

Serotonin Sendromu

Doç. Dr. Ali Cezmi ARIK*

Serotonin Sendromu (SS), serotonerjik ajanların Sialnız ya da mono amino oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile kombine kullanımları sırasında ortaya çıkan ve nadiren ölümcül olabilen, erken tanındığı durumlarda destekleyici tedavi ile geriye döndürülebilen bir durumdur. Serotonerjik antidepresanlar yan etkilerinin az olması nedeniyle giderek klasik antidepresanların yerini almışlar, terapötik profillerinin geniş olması bir çok psikiyatrik hastalıkta kullanımlarına yol açmıştır. Bazı dirençli olgularda yapılan kombine tedaviler pek tanınmayan SS'ye neden olabilmekte ve ender de olsa ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Bu yazıda günümüzde çok fazla ve bazen gereksiz olarak kullanılan serotonerjik ilaçların yol açtığı SS'nin klinik bulguları, görüldüğü durumlar, tanı kriterleri ve tedavisi ele alınmıştır.

SS genellikle iki ya da daha fazla serotonerjik ilacın birlikte kullanımı ile ortaya çıkar. Bu ilaçlar arasındaki etkileşimlere ilişkin veriler çok kesin olmamakla birlikte serotonerjik transmisyonla ilgilidir. Bazen tek ilaçla ve genellikle bu ilacın yüksek dozda kullanımı ile görülür (Schenck ve Mahowald 1996, Edwards ve Anderson 1999). Tipik olarak bu sendrom ilaca başlandıktan hemen sonra ya da doz artırımını sırasında oluşur. Karakteristik özellikleri, ajitasyon, konfüzyon, dezoryantasyon gibi mental

durum ve davranış değişiklikleri, miyoklonus, rijidite, hiperrefleksi gibi motor sistem değişiklikleri, hafif yükselmiş ateş, bulantı, diare, başağrısı terleme, taşikardi, kan basıncı oynamaları gibi otonomik sinir sistemi değişikliklerdir. Sendromun ciddiyetine bağlı olarak hastalar bu semptomların birkaçını ya da hepsini gösterebilirler. Ender olarak yüksek ateş, nöbetler, nistagmus, okülojirik kriz, opistotonus, disartri, parasteziler, dissemine intravasküler koagülasyon, renal yetmezlik, kardiyak aritmi, koma ve ölüm bildirilmiştir (Thomas ve Rubin 1984, Pearson 1990, Ooi 1991). Birçok hastada huzursuzluk, başağrısı, çarpıntı gibi hafif belirtiler görülür ve bunlar genellikle ciddiye alınmaz. Belirtilerin ağırlığının ilacın dozuna bağlı olduğu bildirilmişse de bu kesinlik kazanmamıştır (Feighner ve ark. 1990, Lenzi ve ark. 1993).

TARİHÇE

İlk kez 1960'lı yılların başlarında yüksek doz L-triptofan ya da L-triptofan ve MAOI kullanılan hastalarda öfori, nistagmus, hiperrefleksi, huzursuzluk, terleme gibi belirtiler bildirilmiş ve bu durum araştırmacılar tarafından serotonin konsantrasyonunun yükselmesine bağlanmıştır (Smith ve Prockop 1962, Oates ve Sjoerdsma 1960). Daha sonraki yıllarda özellikle trisiklik antidepresanlarla MAOI'lerinin kombinasyonları ile ortaya çıkan yan etkiler rapor edilmiştir (Beaumont 1973, White ve Simpson 1981). Son yıllarda serotonerjik ajanların

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, SAMSUN

giderek artan bir şekilde daha çok üretilmesi ve hastalarda daha çok kullanılır hale gelmesiyle tek ya da kombine ilaç kullanımları ile oluşan pek çok vaka bildirimi olmuştur.

Görülme Sıklığı

SS'nin sıklığı bilinmemektedir, prospektif çalışmalar yoktur ve bu sendrom genellikle Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) ile karışmakta ve kayıtlara böyle geçmektedir. Birçok hafif durumlarda ise spesifik olmayan yan etkiler olarak kaydedilmektedir (Kline ve ark. 1989). Bugünkü bilgilerle cinsiyet ve yaşın bu sendromda rolü olup olmadığını gösterecek veriler yoktur, predispozan faktörler bilinmemektedir ve tanı kriterleri üzerinde fikir birliğine ihtiyaç vardır.

SS Oluşumunda Rol Oynadığı Düşünülen Mekanizmalar

Bu sendromun oluşumundan santral sinir sistemindeki serotonin düzeyinin artışı ve postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin uyarılmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir (Gidener ve Apaydın 1994). İlk yıllarda bu hastalıkta 5-HT₂ reseptörlerinin rolü olduğu düşünülmüş ancak sonra yapılan çalışmalarda postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (Sternbach 1991). Sleight ve arkadaşları (1988), sendromun oluşması için serotonin düzeyindeki artışın gerekli olmadığını, sendromun oluşumunda triptaminin suçlu olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca serotonin dışında dopamin de bu sendromdan sorumlu tutulmuştur (Heal ve ark. 1976). Birbirinden farklı olan bu görüşlere karşın bu hastalığın olası patofizyolojik mekanizması beyin hücreleri ve spinal korddaki 5-HT_{1A} reseptörlerinin serotonerjik ajanlarca hiperstimülasyonu ile açıklanmaktadır (Richard ve ark. 1997).

Tanı Kriterleri

Bu sendromun spesifik tanı kriterlerini Sternbach tanımlamıştır (Sternbach 1991).

1. Belirtiler bilinen bir serotonerjik ajanın kullanılmaya başlanılmasından ya da dozunun artırılmasından sonra başlamalıdır.

2. Hastada aşağıdakilerden en az üç tanesi birarada bulunmalıdır.

- Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, hipomani gibi)

- İnkoordinasyon
- Ajitasyon
- Hiperrefleksi
- Myoklonus
- Terleme
- Titreme
- Tremor
- İshal
- Hiperpreksi
- Hipertansiyon ya da hipotansiyon

3. Bu belirtilere yol açabilecek infeksiyon, metabolik bozukluklar, madde kötüye kullanımı ya da yoksunluğu gibi diğer nedenler dışlanmalıdır.

4. Bu belirtiler başlamadan önce nöroleptik ilaçlara başlanmış ya da dozları artırılmış olmamalıdır.

Sendromun hafif şekillerinin neden olduğu belirtiler başka nedenlere bağlanabilir ve araştırmacılar tarafından tanınmayabilir. Brennan ve arkadaşları (1988) fenelzin, lityum, L-triptofan, diazepam ve triazolam kullandıkları bir hastalarında "nöroleptiksiz" NMS ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Gillman (1998), bu sendromun NMS'den ayrılmasının çok güç olduğunu savunmuş ve adının "Toksik Serotonin Sendromu" olarak değiştirilmesini önermiştir SS'nin semptomları NMS ile örtüşebilir, ancak aralarında önemli farklılıklar vardır. NMS, mental durum değişiklikleri, ciddi hipertermi, rijidite ve genellikle dopamin reseptör blokleri olan bir ajanın kullanımına başladıktan ya da doz artırımından sonra başlayan otonomik disfonksiyonla karakterizedir. SS ise serotonerjik ajanlara başladıktan ya da dozlarının artırımından sonra ortaya çıkar, genellikle vücut sıcaklığında daha küçük artışlar olur (Richard ve ark. 1997) ve daha çok gastrointestinal yakınma vardır (Carbone 2000).

Laboratuvar Bulguları

Bu sendroma özgü laboratuvar bulguları yoktur. Ancak kreatinin fosfokinaz düzeyleri artmış olabilir ve dissemine intravasküler koagülasyon bulgularına benzeyen kan tablosu görülebilir. Beyin görüntülemeleri normaldir (Kline ve ark. 1989, Spigset ve ark. 1993, Sternbach 1991).

Bu Sendromun Görüldüğü Durumlar

a. Tek ilaç kullanımı sırasında ortaya çıkan serotonin sendromları:

- Klomipramin (Lejoyeux ve ark. 1993),
- Deksfenfluramin (Schenck ve Mahowald 1996),
- Paroksetin (Harvey ve Burke 1995),
- Sertralin (Horowitz ve Mullins 1999),
- Fluvoksamin (Gill ve ark. 1999, Mollins ve Horowitz 1999),
- Venlafaksin (Kolecki 1997),
- Trazodon (Rao 1997),
- Nefazodon (Mackay ve ark. 1999),
- Mirtazapin (Hernandez ve ark. 2002).

b. SSRI kullanımı sırasında eklenen ilaçlardan sonra ya da SSRI kesildikten sonra yeterli süre beklenmeden başlanılan ilaçlardan sonra ortaya çıkan serotonin sendromları:

- Sitalopram + Moklobemid (Neuvonen ve ark. 1993),
- Sitalopram + Bupiron (Spisget ve Adielsson 1997),
- Fluoksetin + Karbamazepin (Dursun ve ark. 1993),
- Fluoksetin + Lityum (Mully ve ark. 1993),
- Fluoksetin + Trazodon (George ve Gedleski 1996),
- Fluoksetin + Venlafaksin (Bhatara ve ark. 1998),
- Fluvoksamin + Bupiron (Baetz ve Malcolm 1995),
- Fluvoksamin + Paroksetin (Bastani ve ark. 1996),
- Fluvoksamin + Mirtazapin (Demers ve Melone 2001),
- Paroksetin + Tramadol (Lantz ve ark. 1998),
- Paroksetin + Trazodon (Reeves ve Bullen 1993),
- Paroksetin + Moklobemid (FitzSimmons ve Matha, 1999),
- Paroksetin + İmipramin (Weiner ve ark. 1997),
- Paroksetin + Lityum (Sobarsky ve ark. 1997),
- Paroksetin + Risperidon (Hamilton ve Malone 2000),
- Sertralin + Tramadol (Mason ve Blakburn 1997),
- Sertralin + Fenelzin (Graber ve ark. 1994).

c. MAOI kullanımı sırasında eklenen ya da MAOI

kesildikten sonra yeterli süre beklenmeden başlanan ilaçlardan sonra ortaya çıkan serotonin sendromları:

- Fenelzin + Venlafaksin (Diamond ve ark. 1998),
- Moklobemid + Fluoksetin (Benazzi 1996),
- Moklobemid + Klomipramin (Francois ve ark. 1997),
- Moklobemid + Venlafaksin (Roxanas ve Machado 1998),
- Moklobemid + Paroksetin (Singer ve Jones 1997).

d. Diğer ilaçların kullanımları sırasında eklenen ya da bu ilaçların kesilmesinden sonra yeterli süre beklenmeden başlanan ilaçlardan sonra ortaya çıkan serotonin sendromları:

- Trazodon + Amitriptilin + Lityum (Nisijima ve ark. 1996),
- Klomipramin + Alprozolam (Cano-Munoz ve ark. 1995),
- Klomipramin + MAOI (Amsterdam ve ark. 1997),
- Selegilin + Fluoksetin (Heinonen ve Mylyla 1998),
- Selegilin + SSRI'lar (Zesiewich ve ark. 1999),
- Selegilin + Trisiklikler + SSRI'lar (Ritter ve Alexander 1997).
- Nefazodon + Fluoksetin (Smith ve Wenegrat 2000),
- Nefazodon + Paroksetin (John ve ark. 1997),
- Venlafaksin + Amitriptilin (Perry 2000),
- Venlafaksin + Lityum (Mekler ve Woggon 1997),
- Venlafaksin + Mirtazapin (Dimellis 2002).

Yapılan bazı çalışmalarda kombine ilaç kullanıldığı halde SS gelişmediği bildirilmiştir. Hollander ve arkadaşları (1990), dirençli olgularda fenfluramini fluoksetin, fluvoksamin ve klomipramin ile kombine kullanmışlar ve hiç bir vakada SS'ye rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Aynı şekilde yüksek doz fluoksetin ile moklobemidin kombine edildiği 18 hastalık bir grupta SS'ye rastlanmamıştır (Dingemans ve ark. 1998).

TEDAVİ

İnsanlarda SS'nin tedavisini değerlendirecek

prospektif bir çalışma yoktur. Bu yüzden tedavi stratejileri, insanlarda bildirilmiş vaka takdimleri ve bu sendromun hayvan modelleri ile yapılmıştır. SS'yi düşündüren ilk belirtide bütün serotonerjik ilaçlar, özellikle SSRI'lar, Meperidin ve MAOI'leri kesilmeli, hasta monitorize edilmelidir. Genellikle serotonerjik ajanlar kesildikten 24 saat sonra semptomlar kendiliğinden düzelir. Kendiliğinden düzelmeyen durumlarda destekleyici tedavi yapılmalıdır. Yüksek ateş için buz paketleri ve ateş düşürücüler, solunum güçlüğü için yapay ventilasyon, nöbetler için antikonvülzanlar, hipertansiyon için antihipertansifler kullanılabilir (White ve Simpson 1981). Tedavide aşağıdaki ilaçların etkili olduğu kabul edilmektedir.

a. Benzodiazepinler: Lorazepam sedasyon sağlanana kadar her yarım saatte bir 1-2 mg yavaş IV verilebilir. Serotonin toksisitesinde klonazepamdan üstün bulunmuştur (Dursun ve ark. 1993).

b. Klorpromazin: Sedatif etkisinden faydalanmak için kullanılabilir (Gillman ve Norman 1996).

c. Siproheptadin: Her iki-dört saatte bir 4-8 mg oral olarak verilen siproheptadin kullanımı en iyi antiserotonerjik ilaç stratejisidir. Ancak 0.5 mg/kg/gün dozu aşılmamalı ve antikolinerjik yan

etkilerine dikkat edilmelidir (Lappin ve Auchincloss 1994, Graudins ve ark. 1998, Gillman 1999).

d. Mirtazapine: Mirtazapinin 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptör blokajı yaparak bu sendromun bazı semptomlarını düzelttiği öne sürülmektedir (Stimmel ve ark. 1997, Hoes ve Zeijveld 1996). Ancak son birkaç yılda Mirtazapinin tek başına ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında SS'ye neden olabileceği bildirilmiştir (Hernandez ve ark. 2002, Demers ve Malone 2001, Dimellis 2002).

e. Propranolol: Bu ilacın 5-HT₁ ve 5-HT₂ reseptörlerini bloke ederek yararlı olabileceği bildirilmiştir (Guze ve Baxter 1986). Ancak SS'ye neden olan tedavi sırasında propranolol kullanılan vakalarda da bu sendromun gelişebildiği gösterilmiştir (Kline ve ark. 1989).

Sonuç olarak, toksik hiperserotonerjik bir durum olan SS, genellikle neden olan serotonerjik ajanın kesilmesi ve destekleyici tedavi ile kendiliğinden düzelir. Bazı ciddi durumlarda 5-HT antagonistleri gerekebilir. Serotonerjik ajanların giderek daha fazla kullanıldığı günümüzde klinisyenler kombine tedavileri en aza indirmeli, serotonerjik ajanları kullanırken bu sendromun gelişebileceğini gözönünde tutmalıdır.

KAYNAKLAR

- Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Rosenzweig M (1997) Clomipramine augmentation in treatment-depression. *Depress Anxiety*, 5:84-90.
- Beaumont G (1973) Drug interactions with clomipramine (Anafranil). *J Int Med Res*, 1:480-484.
- Baetz M ve Malcolm D (1995) Serotonin syndrome from fluvoxamine and buspirone. *Can J Psychiatry*, 40:428-429.
- Bastani JB, Troester MM, Bastani AJ (1996) Serotonin syndrome and fluvoxamine: A case study. *Nebr Med J*, 81:107-109.
- Benazzi F (1996) Serotonin syndrome with moclobemide-fluoxetine combination. *Pharmacopsychiatry*, 29:162.
- Bhatara VS, Magnus RD, Paul KL ve ark. (1998) Serotonin syndrome induced by venlafaxine and fluoxetine a case study in polypharmacy and potential pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms. *Ann Pharmacother*, 32:432-436.
- Brennan D, MacManus M, Howe J (1988) "Neuroleptic Malignant Syndrome" Without neuroleptics. *Br J Psychiatry*, 152:578-579.
- Cano-Munoz JL, Montejo-Iglesias ML, Yanez-Saez RM ve ark. (1995) Possible serotonin syndrome following the combined administration of clomipramine and alprozolam. *J Clin Psychiatry*, 56:122.
- Carbone JR (2000) The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emerg Med Clin North Am*, 18:317-325.
- Demars JC, Malone (2001) Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and mirtazapine. *Ann Pharmacother*, 35:1217-1220.
- Diamond S, Pepper BJ, Diamond ML ve ark. (1998) Serotonin syndrome induced by transitioning from phenelzine to venlafaxine; four patient reports. *Neurology*, 5:274-276.
- Dimellis D (2002) Serotonin syndrome by a combination of venlafaxine and mirtazapine. *World J Biol Psychiatry*, 3:167.
- Dingemans J, Wallrofer A, Gieschke R ve ark. (1998) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between fluoxetine and moclobemide in the investigation of development of the serotonin syndrome. *Clin Pharmacol Ther*, 63:403-413.
- Dursun SM, Mathew VM, Reveley MA (1993) Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet*, 343:442-443.
- Edwards JG, Anderson I (1999) Systematic review and guide

- to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs*, 57:507-533.
- Feighner JP, Boyer WF, Tyler DL ve ark. (1990) Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *J Clin Psychiatry*, 51:222-225.
- FitzSimmons CR, Matha S (1999) Serotonin syndrome caused by overdose with paroxetine and moclobemide. *J Accid Emerg Med*, 16:293-295.
- Francois B, Marquet P, Desach A ve ark. (1997) Serotonin syndrome due to an overdose of moclobemide and clomipramine. A potentially life-threatening association. *Intensive Care Med*, 23:122-124.
- Gidener S, Apaydın Ş (1994) Santral Serotonin Sendromu. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 5:193-197.
- Guze BH, Baxter LR (1986) The serotonin syndrome: Case responsive to propranolol. *J Clin Psychopharmacology*, 6:119-120.
- George TP, Godleski LS (1996) Possible serotonin syndrome with trazodone addition to fluoxetine. *Biol Psychiatry*, 39:384-385.
- Gill M, LoVecchio F, Selden B (1999) Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoksamine. *Ann Emerg Med*, 33:457-459.
- Gillman PK (1996) Successful treatment of serotonin syndrome with chlorpromazine. *Med J Australia*, 165:345-346.
- Gillman PK (1998) Serotonin syndrome: History and risk. *Fundam Clin Pharmacol*, 12:482-491.
- Gillman PK (1999) The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol*, 13:100-109.
- Graber MA, Hoehns TB, Perry JR (1994) Sertraline-phenelzine drug interactions: A serotonin syndrome reaction. *Ann Pharmacother*, 28:732-735.
- Graudins A, Stearman A, Chan B (1998) Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Clin Psychiatry*, 59:382-383.
- Hamilton S, Malone K (2000) Serotonin syndrome during treatment with paroxetine and risperidone. *J Clin Psychopharmacol*, 20:103-105.
- Harvey AT, Burke M (1995) Comment on: The serotonin syndrome associated with paroxetine, an over-the-counter cold remedy, and vascular disease. *Am J Emerg Med*, 13:605-607.
- Heal DJ, Green AR, Boullin DJ (1976) Single and repeated administration of neuroleptic drugs to rats: Effects on striatal dopamine-sensitive adenylate cyclase and locomotor activity produced by tranylcypamine and L-tryptophan or L-dopa. *Psychopharmacol*, 49:287-300.
- Heinonen EH, Myllyla V (1998) Safety of selegiline (deprenyl) in the treatment of parkinson disease. *Drug Saf*, 19:11-12.
- Hernandez JL, Romos EJ, Infante S ve ark. (2002) Severe serotonin syndrome induced by mirtazapine syndrome. *Ann Pharmacother*, 36:641-644.
- Hoes MJ, Zeijpveld JH (1996) Mirtazapine as treatment for serotonin syndrome. *Pharmacopsychiatry*, 29:81.
- Hollander E, DeCaria CM, Schineier FR (1990) Fenfluramine augmentation of serotonin reuptake blockade antiobsessional treatment. *J Clin Psychiatry*, 51:119-123.
- Horowitz BZ, Mullins ME (1999) Cyproheptadine for serotonin syndrome in an accidental pediatric sertraline ingestion. *Pediatr Emerg Care*, 15:325-327.
- John L, Perreault MM, Tao T ve ark. (1997) Serotonin syndrome associated with nefazodone and paroxetine. *Ann Emerg Med*, 29:287-289.
- Kline SS, Mauro LS, Scala-Barnett DM (1989) Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. *Clin Pharmacol*, 8:510-514.
- Kolecki P (1997) Isolated venlafaxine-induced serotonin syndrome. *J Emerg Med*, 15:491-493.
- Lappin RI, Auchincloss EL (1994) Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *NEJM*, 331:1021-1022.
- Lantz MS, Buchaltor EN, Giambanco V (1998) Serotonin syndrome following the administration of tramadol with paroxetine. *Int J Geriatr. Psychiatry*, 13:343-345.
- Lenzi A, Raffaelli S, Marazziti D (1993) Serotonin syndrome-like symptoms in a patient with obsessive-compulsive disorder, following inappropriate increase in fluvoksamine dosage. *Pharmacopsychiatry*, 26:100-101.
- Lejoyeux M, Rouillon F, Ades J (1993) Prospective evaluation of the serotonin syndrome in depressed inpatients treated with clomipramine. *Acta Psychiatrica Scand*, 88:369-371.
- Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD (1999) Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract*, 49:1871-1874.
- Mason BJ, Blackburn KH (1997) Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline. *Ann Pharmacother*, 31:175-177.
- Mekler G, Woggon B (1997) A case of serotonin syndrome caused by venlafaxine and lithium. *Pharmacopsychiatry*, 30:272-273.
- Mullins ME, Horowitz BZ (1999) Serotonin syndrome after a single dose of fluvoxamine. *Ann Emerg Med*, 33:806-807.
- Mully EC, McDonald W, Steffens D ve ark. (1993) Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium. *Am J Psychiatry*, 150:1565.
- Neirenberg DW, Semprebon M (1993) The central nervous system serotonin syndrome. *Clin Pharmacol Ther*, 53:84-88.
- Neuvonen PJ, Dahjola-Sintonen S, Tacke U ve ark. (1993) Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet*, 4:342:1419.
- Nisijima K, Shimizu M, Abe T ve ark. (1996) A case of serotonin syndrome induced by concomitant treatment with low-dose trazodone and amitriptyline and lithium. *Int Clin Psychopharmacol*, 11:289-290.
- Oates JA, Sjoerdsma A (1960) Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology*, 10:1076-1078.

- Ooi TK (1991) The serotonin syndrome. *Anaesthesia*, 46:507-508.
- Pearson HJ (1990) Interaction of fluoxetine with carbamazepine. *J Clin Psychiatry*, 51:126.
- Perry NK (2000) Venlafaxine-induced serotonin syndrome with relapse following amitriptyline. *Postgrad Med J*, 76:254.
- Rao R (1997) Serotonin syndrome associated with trazodone. *Int J Geriatr Psychiatry*, 12:129-130.
- Reeves RR, Bullen JA (1995) Serotonin syndrome produced by paroxetine and low-dose trazodone. *Psychosomatics*, 36:159-160.
- Richard IH, Kurlan R, Tanner C (1997) Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in parkinson disease. *Neurology*, 48:1070-1077.
- Ritter JL, Alexander B (1997) Retrospective study of selegiline-antidepressant drug interactions and a review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*, 9:7-13.
- Roxanas MG, Machado JF (1998) Serotonin syndrome in combined moclobemide and venlafaxine ingestion. *Med J Australia*, 18:168:523-524.
- Schenck CH, Mahowald MW (1996) Potential hazard of serotonin syndrome associated with dexfenfluramine hydrochloride (reduct). *JAMA*, 276:1220-1221.
- Singer PP, Jones GR (1997) An uncommon fatality due to moclobemide and paroxetine. *J Anal Toxicol*, 21:518-520.
- Sleight AJ, Marsden CA, Martin KF (1988) Relationship between extracellular 5-hydroxytryptamine and behaviour following mono amino oxidase inhibition and L-tryptophan. *Br J Pharmacol*, 93:303-310.
- Spigset O, Mjordan T, Lovheim O (1993) Serotonin syndrome caused by a moclobemide-clomipramine interaction. *BMJ*, 306:248.
- Spigset O, Adielsson G (1997) Combined serotonin syndrome and hyponatremia caused by a citalopram-buspirone interaction. *Int Clin Psychopharmacol*, 12:61-63.
- Smith B, Prockop DJ (1962) Central-nervous-system effects of ingestion of L-tryptophan by normal subjects. *NEJM*, 267:1338-1341.
- Smith DL, Wenegrat BG (2000) A case report of serotonin syndrome associated with combined nefazodone and fluoxetine. *J Clin Psychiatry*, 61:146.
- Sobarsky T, Bagli M, Laux G ve ark. (1997) Serotonin syndrome after lithium add-on medication to paroxetine. *Pharmacopsychiatry*, 30:106-107.
- Sternbach H (1991) The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*, 148:708-713.
- Stimmel GL, Sussman N, Wingard P (1997) Mirtazapine safety and tolerability: Analysis of the clinical trials database. *Psychopharmacol*, 6:82-90.
- Thomas JB, Rubin EH (1984) Case report of toxic reactions from a combination of tryptophan and phenelzine. *Am J Psychiatry*, 141:281-283.
- Weiner AL, Tilden FF, McKay CA (1997) Serotonin syndrome: Case report and review of the literature. *Conn Med*, 61:717-721.
- White K, Simpson G (1981) Combined MAOI-trycyclic antidepressant treatment: A revolution. *J Clin Psychopharmacol*, 1:264-281.
- Zesewich TA, Gold M, Chari G ve ark. (1999) Current issues in depression in parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 7:110-118.