

benzerleridir. Olan yalnızca o kültürün renginin hastalık tablosunda yansımalarıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Devereux, G. "Primitive Psychiatric Diagnosis" Gladstone, I. "Man's Image in Anthropology and medicine, New York: Int. Uni. Press, 1963
- 2- Bohannon, Paul, "African Homicide and Suicide, Princeton: Princeton University Press,

- 1960
- 3- Laubscher, B., "Sex, Custom and Psychopathology", London: Routledge and Kegan, 1937
- 4- Tooth, G., "Studies in Mental Illness in the Gold Coast", Colonial Research Publication, London: H.M. Stationary Office, 1950
- 5- Kiev, Ari, "Transcultural Psychiatry", New York, The Free Press, 1972
- 6- Freeman, T., "Psychopathology of the Psychoses", London: Tavistock Publications, 1969

NÖROLEPTİK MALIGN SENDROMU

Doç. Dr. Oğuz ARKONAÇ**, Uzm. Dr. Şahap ERKOÇ**

ÖZET

Nöroleptik malign sendromu, antipsikotik ilaçların, yüksek ateş, kas rijiditesi otonomik disfonksiyonlar ve bilinç değişiklikleri ile karakterize, tehlikeli, nisbeten az bilinen bir komplikasyondur. Yazarlar, bu yazıda nöroleptik malign sendromunun kliniğini, epidemiyolojisini, tanısını, tanı ölçütlerini ve tedavisini gözden geçirmekteler.

Anahtar Kelimeler: Nöroleptik, yüksek ateş, kas rijiditesi, otonomik disfonksiyonlar, hipodopaminergic aktivite.

SUMMARY

Neuroleptic malignant syndrome, a dangerous but little-known complication of antipsychotic drugs, is characterized by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic dysfunctions and conscious alterations. In this article, the authors review the clinical course, symptomatology, epidemiology, diagnosis and the diagnostic criteria and the treatment of this syndrome.

Key Words: Neuroleptics, hyperthermia, muscle rigidity, autonomic dysfunctions, hypodopaminergic activity.

GİRİŞ

Nöroleptik malign sendromu (NMS), nöroleptikler ile tedavi sırasında bir enfeksiyon olmaksızın ortaya çıkan, yüksek ateş, rijidite, otonomik disfonksiyonlar ve bilinç değişiklikleri ile karakterize, hayatı tehdit edici bir sendromdur.

Bilindiği gibi nöroleptiklerin tedaviye girişi

1950'li yıllara rastlar, nöroleptikler ile tedavi edilenlerde ilk fatal hipertemi vakası ise 1956 yılında Ayd tarafından tanımlanmıştır. Bu sendroma NMS adı ise 1968 yılında Delay ve Deniker vermiştir. Son 20 yıldır psikiyatri literatüründe NMS'un görüldüğü birçok vaka rapor edilmiş; teşhis, tedavi, fizyopatoloji ve epidemiyolojisi ile ilgili yüzlerce yayın yapılmıştır.

NMS yalnızca psikiyatrik hastalarda görülmez, nöroleptik alan Hungtington Koreli hastalarda ve hatta anti emetik alan hastalarda da NMS görüldüğü rapor edilmiştir. Levedopa, amandatin gibi dopamin agonist kullanan parkinsonlu hastalarda, bu ilaçların ani kesilmesi ile de NMS'na benzer tabloların görüldüğü rapor edilmiştir.

Birkaç yıl önce yayınlanmış incelemelerde NMS'nun nadir gözüken bir sendrom olduğu belirtilirken, en son yayınlarda NMS hiç de nadir gözükmediği belirtilmektedir. Son zamanlarda geniş bir psikiyatri hastanesinde yapılan prospektif bir çalışmada nöroleptik kullanan hastaların % 1.4'ünde nöroleptik malign sendromun görüldüğü saptanmıştır. NMS görülen hastalarda mortalitenin de % 20 civarında olduğu göz önüne alındığında, NMS teşhis ve tedavisinin ne derece önemli olduğu anlaşılacaktır.

SEMPOMATOLOJİ VE SEYİR

NMS uzun yıllardan beri nöroleptik kullanan hastalarda görülebildiği gibi, ilk defa nöroleptik almaya başlayan hastalarda da görülmektedir. Vakaların büyük bir kısmında % 90 NMS, bir nöroleptik yüklenme epizodunu izleyerek başlar. Bu vakalarda ya nöroleptiğe yeni başlamıştır veya kullanmakta oldukları nöroleptiğin dozu arttı-

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi II. Psikiyatri Birimi Şefi, ** Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi II. Psikiyatri Birimi Başasist.

rilmiştir ya da tedavilerine yeni bir nöroleptik ilave edilmiştir. Semptomlar son nöroleptik uygulanmasından sonraki 45 dakika-10 gün içinde görülmeye başlar. Literatürde son nöroleptik uygulanmasından 65 gün sonra gelişen NMS da rapor edilmiştir. Vakaların % 90'ında tüm sendrom, 48 saat içinde gelişimini tamamlar. NSM'un başlangıcında ekstrapiramidal belirtiler ortaya çıkar veya mevcut ekstrapiramidal belirtiler şiddetlenir. Ateş yükselerek 37.5 C üzerine çıkar. Ateş yükselmesi hemen hemen her vakada görülür. Parkinsonizm, özellikle kurşun boru ve dişli çark rijiditesi vakaların % 90'dan fazlasında görülür. Bu belirtilere, kan basıncında oynamalar, taşikardi, taşipne, terleme gibi otonomik disfonksiyon belirtileri eşlik eder. Kan basıncı genellikle her zamankine göre 20 mm/Hg yükselir. Otonomik disfonksiyon bulguları, vakaların % 60'dan fazlasında görülür. Daha az sıklıkla da akinezi, disfaji, dizartri, mutizm, babinski refleksinin müsbetleşmesi derin tendon reflekslerinde artma veya azalma, grand mal nöbetler, hipersalivasyon tremor, okülojirik kriz, retrokolis, opustotonus, fleksor-ekstansor postür, diskinetik hareketler, inkontinans ve dekubitis görülebilir.

NMS na müdahale edilmez ve ateş çok yükselirse deliryum, stüpor, koma gibi bilinç değişiklikleri ortaya çıkar. Böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği ve kardiovasküler kollaps görülebilir. Bazı vakalar ölüm ile sonuçlanabilir. NMS vakalarında ölüm genellikle 3-30 gün içinde görülür.

LABORATUVAR BULGULAR

NMS vakalarının % 92'sinde kreatinin fosfokinaz düzeyi yükselir. Kreatinin fosfokinazın yükselmesi aşırı parkinsonizm ve rijidite nedeniyle oluşan rabdomiyolizis, yani çizgili kasların yıkımı sonucu ortaya çıkar. Kreatinin fosfokinaz seviyesinin yüksekliği, NMS'un şiddetini gösterir, tedavi prosedürünün izlenmesinde kullanılan en önemli kriterlerden birisidir.

Yine vakaların % 75'inde rabdomiyolizis sonucu miyoglobini tesbit edilir. Aşırı miyoglobini bazen miyoglobiniyuriye de neden olur. Miyoglobiniyuri idrar esmerleşir. Rabdomiyolizis önlenmez ise aşırı miyoglobülin artışı böbrek yetmezliğine yol açar.

Vakaların % 70'inde lökositoz bulunur. Mililitredeki lökosit sayısı 120000-300000'i bulur. Lökosit formülünde sola kayma yani polimorf çekirdekli lökositlerde artma görülür.

EEG, genellikle normaldir veya fokal bulgu göstermeyen yaygın yavaş dalgalar gösterir.

Lomber ponskiyonda BOS normaldir.

Transaminazlar yükselebilir.

Beyin tomografisi normaldir.

Beyin sintigrafisi de normaldir.

Sıvı elektrolit bozuklukları görülür. Özellikle terleme ve yetersiz sıvı alımının yol açtığı dehid-

ratasyona bağlı olarak, hiperosmolariteye sık rastlanır.

Kas biopsisinde lizis ve nekroz bulguları saptanabilir.

Postmortem otopside NMS özgü bir bulgu saptanmamıştır. İki vakada beyin ödemi tesbit edilmiştir.

ATIPIK NMS FORMLARI

Bazı yazarlar NMS un inkomplet formlarını, yani ateş veya kas rijiditesi bulunmayan formlarını rapor etmişlerdir. Misiazek ve Poster yüksek ateş, terleme, disfaji ve konfüzyon saptanan fakat tekrarlanan nöroleptik muayenelerde hiç kas rijiditesi göstermeyen bir vaka rapor etmişlerdir. Ayrıca ilginçtir, bu vakada kreatinin fosfokinazında yükseldiği tesbit edilmiştir.

Tam bir NMS geçiren bazı hastalarda, daha sonraki nöroleptik uygulamalarında NMS un inkomplet formlarının görüldüğü bildirilmiştir.

Bir hastada da dört ayrı nöroleptiğin her uygulamasında şiddetli EPS ve konfüzyonel tablolar oluşmuş, beşinci nöroleptiğin uygulanmasında da tam bir NMS gelişmiştir.

Bu früst formların teşhis edilmesi, NMS önlenmesi ve erken tedaviye başlanabilmesi için çok önemlidir.

Bu atipik formlar, gelişim sürecini henüz tamamlamamış tam bir NMS nun başlangıç evresi olarak değerlendirilmektedir.

NMS da genellikle otonomik belirtilerin, diğer belirtilerden önce geliştiği de ileri sürülmektedir.

RİSK FAKTÖRLERİ

NMS potansiyel olarak bütün nöroleptiklerle görülebilirse de Haloperidol gibi potent ve Flufenazin gibi uzun etkili depo nöroleptikler ile tedavi sırasında daha sık görülür.

NMS, nöroleptikle birlikte lityum alanlarda yalnızca nöroleptik alanlara oranla daha sık görülür.

Organik beyin sendromu bulunan hastalarda, bulunmayanlara oranla daha sık NMS gözükür. Organik beyin sendromu bulunan hastalardaki NMS'nin mortalite oranı da yüksektir. Bazı araştırmacılar tüm NMS vakalarını altında organik bir sekinin olabileceğini ileri sürmüşler ise de, böyle bir bulgu tesbit edilmemiştir.

Fiziksel yorgunluk özellikle aşırı ajitasyon sonucu, beslenme bozukluğu, dehidratasyon NMS oluşmasında predispoze faktör olabilir.

Nöroleptikle birlikte amandatin gibi dopamin agonisti kullanan vakalarda, dopamin agonistinin kesilmesi NMS'nu presipite edebilir.

Şizofrenik olmayan hastalarda, şizofreniklere oranla daha sık NMS görülür.

NMS tesbit edilen vakaların 2/3'si erkektir.

NMS tesbit edilen hastaların % 80'i 40 yaşın altında bulunmuştur.

Tesbitli hastalarda da NMS'nin sık görüldüğü bildirilmiştir.

NMS toksik dozlarda değil ama çok normal tedavi dozlarında görülmektedir.

NMS görülen hastalarda kullanılan ortalama nöroleptik dozunun 800-1000 mg/gün Klorpromazin veya eşdeğeri potentde nöroleptik olduğu hesaplanmıştır. Ortalama haloperidol dozu da 15-20 mg/gün olarak hesaplanmıştır.

Şimdiye kadar rapor edilen NMS vakalarının % 50'sinde sorumlu nöroleptiğin Haloperidol olduğu tesbit edilmiştir. Bu bulgu Haloperidolun çok sık kullanılması ile ilgilidir. Buna karşın en düşük mortalite oranı da haloperidolun neden olduğu NMS'lerinde tesbit edilmiştir. (% 5)

KOMPLİKASYON, MORTALİTE VE SEKELLER

NMS'nun en sık ve ciddi komplikasyonu rabdomiyolizisdir. Rabdomiyolizis kas dokusunun, akut olarak, yaygın yıkımıdır. NMS dışında, kas yaralanmaları, kas ezilmesi, enfarktüs, alkol alımı, sıcak çarpması, uzun süren immobilizasyonlar, malign hipertermi ve metabolik bozukluklarda da rabdomiyolizis meydana gelebilir. Rabdomiyolizis, serum kreatinin fosfokinaz düzeyini yükseltir, hiperkalemi, miyoglobüniüri ve akut böbrek yetmezliğine neden olur. Akut böbrek yetmezliği NMS vakalarının % 16-26'sında görülür; bu hastalarda hemodializ gerekir.

NMS'de disfaji sık görüldüğünden, aspirasyon pnömonisi ve buna bağlı olarak solunum yetmezliği görülebilir. Solunum yetmezliğinin nedeni pulmoner embolide olabilir. Bu hastalarda solunum desteklenir.

Şok, miyokard enfarktüsü, kalp durması, karaciğer yetmezliği, dilsüz intravasküler koagülasyon ve sepsinin de görüldüğü bildirilmiştir.

Mortalite oranı: 15-22'dir. Depo nöroleptik kullanan vakalarda bu oran % 35'e kadar çıkmaktadır.

NMS genellikle sekel bırakmaksızın iyileşir. İki vakada nöroleptik malign sendromunu izleyen kalıcı distoni ve polinöritis rapor edilmiştir. Bir vakada da kalıcı beyin hasarı ve koma kaydedilmiştir. Bu beyin hasarı gelişen vakadan muhtemelen NMS seyri sırasında yapılan E.C.T. ve bunun yarattığı anoksi sorumludur.

NMS'de hipertermi ne kadar uzun sürerse, beyin hasarı o derece ağır olur.

FİZYOPATOLOJİSİ

NMS, dopaminerjik transmisyonun blokajı ve nöroleptiğin iskelet kası üzerine doğrudan toksik, hipermetabolik etkisi ile açıklanmaktadır. Bu teori şu bulgular ile desteklenmektedir.

Hantigton koreli bir hastaya katokolaminlerin sentezini bloke eden bir ilacın verilmesi NMS ortaya çıkmasına neden olmuştur.

L-dopa ve amantadin gibi dopamin agonistleri ile birlikte Haloperidol ve Lityum alan hastada, dopamin agonistlerinin kesilmesi NMS ile sonuçlanmıştır.

Dopamin agonistlerinin kullanıldığı parkinson hastalarında bu ilaçların ani kesilmesi NMS'na yol açar. Nöroleptik almayan hastalarda da aynı sendromun görülmesi nedeniyle bazı yazarlar bu sendromun Hipodopaminerjik malign sendrom veya ateşli ekstrapiramidal sendromlar olarak adlandırılmasını önermektedirler.

Nöroleptikle birlikte dopamin agonisti kullanılan vakalarda dopamin agonistlerinin kesilmesi NMS'nu presipite ettiği belirlenmiştir. Ayrıca NMS'u dopamin agonisti bromokriptin ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Bütün bu veriler dopamin hipotezini desteklemektedir.

Striatal dopaminerjik blokajın ekstrapiramidal sendromlara; kortiko limbik blokajın, bilinç bulanıklıklarına, hipotalamik dopamin reseptör blokajının da, vücut ısısındaki artışa neden olduğu ileri sürülüyor. Bilindiği gibi beyne doğrudan dopamin enjekte edilmesi vücut ısısını düşürür. Amantadin verilen kişilerde de vücut ısısının düştüğü bildirilmektedir. Nöroleptiklerin sıcak çarpmasını presipite ettiği de bilinmektedir.

Nöroleptiklerin, malign hipertermide olduğu gibi çizgili kas üzerine doğrudan etki ederek kalşiyumun açığa çıkmasını sağlayarak kas metabolizmasında bir artışa neden olduğu ileri sürülmüşse de NMS geçiren hastaların, daha sonra genel anesteziyi bir komplikasyon olmaksızın tolere ettiği görülmüştür.

AYIRICI TANI

Nöroleptik malign sendrom şüphe edilen vakalarda ayırıcı tanı önemlidir. NMS, rabdomiyolizize neden olan malign hipertermi, şiddetli distoniler, katatoni, SSS enfeksiyonları, kafa içinde yer kaplayan lezyonlar, sıcak çarpması, toksik ansefalopati (Lityum entoksikasyonu, antikolinerjik deliriumu gibi), allerjik reaksiyonlar, hipertiroidizm, tetani ve parkinson hastalığı gibi bozukluklar ile kolaylıkla karışabilir.

MALİGN HİPERTERMİ: Bazı gözlemler NMS ile malign hipertermi arasındaki benzerliğe dikkati çekmişlerdir. Malign hipertermi, halojen anestezisi ve süksinilkolin uygulanması sırasında ortaya çıkan, iskelet kasındaki hipermetabolik bir durumdur. Elektrokonvulsiv tedavi yapılacak hastalarda, tedavi öncesi anestezi uygulanıp, kas gevşetici olarak da süksilin kolin verilmesi, bu sendromun psikiyatri hastaları arasında görülme riskini arttırmaktadır. Malign hipertermi otozomal dominant bir geçiş gösterir. Anestesi uygulanan hastalarda 1/50000 oranında görülür, morta-

lite % 75'i bulabilir. Başlıca belirti ve bulguları, taşikardi, taşipne, yüksek ateş, rijidite ve serum kreatinin fosfokinaz seviyesinin yükselmesidir. Rabdomyolizis siktir ve ölüme neden olur. Malign hipertermide İV dantrolen spesifik tedavi yöntemidir, şüpheli vakalarda operasyon öncesi oral dantrolenin profilaktik olarak verilmesinin de etkili olduğu bildirilmiştir. Kesin tanı sadece kas biopsisi ile konulabilir. Malign hipertermili hastanın iskelet kası, normal kasa göre, hallotan ve/veya kafeine hiperkontraktıl bir cevap gösterir. NMS geçirmiş olan bir hastada hiçbir güçlük görülmeden, kolaylıkla, genel anestezi uygulanabildiği rapor edilmiştir. Bunun da iki bozukluğun ayrı ayrı kategoriler olduğunu gösterdiği ileri sürülmüştür. Şüpheli hastalarda, aile bireylerinde malign hipertermi öyküsünün bulunması ve sendrom görülmeden önce de anestezi uygulanmış olması malign hipertermiyi düşündürür. Yine de ayrıncı tanı yapılamayan vakalarda, her iki sendromda da etkili olduğundan İV dantrolen uygulanabilir.

NÖROLEPTİĞE BAĞLI DİSTONİ VE PAR-SINSONİZM: Bazı hastalarda şiddetli distoni ve parkinsonizm ilerleyerek, NMS'na benzeyen katonik bir tabloya neden olur. Fakat bu hastalarda eğer sekonder bir enfeksiyon gelişmişse lökositoz ve ateş bulunmaz. Ateş bazen yükselbilirse de bu yükselme 0.5 C geçmez, o ysa NMS da ateş 37.5 C üzerine çıkar. Parkinsonizm ve distoni antikolinerjik ilaçlara cevap verirken, NMS da hiçbir iyileşme görülmez. Yine de nöroleptik kullanan bir hastada şiddetli ekstrapiramidal belirtilerin görülmesinin, NMS'nun öncüsü olduğu unutulmamalıdır ve hasta dikkatle izlenmeli, gerekirse nöroleptik kesilmelidir.

SSS ENFEKSİYONLARI (MENINGOANSEFALİTLER VE POST ANSEFALİTİK DURUMLAR): NMS'un belirti ve bulgularından bazılarını ve tümünü gösterebilirler. Ayrıncı tanıda lomber ponksiyon ve EEG tetkiki önemlidir. Ansefalitlerde BOS tetkikinde proteinin ve hücre sayısının yükseldiği görülür, oysa NMS'da BOS normaldir. Ayrıca meningoansefalitlerde EEG değişiklikleri de görülür.

SSS'DE YER KAPLAYAN LEZYONLAR: Fokal nöropatolojik bulgu verebilirler. Beyin tomografisi ile lezyon teşbit edilebilir.

SICAK ÇARPMASI: Nöroleptik kullanan hastalarda sıcak çarpması riski artmaktadır. Sıcak çarpmasında cilt kuru ve sıcaktır, rijidite ve terlemenin bulunmaması ile NMS'dan ayırılmalıdır.

ŞİDDETLİ ALLERJİK REAKSİYONLAR'da da ateş ve otonomik disfonksiyonlar görülebilir fakat rijidite bulunmaz. Bu vakalarda raş, wheezing, ürtiker ve eozinofili gibi allerji bulguları araştırılarak da ayrıncı tanıya gidilebilir.

LİTYUM ENTOKSİKASYONU'nun ileri saf-

hasında konfüzyon bulunabilir. Kaba tremor, miyoklonik hareketler ve diabetes insibitus da görülmesi Lityum entoksikasyonunu düşündürür. Kan Lityum düzeyi 1.5 mEq/l'nin üzerinde bulunur. Ateş ve lökosit bulunmaz, rijidite görülebilir. Nöroleptikle birlikte Lityum kullanımı NMS riskini arttırdığından, şüpheli vakaları, NMS'nun başlangıcı gibi ele almakta yarar vardır.

HİPERTİRODİZM VE HİPOKALSEMİK VE-YA HİPOMAGNEZEMİK TETANİ: NMS'nu düşündürürse de laboratuvar tetkikler ile kolaylıkla teşhis edilebilir. Tetavide İV kalsiyum verilmesi tabloda dramatik bir düzelmeye yol açar.

ANTİKOLİNERJİK DELİRYUMU: Nöroleptiklerin antikolinerjik etkileri vardır. Ayrıca bir çok hastada EPS'ların profilaksisi için antikolinerjik ilaçlar da verilmektedir, bu nedenle bu hastalarda antikolinerjik deliryumun görülme riski yüksektir. Antikolinerjik deliryumunda, varsanılar, ateş, ağız kuruluğu, ileus ve diğer muskarinik reseptör belirtileri görülür. Terleme görülmez. Bu hastalarda İV fizostigmin verilmesi tablonun dramatik olarak düzelmesini sağlar.

DİĞER LETAL KATATONİLER: Lekal katatonî hayatı tehdit eden, çok defa da ölüme sonuçlanan, gerek işlevsel ve gerekse de organik hastalıklarla da ortaya çıkabilen tatatonik bir tablodur. Yukarıda ayrıncı tanıda belirtilen bozukluklardan bir çoğu ve NMS, letal katatonî spektrumu içinde değerlendirilmektedir. Biz konu dışına çıkmamak için diğer letal katatonî nedenlerini burada sadece ad olarak belirtmekle yetineceğiz. Bu bozukluklarda dikkatli bir öykü, fizik muayene ve ayrıntılı laboratuvar tetkiklerle ayrıncı tanıya gidilebilir.

Yukarıda ayrıncı tanıda belirtilen bozukluklar ile birlikte NMS'nun da görülebileceği unutulmamalıdır.

NMS TANISI

NMS şüphelenilen hastalarda aşağıdaki prosedür izlenmelidir:

- Dikkatli bir öykü
- Fizik muayene
- Lökosit sayımı ve lökosit formülü
- Serum fosfokinaz seviyesi
- Böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, klierens testleri)
- Kan elektrolitleri, özellikle de kalsiyum, magnezyum ve potasyum
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Tiroid fonksiyon testleri
- Lomber ponksiyon
- EEG
- Beyin tomografisi
- Kan ve idrarda toksik maddelerin aranması
- Kan lityum düzeyi

Klinik olarak nöroleptik alan bir hastada en-

feksiyon olmaksızın ateşin yükselmesi hemen hemen daima nöroloptik malign sendromunu düşündürür. Şiddetli ekstrapiramidal belirtilerin ortaya çıkması veya mevcut EPS'un şiddetlenmesi durumunda hasta, özellikle profilaktik olarak antikolinergik ilaç da alıyorsa NMS'dan şüphelenilir. Bazı hastalarda NMS'nun öncü belirtisi kan basıncının yükselmesi olabilir. Nöroleptik kullanan hastada her zamankine göre T.A. 20 mmHg/yükselme gösterirse NMS düşünülmelidir. Şüpheli vakalarda yukardaki prosedür uygulanarak ayrıncı tanıya gidilir.

Pope ve arkadaşları Nöroleptik Malign Sendrom için işlevsel tanı ölçütleri geliştirmişlerdir.

NMS kliniğinin anlaşılması ve tanı ölçütlerinin geliştirilmesi ile daha önceki yıllarda nöroleptik uygulanan hastalarda bilinç bulanıklığı, şiddetli rijidite gibi belirtilerin bulunduğu bir kısmının da ölümlerle sonuçlandığı, ancak o zaman için tanı konulamamış bazı vakalar retrospektif olarak tekrar değerlendirildiğinde, bunların da büyük bir kısmının NMS vakası olduğu anlaşılmıştır.

TEDAVİ

Nöroleptik Malign Sendromu tanısı konulan hastalar yoğun bakıma alınarak, destekleyici tedaviye başlanır. İlk önce nöroleptikler ve diğer ilaçlar hemen kesilir. Nöroleptikler dializabl değildir, kan düzeyleri yavaş düşer. Bu nedenle hastalığın seyri uzar. Hastanın dehidrate olmamasına dikkat edilir. Beslenmesi sağlanır. Tedavide ateşi düşürmek esas hedeftir, bunun için buz veya buzlu su tatbik edilir. Kan basıncı stabilize edilir. Hipoksi, böbrek yetmezliği ve asidoz gibi sekonder komplikasyonlar hızla tedavi edilir. Hastalar genellikle hareketsiz ve yatalak olduklarından, venöz tromboz ve pulmoner emboliden korunmak amacıyla ille düşük doz heparin verilmelidir. Nöroleptiklerin kesilmesinden sonra, destekleyici tedavi ile hastaların büyük bir kısmı düzelir. Destekleyici tedavide, araya girebilecek enfeksiyon gibi hastalıklar karşısında da uyanık olunmalı, profilaktik olarak antibiyotik başlanmalıdır.

NMS'lu hastalarda destekleyici tedavi ile birlikte ilaç tedavisi de uygulanmalıdır. NMS'un nisbeten az görülmesi ve hayatı tehdit edici olmasından dolayı, uygulanan ilaçlar ile ilgili hiçbir kontrollü çalışma yapılamamıştır. Bu nedenle de spesifik bir ilaç kesin olarak önerilememiştir. Bu ilaçlar üzerine bilgimiz rapor edilen vaka takdimleri ile sınırlıdır.

ETKİSİZ AJANLAR

ANTİKOLİNERJİK ANTİPARKİNSONİYEN İLAÇLAR: NMS süresince bu ilaçlar, semptomlar üzerine herhangi bir iyileştirici etki göstermez.

BENZODİAZEPİNLER: NMS'lu hastalarda benzodiazepinler kaslar üzerinde kısmen miyore-

laksan etki gösterirse de ateş üzerine hiçbir iyileştirici etki göstermez. Pridolonum mesilat ile bir NMS'lu hastanın iyileştiği rapor edilmişse de, bazı yazarlar bunun koinsidens olduğunu bu vakada muhtemelen bezodiazepin verilmesi de iyileşme olabileceğini savunmuşlardır.

ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ (EKT): NMS sırasında dört hastaya EKT uygulanmıştır. Bir hastada kalıcı beyin hasarı saptanmış, diğer üç hastada da yüksek ateş belirgin bir şekilde düşerken, bu hastaların birinde semptomatik olarak ateş bir hafta sürmüş, ekstrapiramidal semptomlar da EKT'den sonra 30 gün devam etmiştir. NMS'dan ölen iki hastada beyin ödemi tesbit edilmiştir, bu nedenle NMS'lu hastalarda EKT potansiyel olarak tehlikeli olabilir.

ETKİLİ İLAÇLAR

Bunlar dopamin agonistleri (amantadin, L-dopa, bromokriptin) ve bir miyorelaksan olan dantrolendir.

AMANTADİN (200-400 mg/gün): Amantadin verilen altı hastadan üçünde başarılı olunmuş, üç tanesinde de başarısız olunmuştur. Bu nedenle bazı yazarlar amantadin tek başına destekleyici tedaviden daha üstün olmadığını savunmuşlardır.

BROMOKRİPTİN (7.5-60 mg/gün): Günlük doz üçe bölünerek sekiz saat aralıklarla verilir. İntravenöz olarak başlanması tavsiye edilmektedir, fakat ülkemizde intravenöz preparatı yoktur, bu nedenle yutamayacak durumda olan hastalara nazogastrik tüp ile verilmelidir. Günde 7.5 mg. ile başlanır, semptomlar kaybolana kadar doz tedricen artırılır. Daha sonra da doz tedricen düşürülerek kesilir. Oral nöroleptikler ile ortaya çıkan NMS'unda genellikle 10 günlük bir tedavi yeterli olmaktadır, bu süre depo nöroleptiklerde 30 günü geçebilmektedir. Bazen bromokriptinin dozunun düşürülmesi NMS'da rekürrense neden olmaktadır. Böyle bir durumda doz tekrar yükseltilmelidir. Şimdiye kadar uygulanan vakaların büyük bir kısmında bromokriptin, NMS'unu başarıyla iyileştirmiştir.

KARBİDOPA/LEVODOPA (75-300 mg/gün): NMS'lu dört vakada uygulanmış, üç vakada başarılı olunmuş, bir vakada da başarısız olunmuştur.

DANTROLEN (0.8-2.5 mg/kg/gün): Doğrudan kas üzerine etkili bir miyorelaksandır. Hücre içi kalsiyumun serbest kalmasını inhibe ederek etkisini gösterir. Ülkemizde hazır preparatı yoktur. Başlangıçta her 6 saatte bir 60 mg. intravenöz olarak başlanır, doz tedricen yükseltilecek şekilde maksimal doza ulaşılır. Rijidite kaybolup, ateş düştükten sonra dantrolen ile oral tedaviye geçilebilir. Tedavi süresi bromokriptinde olduğu gibidir. NMS tekrarlama riski bulunan hastalarda profilaktik olarak dantrolen 2.5 mg/gün olarak verilebilir. Bromokriptinin ise psikoza alevlendirme riski bulunduğundan, profilaktik olarak kul-

lanılması sınırlıdır. Dantrolen potansiyel olarak hepatotoksik bir ilaçtır, bu neden ile dantrolen verilen hasta dikkatle izlenmelidir. Tedavide başarı izlenmesinde kreatinin fosfokinazın düşmesidir.

Bazı yazarlar NMS'unda bromokriptin ve dantrolenin birlikte uygulanmasını tavsiye etmektedirler. Gerek bromokriptinin gerekse dantrolenin NMS'un süresini bariz bir şekilde kısalttığı belirtilmektedir.

NMS GEÇİREN HASTALARIN ANTİPSİKOTİK TEDAVİSİ

NMS geçirmiş olan hastalara sorumlu nöroleptiği tekrar vermek tehlikelidir, bu hastaların büyük bir kısmında NMS'un tekrarladığı görülür. NMS geçiren hastalarda potent ve depo preparat verilmekten kaçınılmalıdır. Alternatif olarak lityum, karbamezapin ve EKT uygulanabilir. Eğer bunlar ile başarılı olunamazsa daha düşük potentsiz nöroleptikler (tioridazin gibi) verilebilir. Yüksek potentsiz nöroleptik ile NMS görülen vakalarda düşük potentsiz nöroleptikler ile nüksin görülmediği gözlenmiştir. Diğer bir alternatif de düşük doz nöroleptik ile birlikte dantrolen verilmesidir.

KAYNAKLAR

1. Caroff S.N.: The neuroleptic malignant syndrome. J. Clin Psychiatry 41: 79-83, 1980
2. Grenato, J.E. ve ark.: Neuroleptic malignant syndrome: Successful Treatment with dantrolene and bromocriptine. Ann Neurol 14: 89-90, 1983
3. Zubenko G. ve ark.: Management of a case of Neuroleptic malignant syndrome with bromocriptine. Am J Psychiatry. 140: 1619-1920 1983
4. Simpson D.M. ve ark: Case report of neuroleptic malignant syndrome associated with withdrawal from amantadine. Am J. Psychiatry. 141: 796-797, 1984
5. Aizenberg D. ve ark. The aftercare of the patient with the neuroleptic malignant syndrome. Brit J. Psychiatry 146: 317-318, 1985
6. Levenson J.L.: Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 142: 1137-1145, 1985
7. Shalev A., Munitz H.: The neuroleptic malignant syndrome: Agent and host interaction. Acta psychiatr scand 73: 337-347, 1986
8. Pope H.G. ve ark.: Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a lar-

ge psychiatric hospital. Am J Psychiatry 143: 1227-1233, 1986

NÖROLEPTİK MALİGN SENDROM İŞLEVSEL TANI ÖLÇÜTLERİ

Kesin tanı için aşağıdakilerin üçünün de görülmesi gereklidir.

- 1- Vücut hararetinin yükselmiş olması: Bilinen başka bir neden olmaksızın ağızdan yapılan ölçümün en az 37.5 C göstermesi.
- 2- Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının bulunması ile beliren şiddetli E.P. etki. Kurşun boru kıvamında bir kas rijiditesi.
Bariz dişli çark
Trismus
Yutma güçlüğü
Salya akması
Koreiform hareketler
Diskinetik hareketler
Okülogyric kriz
Retrokollis
Opisthaotonos
Flexor -ekstensor postür
Festinating gait
- 3- Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının bulunması ile beliren otonomik işlev bozuklukları:
Hipertansiyon: Her zamanki minima kan basıncının 20 mm. yükselmiş olması.
Taşikardi: Her zamankinden dakikada 30 daha fazla atması.
Taşipne: Dakikada en az 25 solunum.
Aşırı terleme.
İdrar ve dışkı kontrolünün bozulması

GERİYE DÖNÜK TANI

Geriyeye dönük tanıda bu üç kalem kesin bir şekilde belirtilemediği zaman sadece iki ölçütün bulunması ve aşağıda sıralanmış karakteristik işaretlerden birinin görülmesi ile "muhtemel tanı" konulabilir.

- 1- Bilinç bulanıklığı: Delirium, mutizm, stupor, koma.
- 2- Lökositoz: 1 mm³'te 15.000'den fazla lökosit
- 3- Serum kreatinin kinaz seviyesinin 300 U/ml'den fazla olması.

Bir İmaginatif Terapi ve Tanı Tekniği: KATATİM RESİMLEME YAŞANTISI

ÖZET

İmaginasyona dayalı terapi teknikleri 70'ler-

den beri Avrupa psikoterapisinde yaygın bir ilgi