığından hastanın ADH düzeyini ölçemedik. Bununla birlikte SSRİ'nin ADH salınımını artırarak hiponatremiye neden olduğu bilindiğinden ve hastanın kliniği anti-depresant tedavisine başlandıktan sonra geliştiğinden tablo UADH salınım sendromu kabul edildi. UDH salınım sendromunda idrarda sodyum atılımı artabileceğinden yoğun bakım yatışında spot idrarda sodyumun yüksek bulunması sendromla ilişkilendirildi. Psikiyatri bölümünce halüsinasyonlar uzamış ilaç etkisine bağlandı. Halüsinasyonları kaybolan ve kliniği düzelen hasta hastane yatışının 10. gününde dahiliye servisinden taburcu edildi.

TARTIŞMA

SSRİ nedenli hiponatremi ilk başlarda vaka bildirimleri şeklindeyken, ilaç kullanımı arttıkça çok sayıda olgu içeren çalışmalar görüldü^[4-6]. İnsidans net olmamakla beraber ilk ilaçlardan olan fluoksetin için 5.4-8/1000, paroksetin için 3.5/1000 olarak belirtilmektedir^[6-8]. Sertralin, fluvoksamine ve sitalopram kullanıldıkça bunlarla ilgili hiponatremi bildirimleri başlamıştır. Lui ve arkadaşlarının çalışmasında, 1980-1995 yılları arasında SSRİ

nedenli hiponatremili 736 hastanın %75.3'ünde fluoksetin, %12.4'ünde paroksetin, %11.7'sinde sertralin ve %1.5'inde fluvoksamin kullanımı vardı^[4]. Bouman'ın 1998 yılında yaptığı retrospektif çalışmada, geriatri popülasyonunda SSRİ kullanımına bağlı genel hiponatremi insidansını %25, ciddi hiponatremi insidansını ise %12.5 bulmuştur^[8]. Yine Kirby'nin geriatrik psikiyatri servisinde SSRİ kullanan 60 hastanın 19 (%31.6)'unda hiponatremi geliştiği ve SSRİ kullanımının hiponatremi gelişme riskini 5.6 kat artırdığını bildirmektedir^[9]. Başka bir insidans çalışmasında ise SSRİ kullanan 65 yaş ve üstü her 200 kişiden birinde bir yıl içinde hiponatremi gelişme olasılığı olduğu bulunmuştur^[6]. Hiponatremi ilaç tedavisine başlandıktan sonra ilk 3-120 gün (ortalama 13. gün) arasında gelişmektedir^[4,6,10]. Bununla beraber tedavinin 16. ayında hiponatremi gelişen vaka bildirimini de bulunmaktadır^[11]. İlaç kesilmesi sonrası hiponatremisi düzelen hastalara aynı ilaç tekrar başlandığında veya başka bir SSRİ başlandığında hiponatreminin tekrarladığı gözlenmiştir^[11]. Şizofreni, polidipsi, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, kanser, hipotroidi ve hiponatremi hikayesi olan hastalarda daha sık görüldüğü ve hastadaki medikal hastalığın ciddiyeti arttıkça hiponatremi riskinin 1.9 kat arttığı bildirilmektedir^[7,9]. Bizim hastamızda olduğu gibi SSRİ ile birlikte kullanıldığında hiponatremi olasılığını artıran en bilinen ilaç tiazid diüretikleridir. Bu iki grup ilacın birlikte kullanımında hiponatremi riski üç kat artmaktadır^[5,9,12,13]. Altmış beş yaş ve üstünde olan hastalar ile kadınlarda daha fazla görülmektedir^[4,5,7,8]. Etyopatolojisinde artmış ADH salınımı çalışmalarla gösterilmiştir^[8,10].

Vakaların %96'sında asemptomatik hiponatremi gelişmekte ve serum Na 125-135 mEq/L arasında seyretmektedir^[8,13]. Vaka-mızda görüldüğü gibi serum sodyum değeri 97-115 mEq/L'ye kadar düşebileceği ve idrar sodyum kaybın (38-107 mEq/L) artabileceği belirtilmektedir^[5,10]. Semptomatik hastalarda halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, uyku düzeninde bozulma, baş ağrısı, bulantı, kusma, his bozuklukları, depresyon semptomlarında artış

ve anksiyete görülür. Bu şikayetler depresyona bağlanabilir veya depresyonun kötüleşmesi düşünülerek atlanabilir. Ciddi vakalarda kramplar, bilinç düzeyinde kötüleşme, koma, nöbet ve hatta ölüm görülebilir. SSRI nedenli hiponatremili hastaların hastane yatışlarının %10'unun yoğun bakıma yapıldığı ve ciddi vakalarda mortalitenin %7 olduğu bildirilmektedir^[5]. Bundan dolayı teşhis ve tedavinin erken yapılması ve diğer hiponatremi nedenlerinin gözden geçirilip dışlanması gerekmektedir. Hiponatremi dışında SSRI'lerin diğer yan etkileri hipertansiyon, ritm bozuklukları, parestezi, migren, ajitasyon, his bozuklukları, halüsinasyon, anoreksi, ishal, karaciğer enzimlerinde yükselme, rabdomiyoliz, kas güçsüzlüğü, anormal kan glikoz yüksekliği, poliüri/oligoüri, dehidratasyon, ağız kuruluğu ve seksüel disfonksiyondur^[14,15]. Bu yan etkilerin önemli özelliği ise ilaç kesiminden 24 saat içinde hastaların %70'inde semptomatik düzelmeye görülmesidir^[16].

SSRI ilaç tedavisine başlandıktan sonraki ilk birkaç hafta içinde hastalarda açıklanamayan şikayetler geliştiğinde veya psikiyatrik kliniğinde kötüleşme olduğunda ilaç yan etkisi düşünülmelidir^[7,17]. Kronik hastalıkları olan ve çok sayıda ilaç kullanan geriatri popülasyonunda ilaca bağlı hiponatremi riski arttığı için tedavi öncesi ve sonrası serum sodyum kontrolü önerilmektedir^[7,9,18]. Ana tedavi, ilacın kesilmesi ve destek tedavisinin yapılmasıdır. Asemptomatik hastalarda, serum sodyum değeri hafif düşük ve hasta takibi düzenli olarak yapılacağı düşünülüyorsa ilaç tedavisine devam edilebileceği; hiponatremiyi derinleştirecek medikasyon ve hastalıklar var ise tedavinin kesilmesi önerilmektedir^[13]. Özellikle hiponatremi gelişme olasılığını artıran tiazid grubu diüretiklere dikkat edilmeli ve birlikteliğinden kaçınılmalıdır. Ciddi vakalarda yoğun bakım desteği verilmelidir. Elektrolit bozukluğu düzeltildikten sonra depresyona yönelik başka ilaç grubu seçilmelidir. SSRI kesilmesi sonrası selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) başlanan hastalarda hiponatremi geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca tek başına SNRI (venflaksin, reboksetin) kullanan hastalarda

semptomatik hiponatremi geliştiği bildirildiği için bu grup ilaç tedavisinden de kaçınılmalıdır^[9,14].

Sonuç olarak, SSRI ilaç tedavisine başlandıktan sonraki birkaç hafta içinde özellikle kronik hastalıkları olan ve çok sayıda ilaç kullanan hastalarda açıklanamayan şikayetler geliştiğinde ilaç yan etkisi düşünülmeli ve hiponatremi araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Corrington KA, Gatlin CC, Fields KB. A case of SSRI-induced hponatremia. *JABFP* 2002;15:63-5.
2. Fukagawa M, Kurokawa K, Papadakis MA. Fluid and electrolyte disorders. In: Tierney ML, McPhee JS, Papadakis AM (eds). *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 43rd ed. The United States of America: McGraw-Hill Companies, 2004:833-63.
3. Kelsey JE, Nemeroff CB. Selective serotonin reuptake inhibitors. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:2433-45.
4. 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.
5. Wijnen HH, van Schendel FM, Olde Rikkert MG, van der Hooft CS, van Puijenbroek EP. Hyponatremia during the use of selective serotonin reuptake inhibitors: Reports from 1992-2002. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1921-4.
6. 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.
7. Lane RM. SSRIs and hyponatraemia. *Br J Clin Pract* 1997;51:144-6.
8. Bouman WP, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:12-5.
9. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in the elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: A retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:231-7.
10. 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.

11. Arinzon ZH, Lehman YA, Fidelman ZG, Krasnyansky II. Delayed recurrent SIADH associated with SSRIs. *Ann Pharmacother* 2002;36:1175-7.
12. Rosner MH. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci* 2004;327:109-11.
13. Sand PG, Atzinger AK, Buwe A. SNRI and hyponatremia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:488-93.
14. Degner D, Grohmann R, Kropp S, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: Results of the German multicenter drug surveillance program. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:39-45.
15. Spigset O. Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors: Reports from a spontaneous reporting system. *Drug Saf* 1999;20:277-87.
16. Sundberg EJ. Serotonin syndrome. In: Kruse JA, Fink MP, Carlsson RW (eds). *Sounders Manual of Critical Care*. 1st ed. The United States of America: Elsevier Science, 2003:267-8.
17. Leung VP, Chiu HF, Lam LC. Hyponatremia associated with paroxetine. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:32-4.
18. Strachan J, Shepherd J. Hyponatraemia associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Aust NZJ Psychiatry* 1998;32:295-8.