

Olgu Sunumu

Kafa Travmalı Olgularda Nöroleptik Malign Sendromun Erken Tanı ve Tedavisi †

Hafize ÖKSÜZ¹, Birsen DOĞU¹, Mahmut ARSLAN¹, Gökçe GİŞİ¹,
Cengizhan YAVUZ¹, Şeyma BAHAR¹, Zafer YÜKSEL², Arzu UYGUNGELN¹

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Genellikle nöroleptik ilaç kullanımı ile ortaya çıkan ve tatmin edici tedavisi bulunmayan Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), ender görülen ve yaşamı tehdit edici nörolojik acillerdendir. Klinik olarak hipertermi, kas rijiditesi, otonomik disfonksiyon ve şuur bozuklukları; laboratuvar bulgusu olarak ise serum kreatinfosfokinaz (CPK) düzeyinde yükselme ve lökositoz görülebilir. Risk faktörleri arasında adolesan yaş, erkek cinsiyet, elektrolit düzensizlikleri, dehidratasyon, düşük serum demir düzeyi, antiemetiklerin kullanımı, mental retardasyon, travma, organik beyin sendromu, ekstrapiramidal bozukluklar (Parkinson hastalığı gibi), alkolizm ve malnutrisyon sayılabilir. Bu makalede yoğun bakımda travmatik beyin hasarı (TBH) nedeniyle takip ettiğimiz üç NMS olgusu sunulmuştur. Ayrıca NMS tanı ve tedavisi de tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Nöroleptik malign sendrom, travmatik beyin hasarı, dopaminerjik ileti, dantrolen

J Nervous Sys Surgery 2014; 4(2):89-94

Early Diagnosis and Treatment of Neuroleptic Malignant Syndrome In Patients with Head Trauma

Neuroleptic malignant syndrome (NMS), that often onsets with the use of neuroleptics which has no satisfactory treatment is a rare and life-threatening neurological emergency. NMS has some clinical symptoms such as hyperthermia, muscular rigidity, autonomic dysfunction, consciousness disorders and laboratory findings such as higher serum creatinine phosphokinase (CPK) levels, and leukocytosis. Risk factors include adolescent age, male gender, electrolyte disturbances, dehydration, low serum iron level, use of antiemetics, mental retardation, trauma, organic brain syndrome, extrapyramidal disorders (such as Parkinson's disease), alcoholism and malnutrition. In this article, three cases of NMS who had been treated in the intensive care unit because of traumatic brain injury (TBI) are presented. Also the diagnosis and treatment of NMS have been discussed.

Key words: Neuroleptic malignant syndrome, traumatic brain injury, dopaminergic messages, dantrolene

J Nervous Sys Surgery 2014; 4(2):89-94

Alındığı tarih: 28.11.2013

Kabul tarihi: 03.03.2014

Yazışma adresi: Doç. Dr. Hafize Öksüz, Kahramanmaraş Sütçü İmam Tıp Fakültesi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yörük Selim Mah. Hastane Cad. 46700 Kahramanmaraş
e-mail: drhoksuz@hotmail.com

† Bu çalışma 20-23 Kasım 2013 tarihleri arasında yapılan "TARK 2013-47. Ulusal Kongresi"nde poster olarak sunulmuştur.

Travmatik beyin hasarı (TBH) morbidite ve mortalitede anlamlı artışa neden olan yaygın bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 1,5 milyon olgu ile oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. PostTBH'da iyileşme döneminde hastaların % 33-55'inde

ajitasyon görülmektedir. Ajitasyon tedavisi için; β -blokörler, antikonvülzanlar, antideprasanlar, dopamin agonistleri, analjezikler, hipnotikler ve nöroleptikler kullanılır ⁽¹⁾.

Genel olarak nöroleptik ilaç kullanımı ile ortaya çıkan ve tatmin edici tedavisi bulunmayan NMS, ender görülen ve yaşamı tehdit edici nörolojik acillerdendir ⁽²⁾. Genellikle yetişkinlerde görülür. Klinik olarak hipertermi, kas rijiditesi, otonomik disfonksiyon ve şuur bozuklukları; laboratuvar bulgusu olarak ise serum kreatinfosfokinaz (CPK) düzeyinde yükselme, lökositoz görülebilir ⁽³⁾.

Kafa travmalı hastalardaki nörolojik değişikliklerden dolayı NMS teşhisi güçtür. NMS erken teşhis ve tedavi edilmez ise mortalite ve morbiditede artışa neden olabilir ^(4,5).

NMS'nin patogenezinde; nigrostriatal yolak, mezokortikal yolak ve hipotalamik nukleustaki dopamin (D2) reseptörlerinin blokajının rol oynadığı düşünülmektedir. Son zamanlarda, dopamin blokajı ile birlikte serotonin, norepinefrin, Gaba-amino bütirik asit (GABA) ve asetilkolin dengesindeki bozuklukların da patogeneze yer aldığı ileri sürülmektedir. NMS özellikle dopaminerjik antagonizma özelliklerine sahip ilaçlar ile ilişkili bir hastalıktır. Yıllar içinde dopaminerjik aktivitede azalmaya yol açan tipik ve atipik ilaçlar ile ilişkili bulunmuştur. Azalmış dopaminerjik D2 reseptör aktivitesi hipotalamusta sıcaklık artışına, çevresel etkileri ile kas rijiditesine neden olduğu öne sürülmektedir ⁽⁶⁾. Potansiyel risk faktörleri; adolesan yaş, erkek cinsiyet, elektrolit düzensizlikleri, dehidrasyon, düşük serum demir düzeyi, antiemetiklerin kullanımı, mental retardasyon, travma, organik beyin sendromu ya da önceki beyin hasarları, ekstrapiramidal bozukluklar (örneğin, Parkinson veya Huntington hastalığı), alkolizm ve malnutrisyon rol oynar ^(7,8).

Bu makalede yoğun bakımda TBH nedeniyle ta-

kip ve tedavi ettiğimiz üç hastamızda erken dönemde gelişen yüksek ateş etiyojisinde NMS tanı ve tedavisini vurgulamayı amaçladık. Her üç hastadan da, hasta bilgilerinin bilimsel makalede yayınlanmak üzere kullanılacağı anlatılarak onam alınmıştır.

OLGULAR

Olgu 1: TBH tanısı ile 11 yaşında erkek hasta, postoperatif yoğun bakıma entübe olarak kabul edildi. Glaskow koma skoru (GKS) 2E olan hastaya, sedasyon ve kürarizasyon eşliğinde mekanik ventilasyon başlandı. Sonrasında anti-ödem (Mannitol % 20 0,25-1 gr/kg) tedavisi, anti-epileptik (Levetiracetam 2x250 mg iv) tedavi ve profilaksi amacıyla antibiyotik (Seftriakson 3x500 mg) başlandı. Gastrik motiliteyi arttırmak amacıyla metoklopramid 2x5 mg iv olarak başlandı. Hastanın yatışının ikinci saatinde vücut ısısı 39°C olması nedeniyle parasetamol ve soğuk uygulamaya başlandı. İnfeksiyonu araştırmak amacıyla kültür örnekleri (trakeal, kan, idrar) alındı ve üreme olmadığı görüldü. Laboratuvar değerlerinde; lökosit 17,48 K u L⁻¹, CRP 3,74 mg L⁻¹, prokalsitonin 12 ng ml⁻¹, AST 55 IU L⁻¹ ve ALT 22 IU L⁻¹ olarak bulundu. Hastanın yatışının ikinci ve üçüncü günü parasetamol ve soğuk uygulanmasına rağmen, vücut ısısının >40°C devam etmesi üzerine hastadan hemogram, kreatin kinaz, myoglobulin ve karaciğer enzimleri (ALT, AST, LDH ve GGT) çalışıldı. Lökosit 21,30 K u L⁻¹, CRP 38,3 mg ml⁻¹, prokalsitonin 67 ng ml⁻¹, kreatin kinaz 77,125 u L⁻¹ (normal 21-232), AST/ALT 1408/215 IU. L⁻¹, myoglobulin 900 μ g ml⁻¹ olarak bulundu. Hastanın GKS 6E; arter kan basıncı 120/80-170/100 mm Hg, kalp atım hızı 180-100 atım dk⁻¹, vücut ısısı 40°C olarak belirlendi. Hastada NMS düşünülerek dopaminerjik sistem üzerine antagonist etkisi olan ilaçlar stoplandı ve bromokriptin 3x2,5 mg başlandı. Bromokriptin tedavisine başladıktan sonra ateşi 24 saat içerisinde düştü. Kreatin kinaz düzeyleri tedaviden sonra hızla düşmeye başla-

dı ve tedavinin 15. gününde normal düzeylere ulaştı. Yatışının 34. gününde bilinci açılan hasta, spontan solunumda takip edildi ve 45. günde genel durum orta-iyi, şuur açık, spontan ve sözel uyarıyla gözünü açıyor, komutları yerine getirir hâlde taburcu edildi.

Olgu 2: Araç içi trafik kazası tanısı ile 20 yaşındaki erkek hasta hastanemize kabul edildi. Gelişinde şuuru kapalı, pupilleri izokorik, solunumu yüzeyel, GKS <5 olan hastaya sedasyon ve küarizasyon eşliğinde mekanik ventilasyon tedavisi başlandı. Kranial tomografide travmatik subaraknoid kanama (SAK), sağ talamusta hemoraji ve sağ pariyetal hemoraji saptandı. Hastada akut cerrahi patoloji düşünülmeydi. Hastaya antiödem (Mannitol % 20 0,25-1 gr kg⁻¹), anti epileptik (Levetiracetam 2x500 mg), profilaksi amacıyla antibiyotik (Seftriakson 3x500 mg) tedavisi ve gastrik motiliteyi artırmak amacıyla metoklopramid 2x10 mg başlandı. Hastanın yatışının birinci gününde 39-40°C ateşi olması nedeniyle parasetamol ve soğuk uygulamaya başlandı ve infeksiyonu araştırmak amacıyla kültür örnekleri (trakeal, kan, idrar) alındı ve üreme olmadığı görüldü. Laboratuvar değerlerinde; lökosit 14,50 uK L⁻¹, CRP 5,4 mg L⁻¹, prokalsitonin >75 ng L⁻¹, AST/ALT 150/175 IU. L⁻¹, laktat 6,7 mM L⁻¹ olarak bulundu. Yatışının ikinci günü parasetamol tedavisi ve soğuk uygulamaya rağmen, vücut ısısı >40° C devam etmesi üzerine hasta ateş etiolojisi nedeniyle araştırıldı. Lökosit 28,30 uK L⁻¹, CRP 205 mg L⁻¹, prokalsitonin 64 ng L⁻¹, AST/ALT 600/250 IU. L⁻¹, kreatin kinaz 3400 u L⁻¹ (normal 21-232), myoglobulin 360 µg ml⁻¹, serum Fe 18 µg dL⁻¹ olarak bulundu. Hastanın GKS 3E idi, arter kan basıncı 120/80 mm Hg, kalp atım hızı 156 atım dk⁻¹, vücut ısısı >40°C ölçülen ve lökosit, kreatinkinaz, AST/ALT ve myoglobulin değerleri yüksek olan hastada NMS düşünülerek dopaminerjik sistem üzerine antagonist etkisi olan ilaçlar stoplandı. Bromokriptin 3x5 mg ve amantadin 200 mg başlandı. Bromokriptin tedavisine başlandıktan sonra ateşleri 48

saat içerisinde düştü. Kreatin kinaz düzeyleri tedaviden sonra düşmeye başladı ve tedavinin 11. gününde normal düzeylere ulaştı. Yatışının 34. gününde bilinci açılan hasta spontan solunumda takip edildi ve 95. günde genel durum orta, şuur kapalı, spontan solunumda trakeostomi ve perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) açılarak hâliyle taburcu edildi.

Olgu 3: Araç içi trafik kazası tanısı ile 21 yaşındaki erkek hasta hastanemize kabul edildi. Gelişinde şuuru kapalı, pupilleri izokorik, solunumu yüzeyel ve GKS 5 olan hastaya sedasyon ve küarizasyon eşliğinde mekanik ventilasyon tedavisi başlandı. Kranial tomografide talamusta hemoraji, sol frontal hemoraji saptandı. Hastada akut cerrahi patoloji düşünülmeydi. Hastaya antiödem (Mannitol % 20, 0,25-1 gr kg⁻¹), anti epileptik (Levetiracetam 2x500 mg), profilaksi amacıyla antibiyotik (Seftriakson 3x500 mg) tedavisi ve gastrik motiliteyi arttırmak amacıyla metoklopramid 2x10 mg başlandı. Hastanın yatışında 38°C ateşi olması nedeniyle parasetamol ve soğuk uygulama başlandı; infeksiyonu araştırmak üzere kültür örnekleri (trakeal, kan, idrar) alındı ve üreme olmadığı görüldü. Laboratuvar değerlerinde; lökosit 20,0 uK L⁻¹, CRP 3,19 mg L⁻¹, prokalsitonin 0,15 ng ml⁻¹, AST/ALT değerleri 40/ 30 IU L⁻¹, LDH 391 IU L⁻¹, kreatin kinaz 646 U L⁻¹, myoglobulin 593 ng ml⁻¹ olarak bulundu. Yatışının ikinci günü parasetamol ve soğuk uygulanmasına rağmen, vücut ısısı >40°C devam etmesi üzerine ateş etiolojisi nedeniyle araştırıldı. Lökosit 17,56 uK L⁻¹, CRP 182 mg L⁻¹, prokalsitonin 22,69 ng mL⁻¹, kreatin kinaz 2118 U L⁻¹, AST/ALT 58/33 IU L⁻¹, myoglobulin 360 ng mL⁻¹, serum Fe 20 µg dL⁻¹ olarak bulundu. Hastanın GKS 3E idi; arter kan basıncı 100/60 mm Hg, kalp atım hızı 86 atım dk⁻¹, vücut ısısı >40°C ölçülen ve lökosit, kreatinkinaz, AST/ALT, myoglobulin değerleri yüksek olan hastada NMS düşünülerek dopaminerjik sistem üzerine antagonist etkisi olan ilaçlar stoplandı ve bromokriptin 3x5 mg

başlandı. Bromokriptin tedavisine başlandıktan sonra ateşleri 48 saat içerisinde düştü. Kreatin kinaz düzeyleri tedaviden sonra düşmeye başladı.

TARTIŞMA

Kafa travmalı hastalarda görülen NMS ile ilişkili literatür sayısı kısıtlıdır. TBH olan hastalarda ajitasyonu önlemek amacıyla haloperidol kullanımı sonrası görülen 9 olgukluk bir seri rapor edilmiştir. Genç erkek hastaların NMS için yüksek risk taşıdığı belirtilmiştir⁽⁹⁾.

NMS beyindeki hipodopaminerjik bir durumdur. Dopamin otonomik kardiyovasküler stabilitede, hipotalamik ısı regülasyonunda, bilinç seviyesinin korunmasında ve normal kas tonusunun sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. NMS dopaminerjik iletimde değişme, dopaminerjik yolun blokajı veya pre/post sinaptik sinyal aktivitesindeki değişikliklerden biriyle sonuçlanır. TBH olan olgularda diffüz aksonal hasar nedeniyle dopamin iletiminde azalmaya ve dopaminerjik reseptörlerin blokajına neden olur. Bu etkiler ile hipodopaminerjik durum ve NMS semptom ve bulguları oluşmaktadır⁽¹⁾.

TBH olan hastalarda NMS teşhisi künt travma ile ilişkili kreatin kinaz artışı, ateş ve bozulmuş bilinç seviyesi nedeniyle zordur. Beyin hasarı, menajit veya aynı zamanda enfeksiyon olmadığının gösterilmesi ve nöroleptik ilaç kullanım öyküsü ile birlikte, NMS teşhisi için öncelikle şüphe edilmelidir. NMS hastalarında son zamanlarda nöroleptik ilaç kullanımı, bilinç seviyesinde bozulma, ateş, terleme, taşikardi ve labil kan basıncı ve rijidite ile seyreden otonomik fonksiyon bozukluğu gözlenir⁽⁴⁾.

Biyokimyasal parametrelerden kreatin kinaz seviyesinde artış, lökositöz ve artmış karaciğer fonksiyon testleri non spesifik olmakla birlikte, NMS olgularında gözlenen bulgulardandır.

Kreatin kinaz seviyesi tipik olarak 1000 IU L⁻¹ üzerindedir ve kas rijiditesi ile koreledir. Sunulan birinci olguda ateşin yükseldiği dönemdeki kreatin kinaz düzeyleri 77125 IU L⁻¹, diğer iki olguda ise 2118-3400 IU L⁻¹ olarak saptandı.

NMS genel olarak nöroleptik ilaçlara yeni başlandığı veya dozunun artırılması ile gözlenir. Olguların % 90'ında nöroleptik tedavinin ilk 10 günü (ortalama 4-14. günler) gelişir. NMS; nörolojik değişiklikler, kas rijiditesi, ateş ve otonomik disfonksiyondan oluşan bir dördü belirti şeklinde gözlenmektedir. NMS hastalarının % 82'sinde nörolojik değişiklikler başlangıç semptomudur ve deliryum, konfüzyon, ajitasyon veya katatoni şeklinde gözlenmektedir. Kas rijiditesi fazladır, hastalar "kurşun boru" görünümündedirler. Yüksek ateş ana semptomdur ve NMS hastalarının % 80'inde >38°C ve % 40'ında ise >40°C'dir. Otonomik instabilite; NMS hastalarının % 80'inde taşikardi, % 77'sinde labil kan basıncı ve >% 73 hastada takipne gözlenmektedir. Aşırı terleme yaygındır fakat enderen fatal disitmi oluşabilmektedir⁽¹⁰⁾.

Ateş nöroleptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda oluştuğu zaman, NMS tanısı enfeksiyon nedenlerini ayırt etmek güç olduğu için zordur. İnflamasyon belirteçlerinden prokalsitonin bakteriyel enfeksiyonlar sırasında hızlı ve spesifik olarak artmaktadır. Cabot ve ark.⁽¹¹⁾ beraberinde enfeksiyon olmaksızın artmış serum prokalsitonin seviyesi ile ilişkili non-enfeksiyöz klinik durum olarak NMS rapor etmişlerdir. Olgularımızın tümünde ateş ile birlikte erken dönemde, enfeksiyon olmaksızın artmış prokalsitonin düzeyi saptadık.

Laboratuvar araştırmaları diğer hastalıkları ve komplikasyonları dışlamak için zorunludur. Teşhis için spesifik olmamasına rağmen, birkaç laboratuvar anormallik NMS ile ilişkilidir. Bu hastalarda anlamlı kreatin kinaz, transaminazlar ve LDH artışı ile sonuçlanan rbdomyolizis olabilir

ve sonrasında miyoglobulinürik renal yetmezlik riski vardır. Ayrıca, hastalarda metabolik asidozis, hipoksi, azalmış serum demir seviyesi, artmış serum katekolaminleri ve lökositoz olabilir (12). Bu veriler üç hastamız ile de uyum göstermektedir.

NMS'un erken tanısı dışında daha iyi sonuç elde etmek için hastalarda, esas yaklaşım agresif medikal ve destekleyici tedavidir. İlk aşama NMS'a neden olan ilaçlar kesilmelidir ve yakın hemodinamik monitörizasyon yapılmalıdır. Yüksek ateş durumunda çevresel soğutma ile ateş düşürülmeli, dehidrasyon ve elektrolit bozuklukları tedavi edilmelidir. Düşük doz benzodiazepin kas sertliğinin tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca, kas sertliğini azaltmak amacıyla dopamin agonisti olan bromokriptin 7,5-45 mg gün⁻¹ dozunda kullanılabilir. Kas yıkım ürünlerinin artmasına bağlı olarak yeterli hidrasyon sağlanmalı ve böbrek fonksiyon testleri ile böbrek yetmezliği yakın takip edilmelidir. Hastalarda kas rijiditesine bağlı ortaya çıkabilecek solunum sıkıntısı ve otonomik disfonksiyon nedeniyle mekanik ventilasyon tedavisi de akılda bulundurulmalıdır (13,14).

Hemodinamik stabiliteyi sağlamak önemlidir; NMS hastalarında taşikardi, hipertansiyon ve huzursuzluğu tedavi etmek için klonidin etkili olabilir (15). NMS tanısı konulduğu anda hızla dopaminerjik sistem üzerine antagonist etkisi olan ilaçlar kesilmeli ve acil olarak medikal tedaviye başlanmalıdır. NMS tedavisinde etkili ilaçlar; dantrolen, bromokriptin, amantadin, levodopa (L-Dopa), Elektrokonvülf tedavi (EKT), nifedipin ve nöromusküler blokerlerdir (6). Tedavide en sık kullanılan ilaçlar dantrolen ve bromokriptindir. Bir hidantoin derivativesi olan dantrolen Ryl kalsiyum kanal reseptörlerine bağlanarak ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını inhibe ederek doğrudan kas kontraksiyonunu etkiler; tipik olarak dozu 1-3 mg gün⁻¹ iv ve maksimum doz 10 mg kg⁻¹gün⁻¹'dür; etkisi dk.'lar için-

de başlar ve rijidite ve ısı üretiminde azalmaya neden olur. Genellikle, 10 gün boyunca verilir ve azaltılarak kesilmelidir (4). Dantrolen günlük 40 mg doza kadar çıkılabilir ve 10 gün kullanılmalıdır; klinik bulgular geriledikten sonra azaltılarak kesilmelidir. Bromokriptin dopamin agonistidir; kaybolan dopaminerjik tonusu düzeltir; 3-4x2,5 mg gün⁻¹ dozda oral veya nazogastrik yoluyla uygulanır. Dantrolen ve bromokriptin kullanımını iyileşmeyi hızlandırmaktadır (16). Amantadin antiparkinson ajan olarak kullanılan santral sinir sisteminde katekolaminlerin sentezini, birikimini, salınımını ve geri alınımı etkileyen bir ilaçtır. Ayrıca travmadan sonra N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti özelliğinden dolayı nöroprotektif etkileri bulunmaktadır. Tedavi dozu 200-400 mg kg⁻¹, bölünmüş dozlarda oral veya nazogastrik yoldan uygulanır (12,17).

Katatonik durumlarda ve hiçbir medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda destekleyici tedaviye ek olarak EKT gerekli olabilir. Genel anestezi gereksinimi ve kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle EKT tedavisine güven endişesi söz konusudur. Bundan dolayı gerekli standart önlemler EKT tedavisi sırasında alınmalıdır (18,19).

Kafa travması nedeniyle yoğun bakımda takip edip sunduğumuz üç olguda; NMS'un üç major kriteri olan hipertermi, CPK'nın 1000 üzerine çıkması ve otonom instabiliteye ek olarak, ekstrapiramidal bulgular, terleme ve beyaz küre artışı olması tanıyı desteklemiştir.

SONUÇ

NMS yaşamı tehdit eden nörolojik aciller arasında yer almaktadır. TBH olan hastalarda NMS olgusu olarak az sayıda hasta literatürde rapor edilmiştir. Bu hastalarda erken tanı ve tedavi sonucu daha olumlu etkilemektedir. Kafa travmalı hastalarda NMS tanısı güçtür. NMS'un erken teşhisinde şüphe edilmesi gerekmektedir. Nöroleptik kullanımı veya dopamin agonistinin çekil-

mesini takiben dört kardinal belirti ve bulgudan (nörolojik durumda bozulma, rijidite, yüksek ateş ve otonomik disfonksiyon) ikisi gelişirse NMS'dan şüphelenilmelidir. NMS hastalarının tedavisinde mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla, öncelikle dopaminerjik sisteme etki eden ilaçlar kesilmeli, agresif destekleyici (hidrasyon, ısı kontrolü, elektrolit bozukluğu, aritmi ve hipertansiyonun düzeltilmesi) ve medikal tedavi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Kadyan V, Colachis SC, Depalma MJ, et al.** Early recognition of neuroleptic malignant syndrome during traumatic brain injury rehabilitation. *Brain Injury* 2003;17(7):631-7.
<http://dx.doi.org/10.1080/0269905031000070224>
2. **Bayazıt H, Karababa İF, Poyraz E.** Nöroleptik malign sendrom gelişen mental retarded bir hastanın elektrokonvülsif tedavi ile hızlı sağaltımı. *Göztepe Tıp Dergisi* 2012;27(4):185-7.
3. **Brunelle J, Guigueno S, Gouin P, et al.** Aripiprazole and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Psychopharmacol* 2007;27:212-4.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.jcp.0000264967.62334.bc>
4. **Shaikh N, Al-Sulaiti G, Nasser A, et al.** Neuroleptic malignant syndrome and closed head injury: A case report and review. *Asian J Neurosurg* 2011;6(2):101-5.
<http://dx.doi.org/10.4103/1793-5482.92173>
5. **Johnson RA.** Editorial: NMS, and Why We Should Call It (Malignant) Catatonia. *Jefferson Journal of Psychiatry* 2006;20(1):62-8.
6. **Doğan N, Kürşad H, Erdem AF, Kızılkaya M.** Nöroleptik malign sendromda ender etyolojik faktörler ve klinik seyir. *AÜTD* 2003;35:23-6.
7. **Zarrouf FA, Bhanot V.** Neuroleptic malignant syndrome: Don't let your guard down yet. *Current Psychiatry* 2007;6(8):89-95.
8. **Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R.** Neuroleptic Malignant Syndrome. *Br J Anaesth* 2000;85:129-35.
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/85.1.129>
9. **Bellamy CS, Ka e-Gill SL, Falcione BA, et al.** Neuroleptic Malignant Syndrome in Traumatic Brain Injury Treated With Haloperidol. *Journal of Trauma* 2009;66(3):954-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31818e90ed>
10. **Kline AE, Massucci JL, Zafonte RD, Dixon CE, De-Feo JR, Rogers EH.** Differential effects of single versus multiple administrations of haloperidol and risperidone on functional outcome after experimental brain injury. *Crit Care Med* 2007;35:919-24.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000256722.88854.C0>
11. **Cabot B, Pautas E, Gatey M, et al.** Increase of serum procalcitonin levels during a neuroleptic malignant syndrome. *Ann Biol Clin* 2009;67(6):697-700.
12. **Strawn JR, Keck PE, Caroff SN.** Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164-6.
13. **Tekelioğlu ÜY, Yıldız İ, Bayır H ve ark.** Nöroleptik malign sendrom: Olgu Sunumu. *Turk J Anaesth Reanim* 2012;40(6):329-31.
14. **Lappa A, Podesta M, Capelli O, Castagna A, Di Placido G, Alampi D, et al.** Successful treatment of a complicated case of neuroleptic malignant syndrome. *Intensive Care Med* 2002;28:976-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-002-1241-6>
15. **Gregorakos L, Thomaidis T, Stratouli S, Sakayanni E.** Use clonidine in the management of autonomic over activity in neuroleptic malignant syndrome. *Clin Auton Res* 2000;10:93-6.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF02291355>
16. **Bhanushali MJ, Tuite PJ.** The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin* 2004;22:389-411.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2003.12.006>
17. **Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, Novack B.** Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury- associated diffuse axonal injury: A pilot double-blind randomized trial. *J Head Trauma Rehabil* 2002;17(4):300-13.
<http://dx.doi.org/10.1097/00001199-200208000-00004>
18. **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;4:61-3.
19. **Trollor JN, Sachdev PS.** Electroconvulsive therapy of neuroleptic malignant syndrome. A review and report of cases. *Aust NZ J Psychiatry* 1999;33:650.
<http://dx.doi.org/10.1080/j.1440-1614.1999.00630.x>