

# Tek Doz Olanzapin Enjeksiyonu Uygulaması Sonrası Gelişen Nöroleptik Malign Sendrom: Olgu Sunumu

Aysun Kalenderoğlu<sup>1</sup>, Neslihan Cansel<sup>2</sup>, Salih Selek<sup>1</sup>, Haluk A.Savaş<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dr., <sup>2</sup>Uz. Dr., <sup>3</sup>Doç.Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep

## ÖZET

Bu yazıda postpartum başlangıçlı ikiçüklü bozukluk tanısıyla takip edilen bir hastada, kas içi tek doz olanzapin uygulaması sonrası gelişen nöroleptik malign sendromun (NMS), klinik seyri ve elektrokonvulzif tedaviye (EKT) olumlu yanıtı incelenmiştir. Antipsikotik kullanımının ardından, ilk 24 saat içinde, yüksek ateş, titreme, kan basıncı değişikliği, kas sertliği, terleme, mutizm ve bilinç değişikliği meydana gelen hastanın kreatin fosfokinaz (CK) düzeyi 1863 U/L idi. İdrar incelemesinde amfetamin, kokain, trisiklik antidepresan, opioid, barbiturat yada benzodiazepin gibi ilaçların alımına dair bulgu saptanmadı. Lökosit düzeyi 5150/uL, hemoglobin düzeyi 12.6 g %, hematokrit düzeyi 39.7%. Hastanın serum sodyum seviyesi 144 mmol/L, potasyum 3.4 mmol/L, klor 122 mmol/L ve kreatinin 0.80 mg/dl idi. Hastanın beyin bilgisayarlı tomografi (BT) sonucu normal olarak değerlendirildi. Nörolojik ve enfeksiyöz nedenlerin dışlandığı hastaya DSM-IV ölçütlerine göre NMS tanısı konuldu. Hastaya destek tedavisi verildi. Hasta, genel anestezi altında toplam onsekiz adet bilateral EKT uygulaması sonrasında başarılı bir şekilde tedavi edildi. Olanzapine bağlı NMS olguları bildirilmiş olmasına rağmen, bizim olgumuz olanzapinin kas içi ve tek doz verilmesi sonrasında NMS tablosu gelişmesi açısından dikkat çekicidir.

**Anahtar Sözcükler:** Olanzapin, nöroleptik malign sendrom, elektrokonvulzif tedavi.

(*Klinik Psikiyatri 2006;9:99-102*)

## SUMMARY

### Neuroleptic Malignant Syndrome Developing after Single Dose Intramuscular Olanzapine: A Case Report

We present a case with a history of bipolar disorder who developed signs and symptoms consistent with Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) after one day of treatment with single dose intramuscular olanzapine and the positive response to electroconvulsive treatment (ECT). The patient presented with severe elevated temperature, tremors, labile blood pressure, muscular rigidity, diaphoresis, mutism and mental status changes that had progressed over the preceding 24 hours after one day of treatment with single dose intramuscular olanzapine. Laboratory data revealed Creatinine phosphokinase (CK) as 1863 U/L. Urine drug screening failed to reveal any evidence of amphetamine, cocaine, tricyclic antidepressant, opiate, cannabis, barbiturate, or benzodiazepine exposure. Leukocyte count was 5150/uL, with a hemoglobin of 12.6g %, and a hematocrit of 39.7%. The patient's serum sodium level was 144 mmol/L, potassium 3.4 mmol/L, chloride 122 mmol/L and a creatinine 0.80 mg/dl. A computed tomography (CT) scan of the head were also performed and were reported as normal. Neurologic or infectious states were ruled out and the patient was diagnosed as NMS according to DSM IV criteria. The patient was admitted to the supportive care. In this case report, NMS was successfully treated with eighteen bilateral ECT under general anesthesia. Although, cases of olanzapine induced NMS were reported in the literature, our case, presenting NMS after a single dose olanzapine IM, is different from the previous ones.

**Key Words:** Olanzapine, neuroleptic malignant syndrome, electroconvulsive therapy.

## GİRİŞ

Nöroleptik malign sendrom (NMS) antipsikotik ilaçların neden olduğu, idiosinkratik bir reaksiyon olup, otonomik belirtiler, yüksek ateş, bilinç değişiklikleri ve ekstrapiramidal sistem (EPS) belirtileri ile karakterize ağır bir tablodur (Kontaxakis ark. 2002). NMS antipsikotik kullanımını takip eden birkaç gün içinde ortaya çıkabileceği gibi, olguların %66'sı antipsikotik kullanımını takiben ilk bir hafta içinde ortaya çıkmaktadır (Caroff ve Mann 1988).

Yıllık görülme sıklığı %0.02-2.4'dir. Erken tanı ve tedavi, akut ve kronik sekellerin gelişimini engellemesi açısından önemlidir (Yumru ve ark. 2006). Yine de mortalite oranı %21'dir (Kaplan ve Sadock's 2000).

NMS esas olarak, nigrostriatal yolakta dopamin reseptör (D<sub>2</sub>) blokajı sonucu gelişir. Ancak son zamanlarda yaygın olarak, dopamin blokajının tek başına bu mekanizmadan sorumlu olmadığı, serotonin, GABA, norepinefrin gibi aminerjik sistemin de bu reaksiyona katkıda bulunduğu görüşü mevcuttur (Caroff ve Mann 1993).

Son yıllarda antipsikotik kullanımı arttıkça NMS görülme sıklığı da artmaktadır. Tipik yada atipik antipsikotikler arasında NMS gelişmesi bakımından bir fark olup olmadığına dair bilgiler yetersiz olmakla birlikte, daha önceki görüşlerin aksine, atipik antipsikotiklerin de NMS'e yol açabildiği görülmektedir (Lerner ve ark. 2004, Yumru ve ark. 2005, Özen ve ark. 2006)

Bir atipik antipsikotik olarak bilinen olanzapin ilk kez 1996 yılında bu sınıfa dahil edilmiştir. Olanzapinin NMS yapma riski oldukça düşük görünmesine rağmen, literatürde çok sayıda olguya rastlanılmaktadır (Hickey ve ark. 1999, Johnson ve Bruxner 1998, Stanfield ve Privette 2000).

Bu olgu sunumunda, postpartum başlangıçlı ikiüçlü bozukluk (manik hecme) tanısı alan, kadın hastada, tek doz kas içi olanzapin uygulaması sonrası gelişen NMS'in kliniği incelenmiştir.

## OLGU SUNUMU

20 yaşında kadın hasta, 20 gün önce sezeryanla doğum yaptıktan bir hafta sonra uykusuzluk,

konuşma miktarında artma, motor aktivite artışı, çabuk sinirlenme, libido artışı, cinsel içerikli düşünce ve davranışlar sergileme gibi şikayetlerle kliniğimize başvurdu. Hastanın daha önce herhangi bir psikiyatrik başvurusu, psikotrop ilaç ya da madde kullanımı öyküsünün olmadığı, ayrıca doğum sırasında veya sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmediği tespit edildi. Muayenede; bilinç açık, yönelim tam, psikomotor aktivite artmış, duygudurum öforik, dikkat azalmış, konuşma miktarı artmış, çarşışmalar dağınmıktı. Düşünce içeriğinde, grandiyöz ve somatik hezeyanları mevcuttu. Soyutlaması ve test muhakemesi bozuk, iç görüşü yoktu. Dahili, nörolojik muayane ve klinik incelemeler sonucunda hastaya, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre postpartum başlangıçlı ikiüçlü bozukluk (psikotik özellikli manik hecme) ön tanısı konarak servise yatırıldı. Hasta ve hasta yakınlarına planlanan tedavi şekilleri anlatılarak, bilgilendirilmiş onay formu imzalı bir şekilde alındı. İlk tedavi olarak, 10 mg kas içi olanzapin tedavisi uygulandı ve bunun dışında ek tedavi verilmedi. Enjeksiyonu takip eden 24 saat içinde yüksek ateş, kas sertliği, terleme, bilinç değişikliği, mutizm, kan basıncı değişikliği gibi belirtiler gözlemlendi. Hastaya uygulanan Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) (Chouinard ve Ross-Chouinard 1984) Parkinsonizm alt ölçeği puanı 29 idi. Laboratuvar testleri sonucunda, ilk serum kreatin fosfokinaz (CK) değeri 1863 U/L idi (Normal aralık 24-195 U/L). Serum demir (55 g/dl) ve demir bağlama kapasitesi (269 g/dl) değerleri normal sınırlarda idi. Tam kan sayımı değerleri normal sınırlarda idi (Lökosit 5150/uL, hemoglobin 12.6 g, hematokrit 39.7%). Serum elektrolit seviyeleri; sodyum 144 mmol/L, potasyum 3.4 mmol/L, klor 122 mmol/L, kreatinin 0.80 mg/dl olup normal sınırlarda idi. Hastanın bilinç değişikliklerinin olası nedenlerini dışlamak için çekilen beyin bilgisayarlı tomografi (BT) sonucu normal olarak değerlendirildi. İdrar incelemesinde amfetamin, kokain, trisiklik antidepresan, opioid, barbiturat ya da benzodiazepin gibi ilaçların alımına dair bulgu saptanmadı. Olanzapin tedavisini aldıktan sonraki ilk 24 saat içinde takip edilen hayati bulguları; nabız 144 atım/dakika, kan basıncı 130/80 mmHg ve aksillar ateş değeri 39.1°C (104°F) idi. Kas tonusu rijit ve mukoz membranları kuru idi.

Fizik muayenesinde dinlemekle akciğerlerinde patolojik bulgu yokken, kalpte sinüs taşikardisi saptandı. Enfeksiyon, nöroloji ve jinekoloji birimlerinin yaptıkları değerlendirmeler sonucunda hastadaki yüksek ateşi açıklayacak enfeksiyon kaynağı bulunamadı.

DSM IV-TR ölçütlerine göre NMS tanısı alan ve psikotik belirtilerde ağırlaşma, kas rijiditesinde artma gözlenen hastaya, genel anestezi altında gün aşırı bilateral EKT ve toplam 3000 cc/gün (1500 cc/gün %0.9 NaCl ve 1500 cc/gün %5 dekstroz) sıvı tedavisine başlandı. Yüksek ateş için soğuk uygulama yapıldı. Tedavinin ilk 24 saatinde kan basıncında düşme ve yükselmeler şeklinde düzensizlikler gösterirken, ateş yüksekliği devam ediyordu. Tedavinin ikinci günü serum CK değeri 1534 U/L'ye düşerken, ateş, nabız, tansiyon gibi bulguları halen düzensiz seyrediyordu. Ayrıca hastada disfaji, idrar inkontinansı ve kas sertliği devam ediyordu. ESRS parkinsonizm alt ölçeği skoru 32 idi. Yatışının beşinci gününde kas sertliği azalmış ve ateş, nabız, tansiyon gibi hayati bulguları normale dönmüştü. Onuncu günden itibaren otonomik belirtiler ve laboratuvar ölçümleri normal sınırlardaydı. Altıncı EKT'den sonra ESRS parkinsonizm alt ölçeği 15 idi. Ancak hastanın NMS ile ilgili tablosu EKT'ye olumlu yanıt vermiş ve düzelme eğilimi gösterirken, psikotik yakınmaların devam etmesi nedeniyle, EKT'ye ek olarak hastaya ketiapin 200 mg/gün başlandı. Sekizinci EKT'den sonra (yatışının onaltıncı günü) NMS tablosu tamamen kaybolmuş, ESRS parkinsonizm alt ölçeği 0'a düşmüştü. Son dönemlerde yaptığımız takiplerde, hastanın motor aktivitesinde, hezeyanlarında belirgin gerileme görüldü. Hastaya toplam onsekiz adet EKT tedavisi uygulandı. EKT tedavisi sonrası NMS tablosu düzelen, ötimik hale gelen hastaya ketiapin 300 mg/gün şeklinde ilaç sağaltımı yapılarak ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi.

## TARTIŞMA

NMS nadir görülen fakat hayatı tehdit eden, anti-psikotiklerin yan etkisi sonucu gelişen bir sendromdur. NMS'in nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik reseptörlerin blokajı sonrası olduğu belirtilmektedir (Hasan ve Buckley 1998, Sing ve ark. 2002). Olanzapin bir atipik antipsikotik olup dopamin

reseptörlerini (D<sub>2</sub>) daha zayıf, serotonin reseptörlerini (5-HT<sub>2A</sub>) daha güçlü bloke etmektedir. Dolayısıyla olanzapinin tipik antipsikotiklere göre EPS ve NMS gibi yan etki gösterme olasılığı daha düşüktür (Stanfield ve Privette 2000). Buna rağmen literatürde; olanzapinin neden olduğu yirmi altı NMS vakası bildirilmiş olup, bunlar olanzapinin oral kullanımını takiben ortalama bir ay içinde NMS gelişmiş vakalardır (Kogoj ve Velikonja 2003). Bu vaka sunumunda, iki uçlu bozukluk tanılı hastada tek doz kas içi olanzapin enjeksiyonu sonrası gelişen NMS sunulmuştur. Bildiğimiz kadarıyla literatürde tek doz kas içi uygulamanın ardından ilk 24 saat içerisinde NMS gelişen vaka yoktur.

NMS ideosenkratik bir reaksiyon olup, gelişimine yatkınlığı artırdığına dair öne sürülen çeşitli risk faktörleri vardır. Dehidratasyon, geçirilmiş NMS öyküsü, organik beyin sendromu ya da geçirilmiş beyin hasarı, parkinson ya da huntington gibi ekstrapiramidal sistem bozuklukları, alkolizm, demir eksikliği NMS'e yatkınlığı sağlayan risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Ayrıca yüksek doz ve uzun süre antipsikotik kullanımı, antipsikotiklerin kas içi uygulamaları, depo formları, özellikle lityum gibi, ilaçlarla beraber kullanılmaları NMS için risk faktörleridir (Altındağ ve ark. 2004).

Vakamızda; muhtemel risk faktörlerinin bir çoğu; öykü, fizik muayene ve ilk laboratuvar bulgularının normal olması nedeniyle dışlanmıştır. Enjektabl olanzapinin, kısa etkili olması, ekstraprimidal yan etkilerinin düşük olması gibi özellikleri gözönüne alındığında, NMS gelişim riskinin de düşük olması beklenirken, kas içi uygulamanın rabdomiyolizi artırarak NMS'in daha kolay ve erken gelişmesine neden olduğu düşünülebilir (Berardi ve ark. 2002, Addonizio ve ark. 1987).

NMS tedavisinde EKT uygulamasının daha hızlı ve etkin olduğuna ilişkin yayınlar mevcuttur (Hermes ve ark. 1987, Casey 1987). EKT'nin olası etkisinin santral sinir sisteminde dopamin aktivitesini artırması ile ilişkilendirilmektedir. NMS vakalarında 2-12 adet EKT uygulaması önerilmektedir (Troller ve Sachdev 1999). Bu vakada gün aşırı, anestezi altında, NMS gibi ölüm oranı %25, sekel oranı %3-10 olan bir hastalıkta, erken dönemde EKT uygulamasının sekel riskini azalttığı ve hızlı iyileşmeyi sağladığı görülmüştür (Shalev ve Munitz 1986).

## SONUÇ

NMS'in hayati tehlike oluşturana ve erken müdahale edilmesi gereken bir sendrom olduğu dikkate alındığında; antipsikotik kullanımında özellikle kas içi uygulamalarda daha dikkatli davranılmalı ve EKT'nin etkin bir tedavi olduğu göz ardı edilmemelidir.

## KAYNAKLAR

- Addonizio G, Susman VL, Roth SD (1987) Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry*, 22: 1004-1020.
- Altındağ A, Yanık M, Nebioğlu M (2004) Mental retardasyonu olan iki kardeşte nöroleptik malign sendrom. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 14:150-153.
- Berardi D, Dell'Atti M, Amore M ve ark. (2002) Clinical risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Hum Psychopharm Clin*, 17: 99-102.
- Cansever A, Battal S (2000) Olanzapin: Farmakolojik özellikleri ve psikotik bozuklukların tedavisindeki etkinliği. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 3:22-28.
- Caroff SN, Mann SC (1993) Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am*, 77:185-202.
- Caroff SN, Mann SC (1988) Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacology Bull*, 24:25-29.
- Casey DA (1987) Electroconvulsive therapy in the neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther*, 3:278-283.
- Chouinard G, Ross-Chouinard A (1984) Extrapyramidal belirtiler değerlendirme ölçeği (EBDÖ). *Psikiyatride kullanılan ölçekler 1*. Baskı (çev: O Arkonaç), Hekimler yayın birliği, Ankara, s 90-92.
- Hasan S, Buckley P (1998) Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry*, 155:1113-1116.
- Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A (1987) A successful electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand*, 75(3):237-239.
- Hickey C, Stewart C, Lippmann S (1999) Olanzapine and NMS (Letter). *Psychiatr Serv*, 50:836-837.
- Johnson V, Bruxner G (1998) Neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine. *Aust N Z J Psychiatry*, 32:884-886.
- Kaplan HI, Sadock BJ (2000) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7. Baskı, 2. Cilt; s.2266-2509.
- Kogoj A, Velikonja I (2003) Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome a case review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 18: 301-309.
- Kontaxakis VP, Beata J, Kontaxaki H ve ark. (2002) Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26: 897-902.
- Lerner V, Libou I, Kotler M ve ark. (2004) Combination of atypical antipsychotic medication in the management of treatment resistant schizofrenia and schizoaffective disorder. *Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28:89-98.
- Ozen ME, Yumru M, Savaş HA ve ark. (2006) Neuroleptic malignant syndrome induced by ziprasidone on the second day of treatment: A case report. *The World Journal of Biological Psychiatry*, Baskıda.
- Sing KJ, Ramaekers GM, Van Harten PN (2002) Neuroleptic malignant syndrome and quetiapine. *Am J Psychiatry*, 159:149-150.
- Stanfield S.C, Privette T (2000) Neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine therapy: a case report. *J Emerg Med*, 19:355-357.
- Shalev A, Munitz H (1986) The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction: Review *Acta Psychiatr Scand*, 73(4):337-347.
- Troller JN, Sachdev PS (1999) Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust NZJ Psychiatry*, 33:650-659.
- Yumru M, Savaş HA, Cansel N ve ark. (2006) Nöroleptik malign sendrom ve nöropsikiyatrik sekelleri: geriye dönük bir araştırma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 16: 31-34.
- Yumru M, Savaş HA, Savaş E (2005) Tek doz klorpromazin uygulaması sonrası gelişen ve elektrokonvulsif tedaviye olumlu yanıt veren nöroleptik malign sendrom: Olgu sunumu. *Türkiye'de Psikiyatri*, 7:126-128.

Yazışma adresi: Dr. Neslihan Cansel, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep, neslihan-cansel@yahoo.com.tr