

Nöroleptik Malign Sendrom Gelişiminde Demografik ve Klinik Risk Etkenlerinin Araştırılması: Literatürdeki Türkçe Olguların Değerlendirilmesi

Filiz Alkan¹, Kürşat Altınbaş¹

¹Psikiyatrist, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh
Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İstanbul - Türkiye

ÖZET

Nöroleptik malign sendrom gelişiminde demografik ve klinik risk etkenlerinin araştırılması: Literatürdeki Türkçe olguların değerlendirilmesi

Amaç: Nöroleptik malign sendrom (NMS), antipsikotik kullanımı sırasında görülebilen ciddi bir yan etkidir. Bu çalışmanın amacı, NMS tanısıyla bildirilen Türkçe olguların demografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar değerleri, tedavi ve gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirmek ve klinisyenlere gündelik pratikte yardımcı veriler sağlamaktır.

Yöntem: Bu çalışmaya, 2010 yılında ve öncesinde yayımlanmış olan ve Türk Psikiyatri Dizininde NMS anahtar kelimeleriyle yapılan tarama sonrasında tam metnine çapraz referanslama yoluyla ulaşılan 22 makaleden 21'i dahil edilmiştir. Bu makalelerden ulaşılan 32 olgu; klinik bulgular, laboratuvar değerleri, tedavi ve gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yaş ortalaması 27.3±12 olarak belirlenen olguların %40.7'sinin şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, %34.4'ünün ise bipolar bozukluk tanısı ile takip edildiği saptanmıştır. Rijidite, bilinç değişikliği, ateş, terleme olguların çoğunluğunda tabloya eşlik etmekteydi. NMS bulgularının, 16 (%50.0) olguda sadece tipik antipsikotik tedavi alırken, 4 (%12.5) olguda ise sadece atipik antipsikotik tedavi alırken geliştiği gözlemlendi. NMS tedavisinde en sık tercih edilen seçenekler bromokriptin, EKT ve dantrolendi. NMS'ye bağlı en sık gelişen komplikasyonlar ise, aspirasyon pnömonisi ve akut böbrek yetmezliğiydi. Olguların %6.3'ünün (n=2) yaşamını yitirdiği bildirilmiştir.

Sonuç: NMS tanısı konduğu sırada kullanılmakta olan antipsikotik ilaç dozlarının terapötik aralıkta saptanması dikkat çekicidir. NMS'nin ortaya çıkışında risk etkenlerinin belirlenmesi, klinisyenlerin olası komplikasyonları engellemede erken önlem almasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Nöroleptik malign sendrom, demografik faktörler, risk faktörleri

ABSTRACT

Detection of demographic and clinical risk factors associated with neuroleptic malignant syndrome: evaluation of cases in the Turkish literature

Objective: Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a severe adverse effect which can be seen during antipsychotic treatment. The aim of this study was to evaluate the demographics, clinical features, psychiatric diagnoses, laboratory findings, treatment and complications of NMS cases reported in the Turkish literature.

Methods: Twenty-one out of 22 articles which were published in 2010 and before and full texts were accessed by cross referencing after scanning NMS key words at Turkish Psychiatry Index were included in this study. Clinical and laboratory findings, treatments and developing complications of 32 cases were evaluated.

Results: Thirty-two patients with a mean age of 27.3±12 years were identified. 40.7% of the cases were diagnosed with schizophrenia or other psychotic disorders while 34.4% were diagnosed with bipolar disorders. Rigidity, disturbances of consciousness, fever, sweating were present in most of the NMS cases. Sixteen (50%) NMS cases were taking classical antipsychotics while 4 (12.5%) of them were taking atypical antipsychotics during the diagnosis of NMS. The most common treatment choices for NMS were bromocriptine, electroconvulsive therapy and dantrolene. Aspiration pneumonia and acute renal failure were the most common complications due to NMS. It was reported that 6.3% (n= 2) of the cases died.

Conclusion: It was remarkable that the mean antipsychotic dosages in NMS cases were within therapeutic limits. Detecting the risk factors for NMS would help clinicians prevent probable complications of NMS.

Key words: Neuroleptic malignant syndrome, demographic factors, risk factors

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Psikiyatrist Filiz Alkan, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar
Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, 1. Psikiyatri Servisi,
34147 Bakırköy, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1106

Elektronik posta adresi / E-mail address:
alkanfiliz@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
12 Mayıs 2011 / May 12, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:
12 Temmuz 2011 / July 12, 2011

GİRİŞ

Nöroleptik malign sendrom (NMS), antipsikotik ilaçların nadiren karşılaşılan ve ölümcül olabilen bir yan etkisidir.

NMS, ilk kez 1952 yılından itibaren antipsikotik ilaçların kullanılmaya başlanmasından sonra, Delay ve arkadaşları (1) tarafından 1960 yılında, “akinetik hipertotik sendrom” olarak tanımlanmış ve antipsikotik kullanımına bağlı gelişen hiperpireksi, ekstrapiramidal belirtiler ve pulmoner belirtilerle karakterize olduğu belirtilmiştir. NMS'nin antipsikotik tedavi alan psikiyatrik hastalarda görülme sıklığı, %1-1.5 arasında değişmektedir (2). NMS her yaşta görülebilmekte, fakat erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazla karşılaşılmaktadır (3). Mortalite, 1984 öncesinde %40'a yakınken, sonraki dönemlerde %11.6'ya gerilemiştir (4).

NMS'nin patofizyolojisini açıklayan en yaygın teori, santral dopamin blokajıdır. Bütün antipsikotik tedaviler D2 dopamin reseptör antagonisti etki mekanizmasıyla etki ederler. Nigrostriatal ve hipotalamik dopamin yollarındaki blokaj NMS'nin ana belirtileri ile sonuçlanmaktadır (5). Dopaminerjik ilaçların dozu azaltıldığında veya kesildiğinde NMS benzeri tablo oluşması, dopaminerjik ilaçların NMS tedavisinde kullanılması ve santral dopamin yolak lezyonu olan hastalarda NMS benzeri belirtilerin gözlenmesi bu hipotezi desteklemektedir (6). Diğer monoaminlerin NMS patofizyolojisindeki yerini saptamak amacıyla yapılan çalışmalarda, serotonin metaboliti olan 5-hidroksi-indolasetik asidin beyin omurilik sıvısındaki (BOS) düzeyi NMS olgularında, kontrol grubuna göre değişiklik göstermezken, noradrenalin düzeyinin NMS olgularında anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (7).

Gurrera (8), NMS'de katekolamin seviyelerinde artma olduğunu, bu nedenle sempatoadrenal disfonksiyonun sendromun gelişmesine katkıda bulunabileceğini, böylece vazomotor aktivitede düzensizlikler olabileceğini ileri sürmüştür.

NMS genellikle, yüksek potensli antipsikotikler başta olmak üzere, atipik antipsikotik, düşük potensli D2 reseptör antagonisti olan trisiklik antidepresan ve metoklopramid alan hastalarda veya antiparkinson ilaçların dozu azaltıldığında görülmektedir (9). Dehidratasyon,

geçirilmiş NMS öyküsü, yüksek doz, parenteral antipsikotik uygulamaları, depo antipsikotikler, antiparkinson ilaç kullanımı, organik beyin sendromu, bipolar bozukluk ve mental retardasyon (MR) NMS için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (3).

Sendromun ana belirtileri; bilinç değişiklikleri, otonomik disfonksiyon, ateş yüksekliği ve hareket bozukluğudur. Bilinç değişikliği ajitasyondan komaya kadar değişebilirken, ateş çoğu hastada 38.5°C ve üzerindedir. Terleme, taşikardi, labil kan basıncı, taşipne, kardiyak aritmi, sialore ve inkontinans eşlik edebilecek otonomik disfonksiyon belirtileridir. Hareket bozukluğu genellikle rijidite şeklinde görülürken; dizatri, diskinezi veya parkinsonizm gibi ekstrapiramidal sistem belirtileri eşlik edebilir (10).

NMS'ye özgü laboratuvar bulgusu olmamasına rağmen, kreatin kinaz (CK) düzeylerinde yükselme, lökositoz, plazma miyogloblin düzeylerinde yükselme, miyogloblinüri, karaciğerin ve böbreğin etkilendiği durumlarda karaciğer transaminazları (ALT, AST), kreatinin ve üre düzeylerinde yükselme görülebilir (11). CK düzeyi çoğu olguda artarken, bazı olgularda rabdomiyolize bağlı olarak ciddi bir artış görülebilir.

NMS tedavisinde sendromun tanınması, sebep olan ajanın kesilmesi, sıvı ve elektrolit dengesizliğinin önlenmesi önem taşımaktadır. Akut dönemde dehidratasyonla sık karşılaşılmamasından dolayı, destekleyici sıvı tedavisine hemen başlanmalıdır. Spesifik bir farmakolojik tedavi olmamasına rağmen, lorazepam, dopamin agonistleri, dantrolen ve Elektro Konvulzif Tedavi (EKT) klinik duruma göre uygulanabilecek seçeneklerin başında gelmektedir. Bromokriptin ve amantadin gibi dopaminerjik ilaçlar NMS belirtilerinden parkinsonizmi ve mortalite riskini azaltmaktadır. Ciddi hipertermi, rijidite ve hipermetabolik durumlarda dantrolen kullanılabilir. Farmakoterapiye yanıt alınmadığı durumlarda, EKT uygulanabilecek seçeneklerdendir (6).

NMS'ye bağlı gelişen komplikasyonlar, başlıca ciddi rijidite sonucu immobilizasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Sıvı alımı yetersizliği sonucu rabdomiyoliz gelişerek, akut böbrek yetersizliğine sebep olabilir. Dehidratasyon, immobilizasyon ve rijidite sonucunda venöz tromboz ve pulmoner emboli de görülebilir (12). Miyokard enfarktüsü, sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) NMS'nin şiddetine göre tabloya eklenebilir (13).

NMS seyri sırasında, tedavi uygulanmasına karşın ciddi komplikasyonlar ve hatta ölümler gerçekleşmekte, çoğunlukla doğası gereği, ortaya çıkışı öngörülemezdir. Bu nedenle, ileriye dönük klinik araştırma yapılması güçtür.

Buradan hareketle, bu çalışmada Türk Psikiyatri Dizini'nde yayımlanan ve çapraz referanslardan ulaşılan 32 NMS olgusunu klinik bulgular, laboratuvar değerleri, tedavi ve gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirmeyi ve NMS ile ilişkili demografik, klinik öngörücü özellikleri saptamayı amaçladık.

YÖNTEM

Elde Edilen Verilerin Gruplandırılması

Bu çalışmaya, 2010 yılında ve öncesinde yayımlanmış olan ve Türk Psikiyatri Dizini'nde NMS anahtar kelimeleriyle yapılan tarama sonrasında, tam metnine çapraz referanslama yoluyla ulaşılan 22 makaleden 21'i dahil edildi (15-36). Tam metnine ulaşılamayan bir makale dışlandı (37).

Toplam 22 makalede bildirilen 32 NMS olgusunun klinik bulgularından rijidite, mutizm, bilinç bozukluğu, idrar inkontinansı ve terlemenin, makalelerde bildirildiğine göre tabloya eşlik edip etmemesi; var/yok/belirtilmemiş olarak sınıflandırıldı. Ateş, kan basıncı, nabız, solunum sayısı ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinde, hastalık sürecinde bildirilen değerlerden en yüksek olanlar değerlendirmeye alındı. ALT ve AST değerleri; normal (50'nin altı), hafif yüksek (50-100), çok yüksek (100 ve üzeri) olarak sınıflandırıldı. Makalelerde belirtilmeyen veriler hesaplamaya dahil edilmedi.

Kullanılan ilaçlara göre olgular, tipik antipsikotik, atipik antipsikotik, duygudurum dengeleyici ve tipik antipsikotik kombinasyonu, atipik ve tipik antipsikotik kombinasyonu, çoklu ilaç kullanımı (antipsikotiklere ek olarak, AD, benzodiazepin kullananlar) ve antipsikotik dışı tedaviler olmak üzere gruplandırılırken; antipsikotik dozları, 1000 mg klorpromazin eşdeğer dozu olarak hesaplandı (38). İlaçların kullanım süreleri gün olarak belirtilirken, antikolinerjik ve depo antipsikotik kullanımı ayrıca değerlendirildi.

NMS düzelleme süresi hesaplanırken ise, hastaların

hastaneden taburcu oldukları günler göz önünde bulunduruldu.

İstatistiksel Yöntem

Makalelerden elde edilen veriler, SPSS 13 versiyonuna girilerek, tanımlayıcı istatistik uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılırken, sayısal değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve normal dağılıma uyan değişkenler Student t-testi ile, normal dağılmayan değişkenler ise Man-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Risk faktörleri arasındaki bağıntı, Pearson korelasyon testi ve NMS'nin düzelmesine kadar geçen süreyi etkileyen değişkenler stepwise lineer regresyon testi ile değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Sosyodemografik Özellikler

Hastaların kadın (n=16) ve erkek (n=16) oranının eşit olduğu, yaş ortalamasının 27.3 ± 12.0 olduğu saptandı. Bildirilen olguların %34.4'ü bipolar bozukluk (n=11), %25.0'i psikotik bozukluk (n=8), %12.5'i mental retardasyona bağlı davranım bozukluğu (n=4), %9.4'ü şizofreni (n=3), %6.3'ü şizoafektif bozukluk (n=2) tanısı ile tedavi edilirken NMS belirtileri gözlenmişti. Hastaların %21.9'unda mental retardasyon olduğu bildirilirken, NMS tanısı konan olguların %56.3'ünün ayakta, %43.7'sinin yatarak tedavi gördüğü tespit edildi.

Nöroleptik Malign Sendrom Belirti ve Bulguları

NMS'nin majör belirtisi olan rijidite, olguların %96.9'unda saptanırken, %3.1'inde belirtilmemiştir. Ortalama ateş değerinin $38.8 \pm 0.9^\circ\text{C}$ olduğu gözlemlendi. Bilinç bozukluğu %84.4 olguda klinik tabloya eşlik ederken, %15.6'sında bulunmamıştı. Mutizm olguların %62.5'ünde, idrar inkontinansı %43.8'inde, terleme ise %59.4'ünde tabloya eşlik etmekteydi.

Ortalama sistolik kan basıncı 139.3 ± 32.6 mmHg,

diyastolik kan basıncı 86.4 ± 22.4 mmHg ve dakikadaki nabız sayısı 121.5 ± 21.3 olarak tespit edilmişti. Solunum sayısı, literatürdeki olguların yalnızca %18.8'inde bildirilmişti ve ortalama 29.7 ± 6.3 idi.

Hastaların ortalama CK düzeyi 5292 ± 9454.8 , lökosit sayısı 14389 ± 5247.6 olarak saptandı. ALT düzeyi olguların %28.1'inde çok yüksek, %15.6'sında hafif yüksek, %9.4'ünde normal olarak belirtilirken; %46.9'unda belirtilmemişti.

CK düzeyi, lökosit sayısı, ateş, kullanılan ilaç dozu, NMS düzeline kadar geçen süre ve NMS sırasında kullanılan antipsikotik kullanım süresi arasındaki bağıntı değerlendirildiğinde, orta düzeyde bir pozitif doğrusal bağıntı saptandı ($p=0.019$, $r=0.43$). Diğer değişkenler arasında, anlamlılık düzeyine ulaşan bağıntı saptanmadı (Tablo 1).

AST düzeyinin olguların %28.1'inde çok yüksek, %15.6'sında hafif yüksek ve %12.5'inde normal değerlerde olduğu; %43.8'inde ise belirtilmediği tespit edildi. Hastalarda NMS klinik bulgularının, tedavinin başlangıcından ortalama 14.3 ± 20.1 gün sonra ortaya çıktığı saptandı.

Kullanılan İlaçlar

NMS belirtileri ortaya çıkmadan önce hastaların yarısının tipik antipsikotiklerle, %12.5'inin atipik antipsikotiklerle tedavi edildiği, %12.5'inde duygudurum dengeleyici ve tipik antipsikotik kombinasyonunun kullanıldığı, %12.5'inde antipsikotik tedaviye antidepresan veya benzodiazepin eklendiği, %6.3'ünde atipik ve tipik antipsikotiklerin beraber kullanıldığı saptanmış, %3.1'inde metoklopramid alırken NMS geliştiği gözlenmiştir. Hastaların %50'sinin antikolinergik tedavi aldığı, %34.4'ünün antikolinergik tedavi almadığı tespit edilmiştir; %15.6'sının antikolinergik tedavi kullanımı belirtilmemişti. Depo form kullanım oranı %25 olarak saptanmıştır. İlaçların uygulama şekilleri değerlendirildiğinde; %40.6 hastada oral, %25 hastada intramüsküler, %12.5 hastada hem oral hem intramüsküler, %3.1'inde ise intravenöz ilaç tedavisi uygulandığı belirlenmiştir. Kullanılan ilaçların 1000 mg klorpromazin eşdeğeri ortalama dozu, 895.1 ± 568.1 olarak bulunmuştur.

Tablo 1: NMS risk faktörleri arasındaki bağıntının değerlendirilmesi

		CK	Lökosit	1000 mg Klorpromazine eşdeğer doz	Laboratuvar değerleri normal olana kadar geçen süre (gün)	Yıl cinsinden yaş	Antipsikotik kullanım süresi (gün)	Ateş
CK	r	1	0.05	0.43	-0.08	0.43*	-0.10	-0.07
	p		0.80	0.06	0.70	0.01*	0.59	0.69
	n	29	27	19	24	29	29	29
Lökosit	r	0.05	1	0.12	-0.24	0.10	0.27	0.09
	p	0.80		0.64	0.27	0.58	0.17	0.62
	n	27	27	17	23	27	27	27
1000 mg Klorpromazine eşdeğer doz	r	0.43	0.12	1	0.34	0.04	-0.06	0.18
	p	0.06	0.64		0.16	0.84	0.76	0.43
	n	19	17	22	18	21	22	20
Laboratuvar değerleri normal olana kadar geçen süre (gün)	r	-0.08	-0.24	0.342	1	-0.12	-0.03	-0.12
	p	0.70	0.27	0.165		0.55	0.84	0.56
	n	24	23	18	27	26	27	25
Yıl cinsinden yaş	r	0.43*	0.10	0.046	-0.12	1	0.27	0.03
	p	0.01*	0.58	0.843	0.55		0.13	0.84
	n	29	27	21	26	31	31	29
Antipsikotik kullanım süresi (gün)	r	-0.10	0.27	-0.068	-0.03	0.27	1	-0.02
	p	0.59	0.17	0.763	0.84	0.13		0.87
	n	29	27	22	27	31	32	30
Ateş	r	-0.07	0.09	0.185	-0.12	0.03	-0.02	1
	p	0.69	0.62	0.435	0.56	0.84	0.87	
	n	29	27	20	25	29	30	30

CK: Kreatinin kinaz

Tablo 2: NMS'nin iyileşmesine kadar geçen süreyi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

Model	B	S.H.	Beta	t	p
Yıl cinsinden yaş	-0.32	0.27	-0.44	-1.18	0.29
CK	0	0	0.28	0.49	0.64
Sistolik KB	0.15	0.20	0.59	0.77	0.48
Diastolik KB	-0.06	0.29	-0.13	-0.20	0.85
Lökosit	-0.001	0	-0.44	-1.92	0.11
1000 mg klorpromazine eşdeğer doz	0.01	0.01	0.81	2.86	0.03*
Antipsikotik kullanım süresi (gün)	0.26	0.15	0.53	1.77	0.14

Bağımlı değişken: Laboratuvar değerleri normal olana kadar geçen süre, S.H: Standart Hata, CK: Kreatinin kinaz, KB:Kan basıncı

NMS Tedavisi ve Komplasyonlar

Hastaların %34.4'ü sadece bromokriptin ile tedavi edilirken, bromokriptin tedavisine hastaların %18.8'inde benzodiazepin, %12.5'inde EKT, %6.3'ünde dantrolen eklendiği saptandı. Benzodiazepin ve biperiden tedavisi hastaların %6.3'ünde uygulanmıştı. Olguların %9.4'ünde ise sadece EKT uygulanırken, %3.1'inin sadece dantrolen veya sadece intravenöz sıvı desteği ile tedavi edildiği bildirilmişti.

Akut böbrek yetersizliği hastaların %9.4'ünde gelişirken, aspirasyona bağlı pnömoninin görülme oranı %15.4 olarak saptanmıştır. NMS komplikasyonu olarak pankreatit, hipokalsemi, konvülsiyon %3.1 oranında görülürken; %6.3'ünde çoğul komplikasyonların (hipokalsemi, pnömoni, fleksiyon kontraktürü) ortaya çıktığı, olguların %6.3'ünün ise hayatını kaybettiği bildirilmişti. NMS kliniğinin düzelerken, CK düzeylerinin normale dönmesinden hastaların taburcu edilmesine kadar geçen süre, ortalama 22.7±17.2 gün olarak saptandı. NMS'nin düzelmesine kadar geçen süreyi etkileyen değişkenler, stepwise lineer regresyon yöntemi ile değerlendirildiğinde, yalnızca kullanılan ilaç dozunun belirleyici olduğu saptandı (p=0.03) (Tablo 2).

TARTIŞMA

NMS her yaşta görülebilmekle birlikte, 20-50 yaş aralığındaki bireylerde daha sık olarak bildirilmiştir. Nitekim, ülkemizden bildirilen NMS olgularının yaş ortalamalarının 27.3 olarak saptanması uluslararası literatürle uyumludur. Öte yandan, NMS'nin erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha fazla görüldüğü bildirilmesine rağmen (3), bu çalışmada, kadın ve erkek

oranı birbirine eşitti. Bu farklılık, araştırmamıza dahil ettiğimiz olgu sayısının görece az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Literatürde, duygudurum bozukluğu tanı hastalarda artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi nedeniyle, NMS bulgularının sık gelişebileceği bildirilmiştir (3,8,33,39). Uluslararası literatürle uyumlu biçimde, bizim araştırmamızda da, olguların %34.4'ünde, bipolar bozukluk tanısı ile takip edilirken NMS bulgularını geliştirmişti.

NMS gelişiminde bildirilen diğer risk faktörleri arasında yeni başlanan antipsikotik tedavi, hızlı doz artırılması, intramüsküler tedavi ve yüksek doz antipsikotik kullanımı sayılabilir (40,41). Ancak bazı çalışmalarda, antipsikotik kullanım süresi ve yüksek doz antipsikotik kullanımının NMS gelişimi ile ilişkisiz olduğu belirtilmiştir (42,43). Bizim araştırmamızda da kullanılan ilaçların 1000 mg klorpromazine eşdeğer ortalama dozunun yaklaşık 900 mg/gün olması, yani antipsikotik ilaçların maksimum kullanım dozunu aşmamış olması, NMS'nin tedavi dozundan bağımsız olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanı sıra NMS, antipsikotik tedavinin herhangi bir aşamasında görülebilmekle birlikte, sıklıkla ilk 2 hafta içinde ortaya çıkmaktadır (33). Çalışmamızda, NMS belirtilerinin ortalama 14. günde başladığı saptanmıştır. Bu nedenle klinisyenler, özellikle antipsikotik tedavinin ilk haftalarında, NMS ortaya çıkışı açısından daha dikkatli olmalıdırlar. Özellikle MR'nin varlığı NMS gelişimi için bir risk etkeni olabilir. Uluslararası literatürde de, MR varlığında NMS ortaya çıkma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (3,30). Bizim araştırmamızda örneklemin küçüklüğü bu durumu yorumlamayı güçleştirse de, MR hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek doz antipsikotik kullanıldığının saptanması dikkat

çekicidir. Klinisyenlerin MR hastalarında antipsikotik tedavi seçimi ve NMS'nin tanısında erken nörolojik ve otonomik belirtiler gibi prodromal belirtileri tanımda daha dikkatli olmaları oldukça önemlidir. NMS tanısı konulduğunda, sebep olan tedavi hızla kesilmelidir. Ancak bazen semptomlar hızlı ilerlediğinde prodromal belirtileri tanımak zor olabilir (44). Bu çalışmadaki olguların %56'sında, ayaktan takip sırasında NMS geliştiği gözlenmiştir. Bu durum, yatarak tedavi gören hastalarda prodromal belirtilerin daha kolay fark edilmesi ile ilişkili olabilir.

NMS'nin ana belirtileri; 38.5°C üzeri ateş, rijidite, otonomik instabilite ve bilinç bozukluğudur. Yapılan çalışmalarda ateş, taşikardi, bilinç bulanıklığı, rijidite bütün hastalarda bildirilmiştir (39,44,45). Benzer olarak çalışmamızda; rijidite, bilinç bozukluğu ve terlemenin hastaların çoğunda tabloya eşlik ettiği gözlenirken, ortalama vücut ısısı, 38.8°C olarak saptanmıştır. Bu nedenle rijidite, bilinç değişikliği, ateş, terleme gibi belirtilerin varlığında klinisyenlerin tetkik sonuçlarını beklemeden, NMS tanısını akılda tutarak gereken önlemleri erken dönemde almaları, komplikasyonların önlenmesine katkı sağlayacaktır.

NMS'ye özgü patolojik herhangi bir laboratuvar testi olmamakla birlikte, CK düzeyleri sıklıkla 1000 U/L üzerinde ölçülürken, lökositoz da tabloya eşlik etmektedir (3,46). Bu çalışmada kullanılan antipsikotik dozu ile yaş, kreatinin kinaz düzeyi, lökosit sayısı, düzelme süresi arasında anlamlı fark saptanmazken, yaş büyüdükçe CK düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Bu da genç hastalarda, CK düzeylerinde belirgin değişiklik olmadan da NMS gelişebileceğini düşündürmektedir.

Çoğu antipsikotik tedavi NMS gelişme riski ile ilişkilidir. Tipik antipsikotiklerle bu risk daha fazla olmakla birlikte, klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon gibi atipik antipsikotiklerle olgu bildirimleri vardır (47,48). Literatürde bildirilen NMS olgularının çoğu, haloperidol ve depo flufenazin kullanımı sırasında gelişmiştir. Bu ilaçların atipik antipsikotiklere göre daha yaygın olarak kullanılmasının NMS olgu sayısının fazla olmasına sebep olabileceği belirtilmiştir (49). Atipik antipsikotiklerle gelişen NMS'de motor belirtilerin daha az olduğu, daha düşük CK düzeylerinin saptandığı, NMS kriterlerinin bazı hastalarda kısmen karşılandığı, rijidite, ateş ve

diğer primer semptomların eksik olabileceği belirtilmiştir (50,51). Bizim çalışmamızda da, NMS tanısı sırasında olguların yarısında klasik antipsikotiklerin kullanılıyor olması, bu bilgileri destekler niteliktedir.

NMS belirtileri, çoğunlukla antipsikotik tedavinin sonlandırılmasıyla geriler. Erken olgularda NMS bulguları, sadece sıvı replasmanı, elektrolit dengesizliğinin düzenlenmesi gibi destekleyici tedavi ile gerileyebilirken, daha ağır olgularda böbrek yetmezliğini önleyici destekleyici tedaviye ek olarak, IV dantrolen ve/veya bromokriptin tedaviye eklenebilir (44). Bromokriptin ve amantadin gibi dopaminerjik ajanların iyileşme süresini kısalttığı, mortaliteyi önlediği bildirilmiştir (4). Benzodiazepinlerin katatonik özellikler gösteren orta şiddetli NMS olgularında faydalı olabileceğini bildiren çalışmaların yanı sıra, klinik etki veya katkı sağlamadığını bildirenler de bulunmaktadır (6). Farmakoterapinin yetersiz kaldığı olgularda EKT de uygulanabilir (6,44). Bu çalışmada, destekleyici tedaviye ek olarak, hastaların %34.4'ü sadece bromokriptin ile tedavi edilirken, %43.9'unda ilaç kombinasyonları uygulanmıştır.

NMS'de görülen komplikasyonların başlıcası rabdomiyolizdir. Böbrek yetmezliği, aspirasyon pnömonisi, pulmoner emboli, pulmoner ödem ve sepsis de sıklıkla görülebilir. NMS'de mortalite %10-70 arasında değişmektedir (52). Ölüm, erken dönemde solunum yetmezliğine ve kardiak areste bağlı gelişebilirken, geç dönemde böbrek ve çoklu organ yetmezliğine bağlı gelişebilir (53). Çalışmamızdaki olgularda en sık gözlenen komplikasyon, aspirasyona bağlı pnömoniyken, mortalite %6.3 olarak saptanmıştır.

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle olgu sayısının görece az olması ve yurtdışından bildirilen olguların değerlendirmeye alınmaması bulguların genellenebilirliğini zorlaştırmaktadır. Öte yandan, değerlendirmemizin, uzunlamasına izlemde saptanan yapılandırılmış veri formu kullanılarak kaydedilen verilerden elde edilmemiş olması, veri kalitesini ve standardizasyonunu güçleştirmektedir. Ancak, ülkemizde bu konuda yapılmış benzeri bir düzenlemenin olmaması, çalışmamızı özgül kılmaktadır. Ülkemizden bildirilen olguların değerlendirmeye alınmasıyla saptanan risk etkenlerinin ve sonuçlarının klinisyenlere gündelik pratikte ışık tutacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

NMS, atipik antipsikotiklerin yaygın kullanımıyla, klasik antipsikotiklere kıyasla daha nadir de olsa,

KAYNAKLAR

1. Delay J, Pichot P, Lempiere T, Blissalde B, Peigne F. Un neuroleptique majeur non phenothiazinique et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. (A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses) . Ann Med Psychol 1960; 18:145-152. In French
2. Jahan MS, Farooque AI, Wahid Z. The neuroleptic malignant syndrome. J Natl Med Assoc 1992; 84:966-970.
3. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi KA. Neuroleptic malignant syndrome: a review. Psychiatr Serv 1998; 49:1163-1172.
4. Bottoni TN. Neuroleptic malignant syndrome: a brief review. Hosp Physician 2002; 38:58-63.
5. Steele D, Keltner NL, McGuiness TM. Are neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome the same syndrome? Perspect Psychiatr Care 2011; 47:58-62.
6. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 2007; 164:870-876.
7. Nishijima K, Ishiguro T. Clinical course and CSF monoamine metabolism in neuroleptic malignant syndrome: a study of nine typical cases and five mild cases. Seishin Shinkeigaku Zasshi 1989; 91:429-456.
8. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1999; 156:169-180.
9. Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. Psychiatr Q 2001; 72:325-336.
10. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth 2000; 85:129-135.
11. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Eighth ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2005, 923.
12. Van Agtmael MA, Van Harten PN. Malignant neuroleptic syndrome: complete anticoagulant treatment or not? Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136:1870-1872.
13. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1986; 142:1137-1145.
14. www.psikiyatridizini.org.
15. Kamlı Ö, Özcan Ö, Kaplan Y, Özcan C. Ergen hastada aripiprazole bağlı nöroleptik malign sendrom: Bir olgu sunumu. Nöropsikiyatri Arşivi 2010; 47:260-262.
16. Memik NÇ, Karakaya I, Coşkun A, Ağaoğlu B. Erken ergenlikte nöroleptik malign sendrom: Bir olgu sunumu. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2006; 13:124-129.
17. Kalenderoğlu A, Cansel N, Selek S, Savaş HA. Tek doz olanzapin enjeksiyonu uygulaması sonrası gelişen nöroleptik malign sendrom: Olgu sunumu. Klinik Psikiyatri Dergisi 2006; 9:99-102.
18. Canbek Ö, Sevim ME, Öncü F, Soysal H. Nöroleptik malign sendrom: Bromokriptin ile tedavi edilen bir olgu. Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2010; 23:210-214.
19. Tomruk NB, Poyraz BÇ, Kılıç A, Karşıdağ Ç, Alpın N. Uzun süreli kombine antipsikotik tedavi sırasında nöroleptik malign sendrom: Olgu sunumu. Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2010; 23:142-144.
20. Alpın N, Canbek Ö, Karamustafalıoğlu N, Karaakın Y. Serum kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyi normal olan bir nöroleptik malign sendrom (NMS) vakası. Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 1998; 11:38-40.
21. Sır A, Özkan M, Özdemir E, Özkan Ü, Bebek B. Normal basınçlı hidrosefali üzerinde gelişen nöroleptik malign sendromu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:43-46.
22. Tiryaki A, Kandemir G, Ak İ. Psikotrop ilaçların yaşamı tehdit eden yan etkileri: Olgu sunumu. Turk Psikiyatri Derg 2006; 17:147-151.
23. Koç F, Kekeç Z. Nöroleptik malign sendrom: Bir olgu sunumu. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2008; 8:133-135.
24. Ustundağ M, Orak M, Guloğlu C, Doğan H, Uysal E. Ölümle sonuçlanan postpartum nöroleptik malign sendrom olgusu. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2006; 6:139-141.
25. Orhan FÖ, Zencirci B, Öksüz H, BayırA, Karaaslan MF. Nöroleptik malign sendrom: Tedaviye sertralin eklenmesi sonrası ortaya çıkan bir olgunun sunumu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007; 17:30-33.

26. Çalıyurt O, Zeren U. Ketiyaşın ile birlikte klasik antipsikotik kullanımına bağlı nöroleptik malign sendrom: İki olgu sunumu. *Psikiyatride Derlemeler, Olgular ve Varsayımlar (RCHP)* 2007; 1:47-50.
27. Çekmen N, Akçabay M, Tuncer B. Cardiac arrest due to neuroleptic malignant syndrome a case with acute antipsychotic drug overdose: Case report. *Türkiye Klinikleri* 2006; 26:685-688.
28. Doğan N, Kürşad H, Erdem AF, Kızılkaya M. Nöroleptik malign sendromda nadir etyolojik faktörler ve klinik seyir. *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi* 2003; 35:23-26.
29. Altındağ A, Yanık M, Nebioęlu M. Mental retardasyonu olan iki kardeşte nöroleptik malign sendrom. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14:150-153.
30. Turan M, Kucur R. Nöroleptik malign sendrom ve mental retardasyon: İki olgu sunumu. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2001; 4:134-137.
31. Arkonaç O, Verimli A, Soysal H, Atalay H, Türkcan A. EKT ile tedavi edilen iki nöroleptik malign sendrom olgusu. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 1991; 4:61-64.
32. Zoroęlu S, Üçok A, Köknel Ö. Hipertiroidi kriziyle birlikte görülen nöroleptik malign sendrom: Bir olgu sunumu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1994; 31:151-154.
33. Herken H, Kaya N, Aşkın R, Kucur R. Nöroleptik malign sendrom: 5 Olgu. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 1998; 1:120-124.
34. Kuęu N, Semiz M, Doğan O, Kavakcı O, Yontar G. Risperidon ve olanzapinin birlikte kullanımına bağlı gelişen bir nöroleptik malign sendrom olgusu. *Türkiye'de Psikiyatri* 2009; 11:35-38.
35. Önder ME, Cihan R, Şenol S. Kataloni, Nöroleptik malign sendromun bir habercisi olabilir mi: Bir olgu sunumu. *Türk Psikiyatri Derg* 1994; 5:226-230.
36. Yumru M, Savaş HA, Savaş E. Tek doz klorpromazin uygulaması sonrası gelişen ve elektrokonvulsif tedaviye olumlu yanıt veren nöroleptik malign sendrom: Olgu sunumu. *Türkiye'de Psikiyatri* 2005; 7:126-128.
37. Yaluę İ, Tural Ü, Aslan EK, Önder E. Nöroleptik malign sendrom: Bir olgu nedeniyle gözden geçirme. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2005; 13:115-118.
38. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. *Psikiyatrik Tanı ve Tedavi*. Birsöz S, Kahraman T (Çeviri Ed.), Ankara: Güneş Kitabevi, 2003.
39. Tural U, Önder E. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64:79-87.
40. Viejo LF, Morales V, Puñal P, Pérez JL, Sancho RA. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107:45-49.
41. Keck PE, Pope HG, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:914-918.
42. Heiman-Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. Important issues for the medical consultant. *Med Clin North Am* 1993; 77:477-492.
43. Pearlman CA. Neuroleptic malignant syndrome: A review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6:257-273.
44. Ananth J, Aduri K, Parameswaran S, Gunatilake S. Neuroleptic malignant syndrome: Risk factors, pathophysiology and treatment. *Acta Neuropsychiatr* 2004; 16:219-228.
45. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndromes. *Am J Psychiatry* 1989; 146:717-725.
46. Kohen D, Bristow M. Neuroleptic malignant syndrome. *Advances in Psychiatric Treatment* 1996; 2:151-157.
47. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: a case report and discussion. *CMAJ* 2003; 169:439-442.
48. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:464-470.
49. Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin* 2004; 22:389-411.
50. Yacoub A, Francis A. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical neuroleptics and responsive to lorazepam. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2:235-240.
51. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2009; 23:477-492.
52. Kasantikul D, Kanchanatawan B. Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of six cases. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:2155-2160.
53. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:18-25.