

FLUOKSETİN VE DÜŞÜK DOZ TRAZODONUN BİRLİKTE KULLANIMIYLA OLASI SEROTONİN SENDROMU DÜŞÜNDÜREN VE NARANJO İLAÇ YAN ETKİSİ OLASILIĞI ÖLÇEĞİ İLE DEĞERLENDİRİLEN BİR OLGU

A CASE POSSIBLE SEROTONIN SYNDROME CASE CAUSED BY COMBINED USE OF FLUOXETINE AND LOW DOSE TRAZODONE AND ASSESSED BY THE NARANJO ADVERSE DRUG REACTION PROBABILITY SCALE

Sare AYDIN¹, Sedat BATMAZ², Orhan SÜMBÜL³, Esmâ AKPINAR ASLAN⁴

¹ Tokat Devlet Hastanesi Psikiyatri Bölümü, Tokat, TÜRKİYE

² Ankara Sosyal Bilimler Üniversitesi, Sosyal ve Beşeri Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

³ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

⁴ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

Cite this article as: Aydın S, Batmaz S, Sümbül O, Akpınar Aslan E. Fluoksetin ve Düşük Doz Trazodonun Birlikte Kullanımıyla Olası Serotonin Sendromu Düşündüren ve Naranjo İlaç Yan Etkisi Olasılığı Ölçeği ile Değerlendirilen Bir Olgu. Med J SDU 2023; 30(3): 572-577.

Öz

Serotonin sendromu serotonerjik ajan kullanımı sonrasında oluşan serotonin reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu gelişen nadir görülen fakat mortal seyrebilen sendromdur. Klinik belirti ve bulgular kognitif, nöromusküler ve otonomik alanda görülmektedir. Serotonerjik etkili bir veya daha fazla ajanın birlikte kullanılması bu sendroma neden olur. Klinik görünümü hafif şiddette olup gözden kaçabilen olgular olduğu gibi hayatı tehdit eden, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gerektiren şiddette de olabilmektedir. Bu yazıda fluoksetin tedavisine trazodon eklenmesi ve doz artırılması sonrasında 24 saat içerisinde gelişen serotonin sendromu düşündüren bir vaka sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Fluoksetin, Serotonin sendromu, Trazodon

Abstract

Serotonin syndrome is a rare but life-threatening syndrome that develops as a result of excessive stimulation of serotonin receptors after the use of serotonergic agents. Clinical signs and symptoms are seen in the cognitive, neuromuscular and autonomic areas. Combination of one or more drugs with serotonergic effect causes this syndrome. While there are cases with a mild clinical appearance that can be overlooked, they can also be life-threatening and require intensive care and mechanical ventilation. In this article, a case of serotonin syndrome, which developed within 24 hours after adding trazodone to fluoxetine treatment and increasing the dose, was presented.

Keywords: Fluoxetine, Serotonin syndrome, Trazodone

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: S.A. / sare.aydiin@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 09.12.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 03.07.2023

ORCID IDs of the authors: S.A: 0000-0002-5081-5983; S.B: 0000-0003-0585-2184;

O.S: 0000-0001-7263-764X; E.A.A: 0000-0003-4714-6894

Giriş

Serotonin sendromu (SS), serotonin üzerinden etki gösteren farmakolojik ajanlar arasındaki etkileşim ile ortaya çıkan ve mortalite ile sonuçlanabilen, istenmeyen bir ilaç reaksiyonudur. SS'nin seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI), serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGI), trisiklik antidepresanlar (TSA), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve diğer serotonerjik ajanlar tarafından 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ reseptörlerinin fazla uyarılması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sıklıkla serotonerjik bir ajanın baş-

lanmasından veya dozunun artırılmasından sonraki 24 saat içinde ortaya çıkan bir sendromdur (1).

SS'nin klinik belirti ve bulguları üç farklı alanda görülmektedir: (i) Kognitif ve davranışsal alanda konfüzyon, iritabilite, anksiyete, yönelim bozukluğu, halüsinasyon, ajitasyon, letarji, nöbet, uykusuzluk, sersemlik, koma, (ii) Otonomik alanda hipertermi, aşırı terleme, sinüs taşikardisi, hipertansiyon, takipne, midriyazis, nonreaktif pupiller, ciltte kızarıklık, hipotansiyon, diyare, abdominal kramplar, hipersalivasyon ve (iii) Nörolojik alanda myoklonus, tremor, hiperrefleksi, rijidite,

Tablo 1 Serotonin Sendromu tanı ölçütleri

Stenbach kriterleri (3):	Hunter kriterleri (4):	Radomski kriterleri (5):
<p>1. Serotonerjik etkili bir ajanın kullanımı veya doz artışının olması.</p> <p>2. Diğer etiyolojilerin dışlanması (Çekilme sendromu, infeksiyon veya madde kötüye kullanımı vb).</p> <p>3. Nöroleptik ajan kullanımı veya dozunun artırılmış olmaması.</p> <p>4. Aşağıda belirtilen semptomlardan üç veya daha fazlasının eşlik etmesi Mental durumda değişiklikleri, myoklonus, ajitasyon, reflekslerde artış, terleme, üşüme/ ürperme, tremor, diare, koordinasyon bozukluğu ve ateş.</p>	<p>1. Serotonerjik ajan kullanımı veya dozunun artırılması sonra aşağıdaki klinik tablolardan herhangi birinin görülmesi durumunda serotonin sendromu tanısı konulur:</p> <p>a. Sadece spontan klonus.</p> <p>b. İndüklenmiş klonusa ajitasyonun eşlik etmesi (veya diaforez).</p> <p>c. Okular klonusa ajitasyonun eşlik etmesi (veya aşırı terleme).</p> <p>d. Titreme ve reflekslerde artış</p> <p>e. Hipertoni, 38 °C üzeri ateş, okular klonus (ya da indüklenmiş klonus).</p> <p>2. Diğer nedenlerin dışlanması (Çekilme sendromu, infeksiyon veya madde kötüye kullanımı vb.).</p> <p>3. Nöroleptik ajan kullanılmış veya doz artırılmış olmamalı.</p>	<p>1. Serotonerjik bir ajanla tedaviye başlanmış olması, doz artışı yapılması veya mevcut tedaviye serotonerjik ajan eklenmesi sonrası aşağıda listeden dört major semptomun ya da üç major ve iki minör semptomun görülmesi.</p> <p>Major semptomlar <i>Mental:</i> Taşkın duyu durumu, bilinç bulanıklığı, koma/semikoma. <i>Nörolojik:</i> Tremor, myoklonus, üşüme/ürperme, reflekslerde artış, rijidite. <i>Otonomik:</i> Ateş, diaforez.</p> <p>Minör semptomlar <i>Mental:</i> Uykusuzluk, ajitasyon, sinirlilik. <i>Nörolojik:</i> Pupil dilatasyonu, koordinasyon bozukluğu, akatizi. <i>Otonomik:</i> Takipne/dispne, Taşikardi, diare, hipertansiyon, hipotansiyon.</p> <p>2. İlk maddede tanımlanan klinik özellikler, serotonerjik ajan başlanmasının öncesinde altta yatan ruhsal bir bozukluğun belirtileri olmamalıdır.</p> <p>3. Diğer etiyolojiler (örn: infeksiyonlar, metabolik ya da endokrin nedenler, madde kötüye kullanımı ve çekilme sendromu) ekarte edilmeli.</p> <p>4. Yukarıda sıralanan belirti ve bulguların ortaya çıkışından önce bir nöroleptik ajan başlanmış olmamalı veya doz artışı olmamalıdır.</p>

üşüme/ürperme, ataksi, nistagmus, bilateral Babinski bulgusu (2).

SS tanısı aslında bir dışlama tanısıdır. Yine de literatürde SS tanısına yardımcı olması amacıyla Sternbach, Hunter ve Radomski tarafından öne sürülmüş üç ayrı tanı ölçütü mevcuttur (3-5) (Tablo 1). Kimi araştırmacılar Hunter Serotonin Toksikitesi Ölçütlerinin klinik uygulamada en kullanışlısı olduğunu kabul görmektedir (4).

SS sıklıkla kullanılan serotonerjik ajanlarla ilişkilendirilmekteyse de herhangi bir istenmeyen etkinin kullanılan bir ilaçla ilişkili olduğunu göstermek oldukça zordur. Bu zorluğuna rağmen; şüphelenilen ajanın alımı ile reaksiyon gelişmesi arasındaki zamansal ilişki, belirti ve bulguların ilacın beklenen normal farmakolojik etkisi ile uyumsuz olması, diğer olası nedenlerin dışlanması, ilaç kesilerek veya doz azaltarak reaksiyonun geçmesi veya şiddetinin azalması gibi etmenler istenmeyen etkinin şüphelenilen ilaçla ilgili olduğuna dair ipucu verebilir. Ayrıca kimi değerlendirme araçları da klinisyenin aradaki nedensellik ilişkisi hakkında fikir sahibi olmasına yardımcı olabilir (6) Naranjo İlaç Yan Etkisi Olasılığı Ölçeği (NİYEOÖ) bu amaçla kullanılabilir ve on sorudan oluşan bir ölçektir (Tablo 2). Her bir soruya verilen yanıt "evet", "hayır" ya da "bilinmiyor" şeklinde olup ölçekteki karşılığına göre puanlanmaktadır. İsten-

meyen reaksiyonun şüphelenilen ilaçtan kaynaklanma olasılığını değerlendirmek için ölçeğin toplam puanına bakılmaktadır. Elde edilen toplam puan 9 ve üzerinde ise aradaki nedensellik ilişkisi "kesin", 5-8 arasında ise "olası", 1-4 arasında ise "mümkün", 0 veya daha küçükse "şüpheli" olarak değerlendirilir (7). Literatürde SS'ye neden olduğundan şüphelenilen ilaçları değerlendirmesinde NİYEOÖ'nün kullanıldığına dair olgu bildirimleri mevcuttur (8-10).

SS erken tanındığında ve müdahale edildiğinde prognozunun çok iyi olduğu bilinmektedir. Tedavisini tetikleyici ajanın derhal sonlandırılması ve hastaya destek tedavisi verilmesi oluşturmaktadır. Kimi olgularda anti-serotonerjik ajanlar, benzodiyazepinler ve hatta antipsikotik ilaçlar gerekebilir (1).

Bu yazıda son bir yıldır yaygın anksiyete bozukluğu tanısıyla fluoksetin (40 mg/gün) kullanan bir hastada trazodon 50 mg/gün eklenmesi daha sonra trazodon dozunun 100 mg olarak artırılmasıyla yaklaşık 8-10 saat sonra gelişen olası serotonin sendromu düşünülen bir olgu sunulmuştur. Literatüre bakıldığında SS değerlendirmesinde NİYEOÖ kullanılan olguların kısıtlı olduğu görülmüştür. Aynı zamanda olgu bilimsel yazında düşük doz trazodon ve SSGİ kullanımı sonrası kısa sürede ve hayati tehdit edici şiddette gelişen ilk SS olgusudur.

Tablo 2 Naranjo İlaç Yan Etki Olasılık Ölçeği

Sorular	Elde Edilen Puan
1.Bu reaksiyon ile daha önceden bilinen kesin raporlar mevcut mu?	+1
2.Reaksiyon şüphe edilen ajan kullanıldıktan sonra mı başladı?	+2
3.Reaksiyon şüphe edilen ilaç sonlandırıldığında veya özgü bir antagonist verildiğinde düzeliyor mu?	+1
4.Reaksiyon ilaç tekrar kullanıldığında tekrarlıyor mu?	0
5.Reaksiyona yol açabilecek ilaç dışında başka nedenler var mı?	+2
6.Reaksiyon plasebo verildiğinde tekrar ortaya çıkıyor mu?	0
7.Ajan kanda veya diğer vücut sıvılarında toksik sayılabilecek düzeyde saptandı mı?	0
8.Ajanın dozu artırıldığında reaksiyon daha şiddetli mi? Veya doz azaltıldığında daha az şiddetli mi?	0
9.Hastanın daha önce bu ajana ya da benzer bir ajana maruziyetinde buna benzer bir reaksiyon ortaya çıktı mı?	0
10.Herhangi nesnel bir kanıt ile reaksiyon doğrulandı mı?	0
TOPLAM PUAN	6

Olgu

Kırk yaşındaki kadın, evli, bir firmada işçi olarak çalışan hasta iş yerinde titreme, kasılma, ağızda köpük birikmesi, bilinç kaybı ile gerçekleşen bir konvülsif nöbet nedeniyle ambulans tarafından acil servise getirildi. Yapılan ilk değerlendirmede vücut sıcaklığı 36,2 oC, kan basıncı 123/80 mm-Hg, tepe kalp atım hızı 125 atım/dakika olarak tespit edilen hasta nöroloji bölümüne danışılmıştı. Nöroloji muayenesinde ajite olduğu, sözel uyaranlara yanıt vermediği, ağırlı uyaranlara çekme ile yanıt verdiği, yoğun terleme ve yüzde kızarmanın dikkat çektiği, dört ekstremitede asenkron kasılmalar, gezici göz hareketleri, her iki aşil tendonunda klonus tespit edildiği öğrenildi. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastanın takiplerinde ekstremitelerdeki spontan klonus mevcuttu, yüzdeki kızarma, oküler klonus devam ediyordu. Hasta ağırlı uyaranlara dört ekstremitede çekme ile yanıt veriyordu. Yakınlarından alınan öyküden hastanın yaklaşık on altı yıldır depresif bozukluk ve anksiyete bozukluğu tanıları ile farklı dönemlerde paroksetin 40 mg/gün ve sertalin 100 mg/gün kullanımlarının olduğu bilgisi edinildi. Son bir yıldır fluoksetin 40 mg/gün kullanımı olan hasta son dört aydır uykuya dalma sorunundan yakınması üzerine tedavisine trazodon 50 mg/gün'ün eklendiği öğrenildi. Hastanın uyuyamadığında trazodon 50 mg'lık tableten iki tane aldığı, bir önceki gece de uyuyamadığı için bu dozda aldığı öğrenildi. Ek ilaç ve/veya bitkisel takviye kullanım öyküsü yoktu. İdrarda toksik tarama testi negatifti. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde sodyum:130 mmol/L, potasyum:3,36 mmol/L, klorür:91,8 mmol/L, kreatinin: 0.94 mg/dL olması dışındaki değerleri normaldi. Tam kan sayımında hemoglobin:11 gr/dL, hematokrit: %33,1, ortalama korpüsküler hacim:78.4 fL, ortalama korpüsküler hemoglobin:26,1 pg olması dışında normal aralıktaydı. Beyin bilgisayarlı tomografisi ve difüzyon manyetik rezonans görüntülemesi normaldi.

Belirti ve bulgular NİYOÖ ile değerlendirildiğinde; bu reaksiyon ile önceden gelişen olgu bildirimleri literatürde mevcuttu. Belirti ve bulgular şüphe edilen ilaç uygulamasından sonra ortaya çıkmıştı. Serotonerjik ajanlar kesildiğinde ve serotonin 5-HT_{2A} antagonisti olan siproheptadin verildiğinde belirti ve bulgular gerilemişti. Alınan öykü, istenen tetkikler ve yapılan muayene sonucunda mevcut klinik tabloyu açıklayacak başka neden saptanmadı.

Hastada serotonerjik ajan alımın sonrası gelişen ajitasyon spontan klonus, oküler klonus, hiperrefleksi ve aşırı terleme gözlenmesi, mevcut klinik tabloyu açıklayacak etiyolojilerin dışlanması ve hastanın nöroleptik kullanımı öyküsünün olmaması Hunter ölçütlerine

göre ön planda SS düşündürdü. Fluoksetin ve trazodon tedavisi sonlandırıldı. Tedaviye siproheptadin 12 mg olarak başlandı ve ardından semptomlar devam etmesi üzerinde doz 32 mg/güne kadar artırıldı. Hastada ventriküler taşikardi (VT) gelişmesi üzerine kardiyojoloji bölümüne konsülte edildi. Kardiyojoloji bölümü tarafından VT'nin ilaçlara bağlı geliştiği düşünülerek fosfor, potasyum ve magnezyum replasmanı önerildi. Elektrolit imbalansı düzeltildi. Yaklaşık dört gün boyunca 40-50 cc/saat hızında %0.9 izotonik sodyum klorür ile intravasküler hidrasyon sağlandı. Siproheptadin 32 mg/gün tedavisine dört gün boyunca doz azaltılarak devam edildi. Takibinin üçüncü gününde hasta oryante ve koopereydi. Kendisinden alınan öyküde de olay günü akşamı trazodon 100 mg/gün aldığı, ek ilaç ve bitkisel takviye kullanmadığı öğrenildi. VT takiplerinde izlenmedi. Kalp tepe atım hızı 60-70 atım/dakika'ya geriledi.

Tartışma

SS tanısı serotonerjik ajan kullanım öyküsünün olması, sendroma ait belirti ve bulguların saptanması ve diğer olası nedenlerin dışlanması ile konudur. SS, serotonerjik bir ilacın kullanılmaya başlanması ya da doz artımını sonrasında 24 saat içinde ani olarak başlayan ruhsal, otonomik ve nörolojik bulgularla ortaya çıkmaktadır (2). Bu olguda serotonerjik ajan doz artışı sonrasında gelişen nörolojik, otonomik ve zihinsel durum değişikliği SS'yi akla getirmiştir. NİYOÖ ile değerlendirildiğinde, toplam altı puan elde edilmiş ve olası istenmeyen etki olarak değerlendirilmiştir. Yine olgunun SS için her üç tanı ölçütünü de karşıladığı görülmüştür.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde sodyum:130 mmol/L olması SSRI'ya sekonder hiponatremiyi ayırıcı tanı olarak akıllara getirmiştir. SSRI'ya sekonder oluşan hiponatremi ilaç tedavisine başlandıktan kısa bir süre sonra (ortalama 13. günde) ortaya çıkmaktadır (11). Kronik hastalık varlığı, çok sayıda ilaç kullanımı ve ileri yaş ilaca bağlı hiponatremi için risk oluşturmaktadır (12). Olgunun genç yaşta olması, ek hastalığının ve ek ilaç kullanımının olmaması, SSRI tedavinin bir yıl önce başlanmış olması SSRI' sekonder hiponatreminin dışlanmasına neden olmuştur. Örtüşen klinik özellikleri nedeniyle SS'nin nöroleptik malign sendromdan (NMS) ayrılması güç olmaktadır. Her iki durumda da ateş, kaslarda rijidite, deliryum, tremor, otonomik disfonksiyon ve kreatin fosfokinaz yükselmesi görülebilmektedir (13). NMS'de bradikinezi, kurşun boru şeklinde kas rijiditesi ve diğer ekstrapiramidal bulgularla karakterizedir. SS titreme, hiperrefleksi, hiperkinezi, miyoklonus, ataksi ve gastrointestinal belirtilerin varlığı ile NMS'den ayrılır. Ayrıca NMS'de dopamin antagonistlerine maruziyet de ayırıcı tanıda diğer önemli

bir husustur (14). Olguda dopamin antagonisti bir ajan kullanım öyküsünün olmaması ve kurşun boru rijiditesi izlenmemesi, hiperrefkelsi ve miyoklonus gelişmesi NMS'den ziyade SS akıllara getirmiştir.

SS sıklıkla serotonerjik ajanların yüksek dozda ve/veya birlikte kullanımları sonrası ortaya çıkmaktadır. Ancak düşük doz ve tek SSGİ ve SNGİ kullanılmasını takiben ortaya çıkan olgular da literatürde bulunmaktadır. Bu olgularda tek başına venlafaksin 37.5 mg/gün, sertralin 25mg/gün, duloksetin 30 mg/gün, essitalopram 5 mg/gün kullanımı sonrası gelişen belirti ve bulgular SS düşündürmüştür (10, 15-17).

Trazodon, anksiyete, depresyon, primer ve sekonder insomniyada sıklıkla reçete edilen, kısa sürede etki başlangıcıyla karakterize bir triazolopiridin türevidir. Trazodon ikili etki mekanizmasına sahiptir: Serotonin taşıyıcı protein (SERT) inhibitörü ve 5-HT_{2A} reseptör antagonisti. Depresyon tedavisinde monoterapi olarak yüksek dozlarda (400-600 mg/gün) kullanıldığı gibi insomniya durumlarında diğer antidepresanlara güçlendirici olarak daha düşük dozlarda (50-150 mg/gün) kullanılmaktadır (18).

Literatüre bakıldığında fluoksetin 40 mg/gün, trazodon 100 mg/gün kullanımı sonrası ikinci ayda titreme, terleme, anksiyete, kısa süreli bilinç kaybı, ekstremitelerde istemsiz hareketler ile izlenen olası SS düşündürülen bir olgu mevcuttur (19). Başka bir olguda ise 73 yaşında erkek hastada transüretal prostat rezeksiyonu (TURP) sonrası ikinci haftada anksiyete nedeniyle trazodon 75 mg/gün reçete edilmiş, sonrasında ateş, tremor izlenmesi SS düşündürmüştür (20). Trazodon 50 mg/gün kullanan bir hastada ise tedaviye paroksetin 20 mg/gün eklendikten 24 saat sonra gelişen huzursuzluk, terleme, titreme, konsantrasyon güçlüğü, intermittan myoklonus SS olarak değerlendirilmiştir (21).

Bu olguda fluoksetin ve düşük doz trazodon kullanımı ile yoğun bakım takibi gerektirecek şiddetteki klinik belirti ve bulgular SS düşündürmüştür. Literatür gözden geçirildiğinde tek başına trazodon kullanımı ve güçlendirme için kullanılan düşük doz trazodon kullanımı ile SS geliştiğini bildiren olgular olduğu görülmektedir. Özellikle insomniya durumunda sıklıkla reçete edilen trazodon düşük dozda olsa bile reçete edilirken SS göz önünde bulundurulmalı, serotonerjik etki gösteren diğer ajanlarla kullanımında daha dikkatli olunmalıdır. Aynı zamanda NİYEOÖ ile SS ortaya çıkmasında sorumlu olduğu düşünülen ajanlar değerlendirilebilmektedir. Bu değerlendirmenin klinik kanaati güçlendirebileceği, klinisyenlerin nedensellik bağıni daha kolay kurabileceğini hatırlatmakta fayda vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan hastadan bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

S.A: Olgunun takibi, makalenin yazımı

S.B: Makalenin planlanması, makalenin yazımı, makalenin düzenlenmesi

S.O: Olgunun takibi, makalenin yazımı

E.A.A: Makalenin yazımı, makalenin düzenlenmesi

Kaynaklar

1. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *International Journal of Tryptophan Research*. 2019;12:1178646919873925.
2. Özdemir S, Kocabaşoğlu N. Serotonin Sendromuna Güncel Bir Yaklaşım. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2007;17(4).
3. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148(6):705-13.
4. Dunkley E, Isbister G, Sibbritt D, Dawson A, Whyte I. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Qjm*. 2003;96(9):635-42.
5. Radomski J, Dursun S, Reveley M, Kutcher S. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Medical Hypotheses*. 2000;55(3):218-24.
6. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clinical Medicine*. 2016;16(5):481.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1981;30(2):239-45.
8. Karunatilake H, Buckley NA. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(1):155-7.
9. Ailawadhi S, Sung KW, Carlson L, Baer M. Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2007;32(2):199-202.
10. Pan J-J, Shen WW. Serotonin syndrome induced by low-dose venlafaxine. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(2):209-11.
11. Inaguma D, Kitagawa W, Hayashi H, Kanoh T, Kurata K, Kumon S. Three cases of severe hyponatremia under taking selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2000;42(8):644-8.

12. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *International journal of geriatric psychiatry*. 2002;17(3):231-7.
13. Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017:161-75.
14. Bartlett D. Drug-induced serotonin syndrome. *Critical care nurse*. 2017;37(1):49-54.
15. Kan R, Endou M, Unno Y. A case of serotonin syndrome following minimum doses of sertraline. *Seishin Shinkeigaku Zasshi= Psychiatria et Neurologia Japonica*. 2009;111(9):1041-6.
16. Gelener P, Gorgulu U, Kutlu G, Ucler S, Inan LE. Serotonin syndrome due to duloxetine. *Clinical Neuropharmacology*. 2011;34(3):127-8.
17. Öztürk N, Ezgi K, Sözeri-Varma G, Değirmenci E. Düşük doz essitalopram ile serotonin sendromu. *Journal of Mood Disorders*. 2013;3(1):37-40.
18. Stahl SM. *Prescriber's guide: Antidepressants: Stahl's essential psychopharmacology*: Cambridge University Press; 2017.
19. George TP, Godleski LS. Possible serotonin syndrome with trazodone addition to fluoxetine. *Biological psychiatry*. 1996;39(5):384-5.
20. Rao R. Serotonin syndrome associated with trazodone. *International journal of geriatric psychiatry*. 1997;12(1):129-30.
21. Reeves RR, Bullen JA. Serotonin syndrome produced by paroxetine and low-dose trazodone. *Psychosomatics: Journal of Consultation and Liaison Psychiatry*. 1995.

