

**Derleme / Review**

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2019.006

# Serotonin sendromu

## Serotonin syndrome

Utku Bulut<sup>ID</sup>, Raif Çakmur<sup>ID</sup>*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

### ÖZ

Günlük tıp pratiğinde neredeyse tüm hastalıklar ile ilgili ilaç temelli tedaviler mevcuttur. Komorbiditeleri arttıkça ilaçları da bu doğrultuda artan hastaların polifarmasi ile tanışması çoğu zaman kaçınılmazdır. Belli ilaç gruplarının birbiri ile geçimsizliği sonucunda ortaya çıkan serotonin sendromu olguları subklinik olarak azımsanmayacak oranlarda görülür. Tanı konulması güç olabilen serotonin sendromunda uygun tedavi ile tatmin edici sonuçlar elde edilebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Polifarmasi, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin sendromu.

### ABSTRACT

In daily medical practice, pharmacology-based treatments are available for almost all diseases. It is generally inevitable for patients to confront with polypharmacy due to their increasing pharmaceuticals in accordance with their increasing comorbidities. Cases of serotonin syndrome, which is caused by the incompatibility of some pharmaceutical groups with each other, are seen subclinically at substantial rates. In serotonin syndrome, which may be challenging to diagnose, satisfactory outcomes may be obtained with appropriate treatment.

**Keywords:** Polypharmacy, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin syndrome.

Serotonin sendromu (SS) serotonerjik ilaçların kullanımı sonucunda ortaya çıkan mental durum değişiklikleri, otonom ve nöromusküler hiperaktivite klinik triadını içerir.<sup>[1-3]</sup> Serotonerjik ilaçların yüksek doz kullanımı, serotonerjik etkili ilaçların birlikte kullanılması ya da hedef doza kademeli olmadan direkt ulaşılması sonucunda ortaya çıkma riski yüksektir. Subklinik toksikasyon durumlarını da hesaba kattığımızda sıklığı azımsanamayacak düzeydedir. Temelde asıl Serotonin 2A (5HT-2A)

ve Serotonin 1A (5HT-1A) reseptörü aşırı aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır. Tedavisinde ilgili ilaç maruziyetinin sonlandırılması ve destek tedavisi yer almaktadır. Zamanında tanınıp müdahale edildiğinde prognozu çok iyidir.

**Olgu 1-** Altmış beş yaşında kadın hasta üç haftadır var olan denge bozukluğu ve sık düşmeler nedeniyle kliniğimize başvurdu. Yedi sekiz yıldır majör depresif bozukluk

*İletişim adresi / Correspondence:* Dr. Utku Bulut, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 35330 Balçova, İzmir, Türkiye.  
Tel: 0534 - 512 44 94 e-posta (e-mail): utkuedim@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 06 Mayıs 2019 Kabul tarihi / Accepted: 10 Temmuz 2019

### Atıf:

Bulut U, Çakmur R. Serotonin sendromu. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2019;22(1-2):33-38.

komorbiditesi olan hasta sitalopram 60 mg ve maprotilin 75 mg 2x1 kullanıyordu. Yapılan nörolojik muayenesinde ayaklarda belirgin olmak üzere tüm ekstremitelerde olan aksiyonel pozitif ve negatif miyoklonus, geniş tabanlı yürüyüş ve Romberg bulgusu pozitif saptandı. Hastanın mevcut psikiyatrik tedavisinin azaltılması önerildi. Bir ay sonraki kontrolde hastanın tamamen düzeldiği görüldü.

**Olgu 2-** Elli sekiz yaşında kadın hasta son bir aydır giderek artan her iki elde titreme yakınması ile kliniğimize başvurdu. Bipolar bozukluk tanılı hasta, paroksetin 2x100 mg ve lamotrijin 2x100 mg kullanıyordu. Yapılan nörolojik muayenesinde: her iki elde postural, kinetik, izometrik tremor, yürüyüş hafif-orta ataksik saptandı. Psikiyatri hekimi ile birlikte tedavisi esitalopram 10 mg ve lamotrijin 150+100 mg şeklinde düzenlendi. Bir ay sonraki kontrolde yakınmaların tamamen düzeldiği görüldü.

### KLİNİK

Serotonerjik etkili ajanın doz artımıyla, serotonin üzerinden etkili başka bir ajanın tedavi rejimine eklenmesiyle ya da serotonerjik ajanın aşırı doz alımıyla birlikte genellikle 24 saat içinde klinik ortaya çıkar.<sup>[4]</sup> Bazı olgular subakut veya kronik dönemde başvurabilir.<sup>[5]</sup> Hafif olgularda ılımlı hipertansiyon ve taşikardi diaforez titreme miyoklonus mevcuttur. Önemli bir ayırıcı özellik olarak hiperrefleksi klonus rijidite ve tremor yani nöromusküler eksitabilite alt ekstremitelerde baskındır. Çoğu hafif olgu afebrildir. Orta dereceli olgularda yukarıdakilere ek olarak vücut sıcaklığı 40°C'ye ulaşabilir. Daha ciddi olgularda komaya varan bilinç bulanıklığı 41°C dereceye varan hipertermi hipertansiyon taşikardi terleme hiperrefleksi tremor klonus rijidite kliniği oluşturur. Ciddi olgular nöbetle rabdomyolizle miyoglobüriyle dissemine intravasküler koagülasyonla komplike olabilir. Metabolik asidoz respiratuar distress sendromu akut böbrek yetmezliği tabloya eklenebilir (Tablo 1).<sup>[4]</sup>

### TANI

Hastayı değerlendirirken son zamanlarda başlanan, eklenen ya da dozu artırılan ilaçlara özellikle dikkat edilmelidir. Bu ilaçların diğer

ilaçlarla toleransı değerlendirilmelidir. Olası serotonerjik etkileri ya da ilaç metabolizması üzerine etkileri araştırılmalıdır. İlaç öyküsü alınırken bitkisel ilaç, yasadışı madde ya da diyet desteği kullanımının olup olmadığına dikkat edilmeli varsa bunların neler olduğu kaydedilmelidir.

Serotonin sendromunun tanısı dışlama tanısıdır. Tanısı için birçok kriter üretilmiştir. Şuan için %84 duyarlılığı ve %97 özgüllüğü ile en kullanışlı tanı kriteri olarak Hunter Serotonin Toksikitesi Kriteri kabul görmektedir. Hunter Serotonin Toksikitesi Kriterine göre serotonerjik etkili ilaç kullanım öyküsü varlığında;

- Spontan klonus
- Tetiklenebilir klonusa ek olarak ajitasyon ya da terleme
- Oküler klonusa ek olarak ajitasyon ya da terleme
- Tremora ek olarak hiperrefleksi
- Hipertoniye ek olarak 38°C'nin üstünde ateş ek oküler ya da tetiklenebilir klonus

Bu maddelerden en az birinin olması tanı için yeterlidir.<sup>[6]</sup>

### AYIRICI TANI

Ayrıcı tanıda nöroleptik malign sendrom, malign hipertermi, letal katatoni, antikolinerjik sendrom, menenjit, ensefalit, sepsis ve tetanoz düşünülmelidir.

Nöroleptik malign sendrom (NMS)'da hastanın kullandığı ilaçlar yardımcı olabilir. Ancak pratikte her iki sendroma da neden olabilecek ilaçların hastanın kullandığı ilaçlar arasında olması tanıda bu antitenin çoğu zaman bir yardımcı faktör olarak kullanılamaması gerçeğini doğurur. NMS'de klinik SS'ye göre daha yavaş başlangıçlıdır (SS'de 24 saat iken NMS'de 1-2 hafta). Klinik prezentasyon; NMS'de jeneralize rijidite baskın iken, SS'de alt ekstremitelerde hakim hiperrefleksi klonus tremor şeklindedir.<sup>[7,8]</sup>

Malign hipertermi ryanodin reseptör geni mutatif bireylerde volatil anestezi maddeye

<b>Tablo 1.</b> Serotonin sendromunda ortaya çıkabilecek semptomlar <sup>[4]</sup>	
Semptom kümesi	Semptomatoloji
Bilinç değişikliği	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajitasyon</li> <li>- Anksiyete</li> <li>- Dezoryantasyon</li> <li>- Huzursuzluk</li> <li>- Heyecan</li> </ul>
Nöromusküler anormallikler	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Titreme</li> <li>- Klonus</li> <li>- Hiperrefleksi</li> <li>- Rijidite</li> <li>- İki taraflı Babinski belirtisi</li> <li>- Akatizi</li> </ul>
Otonomik hiperaktivite	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertansiyon</li> <li>- Taşikardi</li> <li>- Taşipne</li> <li>- Hipertermi</li> <li>- Midriyazis</li> <li>- Terleme</li> <li>- Kuru muköz membranlar</li> <li>- Kızamık cilt</li> <li>- Titreme</li> <li>- Kusma</li> <li>- Diyare</li> <li>- Artmış bağırsak sesleri</li> <li>- Aritmiler</li> </ul>

ya da depolarizan kas gevşeticilere maruz kalınmasından sonra ortaya çıkan jeneralize rijidite hipertermi tablosudur.<sup>[9]</sup> Ortaya çıkış şekli anestezi maddeye maruziyetle başladığı için ayırıcı tanıda zorluk yaratmaz.

Letal katatoni rijidite baskın negativizm mutizm içerikli bir klinik tablo olarak ayırıcı tanıda yer alan bir başka bozukluktur. Katatoni uzun yıllar şizofreni ile birlikte anılsa da artık bambaşka bir antite olduğu biliniyor. Affektif bozukluklardan post-travmatik stres bozukluğuna hatta otizm spektrum bozukluklarına kadar birçok başka hastalığa bağlı klinik tabloda yer almaktadır.<sup>[10]</sup> Letal katatonide nörolojik eksitabiliteden çok negativizmin bir sonucu olarak rijid postür mevcuttur. Otonomik instabilite her iki tabloda da yer alır. Mutizm anlamsız tekrarlayıcı hareketler ve sözler yanıtızlık hali katatonideki temel davranışsal bozukluk iken bilinç bulanıklığı SS'nin bir parçasıdır.

Antikolinergik toksisitesinde görülen bilinç değişikliği ajitasyon hipertermi taşikardi SS'nin ayırıcı tanısında yer almasının nedenidir. Bunlar

SS kliniğinde yer alabilse de nöromusküler hipereksitabilite antikolinergik toksisitede meydana gelmez. Kas tonusu ve refleksler normal saptanır. Ayrıca SS'de terleme, kliniğin bir parçası iken, antikolinergik zehirlenmesinde terleme olmaz.

Santral sinir sistemi enfeksiyonları da bilinç değişikliği ve hipertermi açısından ayırıcı tanısı yapılması gereken klinik tablolardır. Ancak nöromusküler eksitabilite önceki tabloda da olduğu gibi, burada da ayırıcıda yardımcıdır. Menenjit ve ensefalitte artmış tonus veya artmış refleksler söz konusu değildir. Meninks irritasyon kanıtları da ayrıca yardımcıdır. Son olarak santral sinir sistemi enfeksiyonlarında altın standart tanı yöntemi lomber ponksiyon ile karar verilebilir.

Sepsis bilinç değişikliği hipertermi taşikardi ayırıcı tanıya girer. Nöromusküler eksitabilite açısından yani nörolojik muayene ile ayırımı yapılabilir.

Tetanoz *Clostridium tetani* (*c.tetani*) adlı anaerob bakterinin ürettiği tetanospasmin toksini nedeni ile meydana gelir. Toksinin yol açtığı

ön boynuz motor nöronların disinhibisyonuyla klinik ortaya çıkar. Bu disinhibisyon nedeniyle adrenal bezden katekolamin de salındığı için otonomik instabilite de mevcuttur. Hem kaslarda rijidite hem de hipertansiyon, taşikardi hatta bazen ateş nedeniyle ayırım gerekir. Ancak mental değişiklik gözlenmez. Bu özellik sayesinde ayırıcı tanı kolaylıkla yapılabilir.

### ETYOLOJİ VE MEKANİZMA

Serotonin sendromu, serotonin reseptör aktivitesinin santral ve periferik sinir sisteminde artması sonucunda ortaya çıkar. Temelde SS'nin meydana gelmesi için 5-HT1A ve 5-HT2A reseptörlerinin artmış aktivasyonu gerekmektedir. Bu aktivasyon artışı ise en sık seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) tarafından sinaptik aralıkta serotonin düzeyinin artırılması ile ortaya çıkmaktadır. Serotonin geri alım inhibitörlerinin aşırı dozda alınması (intihar amaçlı ya da yanlışlıkla) serotonin sendromu açısından yüksek risk taşımakla beraber söz konusu ilaçların tedavi dozlarında dahi sendroma yol açması olasıdır.<sup>[11]</sup> Serotonin yıkımının monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile durdurulması ya da doğrudan reseptör agonistlerinin kullanılması da diğer nedenler arasındadır. Sinaptik aralığa serotonin salınımının artırılması da bir diğer nedendir.

Serotonin üzerinden etkili ajanın bir başka benzer etkili ajanla potansiyelize edilmesi ya da sitokrom P450 üzerinden metabolizmasının değişime uğraması ya da genetik olarak duyarlı bireylerde sadece düzenli kullanılması dahi SS'ye neden olabilir. Stabil dozda sertralin kullanan 12 yaşındaki çocuk hastada bir enfeksiyon nedeniyle sitokrom P450 CYP3A4 inhibitörleri eritromisin kullanmasından sonra ortaya çıkan SS bildirilmiştir.<sup>[12]</sup>

Tramadol bir analjezik olarak kötüye kullanım riski düşük olması nedeni ile sık kullanılmaktadır. Kronik ağrı durumlarında tramadol sık reçete edilmekte ve genelde dirençli ağrılarda SSRI'lar ile kombine edilmektedir. Tramadol sentetik bir opiyattır. Yarı yarıya oranda rasemik bir bileşen olan tramadolün pozitif enantiyomeri serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu

yapar. Tramadol sitokrom P450 sistemi ile metabolize edildiğinde mü reseptörleri üzerine etki eden metaboliti ile analjezik etki gösterir. Metabolize edilmeyen ilaç kısmı ise serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek bu analjezik etkiyi artırır.<sup>[13]</sup>

Bütün SSRI'lar aynı zamanda sitokrom P450 2D6 inhibitörleri olduğu için tramadol ile birlikte kullanıldıklarında tramadolün analjezik etkili metabolitinin oluşmasını engellemek yoluyla mü reseptörleri yerine serotonin geri alım reseptörleri üzerine etkili pozitif enantiyomerin konsantrasyonunun yükselmesine neden olurlar. Tramadolün SS ile yakın ilişkisini farmakokinetik olarak bu şekilde açıklamak mümkündür.<sup>[13]</sup>

Sitokrom P450 2D6 yavaş metabolize ediciler de bu şekilde SS'ye maruz kalma riski artmış mutatif bireylerdir.

Serotonin sendromunun sorumlusu olarak literatürde bildirilmiş ilaç etkileşimleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

### TEDAVİ

Serotonin sendromu erken tanınır ve erken müdahale edilirse prognozu oldukça iyidir. Serotonin sendromundan şüphe edildiğinde suçlu olduğu düşünülen ilacın kesilmesi birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Hafif olgular ilacın kesilmesiyle 24-72 saat içerisinde düzelir. Bazen ilaçların metabolizmaları veya geri dönüşsüz etkileri nedeniyle kesildikten sonra düzelme daha da uzayabilir. Örneğin MAO inhibitörleri ve uzun etkili SSRI'larda durum böyledir.

Klinik dekompanzasyon döneminde destekleyici tedavi gerektiği oranda sağlanmalıdır. Hafif olgularda ilacın kesilmesinden sonra hastaya önerilerde bulunmak yeterli iken ciddi olguların entübe edilip yoğun bakımda izlenmesi dahi gerekebilir.<sup>[14]</sup>

Destekleyici tedavi sırasında en zorlayıcı konulardan biri hastadaki ajitasyonu kırmaktır. Ajitasyonu kırmak için benzodiazepinlerin kullanılması önerilmektedir. Ancak hangi benzodiazepinin kullanılması gerektiğiyle ilgili çalışma bulunmamaktadır.<sup>[14]</sup>

<b>Tablo 2.</b> Serotonin sendromuna yol açabilecek ilaç ve ilaç etkileşimleri <sup>[4]</sup>	
İlaç	İlaç etkileşimleri
MAO inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MAO inhibitörleri tek başına</li> <li>- MAO inhibitörleri ile birlikte SSRI ya da SNRI ya da TCA ya da opiyatlar</li> <li>- Metilen mavisi ile birlikte paroksetin ya da klomipramin</li> <li>- Fenelzin ile birlikte meperidin</li> <li>- Tranilsipromin ile birlikte imipramin</li> </ul>
SSRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SSRI tek başına</li> <li>- SSRI ile birlikte MAO inhibitörleri ya da SNRI ya da TCA ya da opiyatlar ya da triptanlar Fluoksetin ile birlikte karbamazepin ya da fentermin ya da fentanil</li> </ul>
SNRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SNRI ile birlikte MAO inhibitörleri ya da TCA ya da opiyatlar ya da triptanlar</li> <li>- Venlafaksin tek başına</li> <li>- Venlafaksin ile birlikte lityum ya da kalsinörin inh.</li> <li>- Venlafaksin ile birlikte mirtazapin ya da tranilsipromin</li> <li>- Venlafaksin ile birlikte mirtazapin ve tramadol</li> <li>- Venlafaksin ile birlikte amitriptilin ve meperidin</li> <li>- Venlafaksin ile birlikte metadon ve fluoksetin</li> <li>- Venlafaksin ile birlikte metadon ve sertralın</li> <li>- Venlafaksin ile birlikte tramadol ve trazodon ve ketiapin</li> </ul>
Diğer antidepresanlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Buspiron ile birlikte SSRI</li> <li>- Mirtazapin tek başına</li> <li>- Mirtazapin ile birlikte SSRI</li> <li>- Mirtazapin ile birlikte olanzapin<sup>[21]</sup></li> <li>- Trazodon ile birlikte amitriptilin ve lityum</li> </ul>
Opiyatlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Opiyatlar ile birlikte MAO inhibitörleri ya da SSRI ya da SNRI ya da triptanlar</li> <li>- Tramadol tek başına</li> <li>- Tramadol ile birlikte mirtazapin ve olanzapin</li> </ul>
Soğuk algınlığı ilaçları	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dekstrometorfan ile birlikte SSRI ya da amitriptilin ya da klorfeniramin</li> <li>- Dekstrometorfan ile birlikte risperidon ve amitriptilin</li> </ul>
Atipik antipsikotikler	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Olanzapin ile birlikte lityum ve sitalopram</li> <li>- Risperidon ile birlikte fluoksetin ya da paroksetin</li> <li>- Siprofloksasin ile birlikte venlafaksin ve metadon</li> </ul>
Antibiyotikler	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Flukonazol ile birlikte sitalopram</li> <li>- Linezolid ile birlikte SSRI ya da tapentadol</li> </ul>
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L-triptofan ile birlikte SSRI</li> </ul>

MAO: Monoamin oksidaz; SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri; SNRI: Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri; TCA: Trisiklik antidepresan.

Diğer zorlayıcı konu otonomik instabilite ile mücadele etmektir. Hipertansiyon çok dirençli olabirse de tansiyon regülasyonu uzun etkili ilaçlarla sağlanmaya çalışılmamalıdır. Kısa etkili ilaçlar örn. esmolol ya da nitroprussid tercih edilmelidir.<sup>[14]</sup>

Hipertermi, jeneralize kas tonusu artışından kaynaklanmaktadır. Hipertermi konusunda yapılacaklar arasında entübasyon, sedasyon ve paralizasyon yer almaktadır. Paralizan olarak non-depolarizanların tercih edilmesi gerekmektedir. Bir kas gevşetici olarak dantrolenin faydasına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hipertermi tedavisinde asetominofen gibi anti-piretikler yer almamaktadır.<sup>[14]</sup>

Ajitasyon ve otonomik semptomların kontrolü sağlanamadığında serotonin antagonisti olarak siproheptadinin kullanılması önerilmektedir. Siproheptadinin 5HT-1A ve 5HT-2A reseptörlerini spesifik olmayan bir şekilde antagonize ettiği düşünülmekte.<sup>[15]</sup> Aynı zamanda anti-histaminik ve anti-kolinerjik etkileri de başka reseptör antagonizmalarının sonucu olarak meydana gelebilmekte. Başlangıç dozu 12 mg'dır. Semptomlar devam ediyorsa her iki saatte bir 2 mg yapılabilir. Hasta stabilize olduğunda idame doz altı saatte bir 8 mg olarak düzenlenebilir. Klinik olarak faydalı olduğunu söyleyen birçok rapor olsa da etkili bir tedavi olduğunu gösteren kesin kanıt mevcut değildir.<sup>[16]</sup>

Deksmedetomidin bir santral alfa-2 reseptör agonisti olarak literatürde önerilen diğer bir ajandır. Klonidin reseptörlerine karşı sekiz kat fazla afinitesi bulunmaktadır. Bir sedatif olarak ajitasyon için önerilmekte. Sedatifler içerisinde solunumu deprese etmemesi ile öne çıkmaktadır. Aynı zamanda hipertansiyon ve taşikardi için de etkili olduğu belirtilmektedir. Hayvan modellerinde serotonerjik aktiviteyi modüle ettiği gösterilmiştir. Ancak SS'de etkili olduğuna dair kanıtlar olgu sunumları ile sınırlıdır.<sup>[17]</sup>

### SONUÇ

Serotonin sendromunda erken tanı konur müdahale uygun zamanda yapılırsa prognoz çok iyidir. Ancak çoğu zaman SS'yi tanımak gerçekten zordur. Ayırıcı tanıda birçok hastalık yer alır. Klinik prezentasyon asla homojen değildir. Ancak klinik şüphe durumunda serotonerjik ilacın kesilip destekleyici tedavinin sağlanması en rasyonel yaklaşım olacaktır.

Tanımak zor olduğu için SS'nin meydana gelmesini önlemek gerekir. Bunun için de ilaç kombinasyonları konusunda dikkatli olmak gerekir. Polifarmasinin günümüz medikal tedavisinin sonucu ve sorunu olduğunun farkında olarak bu ilaçların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Son olarak serotonerjik ilaçların yaygın kullanımını dolayısıyla klinisyen aklının bir köşesinde ayırıcı tanıda bu sendromu hep tutmalıdır. Çünkü erken tanınır ve erken tedavi edilirse çoğu zaman tam iyileşme sağlanabilmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Brown TM, Skop BP, Mareth TR. Pathophysiology and management of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1996;30:527-33.
2. Ener RA, Meglathery SB, Van Decker WA, Gallagher RM. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med* 2003;4:63-74.
3. Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J, Kuss HJ, Ackenheil M, Möller HJ. The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:96-103.
4. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J* 2013;13:533-40.
5. Houlihan DJ. Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine, and mirtazapine. *Ann Pharmacother* 2004;38:411-3.
6. 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;96:635-42.
7. Perry PJ, Wilborn CA. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: a contrast of causes, diagnoses, and management. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:155-62.
8. Dosi R, Ambaliya A, Joshi H, Patell R. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome: a challenging clinical quandary. *BMJ Case Rep* 2014;2014. pii: bcr2014204154.
9. Hopkins PM, Ruffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth* 2015;115:531-9.
10. Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013;441:1-47.
11. Nelson LS, Erdman AR, Booze LL, Cobaugh DJ, Chyka PA, Woolf AD, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:315-32.
12. Lee DO, Lee CD. Serotonin syndrome in a child associated with erythromycin and sertraline. *Pharmacotherapy* 1999;19:894-6.
13. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician* 2015;18:395-400.
14. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20.
15. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998;16:615-9.
16. Mills KC. Serotonin syndrome. A clinical update. *Crit Care Clin* 1997;13:763-83.
17. Rushton WF, Charlton NP. Dexmedetomidine in the treatment of serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 2014;48:1651-4.