

Psikotrop İlaçların Yaşamı Tehdit Eden Yan Etkileri: Olgu Sunumu

Dr. Ahmet TİRYAKI¹, Dr. Gökhan KANDEMİR², Dr. İsmail AK³

ÖZET

Nöroleptik malign sendrom (NMS) antipsikotik ilaçlara bağlı seyrek gelişen, öngörülemeyen ve ölümlü sonuçlanabilen bir yan etkidir. NMS yüksek vücut ısısı, kaslarda sertlik, belirgin otonomik düzensizlik ve bilinç değişiklikleri ile belirli bir klinik tablodur. Serotonin sendromu (SS) sıralanan bu dört alanda NMS ile büyük ölçüde benzer belirtiler gösterir. Klinik görünüm bakımından NMS ve SS, benzer bir bozukluğun farklı görünüşleri olduklarını düşündüren ortak özellikler taşırlar. Bu iki tablonun ayırımını yapmak büyük klinik benzerlikler nedeni ile güçtür. Bu yazıda şizofreni tanısı ile izlenen 42 yaşında erkek hasta ilaç yan etkileri bakımından tartışılmaktadır. Klinik tablo, klasik iki depo antipsikotik ilacın bir doz serotonin gerilim inhibitörü (SSRI) ilaçla birlikte uygulanması sonrası ortaya çıkmıştır. Hastada bilincin kapalı ve kreatinin fosfokinaz seviyelerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Yirmidört saat içinde aniden gelişen belirti ve bulgular ne NMS ne de SS ile ilişkilendirilebilmiştir. Destekleyici tedavi ve bromokriptin uygulaması ile 12 gün yoğun bakımda izlenen hasta belirtilerde tam düzelme ile taburcu edilmiştir. Her iki sendromun tedavisinde benzer şekilde, suçlanan ilacın kullanımının kesilmesi ve destekleyici yaklaşımlar yeterli olabilmektedir. Bu olgu örneğinde psikotrop ilaçların yaşamı tehdit eden yan etkileri ortak ve ayırıcı özellikleri bakımından ele alınmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Nöroleptik malign sendrom, serotonin sendromu, belirtiler, ayırıcı tanı

SUMMARY: The Life Threatening Adverse Effects of Psychotropic Drugs: A Case Report

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare idiosyncratic reaction to antipsychotic drugs that is potentially fatal. Characteristic features of NMS are hyperthermia, muscular rigidity, severe autonomic dysregulation and disturbed consciousness. Signs and symptoms of serotonin syndrome (SS) can be grouped into four inclusive categories that are almost identical to those of NMS. Clinically, NMS and SS share many features, suggesting different spectrums of a similar disorder. To make a distinction between the two is often difficult because of a large clinical overlap. We present a case of a 42-year-old male with a history of schizophrenia that developed signs and symptoms inconsistent with either NMS or SS after intramuscular administration of 2 typical antipsychotics along with 1 dose of a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). The patient abruptly developed the clinical features in just 24 h. The patient presented with altered mental status and increased levels of creatinine phosphokinase. Twelve days of intensive care unit treatment was chiefly supportive and included bromocriptine. The final outcome was positive with complete disappearance of the symptoms. The treatment for both NMS and SS is similar. The therapeutic interventions primarily consist of removing the suspected agent and providing supportive care. We present this case to highlight some controversial issues concerning the life threatening adverse effects of psychotropic drugs, which illustrate the spectrum concept.

Key Words: Neuroleptic Malignant Syndrome, Serotonin Syndrome, symptoms, differential diagnosis

¹Yrd. Doç., ²Araş Gör., ³Prof., Karadeniz Teknik Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD. Trabzon.
Dr. Ahmet Tiryaki, e-posta: ahmettiryaki@hotmail.com

GİRİŞ

Günümüz klinik uygulamalarında psikotrop ilaçların yeri büyüktür. İlaçlar ruhsal bozuklukların tedavisinde birinci sıra yaklaşım olarak kabul edilmiş olmalarına rağmen ciddi, ölümcül olabilen yan etkiler nedeni ile dikkat çekici bir konumdadırlar. Nöroleptik malign sendrom (NMS) ve serotonin sendromu (SS) bazen hastanın ölümünden sonra tanınabilen yan etkilerdir. NMS ve SS ilişkisi ortak fizyopatolojik mekanizmalar ve klinik görünümler bakımından tartışılmaktadır (Wren ve ark. 2003, Kontaxakis ve ark. 2000).

NMS antipsikotik tedavi ile ortaya çıkan, ölümcül olabilen ender bir yan etkidir. Bu yan etkinin yeni antipsikotiklerle ne ölçüde ortaya çıktığı halen tartışılmaktadır. NMS ilk kez 1960 yılında haloperidol ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmiştir (Reeves ve ark. 2002). Antipsikotik tedavi alanlarda sendromun görülme sıklığı % 0.07 – 2.2, ölüm hızı % 10-30'dur. NMS, duyarlı birey ile antipsikotik tedavi arasındaki karmaşık etkileşimin sonucunda meydana gelmektedir. Sendromun açıklamasında merkezi dopamin reseptör blokajı ve iskelet kaslarındaki bozukluğu dikkate alan iki teori önerilmektedir (Chandran ve ark. 2003). Hipertermi, kas rijiditesi, otonomik işlevlerde belirgin düzensizlik ve bilinç değişiklikleri NMS ile ilişkili tanımlanan dört ana belirtidir. Klinik görünüm farklı etmenlerce değişebilmektedir. Örneğin; kronik böbrek yetmezliği olan bir olguda NMS kliniğine ağır barsak kanaması eşlik etmiştir (Hayashi ve ark. 2002). Yüksek güçle dopamin blokajı yapan tipik antipsikotikler başta olmak üzere atipik antipsikotiklerle ilişkili sporadik olgular da mevcuttur. Olguların % 96'sı tedavinin ilk 30 günü içinde ortaya çıkmakta, ilaç kesilmesinden 5-10 gün sonra destekleyici tedavi ile düzelmektedir (Liebold ve ark. 2004, Kontaxakis ve ark. 2002, Stanfield ve Privette 2000).

Çökkün duygudurumun tedavisinde serotonin anahtar bir rol üstlenmektedir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) serotonin düzeyini arttırmırlar. Bu grup ilaçlar eski antidepressanlara göre daha güvenli olmaları nedeni ile yaygın kullanılmaktadırlar. Ancak serotonin güçlendirmesi yan etkilere yol açabilmektedir. En ağır yan etki ölümle sonuçlanabilen serotonin sendromu (SS)'dur. Serotonin salınımını arttıran, geri alımını engelleyen ya da serotonine yanıtı değiştiren ilaçlarla bu sendrom görülebilir. SS, 5-HT_{1A} reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu meydana gelmektedir. İlk

olarak 1960 yılında bildirilmiştir (Keck ve Arnold 2000). Sendromun gerçek görülme sıklığı bilinmemektedir. Birçok olgu hafif düzeyde erken belirtilerle farkedilip bildirilmemektedir. Daha ağır olgular ise NMS ile karıştırılarak hatalı ve eksik bildirilmektedir (Bertolin-Guillen ve ark. 2004). Sendromla ilgili merkezi sinir sistemi, otonomik düzensizlik ve nöromusküler sistem dahil temel alanlarda belirti ve bulgular tanımlanmıştır ancak bütün alanların tümüne ait belirti ve bulgu vermeyen klinik görünüm söz konusu olabilir. SS, cinsiyetten ve yaştan bağımsız olarak serotonerjik ajanın aşırı miktarda alımı ya da serotonerjik etkili ilaçların birarada kullanımı sonrası hızla, 24 saat içinde meydana gelir (Bryant 2004). Sendromla ilgili ölçütler serotoninle ilgili hafif düzeyde belirtiler, serotonin sendromu ve toksik durum (koma, generalize tonik-klonik nöbetler ve vücut sıcaklığı=40 C°) olarak sınıflandırmışlardır (Birmes ve ark. 2003). SS, konfüzyon, ajitasyon, huzursuzluk, miyoklonus, derin tendon reflekslerinde artış, tremor, diyare, hipertansiyon, taşikardi, ateş gibi otonomik belirtiler ve motor hareketlerde koordinasyon bozukluğu gibi farklı belirtilerle kendini gösterebilir. Tedavide destekleyici yaklaşım esastır. Benzodiyazepinler başta olmak üzere propranolol, klorpromazin ve uzamış vakalarda nitroglicerinin kullanımı ile tam düzelmenin görüldüğü olgu bildirimleri mevcuttur. Bugün için SS'nin iyi belirlenmiş bir tedavisi yoktur (Brown 2004, Rivera ve ark. 2003).

Bu yazının amacı acil servise başvuran bir olguyu aktararak fizyopatolojik ve klinik görünüm-ler bakımından NMS ve SS'nin ortak ve ayırıcı yönlerini tartışmaktır.

Olgu Sunumu

42 yaşında, 10 yıldır şizofreni tanısı ile çeşitli antipsikotik ilaçlarla tedavi edilmiş olan erkek hastaya, öyküden edinilen bilgiye göre hastaneye başvurusundan bir gün önce son 3-4 aydır kullanmakta olduğu flupentiksol ve zuklopentiksol depo ampul enjeksiyonu yapılmış ve depresyon belirtileri düşünülerek sitalopram 20 mg/gün tedavisi başlanmış. Hasta evde yere düşmüş olarak bulunduktan sonra bilinci kapalı durumda üniversitemiz acil servis bölümüne getirilmiştir. Nörolojik muayenede bilincin kapalı olduğu, ışık refleksinin her iki tarafta alındığı, pupillerin izokorik olduğu, okulosefalik reflekslerin alındığı, ense sertliği ve motor muayenede lateralizasyon bulgusunun olmadığı, derin tendon reflekslerinin canlı olduğu

TABLO 1. NMS ve SS'nin Karşılaştırılması*.

	NMS	SS
İlaç öyküsü	Genellikle bir antipsikotik	Serotonin güçlendirici ajan
Ortaya çıkış süresi	Günler-haftalar	Dakikalar-saatler
Fizyopatoloji	Hipodopaminerjik durum	Hiperserotonerjik durum
Yüksek vücut ısı	% 90 sıklıkla görülür	% 46 sıklıkla görülür
Kas tonusu, duramama, miyoklonus	Rijidite, rabdomiyoliz	Refleks artışı, yerinde duramama, miyoklonus
Ölüm oranı	SS'den yüksektir	NMS'den düşüktür
Otonomik belirtiler	SS'den çok görülür	NMS'den az görülür
Düzelme süresi	Ortalama 5-10 gün	Ortalama <24 saat

* Kaynak: Wren ve ark. 2003.

ve sağda Babinski refleksinin alınamadığı tespit edilmiştir. Muayenede ek patolojik bulguya rastlanmamıştır. Yapılan tam kan sayımı ve biyokimya tetkiklerinde yüksek lökosit sayımı ($22.500/\text{mm}^3$) dışında ek bulgu saptanmamıştır.

Psikiyatri ve nöroloji bölümlerinin ortak değerlendirmesi sonucunda istenen beyin tomografisi normal olarak değerlendirilmiştir. İstenen ek tetkiklerden CK, CK-MB, miyogloblin değerleri normal sınırların çok üstünde bulunmuştur [sırası ile 2813 U/L (0-170), 95 U/L (0-24), 3000 ng/mL (0-70)]. Kardiyoloji konsultasyonu sonucunda kalple ilgili bir sorun tespit edilmemiştir. Yirmidört saat acil servis şartlarında izlenen hastanın bilinç durumunda değişiklik olmaması, tansiyon ölçümlerinin yüksek ve oynak seyretmesi, bir kez periferik soğutma ile düşen ateş ($39.6\text{ }^{\circ}\text{C}$) ile genel durumunun kötüleşmesi üzerine tedavi yoğun bakım ünitesinde sürdürülmüştür.

Destekleyici tedavi ve bromokriptin ile izlenen hastanın izleminde ilk dört gün bilinç bozukluğu, otonomik düzensizlik, kas yıkım ürünlerinde artış ve lökositöz NMS ve SS ile uyumlu iken yüksek ateş izlenmemiştir. Hastanın izlemi boyunca klinik bakımdan muayene ve laboratuvar bulgularında her iki sendromdan biri lehine belirgin bir değerlendirme yapılamamıştır.

İlerleyen günlerde bir kez 39°C 'ye yükselen vücut ısı, takılan santral katetere bağlı klebsiella enfeksiyonu ile açıklanmıştır. Altıncı günde hasta kendiliğinden solumaya başlamıştır; 8. günde bilinci açılmıştır. Dokuzuncu günde yönelimi ve kooperasyonu tam olduğu halde ağızdan beslenmeye başlanmıştır. Yatışının 11. gününde idrar sondası ve arteriyel kateteri çekilen hasta 12. günde tüm klinik ve laboratuvar bulguları normal olarak ta-

burcu edilmiştir. Ayaktan bromokriptin tedavisine üç ay süre ile devam edilmiştir. Depo antipsikotiklerin yapıldığı tarihten bir ay sonra, tedaviye direçli şizofreni paranoid alt tip tanısı ile klozapin tedavisine başlanmıştır.

TARTIŞMA

SS'nin NMS'den daha hafif seyreden bir klinik durum olduğu kimi yazarlarca kabul edilen bir görüş değildir. Her iki durumda da ağır, ölümlerle sonlanabilen bir gidiş olduğu düşünülmektedir (Wren ve ark. 2003). Deliryum, yüksek ateş, kas yıkımı, genişlemiş pupiller, taşikardi, aşırı terleme, rijidite ve kan basıncındaki oynamalar iki sendromda ortak olarak görülebilir. Klinik bakımından birbirine çok benzeyen bu iki sendromun ayırımı hastanın bütüncül görünümüne göre yapılabilir. SS'de hasta huzursuz ve hareketlidir, miyoklonus ve dağınık bir konuşma söz konusudur. NMS'de hareketsizlik, sessizlik ve belli noktaya bakmak şeklinde katatonik belirtiler hakimdir. Kas yıkımı her iki sendromda görülse de yaygın damar içi pıhtılaşma, nöbetler, ventriküler taşikardi ve ağır hipotansiyon NMS'de bir hayli nadirdir (Garside ve Rosebush 2003).

Klinik olarak benzer bir bozukluğun farklı görünüşleri olduklarına işaret eden birçok ortak özellik söz konusudur. Her iki sendromda da değişen ölçüde yüksek vücut ısı, zihinsel değişiklikler, lökositöz, artmış kreatin kinaz düzeyleri, nöromusküler değişiklikler, transaminaz düzeylerinde artış ve azalmış bikarbonat düzeyleri görülebilir.

Bu iki klinik durumun birbirleri ile ayırıcı tanımlarını yapmak psikiyatride çoklu ilaç kullanımları, ilaçların çoklu nörotransmitter etkileri nedeni ile oldukça güçtür. Öte yandan yeni antipsikotiklerin

etki mekanizmaları düşünüldüğünde ortaya çıkabilecek yan etkiler tam da bu tartışma bakımından dikkat çekicidir. Atipik antipsikotik ilaçlarla SS ve tipik görünümde olmayan NMS olguları bildirilmektedir (Duggal ve Fletchko 2002, Atbaşoğlu ve ark. 2004). SS'nin ortaya çıkışında en yaygın kabul gören mekanizma serotonin reseptör alttip 1A'nın (5-HT1A) aşırı uyarılmasıdır. 5-HT1A dışında diğer serotonin reseptör alttipleri (5-HT2 ve 5-HT3) antagonizması yapan risperidon, ondansetron gibi ilaçların da diğer serotonerjik ilaçlarla birlikte bu sendroma yol açabildikleri bildirilmektedir. Ayrıca presinaptik dopamin üretim ve salımının engellenmesinin SS ve NMS'nin ortaya çıkışında ortak bir yer tuttuğu düşünülmektedir (Avarello ve Cottone 2002).

Ayırıcı değerlendirmede NMS'in daha yüksek vücut ısı ve daha belirgin ekstrapiramidal belirtilerle; SS'nin daha düşük vücut ısı, miyoklonus ve gastrointestinal düzensizlikle belirli görünümüne dikkat etmek uygun olabilir. Üzerinde durulabilecek bir diğer nokta NMS için antipsikotik ilaç kullanımının uzun dönemli olması; SS için serotonerjik bir ilacın bir gün bile kullanımının yeterli olabileceğidir (Tablo 1). Bu olguda ne yukarıda belirtilen klinik özellikler ne de ilaç uygulama süreleri ayırıcı tanıya ışık tutacak şekilde bahsedilen sendromlardan herhangi biri ile ilişkilendirilememiştir. Öyküde bir süredir yüksek doz tipik antipsikotik ilaç enjeksiyonunun olması ve eş zamanlı SSRI kullanımı klinik görünümdeki belirsizliği açıklayabilir. Tanısal bir kesinlik sağlanamadığı için tedavide özellikle SS için önerilen siproheptadin, klorpromazin, metiserjid gibi ajanların kullanılması düşünülmemiştir. Hastada kas rijidi-

tesi belirlenememiş olsa da kas yıkım ürünlerinin yüksek düzeylerde bulunması böbrek yetmezliği için önemli risk etmeni olarak kabul edilmiştir. Bu noktada her iki sendromun tedavisinde hastanın ve hekimin lehine olan durum, suçlanan ilacın kullanımının sonlandırılması ve temelde destekleyici tedavi uygulamalarının yeterli olabilmesidir. Aspirin ve asetaminofen gibi ateş düşürücü ilaçlar, çevresel soğutma, damar yolu ile sıvı desteği, kas gevşeticiler, gerekli olduğunda mekanik ventilasyonu içeren destekleyici tedavi esas yaklaşım olarak düşünülmüştür. Tedavide kabul görmüş, değişmez bir yaklaşım önerilmediği halde dantrolen ve bromokriptin ortak bir yol sunabilmektedir. Hastaların, aile bireylerinin ve bakım veren kişilerin ortaya çıkabilecek bu yan etkiler yönünden eğitilmeleri sendromun erken tanınip önlenmesine, ölüm riskinin azaltılmasına yönelik etkili bir müdahale biçimidir.

Psikotrop ilaçların ölümle sonlanabilen yan etkileri sıklıkla benzer etki mekanizmalarına sahip ilaçların birlikte kullanımı, ilaç dozlarının hızlı yükseltilmesi, yüksek doz ilaç uygulamaları ile ilişkilendirilmektedir. Hekimlerin ilaç reçetelerken bu risk etmenlerine dikkat etmelerinin gereği, sunulan olgu örneğinde bir kez daha vurgulanmaktadır. Psikiyatride kullanılan yeni etki mekanizmasına sahip ilaçlar ve ilaçların birlikte kullanımlarına yönelik öneriler arttıkça ortaya çıkan yan etkilerin görünimleri de çeşitlenerek artmaktadır. SS ve NMS'nin ortak fizyopatolojik süreçlerin, farklı ara değişkenlerce belirlenen farklı görünümde olup olmadığı sorusu yeni çalışmalarla açıklanmayı beklemektedir.

KAYNAKLAR

- Atbaşoğlu EC, Devrimci Özgüven H, Saka MC ve ark. (2004) Rhabdomyolysis and coma associated with amisulpride: a probable atypical presentation of neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 65: 1724-1725.
- Avarello TP, Cottone S (2002) Serotonin syndrome: a reported case. *Neurol Sci*, 23: S55-S56.
- Bertolín-Guillén J-M, Climent-Díaz B, Navarré-Gimeno A (2004) Serotonin syndrome due to association of venlafaxine, maprotiline and reboxetine. *Eur Psychiatry*, 19:456-458.
- Birmes P, Coppin D, Schmitt L ve ark. (2003) Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ*, 168 (11):1439-1442.
- Brown TM (2004) Nitroglycerine in the treatment of the serotonin syndrome. *Am J Emerg Med*, 22: 510.
- Bryant SM (2004) Serotonin syndrome resulting from an herbal detox cocktail. *Am J Emerg Med*, 22: 625-626.

- Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL (2003) Neuroleptic malignant syndrome: a case report and discussion. *CMAJ*, 169:439-442.
- Duggal HS, Fletchko J (2002) Serotonin syndrome and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*, 159:672-673.
- Garside S, Rosebush PI (2003) Serotonin syndrome not a benign toxidrome. *CMAJ*, 169: 543.
- Hayashi H, Kawakatsu S, Watanabe K ve ark. (2002) Neuroleptic malignant syndrome complicated by massive intestinal bleeding in a patient with chronic renal failure. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26:1225-1227.
- Keck PE, Arnold LM (2000) The serotonin syndrome. *Psychiatr Ann*, 30:333-343.
- Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG ve ark. (2000) Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome: is there any overlap with the serotonin syndrome? *Eur Neuropsychopharmacol*, 10 (Suppl. 3) S313.

Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG ve ark. (2002) Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26:897-902.

Liebold J, Patel V, Hasan RA (2004) Neuroleptic malignant syndrome associated with ziprasidone in an adolescent. *Clin Ther*, 26:1105-1108.

Reeves RR, Torres RA, Liberto V ve ark. (2002) Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine. *Pharmacotherapy*, 22:641-644.

Rivera A, Gaudino W, Weiss L (2003) Serotonin syndrome in a patient taking tramadol and nefazadone concomitantly: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*, 84: A-23.

Stanfield SC, Privette T (2000) Neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine therapy: a case report. *J Emerg Med*, 19:355-357.

Wren P, Frizzell LA, Keltner NL ve ark. (2003) Three potentially fatal adverse effects of psychotropic medications. *Perspect Psychiatr Care*, 39:75-81.