

Serotonin Syndrome : Mekanisme dan Pemicu

Raisha Rahmani Rizal¹, Dewi Nur Fiana²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Rehabilitasi Medis, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Sindrom serotonin (SS) (juga disebut sebagai toksisitas serotonin) adalah toksidrom yang diinduksi obat yang berpotensi mengancam jiwa yang terkait dengan peningkatan aktivitas serotonergik di sistem saraf perifer (PNS) dan pusat (SSP). Hal ini ditandai dengan spektrum yang relevan dengan dosis dari temuan klinis yang terkait dengan tingkat serotonin bebas (5-hydroxytryptamine [5-HT]), atau aktivasi reseptor 5-HT (terutama sub tipe 5-HT1A dan 5-HT2A), yang mana termasuk kelainan neuromuskuler, hiperaktif otonom, dan perubahan keadaan mental. Toksisitas serotonin dimulai dalam beberapa jam setelah memakan obat yang menyebabkan peningkatan serotonin. Tiga rangkaian klasik gambaran klinis adalah eksitasi neuromuskuler (seperti klonus, hiperrefleksia, mioklonus, kekakuan), eksitasi sistem saraf otonom (seperti hipertermia, takikardia), dan perubahan kondisi mental (seperti agitasi, kebingungan). Meskipun sindrom serotonin jarang menyebabkan kematian, kasus yang parah adalah keadaan darurat medis yang dapat dengan cepat menyebabkan kegagalan organ multisistem. Meskipun banyak obat telah terlibat dalam Sindrom serotonin, kasus yang mengancam jiwa umumnya terjadi hanya ketika inhibitor oksidase monoamine dikombinasikan dengan penghambat serotonin re-uptake selektif atau nonselektif. Kesadaran tentang Sindrom serotonin sangat penting tidak hanya dalam menghindari kombinasi obat-obatan terapeutik yang berbahaya yang tidak disengaja tetapi juga dalam mengenali gambaran klinis ketika terjadi sehingga pengobatan dapat segera dimulai. Dokter dan perawat harus waspada terhadap sindrom serotonin karena obat yang dapat menyebabkannya sering digunakan, dan overdosis yang disengaja dengan obat yang dapat menyebabkan sindrom serotonin terlihat dengan frekuensi yang meningkat. Hal ini membuat sulit untuk dideteksi dan dokter dapat dengan mudah salah mengira sindrom serotonin sebagai patologi lain. Dalam ulasan ini, patofisiologi, gambaran klinis, obat yang terlibat dan diagnosis Sindrom serotonin dibahas.

Kata kunci : Serotonin, sindrom, toksisitas

Serotonin Syndrome: Mechanisms and Triggers

Abstract

Serotonin (SS) syndrome (also referred to as serotonin toxicity) is a potentially life-threatening drug-induced toxidrome associated with increased serotonergic activity in the peripheral (PNS) and central nervous system (CNS). It is characterized by a dose-relevant spectrum of clinical findings associated with levels of free serotonin (5-hydroxytryptamine [5-HT]), or activation of 5-HT receptors (especially the 5-HT1A and 5-HT2A subtypes), which include neuromuscular disorders, autonomic hyperactivity, and altered mental states. Serotonin toxicity begins within a few hours of taking a drug that causes an increase in serotonin. The three classic sets of clinical features are neuromuscular excitation (eg, clonus, hyperreflexia, myoclonus, rigidity), autonomic nervous system excitation (eg, hyperthermia, tachycardia), and altered mental state (eg, agitation, confusion). Although serotonin syndrome rarely causes death, severe cases are medical emergencies that can rapidly lead to multisystem organ failure. Although many drugs have been implicated in serotonin syndrome, life-threatening cases generally occur only when a monoamine oxidase inhibitor is combined with a selective serotonin re-uptake inhibitor or non-selective. Awareness of Serotonin Syndrome is critical not only in avoiding inadvertently harmful combinations of therapeutic drugs but also in recognizing the clinical picture when it occurs so that treatment can be started immediately. Doctors and nurses should be aware of serotonin syndrome because drugs that can cause it are often used, and intentional overdoses with drugs that can cause serotonin syndrome are seen with increasing frequency. This makes it difficult to detect and doctors can easily mistake serotonin syndrome for another diagnosis. In this review, the pathophysiology, clinical features, drugs involved and diagnosis of serotonin syndrome are discussed.

Keywords : Serotonin, syndrome, toxicity

Korespondensi : Raisha Rahmani Rizal, Alamat : Jalan Soemantri Bojonegoro No.1, HP 082279347400, email : 99raisha@gmail.com

Pendahuluan

Sindrom serotonin adalah reaksi obat merugikan yang berpotensi mengancam nyawa akibat transmisi serotonergik sentral dan perifer yang berlebihan. Toksisitas

serotonin adalah kondisi yang diinduksi obat yang disebabkan oleh terlalu banyak serotonin di sinapsis di otak. Kasus yang membutuhkan rawat inap jarang terjadi, dan kasus ringan yang disebabkan oleh efek samping yang

dimediasi serotonin tidak mungkin berakibat fatal. Pasien datang dengan kombinasi gejala neuromuskuler, otonom, dan status mental. Obat peningkat serotonin termasuk penghambat oksidase monoamine, penghambat reuptake serotonin, dan pelepas serotonin. Kebanyakan kasus melibatkan 2 obat yang meningkatkan serotonin dengan cara berbeda; kombinasi yang paling sering menyebabkan masalah ini adalah inhibitor monoamine oksidase dengan inhibitor reuptake serotonin selektif atau inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin. Hal ini telah menjadi masalah klinis yang semakin umum dan penting selama dekade terakhir dengan diperkenalkannya banyak antidepresan yang meningkatkan kadar serotonin¹.

Mengingat bahwa diagnosis Sindrom serotonin dibuat semata-mata atas dasar klinis, pemeriksaan fisik neurologis yang komprehensif sangat penting. Gejalanya sangat bervariasi mulai dari gejala ringan hingga sindrom yang mengancam jiwa. Kesulitan dalam menentukan titik yang tepat di mana tanda-tanda serotonergik yang terkait dengan pemberian obat terapeutik menyebabkan beberapa ahli lebih memilih penggunaan istilah toksisitas serotonin, karena lebih akurat mewakili rentang yang luas tentang gambaran klinis dari berbagai tingkat keparahan².

Gambaran klinis klasik meliputi kombinasi perubahan status mental, ketidakstabilan otonom, dan hiperaktivitas neuromuskuler. Sindrom Serotonin ditandai dalam bentuknya yang paling khas dengan gambaran eksitasi neuromuskuler (seperti mioklonus, hiperrefleksia), disautonomia (seperti hipertermia, takikardia), dan perubahan status mental (seperti agitasi, kebingungan), tetapi bentuknya bervariasi dan tidak semua gambaran klinis selalu ada pada semua pasien³.

Isi

Toksisitas serotonin dimulai dalam beberapa jam setelah konsumsi obat yang menyebabkan peningkatan serotonin. Tiga rangkaian klasik gambaran klinis adalah eksitasi neuromuskuler (seperti klonus, hiperrefleksia, mioklonus, kekakuan), eksitasi

sistem saraf otonom (seperti hipertermia, takikardia), dan perubahan kondisi mental (seperti agitasi, kebingungan). Onset harus difikirkan efek toksik dari beberapa sumber (bersama dengan pertimbangan kondisi lain seperti penghentian alkohol atau obat, kejang non-kejang, dan ensefalitis)⁴.

Serotonin, atau 5-hydroxytryptamine (5-HT), adalah neurotransmitter monoamine yang secara biokimia berasal dari triptofan. Serotonin ditemukan terutama di saluran gastrointestinal, sistem saraf pusat, dan trombosit, dimetabolisme oleh monoamine oksidase di hati. Serotonin memodulasi perhatian, suasana hati, nafsu makan, dan tidur serta beberapa fungsi kognitif, membuat modulasi serotonin untuk mekanisme kerja umum untuk banyak antidepresan. Serotonin juga memodulasi termoregulasi dan meningkatkan agregasi platelet, kontraksi uterus, bronkokonstriksi, vasokonstriksi, dan motilitas gastrointestinal. Stimulasi reseptor postsynaptic 5-HT_{1A} dan 5-HT_{2A} dari satu atau kombinasi obat menghasilkan sindrom serotonin⁵.

Istilah "sindrom serotonin" biasanya mengacu pada ujung spektrum toksisitas yang parah⁶. Sindrom serotonin dapat terjadi dengan peningkatan neurotransmisi serotonergik. Mayoritas kasus adalah iatrogenik yang berasal dari penggunaan pengobatan sinergis, meskipun kasus keracunan diri yang disengaja dengan agen serotonergik juga dapat terjadi⁷. Mekanisme lain untuk perkembangan sindrom serotonin adalah penambahan obat yang menghambat sitokrom P450 2D6 dan / atau 3A4 (CYP3A4) isoenzim untuk regimen terapi *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI)⁸.

Beberapa penyakit yang berpotensi mengancam nyawa memiliki tanda dan gejala yang mirip dengan sindrom serotonin membuat pentingnya diagnosis yang akurat dan tepat waktu. Penyakit-penyakit ini termasuk sindrom ganas neuroleptik, toksisitas antikolinergik, hipertermia maligna [10], sindrom penghentian antidepresan, dan penarikan alkohol. Semua dapat menyebabkan beberapa derajat disregulasi otonom (termasuk takikardia, hipertensi, dan hipertermia) dan gangguan mental akut⁹.

Sindrom neuroleptik maligna biasanya dikaitkan dengan penggunaan obat antipsikotik, seperti antagonis dopamin, dan muncul dengan tanda-tanda kekakuan otot. Tanda-tanda ini biasanya terjadi beberapa hari setelah terpapar obat pemicu, tidak seperti Sindrom serotonin yang segera mengikuti paparan obat¹⁰. Toksisitas antikolinergik, sesuai namanya, berhubungan dengan penggunaan obat antikolinergik. Tanda-tanda khas dari gangguan ini termasuk kulit kering, panas dan bising usus yang tidak ada, kontras dengan diaphoresis dan bising usus hiperaktif yang khas dari Sindrom serotonin¹¹. Hipertermia maligna berhubungan dengan paparan agen anestesi yang mudah menguap atau penghambat neuromuskuler depolarisasi, suksinilkolin. Hasilnya adalah kekakuan otot yang parah dan hiporefleksia¹².

Seperti *alcohol withdrawal*, penghentian benzodiazepin atau barbiturat dapat menyebabkan keadaan hiperaktif yang mungkin disalahartikan sebagai sindrom serotonin. Alkohol, benzodiazepin, dan barbiturat adalah depresan sistem saraf pusat, dan penghentian mendadak pada pasien dapat memicu reaksi yang berpotensi mengancam nyawa. Penghentian alkohol biasanya berkisar dalam tingkat keparahan dari disorientasi dan gemetar hingga 'delirium tremens', yang terjadi dalam 48-72 jam setelah paparan alkohol terakhir dan mungkin mematikan. Delirium tremens, seperti

namanya, ditandai dengan disorientasi dan kebingungan global, halusinasi, dan terkadang kejang¹³. Gangguan otonom seperti takikardia dan hipertensi sering terjadi pada kasus yang parah meskipun tidak seperti sindrom serotonin.

Withdrawal benzodiazepin atau barbiturat bervariasi tergantung pada waktu paruh obat, dan obat yang bekerja lebih lama cenderung menyebabkan gejala penarikan¹⁴. Kecemasan sering terjadi setelah penarikan benzodiazepin atau barbiturat, meskipun hipertermia dan kelainan neuromuskuler (misalnya, klonus dan hiperrefleksia) tidak.

Penghentian obat antidepresan juga dapat disalahartikan sebagai sindrom serotonin. Sindrom penghentian antidepresan biasanya dikaitkan dengan antidepresan generasi kedua¹⁵, meskipun juga dapat terjadi dengan SSRI dan antidepresan trisiklik (TCA). Biasanya dimulai dalam tiga hari setelah menghentikan pengobatan yang mengganggu, dan gejala biasanya ringan dan hilang secara spontan dalam satu hingga dua minggu¹⁶. Sindrom putus obat antidepresan dapat menyebabkan spektrum tanda dan gejala termasuk kelainan otot saraf seperti akatisia, tersentak mioklonik, dan tremor, serta perubahan status mental, psikosis, dan gangguan mood. Namun, biasanya tidak terkait dengan hipertermia atau gangguan otonom seperti takikardia¹⁷.

Tabel 1. Diagnosis klinis banding untuk sindrom serotonin

Penyakit	Paparan Obat	Gejala klinis yang memiliki kesamaan	Gejala klinis yang membedakan
Serotonin Syndrome	Obat serotonergik	Hypertension	Klonus, hiperrefleksia Bunyi usus yang hiperaktif
Neuroleptic Malignant Syndrome	Dopamine antagonists	Tachycardia	Tidak ada klonus atau hiperrefleksia Bradykinesia
Anticholinergic Toxicity	Acetylcholine antagonist	Hyperthermia	Tidak ada klonus atau hiperrefleksia Kulit kering Bunyi usus tidak ada
Malignant Hyperthermia	Anestesi halogenasi Suksinilkolin	Altered mental Status	Tidak ada klonus atau hiperrefleksia Kekakuan otot yang ektrim

Tabel 2. Kriteria diagnostik Sternbach¹⁸, Radomski¹⁹ dan Hunter²⁰ untuk diagnosis sindrom serotonin

Kriteria Sternbach	Kriteria Radomski	Kriteria Hunter	
Pasien sedang dalam pemakaian agen serotonergik; Tidak disebabkan oleh faktor risiko lain; Sedang tidak dalam penggunaan agen neuroleptic; Setidaknya ada tiga dari temuan fisik berikut:	Terdapat penggunaan atau peningkatan agen serotonergik yang diketahui (untuk rejimen pengobatan yang ditetapkan), dan perkembangan setidaknya empat gejala mayor atau tiga mayor plus dua gejala minor:	Pada pemakaian serotonergik, toksisitas serotonin ada jika salah satu gejala dari berikut ini hadir:	
<ul style="list-style-type: none"> • Agitasi, • Diaphoresis, • Ataksia, • Diare, • Perubahan Status Mental, • Hiperrefleksia, • Mioklonus, • Tremor, • Menggigil, Atau • Hipertermia; 	<p style="text-align: center;"><i>Major</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Consciousness impairmen • Elevated mood • Semicoma/coma <p style="text-align: center;"><i>Minor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Myoclonus • Tremor • Shivering • Rigidity <p style="text-align: center;"><i>Demam</i> <i>Berkeringat</i></p>	<p style="text-align: center;"><i>Mental</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Restlessness • Insomnia <p style="text-align: center;"><i>Neurological</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uncoordination • Dilatasi pupil • Akathisia • Hyperflexia <p style="text-align: center;"><i>Vegetative</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Takikardi • Taki-/dyspnea • Diare • Hyper-/hypotension 	<ul style="list-style-type: none"> • Klonus spontan • Klonus terinduksi, dan agitasi atau diaphoresis • Klonus okuler, dan agitasi atau diaphoresis • Tremor dan hyperreflexia • Hipertonik dan suhu > 38°C, dan okular clonus atau clonus yang dapat diinduksi

Tidak ada tes diagnostik standar emas untuk sindrom serotonin. Diagnosis sindrom serotonin murni dinilai berdasarkan gejala klinis. Diagnosis tergantung pada tanda dan gejala yang diidentifikasi melalui pemeriksaan fisik dan riwayat paparan terhadap agen serotonergik. Ada beberapa sistem kriteria diagnostik yaitu, Sternbach, Radomski dan Hunter (Tabel 2). Ketiga sistem kriteria mempertimbangkan gejala neuromuskuler, otonom dan kognitif, meskipun pada derajat yang berbeda-beda²¹.

Mekanisme patofisiologis yang tepat untuk sindrom serotonin sulit untuk dijelaskan, sebagian karena banyaknya kelas dan subtipe reseptor serotonin yang diketahui. Meskipun serotonin adalah

ligan utama untuk semua reseptor ini, hanya stimulasi subtipe reseptor tertentu yang mengarah ke Sindrom serotonin²². Terdapat

kelangkaan penelitian tentang patologi toksisitas serotonin pada manusia, sehingga memerlukan pengumpulan data dari model hewan percobaan.

Haberzettl *et al* menganalisis 109 publikasi dimana respon perilaku dan otonom hewan pengerat diubah oleh administrasi agonis serotonin atau obat peningkat serotonin. Lebih lanjut, peneliti mengidentifikasi "tanggapan perilaku tradisional," serangkaian tanggapan hewan pengerat yang berbeda yang secara konsisten diamati setelah pemberian obat-obatan ini dan, dengan demikian, diyakini sebagai hewan pengerat yang setara dengan sindrom serotonin pada manusia, termasuk antara lain kepala berkedut, kontraksi otot punggung, dan hipertermia. Haberzettl menggunakan perilaku ini untuk menilai kegunaan model hewan standar sindrom serotonin untuk studi penyakit ini pada manusia²³.

Dibawah ini merupakan beberapa obat – obatan yang berpotensi menimbulkan

sindrom serotonin, atau kombinasi dengan obat tertentu memicu munculnya kondisi ini.

Tabel 3. Daftar Jenis dan nama obat

Jenis Obat	Nama Obat	
SSRIs	Paroxetine	
	Sertraline	
	Fluoxetine	
	Fluvoxamine	
	Citalopram	
SNRIs	Venlafaxine	
	Milnacipran	
	Duloxetine	
	Sibutramine	
Tricyclic antidepressants	Clomipramine	
	Imipramine	
MAOIs For depression	Trancylcypromine	
	Phenelzine	
	Nialamid	
	Iproniazid	
	Isocarboxazid	
	Pargyline	
	Clogiline	
	Moclobemide (reversible)	
	Toloxatone (reversible)	
	For Parkinson's disease	Selegilene
	For cancer	Procarbazine
	For infection	Linezolid
		Furazolidone
Meperidine		
Fentanyl		
Methadone		
Tramadol		
Dextromethorphan (found in antitussives)		
Dextropropoxyphene		
Pentazocine		
Chlorphenamine		
Brompheniramine		
Serotonin releasers	Amphetamine	
	MDMA (ecstasy)	
Serotonin precursors	L-tryptophan	
	5-hydroxytryptophan	

Selective serotonin re-uptake inhibitors

Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) adalah antidepresan yang

lazim diresepkan. Indikasi klinis lain untuk penggunaan SSRI termasuk gangguan kecemasan, gangguan obsesif-kompulsif, gangguan panik, dan gangguan makan. Dibandingkan dengan pendahulunya,

inhibitor monoamine oxidase dan antidepresan trisiklik, SSRI dikaitkan dengan efek toksik yang lebih sedikit²⁴.

SSRI individu berbeda satu sama lain dalam hal struktur dan farmakokinetik. Namun, obat – obatan tersebut bekerja dengan memicu aksi serotonin. SSRI kurang kardi toksik daripada banyak antidepresan generasi pertama, tetapi masih ada bukti bahwa terdapat penghambatan saluran ion

natrium, kalsium, dan kalium pada konsentrasi yang mendekati tingkat terapeutik²⁵.

Citalopram dan escitalopram diketahui menyebabkan perpanjangan QTc²⁶. Ada juga laporan tentang fibrilasi atrium dan bradikardia terkait penggunaan fluoxetine²⁷.

Serotonin – norepinephrine re - uptake inhibitors

Meskipun antidepresan yang lebih baru menyebabkan lebih sedikit toksisitas daripada antidepresan trisiklik, SNRI venlafaxine telah dilaporkan lebih beracun secara signifikan daripada inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI). Toksisitas dan kejang serotonin adalah efek klinis yang paling penting pada overdosis tetapi ada juga kekhawatiran mengenai kardiotoxikitas dengan laporan gagal jantung akut, kardiomiopati Takotsubo, dan aritmia terutama dengan konsumsi besar²⁸.

Tricyclic antidepressants

Bergantung pada potensi SRI, antidepresan trisiklik (TCA) yang dikombinasikan dengan Monoamine oxidase inhibitor (MAOI) dapat memicu Sindrom serotonin yang mengancam nyawa. Sebagai sebuah kelompok, afinitas pada transporter serotonin kloning manusia yang bervariasi 1000 kali lipat. Clomipramine tampaknya menjadi salah satu TCA yang lebih manjur, dan memiliki efek serotonergik pada tingkat terapeutik dan overdosis. Hal ini dapat menyebabkan efek samping serotonergik, sindrom serotonin yang jelas, dan kematian akibat sindrom serotonin bila dikombinasikan dengan MAOI²⁹. Imipramine juga memiliki potensi serotonergik yang relevan secara klinis. Amitriptyline, SRI yang kurang ampuh, tidak menyebabkan gejala ST jika dikonsumsi dalam keadaan overdosis. Selain itu, SRI dapat dikombinasikan secara aman dengan MAOI tanpa risiko memicu serotonergik.

Monoamine oxidase inhibitors

Salah satu sumber perhatian pada pasien yang menerima MAOI non selektif ireversibel adalah perkembangan neurotransmisi serotonergik yang berlebihan yang mengakibatkan sindrom serotonin. Meskipun sindrom serotonin dapat diinduksi

oleh paparan yang signifikan terhadap agen individu yang mempromosikan serotonin sinaptik berlebih (misalnya, overdosis dari inhibitor reuptake serotonin selektif [SSRI]), sebagian besar kasus fatal telah terjadi di antara pasien yang memakai MAOI yang diberikan bersamaan dengan agen yang menghambat reuptake serotonin³⁰.

Inhibitor monoamine oxidase B (MAO-B) selegiline dan rasagiline adalah agen yang digunakan untuk mengobati gejala motorik penyakit parkinson. Walaupun *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) sering digunakan untuk mengatasi gejala depresi yang berhubungan dengan penyakit parkinson, obat ini berpotensi memperburuk gejala penyakit motorik (tremor, pergerakan kaki secara rapid, dan gerakan tungkai secara berkala). Lebih lanjut, interaksi potensial antara SSRI dan penghambat MAO-B dapat menyebabkan sindrom serotonin³¹.

Opioid

Laporan keterlibatan opioid terutama tramadol, tapentadol, meperidin, metadon, oksikodon, fentanil, dan dekstrometorfan dengan sindrom serotonin telah diteliti. Dalam studi dengan sel HEK293 manusia yang ditransfeksi serotonin transporter pada manusia, opioid sintetik tramadol, meperidine, metadon, tapentadol, dan dekstrometorfan menghambat serotonin transporter, tetapi fentanil dan sejumlah fenantren termasuk morfin dan hidromorfon tidak. Tes pengikatan ligan reseptor mengungkapkan interaksi fentanil dengan reseptor 5-HT1A dan interaksi meperidin, metadon, dan fentanil dengan reseptor 5-HT2A.

Opioid paling sering dikaitkan dengan toksisitas serotonin pada manusia dengan menghambat serotonin transporter manusia secara *in vitro*, namun fentanyl dan oxycodone tidak. Kesadaran dokter akan kemungkinan toksisitas serotonin di antara pasien yang memakai opioid dan antidepresan serotonergik sangat penting³².

Serotonin releasers

Amfetamin dan obat perangsang SSP yang dilarang seperti ekstasi (3,4

methylenedioxymethamphetamine) bertindak sebagai pelepas serotonin dan oleh karena itu dapat menyebabkan sindrom serotonin yang mengancam jiwa bila dikombinasikan dengan MAOI³³. Sebagai catatan, methylphenidate tidak memiliki cukup potensi pelepasan serotonin untuk memicu sindrom serotonin³⁴. Selain aksinya sebagai penghambat serotonin re-uptake, venlafaxine dan tramadol mungkin juga memiliki beberapa aktivitas sebagai pelepas serotonin³⁵. Meperidine juga mungkin memicu penghambatan serotonin, yang memiliki aktivitas SRI yang lemah tetapi masih terkait dengan sindrom serotonin. Efek serotonergik dari pelepas serotonin berkurang bila dikombinasikan dengan SRI, yang menghalangi penyerapannya ke terminal presinaptik, sehingga mencegah efek pelepasan³⁶.

Antihistamin chlorpheniramine memiliki aktivitas SRI dan berpotensi memicu sindrom serotonin³⁷. Lithium, dalam kombinasi dengan venlafaxine, telah terlibat dalam pengendapan ST dalam dua laporan kasus. Dalam kedua kasus, dosis sedang dari lithium dan venlafaxine digunakan, sehingga menimbulkan pertanyaan apakah lithium bekerja untuk meningkatkan efek serotonergik venlafaxine secara farmakodamis, atau mengurangi ekskresi ginjalnya³⁸.

Ringkasan

Sindrom serotonin adalah sekelompok tanda dan gejala yang disebabkan oleh stimulasi reseptor serotonin yang berlebihan. Sindrom serotonin disebabkan oleh dosis obat terapeutik, interaksi obat, atau overdosis obat yang secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi sistem serotonergik. Gambaran klinis sindrom serotonin bisa intens dan berbahaya, tetapi bisa juga ringan. Sindrom serotonin dapat disalahartikan sebagai gangguan infeksi atau metabolik atau sindrom klinis yang disebabkan oleh keracunan antikolinergik atau simpatomimetik, dan sindrom maligna neuroleptik atau hipertermia maligna. Meskipun sindrom serotonin jarang menyebabkan kematian, kasus yang parah adalah keadaan darurat medis yang dapat dengan cepat menyebabkan kegagalan organ

multisistem. Dokter medis dan keperawatan harus waspada terhadap sindrom serotonin karena obat yang dapat menyebabkannya sering digunakan, dan overdosis yang disengaja dengan obat yang dapat menyebabkan sindrom serotonin terlihat dengan frekuensi yang meningkat. Hal ini membuat sulit untuk dideteksi dan dokter dapat dengan mudah salah mengira sindrom serotonin sebagai patologi lain.

SIMPULAN

Meskipun sindrom serotonin berpotensi mengancam nyawa, penyakit ini dapat dicegah. Obat yang terlibat digunakan dalam berbagai situasi klinis, dan oleh karena itu hubungan agen yang terkait dengan sindrom serotonin sangat penting bagi dokter dari semua spesialisasi. Dokter juga harus memperingatkan pasien mereka tentang terapi serotonergik bahwa obat-obatan terlarang seperti ekstasi dan obat-obatan yang dijual bebas seperti dekstrometorfan berhubungan dengan sindrom serotonin. Selain itu, kesadaran akan sindrom serotonin serta tanda klinis dan gejalanya sangat penting dalam pengenalan dini kondisi tersebut, sehingga pengobatan dapat segera dimulai.

Daftar Pustaka

1. Bartlett D. Drug-Induced Serotonin Syndrome. *Crit Care Nurse*. 2017;37(1):49-54. doi:10.4037/ccn2017169
2. Talton CW. Serotonin Syndrome/Serotonin Toxicity. *Fed Pract*. 2020;37(10):452-459. doi:10.12788/fp.0042
3. Abadie D, Rousseau V, Logerot S, Cottin J, Montastruc JL, Montastruc F. Serotonin Syndrome: Analysis of Cases Registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(4):382-388. doi:10.1097/JCP.0000000000000344
4. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ*. 2014;348:g1626. Published 2014 Feb 19. doi:10.1136/bmj.g1626
5. Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors.

- Handb Exp Pharmacol.* 2019;250:145-180. doi:10.1007/164_2018_164
6. Zinboonyahgoon N, Issa M. Serotonin syndrome. In: *Pain Medicine: An Essential Review.*; 2017.
 7. Santos S, Ruiz D, e Silva RFG, Camelo D, Gastaldello E, Aparecida C. Antidepressants Self-Poisoning in Suicide and Suicide Attempt: Acute Toxicity and Treatment. In: *Effects of Antidepressants;* 2012.
 8. Low Y, Setia S, Lima G. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on desvenlafaxine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:567-580. Published 2018 Feb 19. doi:10.2147/NDT.S157708
 9. Thanacoody R. Serotonin syndrome. *Medicine.* Published online. 2016, 44(2), 95-96.
 10. Gordon MF, Leder AN. Serotonin syndrome. In: *Movement Disorder Emergencies: Diagnosis and Treatment: Second Edition.*; 2013.
 11. van Ewijk CE, Jacobs GE, Girbes ARJ. Unsuspected serotonin toxicity in the ICU. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):85. doi:10.1186/s13613-016-0186-9
 12. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:93. Published 2015 Aug 4. doi:10.1186/s13023-015-0310-1
 13. Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med.* 2014;371(22):2109-2113. doi:10.1056/NEJMr1407298
 14. Grover S, Ghosh A. Delirium Tremens: Assessment and Management. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(4):460-470. doi:10.1016/j.jceh.2018.04.012
 15. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2015;5(6):357-368. doi:10.1177/2045125315612334
 16. Ogle NR, Akkerman SR. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults. *J Pharm Pract.* 2013;26(4):389-396. doi:10.1177/0897190012467210
 17. Harvey BH, Slabbert FN. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(6):503-516. doi:10.1002/hup.2429
 18. Uddin MF, Alweis R, Shah SR, et al. Controversies in Serotonin Syndrome Diagnosis and Management: A Review. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(9):OE05-OE07. doi:10.7860/JCDR/2017/29473.10696
 19. Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses.* 2000;55(3):218-224. doi:10.1054/mehy.2000.1047
 20. 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(9):635-642. doi:10.1093/qjmed/hcg109
 21. Katus LE, Frucht SJ. Management of Serotonin Syndrome and Neuroleptic Malignant Syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18(9):39. doi:10.1007/s11940-016-0423-4
 22. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *Int J Tryptophan Res.* 2019;12:1178646919873925. Published 2019 Sep 9. doi:10.1177/1178646919873925
 23. Haberzettl R, Bert B, Fink H, Fox MA. Animal models of the serotonin syndrome: a systematic review. *Behav Brain Res.* 2013;256:328-345. doi:10.1016/j.bbr.2013.08.045
 24. Konduru J. A Review on Antidepressant Drugs. *Advances in Pharmacoeconomics & Drug Safety.* Published online; 2014.
 25. Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, Valuck RJ. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clin Ther.*

- 2012;34(1):113-123.
doi:10.1016/j.clinthera.2011.11.024
26. Hasnain M, Howland RH, Vieweg WV. Escitalopram and QTc prolongation. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38(4):E11. doi:10.1503/jpn.130055
27. Yekehtaz H, Farokhnia M, Akhondzadeh S. Cardiovascular considerations in antidepressant therapy: an evidence-based review. *J Tehran Heart Cent*. 2013;8(4):169-176.
28. John B, Shazia R, Stephen B. Severe Venlafaxine Intoxication with Refractory Pulseless Electrical Activity Cardiac Arrest Successfully Treated with Intravenous Lipid Emulsion. *International Journal of Critical Care and Emergency Medicine*. Published online; 2018.
29. Flockhart DA. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. *J Clin Psychiatry*. 2012;73 Suppl 1:17-24. doi:10.4088/JCP.11096su1c.03
30. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2288. Published 2019 May 9. doi:10.3390/ijms20092288
31. Aboukarr A, Giudice M. Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71(3):196-207.
32. Baldo BA. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Arch Toxicol*. 2018;92(8):2457-2473. doi:10.1007/s00204-018-2244-6
33. Dobry Y, Rice T, Sher L. Ecstasy use and serotonin syndrome: a neglected danger to adolescents and young adults prescribed selective serotonin reuptake inhibitors. *Int J Adolesc Med Health*. 2013;25(3):193-199. doi:10.1515/ijamh-2013-0052
34. Ellahi R. Serotonin syndrome: a spectrum of toxicity. *BJPsych Advances*. 2015;21(5):324-332. doi:10.1192/apt.bp.114.013037
35. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician*. 2015;18(4):395-400.
36. Kenyon Laundre CA, Flick R, Sprung J. A shuddering interaction: Meperidine, phenelzine, serotonin toxicity. In *A Case Approach to Perioperative Drug-Drug Interactions*. Springer New York. 2015. p. 275-279 https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7495-1_57
37. Foong AL, Patel T, Kellar J, Grindrod KA. The scoop on serotonin syndrome. *Can Pharm J (Ott)*. 2018;151(4):233-239. Published 2018 May 30. doi:10.1177/1715163518779096
38. Shahani L. Venlafaxine augmentation with lithium leading to serotonin syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(3):E47. doi:10.1176/appi.neuropsych.11080196