



Olanzapine Bağlı Gelişen Nöroleptik Malign Sendrom

Olanzapine-Induced Malignant Neuroleptic Syndrome

Tuba Berra Sarıtaş¹, Barış Çankaya², Alper Yosunkaya¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Dr. İ. Şevki Atasagun Devlet Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Nevşehir, Türkiye

Nöroleptik malign sendrom (NMS), antipsikotiklerle tedavi sonrasında ortaya çıkabilen, bilinç değişikliği, yüksek ateş, otonom fonksiyon bozukluğu ve kas rijiditesi belirtileri ile kendini gösterir. Nadir, fakat ölüm olasılığı bulunan idiosenkritik bir reaksiyondur. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. NMS ile ilişkili mortalite ve morbidite erken tanı, kullanılan ilacın hemen kesilmesi ve agresif bir tedavi ile azaltulabilir. Olanzapin, thienobenzodiazepin sınıfından yapısı ve nörotransmitter üzerine etkisi klozapine benzer atipik antipsikotik bir ilaçtır Burada bipolar bozukluk nedeniyle 5 yıldır düzenli olarak olanzapin tedavisi altındaki bir hastada rijidite olmadan gelişen bir NMS vakasını sunmayı amaçlanmıştır. Hastanın tedavisinde erken sıvı tedavisi ve hemodiyafiltrasyonun önemini vurguladık.

Anahtar Kelimeler: Nöroleptik malign sendrom, olanzapin, rijidite, hemodiyafiltrasyon

Neuroleptic malignant syndrome (NMS), caused by antipsychotic therapy, shows itself with mental status alteration, high fever, autonomic dysfunction, and muscle rigidity. It is a rare idiosyncratic reaction with mortality risk. The etiology is still unknown. NMS-related mortality and morbidity can be decreased by cessation of the used drug and aggressive treatment. Olanzapine is a thienobenzodiazepine, a member of atypical antipsychotic drugs; its structure and effects on neurotransmitters resemble clozapine. Here we report a case of bipolar disorder receiving olanzapine therapy for 10 years, who developed NMS without rigidity. We emphasized the importance of early hydration and hemodiafiltration therapy.

Key Words: Neuroleptic malignant syndrome, olanzapine, rigidity, hemodiafiltration

Giriş

Nöroleptik malign sendrom (NMS) çoğunlukla antipsikotik ilaçlarla ilişkili, nadir ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilen, idiosenkrazik bir reaksiyondur. Sendromun başlangıcı, tedaviye yeni bir ilacın eklenmesi yada tedavide kullanılan dozun artırılması sonucu ortaya çıkar. Klinik bulguları arasında ateş, taşikardi, kurşun boru misali kas rijiditesi ve tonus artışı, mental durum değişikliği, lökositoz ve serum kreatinin fosfo kinazında (CPK) yükselme yer alır (1). Hastalarda otonom istikrarsızlık, nöromusküler ya da santral sinir sistemi işlev bozuklukları görülmeye başlanırsa NMS'den şüphelenilmelidir.

Olanzapin ise thienobenzodiazepin sınıfından yapısı ve nörotransmitter üzerine etkisi klozapine benzer atipik antipsikotik bir ilaçtır ve serotonin (5HT_{2a/2c}), dopamin (D₁₋₄), muskarinik (M₁₋₆) histamin (H₁) ve adrenerjik α -1 reseptörler üzerine etkili atipik antipsikotik bir ilaçtır. Klasik antipsikotiklerden farklı olarak dopamin reseptörlerine daha az antagonistik etki göstermekle birlikte serotonin reseptörlerine karşı antagonistik etkisi vardır. Klasik nöroleptiklerden daha az yan etki insidansı nedeniyle psikoze tedavisinde artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu yazıda olanzapin kullanımına bağlı kas rijiditesinin olmadığı bir NMS olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Kırk iki yaşında, evli, ilköğretim mezunu olan kadın hastanın 24 saattir uykudan uyandırılmama nedeniyle acil servise getirildiği, bipolar bozukluk nedeniyle 5 yıldır olanzapin tedavisi (10mg/gün) almakta olduğu öğrenildi. Olgunun son 10 gündür iştahsızlık, yorgunluk, yutma güçlüğü, huzursuzluk, bilinç değişikliği ve duygulanım bozukluğu mevcuttu. Ağrılı ve sözlü uyarana hiçbir yanıtı olmayan hastanın ateşi (38,4°C) taşikardisi (nabız>140/dak) hipotansiyonu (Noninvazif kan basıncı 70/40 mmHg) satürasyon düşüklüğü (SpO₂ %85) mevcuttu. Olgu, solunumunun daha da kötüleşmesi üzerine entübe

edilerek ileri tetkik ve tedavi amacıyla reanimasyon ünitesi-ne yatırıldı. Olgu mekanik ventilatöre bağlanarak sedasyon amaçlı midazolam infüzyonu ve uygun sıvı tedavisi başlandı.

Çekilen akciğer grafisinde patolojik bulgu yoktu. Elektrokardiyografisinde subakut anteroposterior miyokard infarktüsü ile uyumlu değişiklikler mevcuttu. Laboratuvar değerlerinde Kreatinin 2,5 mg dL⁻¹ (0,72-1,25 mg dL⁻¹) Kreatinin fosfokinaz (CPK) 4560 UL⁻¹, Troponin I 18,90 ng dL⁻¹, CK-MB 12,5 ng dL⁻¹ olarak bulundu. Hemogramında hafif lökositozu (10,6 10³ UL⁻¹) mevcuttu. Ayırıcı tanıda sinüs ven trombozu, intrakraniyal kanama, intoksikasyon, enfeksiyon, serotonerjik sendrom ve intrakraniyal kitle düşünöldü. Zehirlenme öyküsü ve klinik bulgu saptanmaması, enfeksiyon yönünden laboratuvar ve klinik bulgu elde edilemeyişi, serotonin düzeyinde artış yapabilecek ilaç veya metabolik duruma rastlanmaması ve kraniyal BT ve MRG'de kitle, kanama ve sinüs ven trombozu ile uyumlu bir görünüm olmaması nedeniyle bu tanılardan uzaklaşıldı, kraniyal MRG'de pariyetalde kortikal yerleşimli subakut dönem infarkt göröldü. Olgunun kliniğinde kas rijiditesi olmamasına rağmen atipik nöroleptiklerle nadir olarak da olsa görölebileceği düşünölererek NMS tanısı konuldu ve tedaviye bromokriptin eklendi.

Olgunun anlık kan basıncı ve vücut sıcaklığı takibi, günlük sıvı-elektrolit dengesi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı değerleri, CPK düzeyi, Troponin I, CK-MB ve hemogram takibi yapıldı. Laboratuvar değerlerinde Kreatinin 5,06 mg dL⁻¹'ye (0,72-1,25 mg dL⁻¹) kadar yükselirken, Troponin I 18,90-96,4 ng mL⁻¹ (0-0,4 ng mL⁻¹), CK-MB 12,5-44,4 ng mL⁻¹ (0,6-6,3 ng mL⁻¹) arasında değişim gösterdi Yatışının 3. günü CPK 42.123 UL⁻¹'ye kadar yükselince ve idrar çıkımı saatte 50 mL'ye düşünce hemen hemodiyalizasyon tedavisi başlandı ve 2. günün sonunda 55 UL⁻¹'ye geriledi kreatinin normal sınırlara düştü. Ateşi için eksternal soğutma ve gerektiğinde intravenöz parasetamol uygulandı. Genel durumu düzelmesine rağmen bilinci açılmayan ve mekanik ventilatörden ayrılamayan olguya, entübasyonun 12. gününde perkütan trakeostomi açıldı. Bunu takip eden günler içerisinde olgunun bilinci ve solunum eforu günbegün düzelerek olgu 20. gün ventilatörden ayrıldı, 30. gün trakeostomisi kapatılarak 35. gün taburcu edildi. Taburcu edilirken bilinci açık koopere, oryante idi. Motor muayenesinde dört ekstremitede de kas gücü 4/5'ti. Yardımla yürüyebiliyordu. Duyu muayenesi normal olan olgunun derin tendon refleksleri normoaktif ve patolojik refleksi yoktu. Hastalık dönemini hiç hatırlamayan olgunun duyu durumu depresif affektli hafif künttü. Olgunun yazılı onamı kendisinden ve ailesinden alınarak ve 1 ay sonraya kontrol randevusu verilerek taburcu edildi. Otuz beş günlük izlemi sırasında kas rijiditesi hiç görölmedi.

Olgunun taburculuk sonrası izleminde ise kendi bakımını eskisi gibi yapamadığı ailesinin bakımına muhtaç olarak, içe kapanık ve durgun bir halde yaşadığı öğrenildi. Ayrıca hastalık dönemine ait hafıza kaybı mevcuttu. Psikiyatri tarafından 1 ay sonra tekrar değerlendirilen olguya sertralin başlandı.

Tartışma

Nöroleptik malign sendrom ilk olarak Delay ve Deniker tarafından antipsikotik ilaçların veya dopamin düzeyini etkileyen diğer ilaçların kullanılmasına bağlı olarak gelişen klinik bir tablo olarak tanımlanmıştır (2, 3).

Nöroleptik malign sendrom tanısı DSM-IV-TR'ye göre, ateş yükselmesi ve rijidite (majör bulgular), terleme, kalp çarpıntısı, değişen veya genelde yüksek seyreden kan basıncı, yüksek lökosit değeri, bilinçte değişme, tremor, idrar-gaita inkontinansı ve CPK yüksekliği bulgularından (minör bulgular) en az iki veya daha fazlasının varlığı ile konulmaktadır (4).

Nöroleptik malign sendrom tipik antipsikotik ilaçların kullanımında atipik antipsikotik ilaçlara nazaran daha sık ortaya çıkmaktadır. Nadiren görölmekle birlikte, ölümcül olabileceği için acil müdahale edilmesi gereken bir durumdur (5).

Nöroleptik malign sendromun idiosenkreatik olarak geliştiği düşünölmektedir. Sebebi halen bilinmemektedir. Mevcut tüm teorilerin merkezinde dopamin reseptör blokajı vardır (1). Nöroleptik ajanlarla kronik olarak tedavi edilen hastalarda insidansının %0,07-%0,9 olduğu bildirilmiştir (6, 7). Ayrıca çeşitli yayınlarda sıklığın %3'e kadar çıktığı ve genç erkeklerde daha sık göröldüğü de belirtilmektedir (8, 9).

Mortalite sistemik komplikasyonlara ve otonom bozukluğa bağlı olarak gelişmektedir. Mortalite, sendromun farkındalığının erken tanı ve etkin tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle %4-%30'lara kadar gerilemiştir (10). MNS genellikle tipik nöroleptiklerle görölmesine rağmen daha düşük etkinlikli atipik antipsikotiklerle ve hatta metoklopramid ve prometazin gibi antiemetiklerle bile görölebilir (11, 12). Genellikle tedavinin ilk 2 haftasında görölür ancak tek doz sonrası ya da aynen bizim hastamızda olduğu gibi aynı dozla yıllarca tedavi gören hastalarda da görölebilir (13). Bizim olgumuz da 5 yıldır 10 mg/gün dozunda olanzapin kullanmaktaydı ve daha önce böyle bir durumla hiç karşılaşmamıştı.

Ancak literatürde daha hafif ya da atipik formda NMS vakaları bildirilmiştir. Bunlar daha düşük etkinlikli ajanlarla, atipik nöroleptikler gibi, ya da erken tanı konulan vakalardır. Rijidite daha hafif ya da aynen bizim olgumuzda da olduğu gibi hiç olmayabilir (14). Ateş bulgusunun olmadığı vakalar da bildirilmiştir (15).

Nöroleptik malign sendromda CPK seviyeleri tipik olarak 1000 IU L⁻¹'nin üzerinde olup 100.000 IU L⁻¹'ye kadar yükselebilir. CPK yüksekliğinin seviyesi hastalığın ciddiyeti ile koreledir (16). Olgumuzda da CPK seviyeleri 42.000 IU L⁻¹ civarına kadar yükseldi ancak daha fazla yükselmesi beklenmeden beraberinde kreatinin yüksekliği ve idrar çıkısında azalma da olduğu için hemodiyalizasyon tedavisi başlandı.

Nöroleptik malign sendromda sıklıkla görölen ancak spesifik olmayan diğer laboratuvar bulguları şunlardır: Lökositoz, laktat dehidrogenaz, transaminazlar, alkalin fosfatazda hafif

yükselmeler, elektrolit bozuklukları, miyoglobüriye bağlı akut böbrek yetmezliği, serum demir seviyesinde düşüklük görülebilir (17). Olgumuzun izlemi sırasında da gelişen elektrolit bozuklukları ve akut böbrek yetmezliği hemodiyalizasyon tedavisi ile kolayca ve kısa sürede tedavi edildi.

Nöroleptik malign sendromun takibi sırasında kalp ritim bozuklukları, miyokard infarktüsü, kardiyomiyopati, solunum yetmezliği, derin ven trombozu, trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşma, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve sepsis de gelişebilir. Bu yüzden hastaların 24 saat monitörize biçimde gözlem altında tutulacağı her tür imkana sahip yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeleri uygundur.

Nöroleptik malign sendrom tedavisinde destekleyici tedavinin yanı sıra dantrolen, amantadin, bromokriptin, benzodiazepinler ve elektrokonvülsif terapi de kullanılabilir. Bromokriptin dopamin agonisti olup, bozulmuş dopaminerjik tonusu yeniden sağlamakta kullanılır. NMS kontrol altına alındıktan sonra 10 gün daha devam edilip azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Biz de olgumuzda önerildiği biçimde bromokriptin (nazogastrikten 2,5 mg 4X1) kullandık.

Vakaların çoğu 2 haftada düzelmektedir. Bizim olgumuzda da NMS tablosu yaklaşık 3 haftada klinik olarak iyileşme sağladı. NMS sonrasında kalıcı sekel oranın %3,3-10 arasında olduğu bildirilmektedir (18). En sık karşılaşılan sekeller; eklem kontraktürleri, hafif bilişsel kayıplar, tremor ve ekstrapiramidal sistem bulgularıdır (19). Hastaların %4-30'unun ise kaybedildiği görülmektedir (10). Ölüm sebepleri solunum yetmezliği, kalp durması veya kas yıkımına bağlı böbrek yetmezliğidir (20). Ancak biz hemodiyalizasyon tedavisine başlayarak mortaliteyi arttıran bu komplikasyonları erken dönemde tedavi ettik. Olguda gelişen bilişsel ve hafıza kaybında 6 aylık izlem sürecinde düzelme olmadı.

Sonuç

Sonuç olarak, NMS nadir görülen ancak hayatı tehdit edici nöropsikiyatrik bir acildir. Erken tanı ve tedavi mortalite ve morbiditenin azaltılmasında oldukça önemlidir. Ateş ya da rijidite gibi önemli bulguların şüphelenilen hastalarda olması NMS tanısını ekarte ettirmez. NMS' dan şüphelenildiği an kullanılan ilaç kesilmeli ve hasta monitörize edilerek yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Destekleyici tedaviler arasında sıvı tedavisi ve erken hemodiyalizasyonun tedaviye oldukça yararlı olacağı kanısındayız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan ve ailesinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.B.S.; Tasarım - T.B.S.; Denetleme - A.Y.; Kaynaklar - B.Ç.; Malzemeler - B.Ç., T.B.S.; Veri toplama ve/veya işlemesi - T.B.S., B.Ç.; Analiz ve/veya yorum

- T.B.S., A.Y.; Literatür taraması - T.B.S., B.Ç.; Yazıyı yazan - T.B.S.; Eleştirel İnceleme - A.Y.; Diğer - B.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient and her family.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - T.B.S.; Design - T.B.S.; Supervision - A.Y.; Funding - B.Ç.; Materials - B.Ç., T.B.S.; Data Collection and/or Processing - T.B.S., B.Ç.; Analysis and/or Interpretation - T.B.S., A.Y.; Literature Review - T.B.S., B.Ç.; Writer - T.B.S.; Critical Review - A.Y.; Other - B.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Morris E, Green D, Graudins A. Neuroleptic malignant syndrome developing after acute overdose with olanzapine and chlorpromazine. *J Med Toxicology* 2009; 5: 27-31. [\[CrossRef\]](#)
2. Delay J, Deniker P. Drug-induced extrapyramidal syndromes: diseases of the basal Ganglia. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North-Holland Publishing Co;1968: 248-66.
3. Srivasta A, Borkar AH, Chandak S. Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome in a patient with paranoid schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 119-21. [\[CrossRef\]](#)
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition, Text Revision. APA, Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
5. Güleç F, Yüceyar N, Şirin H, Kocaman A, Kumral E. Fatal bir hipermetabolik sendrom: Akut dopamin eksikliği sendromu. *J Neurol Sci Turk* 2007; 13: 318-25.
6. Goveas JS, Hermida A. Olanzapine induced "typical" neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 101-2. [\[CrossRef\]](#)
7. Nielsen J, Bruhn AM. Atypical neuroleptic malignant syndrome caused by olanzapine. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 238-40. [\[CrossRef\]](#)
8. Doğan N, Kürşad H, Erdem AF, Kızılkaya M. Nöroleptik malign sendromda nadir etyolojik faktörler ve klinik seyir. *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi* 2003; 35: 23-6.
9. Tomruk NB, Poyraz BÇ, Kılıç A, Karşıdağ Ç, Alpay N. Uzun süreli antipsikotik tedavi sırasında nöroleptik malign sendrom: Olgu sunumu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010; 23: 142-4.
10. Kamışlı Ö, Özcan Ö, Kaplan Y, Özcan C. Ergen hastada aripiprazole bağlı nöroleptik malign sendrom: Bir olgu sunumu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2010; 47: 260-2.

11. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993; 77: 185-202.
12. Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, Mc Elroy SL, Nierenberg M. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 914-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Pope HG Jr, Aizley HG, Keck PE Jr, McElroy SL. Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow-up of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 208.
14. Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 18: 317-25. [\[CrossRef\]](#)
15. Harmancı H, Taycan SE, Çelikel FÇ, Ünalı HK, Kurt G. Tek doz olanzapin ile gelişen ölümcül nöroleptik malign sendrom: Bir olgu sunumu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2013; 26: 106-10.
16. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137-45.
17. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 717-25.
18. Kalenderoğlu A, Cansel N, Selek S, Savaş HA. Tek doz olanzapin enjeksiyonu uygulaması sonrası gelişen nöroleptik malign sendrom: Olgu sunumu. *Klinik Psikiyatri* 2006; 9: 99-102.
19. Adityanjee, Sajatovic M, Munshi KR. Neuropsychiatric sequelae of neuroleptic malignant syndrome. *ClinNeuropharmacol* 2005; 28: 197-204. [\[CrossRef\]](#)
20. Arkonaç O, Erkoç Ş. Nöroleptik malign sendromu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 1988; 2: 36-41.