

# Linezolid Kullanımı ile İlişkili Serotonin Sendromu: Olgu Sunumu

Dr. Volkan ŞAHİNER<sup>1</sup>, Dr. S. Özlem ERDEN AKİ<sup>2</sup>

## Özet / Abstract

Serotonin sendromu farklı mekanizmalarla serotonerjik aktiviteyi artıran ilaçların tek başına aşırı dozda veya birlikte kullanımı sonucunda, santral sinir sisteminde artmış serotonerjik aktiviteye bağlı olarak beyin sapı ve spinal kordda serotonin reseptörlerinde duyarlılığın artması nedeniyle ortaya çıkan toksik bir durumdur. Serotonin sendromu nöromüsküler (klonus, miyoklonus, tremor, hiperrefleksi) ve otonomik (ateş, midriazis, taşikardi, taşipne) bulgulara ve ruhsal durum değişikliklerine (konfüzyon, ajitasyon) yol açabilen, ağır olgularda ölüme sonuçlanabilen ciddi ve tehlikeli bir tıbbi durumdur.

Seçici serotonin gerilim inhibitörleri (SSRI) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) gibi farklı gruptan ilaçların bir arada kullanımı ile görülme riski artmaktadır. Son yıllarda depresyon tedavisinde SSRI grubu ilaçların yaygın kullanımı ve farklı tıbbi durumlar için yeni geliştirilen ajanların da kullanıma girmesi ile ilaç etkileşimleri ve serotonin sendromu gibi toksik reaksiyonların görülme riski de artmaktadır.

Sunulan olguda seçici serotonin gerilim inhibitörü (SSRI) grubu antidepresan tedavi almakta olan genç bir hastada, MAOI özelliğine sahip oksazolidinon sınıfı bir antibiyotik olan linezolid kullanımı sonucunda gelişen serotonin sendromunun klinik özellikleri ve seyri tartışılmıştır. Olgunun sunum amacı, özellikle konsültasyon-liyezon alanında çalışan psikiyatristleri böyle bir etkileşim riskinden haberdar etmek ve oluşabilecek ciddi tıbbi durumlara karşı alınabilecek önlemler konusunda bilgilendirmektir.

**Anahtar Sözcükler:** Serotonin sendromu, linezolid, antidepresan ilaçlar

## **SUMMARY: Serotonin Syndrome Associated with Linezolid Use: A Case Report**

*The serotonin syndrome is a toxic state largely attributable to changes in sensitivity of serotonin receptor system in the brainstem and spinal cord resulting from increased serotonergic activity in central neurologic system, due to use of serotonergic agents either in overdose or in combination. Serotonin syndrome may present with neuromuscular (clonus, myoclonus, tremor, hyperreflexia) and autonomic (fever, mydriasis, tachycardia, tachypnea) symptoms and mental status changes (confusion, agitation) and may result in death in severe cases. The risk for the development of serotonin syndrome is increased with the combined use of agents from different groups such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs). The growing use of SSRIs for depression and the introduction of pharmacological agents newly developed for the treatment of various medical disorders increases the risk of drug-drug interactions and toxic states like serotonin syndrome. In the presented case clinical presentation and outcome of the serotonin syndrome which has developed as a consequence of concomitant linezolid use in a young patient who was already on an SSRI antidepressant is discussed. Linezolid is an oxazolidinone antibiotic which has MAOI-like properties. This case is presented to inform psychiatrists especially working in consultation-liaison settings about the risk of drug-drug interactions and possible prevention of these.*

**Key Words:** Serotonin syndrome, linezolid, antidepressant drugs

Geliş Tarihi: 22.07.2008 – Kabul Tarihi: 28.10.2008

<sup>1</sup>Asis., <sup>2</sup>Uzm., Başkent Ü Psikiyatri AD., Ankara.  
Volkan Şahiner, e-posta: volkansahiner@gmail.com

## GİRİŞ

Serotonin sendromu santral sinir sisteminde serotonerjik aktivite artımına bağlı olarak beyin sapı ve spinal kordda serotonin reseptörlerinde artan duyarlılık nedeniyle ortaya çıkan toksik bir durumdur (Boyer ve Shannon 2005). Farklı mekanizmalarla serotonerjik aktiviteyi artıran ilaçların tek başına aşırı dozda veya birlikte kullanımını sonucunda ortaya çıkmaktadır. Serotonerjik ajanlar arasında serotonin geri alımını inhibe eden ilaçlar (serotonin geri alım inhibitörleri SSRI'lar, trisiklik antidepressanlar, trazodon, meperidin, dekstrometorfan, tramadol), serotonin salınımını artıran ilaçlar (amfetaminler, opioid analjezikler, levodopa), serotonin metabolizmasını inhibe eden ajanlar (monoamin oksidaz inhibitörleri MAOI'lar, linezolid, selejilin), post-sinaptik serotonin reseptör agonistleri (buspiron, triptanlar, karbamazepin) bulunmaktadır (Tablo 1). Özellikle MAOI'lar ve serotonin geri alımını inhibe eden gruptan ilaçların bir arada kullanımını serotonin sendromu açısından en riskli grubu oluşturmaktadır (Gillman 2005).

Tanı klinik ile konur. Radyolojik veya laboratuvar bir tanı yöntemi yoktur. Nöromüsküler eksitasyon (klonus, miyoklonus, tremor, hiperrefleksi) bulguları, otonomik uyarılma (ateş, midriazis, taşikardi, taşipne) belirtileri, ruhsal durum değişiklikleri (ajitasyon, bilinç bulanıklığı) ve vital bulgularda değişiklikler (ateş, taşikardi, hipertansiyon) en önemli klinik bulgulardır. Bazı hastalarda lökositoz, kreatin kinaz yüksekliği, karaciğer enzim düzeylerinde artış veya asidoz saptanabilir. Sendrom hafif yan etki olarak değerlendirilebilecek belirtilerden, ölümlü sonuçlanabilen ciddi koma tablosuna dek geniş bir yelpazede ortaya çıkabilir (Dunkley ve ark. 2003, Isbister ve ark. 2005).

Linezolid, oksazolidinon sınıfının ilk antibiyotigidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında onay alıp kullanılmaya başlanmıştır. Metisiline dirençli Staphylococcus Aureus, çoklu ilaca dirençli Streptococcus Pneumonia ve vankomisine dirençli enterokokları içeren, ilaca dirençli gram pozitif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda kullanılır (Pfizer Zyvox prescribing information, Vardakas ve ark. 2007, Lentino ve ark. 2008). Yüksek dozda ve uzun süreli kullanımına bağlı olarak gelişen kemik iliği supresyonu ve trombositopeni ilacın bilinen en ciddi yan etkilerindedir (Narita ve ark. 2007, Hachem ve ark. 2003). Bununla birlikte linezolidin monoamin oksidaz enzim inhibisyonu yaptığı bilinmektedir. Faz 1, 2 ve 3 çalışmalarında rapor edilmemiş olmasına ve ilaç prospektüsünde böyle bir uyarı bulunmamasına rağmen, linezolidin serotonerjik ajanlarla etkileşime girip sero-

tonin sendromuna yol açtığını bildiren olgu sunumları bulunmaktadır (Lawrence ve ark. 2006, Morales-Molina ve ark. 2005)

Bu yazıda SSRI grubuna ait bir antidepressan olan sertralin ile linezolidin eşzamanlı kullanımına bağlı gelişen bir serotonin sendromu olgusu rapor edilmiştir.

## OLGU

Bilateral metastatik over tümörü tanısı ile hastanemizde izlenen 28 yaşında kadın hasta ilk olarak uyku sorunları nedeni ile bölümümüze danışılmıştır. Hastanın öyküsünden Nisan 2007 tarihinde bilateral over tümörü nedeni ile ameliyat olduğu ve patolojisinin her iki overde yol kesesi komponenti içeren, malign miksed germ hücreli tümör olarak rapor edildiği öğrenilmiştir. Hasta Mayıs-Temmuz 2007 tarihleri arasında 4 kür sisplatin, etoposid ve bleomisin kemoterapisi almıştır. Ocak 2008 tarihinde karaciğer metastazları gelişen hasta ileum perforasyonu nedeni ile acil ameliyata alınmıştır. Bu tarihten itibaren hastanede izlenen hasta ilk kez 26 Şubat 2008 tarihinde bölümümüze danışılmıştır. Hastanın ifadesinden iki aydır süren bunalıtı ataklarının ve uykusuzluk şikayetinin olduğu öğrenilmiştir. İritabilite, sinirlilik, terleme, çarpıntı ve ateş basması gibi somatik belirtilerin baskın olduğu gözlenen hastanın psikiyatrik muayenesinde depresif duygudurum, karamsarlık ve anhedoni tespit edilmiştir. Anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği depresyon tanısı konulan hastaya sertralin 25 mg/gün başlanmış, 1 hafta sonra 50 mg/gün doza artırılması önerilmiş, ve alprazolam 0.75 mg/gün 3 bölünmüş dozda başlanmıştır. Alprazolam dozunun kademeli olarak azaltılıp 2 hafta içinde kesilmesi önerilmiştir. İki hafta sonra yapılan muayenesinde hasta tedaviden faydalandığını, bunalıtı ataklarının geçtiğini ifade etmiştir. Depresyon bulgularında belirgin azalma olduğu gözlenen hastaya sertralin kullanmaya (50 mg/gün) devam etmesi önerilmiştir. Hasta 17 Mart 2008 tarihinde uykusuzluk, yer ve zaman yöneliminde bozulma, görsel varsanılırların gelişmesi nedeni ile tekrar bölümümüze danışılmıştır. Öyküden hastanın ciddi sistemik enterokok enfeksiyonu nedeni ile 27 Şubat 2008'den itibaren antibiyotik tedavisi (tienem 4x500 mg/gün, augmentin 3x1000 mg/gün) aldığı, ancak klinikte yeterli yanıt alınamaması üzerine 4 Mart 2008 tarihinden itibaren linezolid 1200 mg/gün iki eşit dozda başlandığı öğrenilmiştir. Linezolid tedavisinin altıncı gününde (10 Mart 2008) beklenmedik şekilde titreme ve aşırı terleme görülmesi servis doktorları tarafından enfeksiyon relapsı olarak değerlendirilmiş ve linezolid tedavisine devam edilmiştir. Hastanın ilaç kayıtları incelendiğinde 9 Mart 2008 tarihinde sertralinin

**TABLO 1.** Serotonerjik Özellikleri Olan İlaçlar.**Serotonin oluşumunu artıranlar**

- L-triptofan
- 5-hidroksitriptofan

**Serotonin salınımını artıranlar**

- Amfetamin ve türevleri
- Kokain
- Fenfluramin
- Levodopa
- Monoamin oksidaz inhibitörleri
- Mirtazapin
- Rezerpin

**Serotonin metabolizmasını inhibe edenler**

- Linezolid
- Monoamin oksidaz inhibitörleri
- Parjilin
- Selejilin
- St. John's bitkisi

**Presinaptik geri alımı azaltanlar**

- Amfetamin ve türevleri
- Bromfeniramin
- Bupropion
- Klorfeniramin
- Kokain
- Dekstrometorfan
- Fentanil
- Meperidin
- Nefazodon

**Seçici serotonin geri alım inhibitörleri**

- Sibutramin
- St. John's bitkisi
- Tramadol
- Trazodon
- Trisiklik antidepressanlar
- Venlafaksin

**Doğrudan serotonin reseptör agonizması yapanlar**

- 5-HT1 reseptör agonistleri
- Buspiron
- Karbamazepin
- Ecstasy
- Lityum
- Liserjik asit dietilamid

**Postsinaptik reseptör cevabını artıranlar**

- Lityum

50 mg/gün doza çıkıldığı görülmüştür. Linezolid tedavisinin 12. gününde enfeksiyon taraması negatif olmasına rağmen aşırı terleme ve hipnogojik, hipnopompik varsanıların gelişmesi, uykusuzluk, ve semptomların şiddetinin giderek artması üzerine hasta tekrar kliniğimize danışılmıştır. Hastanın nabızı 116/dakika, kan basıncı 110/70 mmHg, dakikadaki solunum sayısı 22 ve vücut ısısı 36.5 ° C olarak saptanmıştır. Psikiyatrik

muayenesinde hastanın yer ve kişi oryantasyonunun sağlam olduğu ancak zaman oryantasyonunun bozulduğu, görüşme sırasında aşırı terleme, titreme ve yoğun anksiyetesinin olduğu gözlenmiştir. Hasta görsel ve işitsel varsanılardan yakınmaktadır. Nörolojik muayenesinde spontan yaygın miyoklonuslar ve hiperrefleksi saptanmış, lateralizasyon veren nörolojik bulgu saptanmamıştır. Laboratuvar sonuçları incelendiğinde beyaz küre ve trombosit sayısı, hemoglobin değeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile serum elektrolitlerinin normal sınırlarda olduğu gözlenmiştir. Hastanın sertralin ve linezolidin yanı sıra son 15 günde kullandığı ilaçlar arasında tramadol (ihtiyaç halinde), meperidin (ihtiyaç halinde), midazolam (ihtiyaç halinde), metoklopramid, diklofenak sodyum, imipenem, amikasin, caspofungin, sandostatatin, ranitidin ve feniramin olduğu öğrenilmiştir. Hastanın bu dönemde ve öncesinde herhangi bir antipsikotik ilaç kullanımı olmadığı için nöroleptik malign sendrom tanısı düşünülmemiştir. Hastada yaygın spontan miyoklonuslar, aşırı terleme ve titreme, ajitasyon ve hiperrefleksi bulguları nedeniyle, yüksek olasılıkla serotonin sendromu olabileceği düşünülmüştür. Kullanılan ilaçlar gözden geçirildiğinde, hasta sertralin tedavisi alıyor iken linezolid tedavisinin eklenmesinden sonra semptomların ortaya çıkması nedeni ile linezolid ve sertralinin birlikte kullanımına bağlı gelişen serotonin sendromu tanısı konularak sertralin ve linezolid kesilmiş, semptomların kontrolü için alprazolam 0.75 mg/gün 3 eşit dozda başlanmıştır. Destekleyici tedavi olarak intravenöz hidrasyon önerilmiştir. Sertralin ve linezolidin kesilmesinden sonra 72 saat içinde spontan miyoklonuslar ve hiperrefleksinin kaybolduğu, terleme ve titremelerinin geçtiği, oryantasyonunun düzeldiği gözlenmiştir. Hastanın kullandığı ilaçlar arasında sertralin ve linezolid ile etkileşime girerek serotonin sendromuna yol açabilecek başka ilaçlar da vardır. Tramadol ve meperidin bu ilaçlardandır ancak hastane kayıtları ve hemşire gözlemlerine göre bu ilaçlar "ihtiyaç halinde" verilmek üzere reçete edilmiştir ve yatış süresince nadiren kullanılmışlardır.

Ancak kısa süre içinde hastada yeniden uykusuzluk ve ajitasyon gelişmiş, zaman oryantasyonunda bozulma olmuş, yeni ortaya çıkan bu tablonun çoklu ilaç kullanımına bağlı deliryum tablosu olduğu düşünülmüş ve antipsikotik ilaç tedavisi (ketiyapin 2x 25 mg/gün) başlanmıştır. Deliryum tedavisine yanıt alınmasına rağmen hasta 31 Mart 2008 tarihinde primer hastalığı olan over kanserine bağlı komplikasyonlar ve sepsis nedeniyle kaybedilmiştir.

## TARTIŞMA

Tıbbi onkoloji alanında son yıllarda görülen gelişmelere bağlı olarak geçmiş dönemlerde ileri evre malign hastalık nedeni ile hayatını kaybeden pek çok hasta çoklu ilaç tedavileri ile hayatlarını sürdürebilmektedir. Önemli oranda bir hasta grubu hastalıklarından dolayı veya hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar nedeni ile pek çok ilacı birlikte kullanmaktadır, bu durum da bilinen ve bilinmeyen ilaç etkileşimleri riskini artırmaktadır. Günümüzde bazı aminoglikozidler, vankomisin, digoksin, siklosporin gibi dar terapötik pencerede etkinlik gösteren ajanlar hariç ilaç düzeyi monitorizasyonu uygulanmamaktadır. Bu nedenle çoklu ilaç kullanan hastalarda ilaçların yan etkileri, diğer ilaçlarla etkileşimleri ve etki mekanizmaları hakkında daima dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte yeni pazarlanmaya başlamış pek çok farmakolojik ajan da bu hasta grubunda kullanılmaktadır. Faz çalışmalarının kısıtlılıkları göz önünde bulundurulduğunda klinisyenler pek çok bilinmeyen veya az bilinen yan etki veya komplikasyona karşı hazırlıklı olmalıdır.

Hastamız ileri evre over kanseri tanısı ile tedavi görmekte ve bu dönemde gelişen depresyon nedeni ile antidepresan tedavi (sertralin) almaktaydı. Zayıf MAO inhibitörü olan linezolid ile SSRI grubundan bir antidepresan olan sertralinin ortak kullanımı sonrasında spontan miyoklonuslar, hiperrefleksi, ajitasyon, konfüzyon, hiperhidroz ve tremor ortaya çıkmıştır. Sertralin, paroksetin ve fluoksetin gibi yüksek derecede serotonin gerialım inhibisyonu yapmaktadır. Linezolid ise yeni pazarlanmaya başlanan oksazolidinin grubunun ilk örneği bir antibiyotik olup dirençli hastane enfeksiyonlarında tercih edilen önemli ajanlardan biridir. Linezolid düşük düzeyde, geri dönüşümlü, monoamino oksidaz enzim inhibisyonu yapmaktadır. Bu nedenle adrenerjik ve serotonerjik ajanlarla etkileşerek serotonin sendromuna yol açma riski vardır. Bununla birlikte faz çalışmalarında herhangi bir serotonin sendromu olgusu bildirilmemiştir. İlaç pazarlanmaya başladıktan ve sahada kullanıma girdikten sonra özellikle SSRI'larla birlikte kullanımının serotonin sendromuna neden olduğunu gösteren olgular bildirilmiştir. (Gillman 1998, Lavery ve ark. 2001, Wigen ve ark. 2002, Hachem ve ark. 2003, Bernard ve ark. 2003, Tahir ve ark. 2004, Jones ve ark. 2004, Morales ve ark. 2005, Klasko 2005, Bergeron ve ark. 2005, Packer ve Berman 2007).

Serotonin sendromu ilk kez 1955 yılında tanımlanmıştır. 1991'de Sternbach ve arkadaşları bilinen serotonerjik ajan kullanımı öyküsü olan hastalarda, enfeksiyon,

metabolik bozukluklar ve madde kullanımı gibi nedenler dışlandıktan sonra, mental durum değişiklikleri, ajitasyon, miyoklonus, hiperrefleksi, terleme, ateş basması, tremor, diare, inkoordinasyon ve ateş bulgularından en az üçünün bir arada olması ile serotonin sendromu tanısı konulabileceğini savunmuştur (Sternbach 1991). Ancak bu kriterlerin birçok farklı hastalık ve toksik durumda da karşılanabileceği görülmüş ve eleştirilmiştir. Dunkley ve arkadaşları 2222 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, serotonin sendromu tanı kriterlerini yeniden tanımlamışlar ve bir karar ağacı geliştirmişlerdir. Hunter serotonin toksisitesi kriterleri olarak adlandırılan bu kriterlere göre spontan veya indüklenebilir klonus, oküler klonus, ajitasyon, diyaferez, tremor ve hiperrefleksi bulgularının farklı kombinasyonlarda saptanması kesin serotonin sendromu tanısı koymak için yeterlidir (Dunkley ve ark. 2003).

Bizim hastamızda da yukarıda sıralanmış olan bulgular hem Sternbach, hem de Hunter serotonin sendromu kriterlerini karşılamaktadır. Semptomlar linezolid başlanmasının altıncı gününde ortaya çıkmış, linezolid ve sertralinin kesilmesinden dört gün sonra tamamen düzelmiştir. Literatüre bakıldığında da, serotonin sendromunun başlangıç zamanı genellikle etkileşen ilaçların bir arada kullanımının başlamasından itibaren birinci gün ile birinci hafta arasında bildirilmektedir (Isbister ve Buckley 2005). Olguların büyük kısmında da bu ilaçların kesilmesinden sonraki 2-7 gün arasında semptomların yatıştığı gözlenmiştir (Kenneth ve ark. 2005).

Ayırıcı tanıda herhangi bir antipsikotik ilaç kullanımını olmadığı için nöroleptik malign sendrom tanısı düşünülmemiştir. Hastanın bu klinik bulgularına yol açacak aktif bir metabolik anormallik veya enfeksiyon saptanmamıştır. Çoklu ilaç kullanımına bağlı deliryum tanısı ilk başvuruda da düşünülmüş ancak spontan miyoklonusların varlığı ve eşlik eden diğer semptomlarla birlikte, ilaçların kesilmesinden 72 saat sonra semptomların tamamen ortadan kalkması, sertralin ve linezolidin birlikte kullanımına bağlı serotonin sendromu tanısını desteklemiştir.

Birçok araştırmacı linezolid ve serotonerjik etkili ilaçların bir arada kullanılmamasını önermektedir. Antidepresan tedavi almakta olan hastalarda, mümkünse linezolid dışındaki antibiyotik seçenekleri önerilmekte, linezolid kullanımı şart ise antidepresanların kesilmesi ve kesilme belirtilerinin önlenmesi amacı ile kısa süreli benzodiyazepin kullanımı önerilmektedir. Bu yazılarda genellikle linezolid ve antidepresan ilaçlar arasına 14 günlük bir arınma (wash-out) süresi konulması öne-

rilmiştir (Klasko 2005). Ancak çoğu zaman hastaların önünde bu kadar uzun süre yoktur. Bir kısım araştırmacı ise bu kadar katı önlemlerin alınmasının her zaman olanaklı olmayacağını düşünerek, ilaçların bir arada kullanımına izin vermeyi ancak serotonin sendromu gelişimi açısından hastanın yakın takibini önermektedirler (Taylor ve ark. 2006). Biz, hastanın yaşı, genel durumu, kullandığı diğer ilaçlar ve tedavinin aciliyeti gibi faktörler göz önüne alınarak her hastaya özgü bir plan yapılmasını öneriyoruz. Sirkülasyonun hızlı ve işlerin yoğun olduğu, yakın bire bir hemşire takibinin kısıtlı olduğu dahili ve cerrahi servislere, linezolid ile birlikte antidepresan kullanımının sonlandırılması; uzun yarı ömürlü antidepresan kullanan hastalarda, linezolid kullanımının önlenmesi; eğer mutlak linezolid kullanımı endikasyonu varsa, antidepresan ilacın kesilip hastanın

yakın takibinin yapılması en uygun çözüm olarak görülmektedir.

Bu yazıda SSRI grubundan antidepresan kullanan bir hastada linezolid tedavisi başlanmasından hemen sonra ortaya çıkan serotonin sendromu olgusu rapor edilmiştir. Son yıllarda SSRI grubu antidepresanlar etkinlik ve güvenilirlikleri nedeniyle ileri yaşta, malignite tanısı almış, çoklu hastalığı ve çoklu ilaç kullanımı olan hastalar gibi riskli gruplarda sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle konsültasyon-liyezon alanında çalışan psikiyatristlerin bu tür riskli gruptaki hastalarla çalışırken hastanın kullandığı ilaçları yakından takip etmeleri, ilaç etkileşmelerinden haberdar olmaları ve hastalarında yeni ortaya çıkan semptomları bu gözle değerlendirmeleri vahim sonuçları olabilecek serotonin sendromu ve benzeri durumların önlenmesi açısından çok önemlidir.

#### KAYNAKLAR

- Bergeron L, Boulé M, Perreault S ve ark. (2005) Serotonin toxicity associated with concomitant use of linezolid. *Ann Pharmacother*, 39: 956-61.
- Bernard L, Stern R, Lew D ve ark. (2003) Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. *Clin Infect Dis*, 36:1197.
- Boyer EW, Shannon M (2005) The serotonin syndrome. *N Engl J Med*, 352:1112-20.
- Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D ve ark. (2003) The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med*, 96: 635-642.
- Gillman PK (2005) Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*, 95; 434-41.
- Hachem RY, Hicks K, Huen A ve ark. (2003) Myelosuppression and serotonin syndrome associated with concurrent use of linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 37: 8-11.
- Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM ve ark. (2005) Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust*, 187; 361-365.
- Jones SL, Athan E, O'Brien D ve ark. (2004) Serotonin syndrome due to coadministration of linezolid and venlafaxine. *JAC*; 54:289-90.
- Klasko RK, ed. DRUGDEX system. Thomson Micromedex: Greenwood Village, Colorado. 2005.
- Lavery S, Ravi H, McDaniel WW ve ark. (2001) Linezolid and serotonin syndrome. *Psychosomatics*, 42:432-3.
- Lawrence KR, Adra M, Gillman PK ve ark. (2006) Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. *Clin Infect Dis*, 42:1578-83.
- Lentino JR, Narita M, Yu VL ve ark. (2008) New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 27(1): 3-15.
- Morales-Molina JA, de Antonio JM, Marin-Casino M ve ark. (2005). Linezolid-associated serotonin syndrome: what we can learn from cases reported so far. *J Antimicrob Chemother*, 56: 1176-1178.
- Morales N, Vermette H (2005) Serotonin syndrome associated with linezolid treatment after discontinuation of fluoxetine. *Psychosomatics*, 46:274-5.
- Narita M, Tsuji BT, Yu VL ve ark. (2007) Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy*, 27(8): 1189-97.
- Packer S, Berman SA (2007) Serotonin syndrome precipitated by the monoamine oxidase inhibitor linezolid. *Am J Psychiatry*, 164: 346-347.
- Pfizer. Zyvox prescribing information. Adres: [http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspi\\_zyvox.pdf](http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspi_zyvox.pdf). Accessed 9 September 2005.
- Sternbach H (1991) Serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*, 148:705-13.
- Tahir N (2004) Serotonin syndrome as a consequence of drug-resistant infections: an interaction between linezolid and citalopram. *J Am Med Dir Assoc*, 5:111-3.
- Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL ve ark. (2006) Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis*, 43: 180-7.
- Vardakas KZ, Ntziora F, Falagas ME ve ark. (2007) Linezolid effectiveness and safety for approved and off-label indications. *Expert Opin Pharmacother*, 8(14): 2381-400.
- Wigen CL, Goetz MB (2002) Serotonin syndrome and linezolid. *Clin Infect Dis*, 34:1651-2.