

NÖROLEPTİK MALİGN SENDROM

Feyhan Ökten*

Melek Tulunay**

Şinasi Yavuzer***

Sumru Şekerci****

Murat Akal*****

Gündüz İzmitli*****

Nöroleptik malign sendrom (NMS), fenotiazinler, bütirofenonlar, tiyoksentenler ve loksapin gibi antipsikotik ajanlar ile yapılan tedavi sırasında nadiren ortaya çıkan oldukça tehlikeli bir komplikasyondur. Başlıca semptomları kas rijiditesi, bilinçte dalgalanmalar, otonomik bozukluklar ve hipertermidir (3,4,6,8,9,11,12,14,15,16,17,19,20).

Nöroleptik ajanlar antidepressan etkileri nedeniyle psikolojik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca disosiyatif anestezide, sedatif analjezik ve genel anesteziklerin etkilerinin potansiyelize edilmesinde de nöroleptiklerden yararlanılmaktadır. Nöroleptiklerle yapılan tedavinin özellikle ekstrapiramidal sistemle ilgili çeşitli nörolojik komplikasyonlara yol açtığı hekimlerin çoğu tarafından bilinmesine karşın, bu tedavinin fatal seyreden bir komplikasyonu olan NMS genellikle pek az hekim tarafından bilinmektedir (3,11,12,17). NMS un gözden kaçması belkide nadir görülmesinin nedenlerinden biridir. Bu nedenle de NMS insidansı hakkında bildirilen rakamlar (% 0.5 - 1) gerçeği tam olarak yansıtmamaktadır (11).

NMS un az bilinmesinin en önemli nedenlerinden biri, klasik kitapların bu sendroma ya çok az yer vermesi veya hiç yer vermemesidir (1). Öte yandan yayınlarda arasına tek tek vaka raporları şeklinde sendroma rastlanması, bu konuda kontrollü klinik çalışmalar veya derlemelerin hemen hemen yok denecek kadar az olması da sendromun az tanınmasına yol açmaktadır.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr.

** A.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Profesörü

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

**** A.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Gör.

***** A.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Biz bu makalede torasik outlet tanısı ile operasyona alınan bir hastada postoperatif dönemde genel anestezi sırasında haloperidol kullanımına bağlı olarak gelişen ve NMS olarak değerlendirdiğimiz bir tablodan bahsedeceğiz.

OLGU BİLDİRİMİ :

Sol kolunda ağrı ve güçsüzlük şikayetleri ile fakültemize başvuran 27 yaşındaki kadın hasta (E.U., Prot. No : 386467), sol servikal kot tanısı ile Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalına yatırılmıştır.

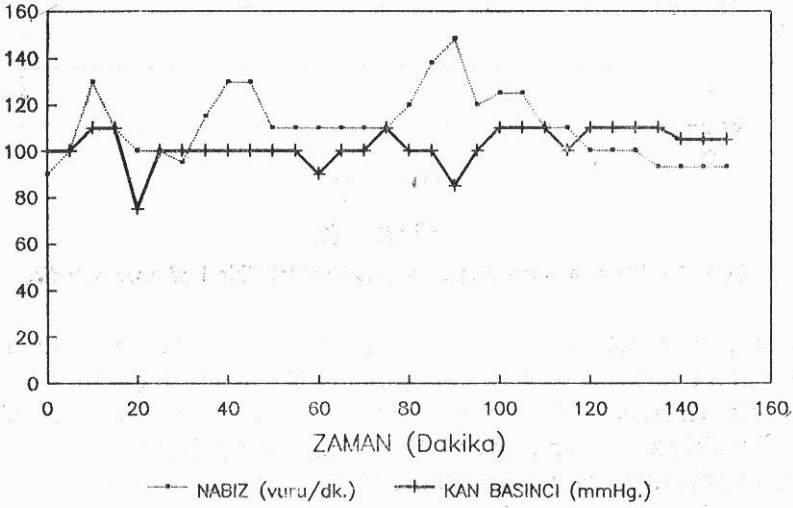
Servikal kot rezeksiyonu planlanan hastanın preoperatif fizik muayene bulguları, EKG si, karaciğer fonksiyon testleri, açlık kan şekeri (AKŞ), kan kimyası, idrar analizi ve PA toraks grafisinde sol servikal kot dışında kayda değer bir patolojiye rastlanmamıştır. Hastanın hikayesinde 5 ay önce aynı klinikte yattığı ve sağ servikal kot rezeksiyonu geçirdiği anlaşılmıştır. Dosyanın incelenmesinden anestezi ve postoperatif dönemin olaysız geçtiği saptanmıştır. İlk operasyonda hastaya $O_2 + N_2O +$ halotan anestezisi uygulanmış ve daha sonra kas gevşemesi vekuronium ile devam ettirilmiştir.

İkinci operasyon için, operasyondan 45 dakika önce 10 mg diazepam ve 0.5 mg atropin ile premedikasyon yapılan hasta masaya alındığında kan basıncının 110/70 mm Hg, nabız sayısının 88/dak olduğu saptanmıştır. İlk operasyonda olduğu gibi 500 mg sodyum tiyopental ve 100 mg süksinilkolin ile anestezi indüksiyonuna başlanmış ve herhangi bir güçlkle karşılaşılmaksızın endotrakeal entübasyon gerçekleştirilmiştir. Anestezi idamesi için indüksiyonu takiben % 50 $O_2 +$ % 50 N_2O ve % 1 - 1.5 halotan karışımı hastaya uygulanmaya başlanmış ve kas gevşemesi ise vekronium ile devam ettirilmiştir.

Anestezi indüksiyonundan 10 dakika sonra hastanın nabız sayısının 130/dk ya çıkması ve 20 dk sonra kan basıncının 75/60 mm Hg düşmesi nedeniyle halotan uygulanmasına son verilmiş ve hastada EKG ile monitorizasyona başlanmıştır. Cerrahi anestezi düzeyini devam ettirebilmek amacıyla hastaya IV olarak 10 mg diazepam ve 5 mg haloperidol yapılmış ve 1 mg/ml sodyum tiyopental içeren solüsyon damla damla infüze edilmeye başlanmıştır.

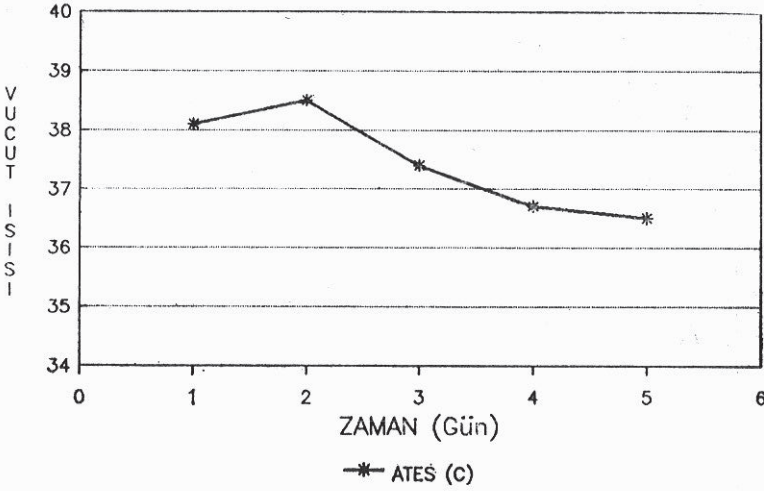
Yaklaşık olarak 2.5 saat süren operasyon sırasında hastaya yeterli sıvı replasmanı yapılmış ve kan kaybı önemsiz olduğundan kan transfüzyonu düşünülmemiştir. Halotanın kesilmesinden operasyon bitimine kadar geçen sürede, hastada yeterli sıvı replasmanı yapıl-

masına ve önemli bir kan kaybı olmamasına ve hastanın yeterli anestezi düzeyinde olmasına karşın hastanın nabız sayısında izah edilemeyen artışlarla beraber (98-149 dk) zaman zaman tedavi gerektirmeyen seyrek ventriküler ekstrasistollere rastlanmıştır. Bu süre zarfında kan basıncı nisbeten stabil seyretmiştir. Operasyon süresince nabız ve kan basıncında meydana gelen değişiklikler Şekil 1 de görülmektedir.



Şekil 1 - Operasyon sırasında kalp hızı ve kan basıncı değişimlerini göstermektedir.

Operasyon bitiminde, hastaya yüksek dozda kas gevşeticisi yapılmamış olmasına rağmen ventilasyonun yetersiz olduğu ve hastanın ileri derecede soluk olduğu dikkati çekmiştir. Hasta ventilasyonu yeterli hale gelene kadar yaklaşık olarak 1 saat masada bekletilmiş ve % 100 O₂ ile solunumu asiste edilmiştir. 1 saat sonunda solunumun yeterli olduğu saptanarak 0.5 mg atropin ve 2 mg neostigmin ile kas gevşeticisinin etkisi ortadan kaldırılmıştır. Ekstübasyondan sonra hastanın anesteziden açılmadığı ve bilincinin kapalı olduğu saptanmıştır. Anestezi sırasında serebral hipoksiye yol açabilecek herhangi bir olay gelişmemesine karşın, hastanın bilincinin açılmamış olması nedeniyle, hasta bir anestezi eşliğinde göğüs cerrahisi anabilim dalı yoğun bakımına transfer edilmiş ve yakın takibe alınmıştır. Operasyon bitiminden yaklaşık olarak 3.5 saat sonra hastada solukluk, terleme, takikardi, akinezi, özellikle baş ve boyun kaslarında rijidite, çeneyi açmakta güçlük, ağız içinde aşırı sekresyon artışı ile ekstremi-



Şekil 2 - Vücut ısısında meydana gelen değişiklikleri göstermektedir.

telerde hipertansiyete rastlanmış ve bu bulgulardan birkaç saat sonra ise vücut ısısının 38.5°C ye yükseldiği dikkati çekmiştir. Maske ile yüksek akımla oksijen uygulanmaya başlanan hastanın akinetik olduğu solukluk ve takikardisinin devam ettiği bilincinin halen açılmadığı ve solunum sayısının 24/dk olduğu saptanmıştır. Pupilleri normal büyüklükte ve reaktif olan hastanın nörolojik muayenesinde jeneralize hipertansiyete dışında patolojik bir bulguya rastlanmamıştır. Baş, boyun ve tüm kaslardaki hipertansiyetenin heran solunum yetmezliğine yol açabileceği düşünülerek gerekli hazırlıklar yapılmış ve NMS olasılığı akla getirilmiştir. Hastanın kan gaz analizleri, AKŞ, karaciğer fonksiyon testleri, kan elektrolitleri ve serum kalsiyum düzeyleri ile CPK tayinlerinin yapılmasına karar verilmiştir. Akut evrede arteriyel kan gaz analizinde hipoksemiye rastlanmamasına karşın metabolik asidoz ortaya çıkmış (paO_2 126.1 mmHg, paCO_2 35.9 mmHg, pH 7.34, BE - 5.7, HCO_3 19 mEq/lit) İV sodyum bikarbonat ile düzeltilmiştir.

Hastaya uygulanan inisiyal tedavi O_2 tedavisi, genel soğutma ve İV dipiron (1 gr) uygulaması ile hipertermi tedavisi, İV sıvılar ile rehidratasyon ve furosemid ile idrar miktarını artırmadan oluşan semptomatik tedaviyi içermektedir. Özellikle baş ve boyun kaslarında kendini gösteren jeneralize hipertansiyeti azaltmak için İV yolla 2,5 mg-biperiden uygulanmışsada, rijiditenin tamamen ortadan kalkmadığı ancak kısmen azaldığı dikkati çekmiştir.

Hastanın postoperatif 1. günde yapılan laboratuvar incelemeleri sonuçları Tablo 1 de görülmektedir. Tablodanda anlaşılacağı üzere CPK düzeyi normalin oldukça üstünde bulunmaktadır. (1920 ü/lt) AKŞ % 167 mg ile normalin üstünde, serum potasyum düzeyi ise 3.1

Tablo 1 : Preoperatif ve postoperatif laboratuvar bulgularını göstermektedir.

Zaman	Kan Şekeri	Ca	Na	K	Cl	CPK	LDH	SGOT	SGPT
Preop	84	—	134	4.63	102	—	—	16	18
Postop 1. Gün	167	—	133	3.10	99	1920	—	33	9
Postop 2. Gün	120	9.4	139	3.60	—	3024	264	67	21
Postop 5. Gün	87	—	137	4.10	94	1978	—	71	32
Postop 6. Gün	66	8.7	130	4.10	—	1045	—	43	25

Kan Şekeri : % mg

K : meq/L

LDH : U/L

Ca : % mg

Cl : meq/L

SGOT : U/L

Na : meq/L

CPK : U/L

SGPT : U/L

mEq/1 ile normalin altında bulunmaktadır. Postoperatif 2. günde CPK düzeyi yükselmeye devam etmiş ve 3024 ü/lt çıkmıştır. Postoperatif 2. gün transaminazların da yükseldiği dikkati çekmiştir. Postoperatif 5. günde CPK düzeyinin ikinci güne oranla düştüğü ancak genelde normalin çok üstünde olduğu (1978 u/lt) ve transaminazlardan da SGOT (Serum Glutamik Oksalasetik Transaminaz) nin 71 Ü/1 yükseldiği gözlenmiştir. Hastanın hipertermisi postoperatif 5. güne kadar devam etmiş ve 5. günde hasta afebril hale gelmiştir. Hastanın diskinezisi, hipertansiyonu postoperatif 1. günde düzelmiş ve bilinci açılmıştır. Hasta semptomatik tedaviye yanıt vererek düzelmiş ve postoperatif 9. günde taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

NMS, ilk defa 1968 de Delay ve Deniker tarafından tarif edilen hipermetabolik, hipertermik bir sendromdur (11,13,19). Sendromun gelişmesinde en fazla suçlanan ajanlar haloperidol ve flufenazin olmasına karşın, klorpromazin, tiotiksen, tioridazin, trimeprazin, trifloroperazin ve prokloperazin'inde sendroma yol açtığı bildirilmektedir (4, 6,9,14,15,16,17,19). Sendrom predominant olarak genç erkeklerde görülmekle beraber her yaş ve cinste ortaya çıkmaktadır. Kadın, erkek oranı 1:2 olup, NMS gelişen hastaların % 80 i 40 yaşın altındaki hastalardan oluşmaktadır (11,19).

NMS, genellikle nöroleptik ajanlar ile tedaviye başlanmasından 24 - 72 saat sonra, ya da oral nöroleptik ajanların kesilmesinden sonra ortaya çıkmakta ve ajanın kesilmesine karşın semptomlar 5 - 10 gün devam etmektedir. Özellikle nöroleptik ajanların depo formlarının intravenöz yolla kullanıldığı durumlarda ise, sendrom diğer formlara oranla 2 - 3 kat daha uzun süre devam etmektedir (11,12,14,16,17,19). Sendromun başlaması ile nöroleptik ajana maruz kalma süresi veya toksik dozda ajan kullanımı arasında bir ilişki olmamasına karşın, sendrom genellikle dozun arttırılması veya ikinci bir ajanın tedaviye ilave edilmesini takiben ortaya çıkmaktadır (16,17). NMS u atlatan bir hastada daha sonra, NMS u tetikleyen ajanın yeniden kullanılması her zaman sendromda rekürrense yol açmamaktadır. Bu durum, NMS gelişmesinde nöroleptik ajan kullanılmasının şart olmakla birlikte tek faktör olmadığını ve dehidratasyon veya aşırı fiziksel yorgunluk gibi faktörlerinde sendroma yatkınlığı arttırdığını düşündürmektedir (11,12,17).

NMS da görülen başlıca semptomlar, hipertermi, iskelet kaslarında hipertonsite, otonomik instabilite ve bilinçte dalgalanmalardır (3, 4,6,8,9,11,12,13,14,15,16,17,19,20). Bu semptomların mevcut olmaması halinde tanıya şüphe ile bakılmalıdır. NMS da ortaya çıkan başlıca otonomik bozukluklar takikardi, labil kan basıncı, ritm bozuklukları, derecede solukluk, terleme ve tiremordan akineziye kadar giden değişiklikleri içermektedir (9,11,12,16,19). Kaslarda meydana gelen hipertonsite göğüs duvarı kompliyansını azaltarak bazı hastalarda solunum desteğini gerektirecek kadar ağır, takipneik hipoventilasyona yol açmaktadır (12,16,19).

Otonomik bozukluklar ve ekstrapiramidal semptomları takiben vücut ısısında artış meydana gelmektedir. NMS da otonomik disfonksiyon belirtilerinin, ekstrapiramidal belirtilerden önce çıkması ve hiperterminin de otonomik disfonksiyon ve ekstrapiramidal sistem bulgularından sonra ortaya çıkması oldukça karakteristik bir bulgudur (5,11,12). Sendromun başlangıcında hastanın bilinci açık ve koopereasyonu tam olabilir. Ancak kısa sürede alert mutızmden ajitasyon, stupor ve hatta komaya kadar giden bilinç değişiklikleri meydana gelir (3,6,11,12,14,17,19,20). Nadiren okülogirik kriz, opistotonus, epilepsi, kore, trismus ve Babinski bulgusuna rastlanabilir (11,12).

Bizim hastamızda da takikardi, takipne, ekstrapiramidal rijidite, hipertonsite, akinezi, aşırı solukluk, ağızda sekresyon artışı ve hipertermi ile seyreden bir tablo gelişmiştir. Biz bu tablonun anestezi sırasında kullanılan haloperidole bağlı olarak gelişen NMS olduğu kanısındayız. NMS'un genellikle şizofreni gibi psikolojik hastalıkları olanlarda geliştiği bildirilmekle beraber, preoperatif sedasyon için fenotiazinlerin kullanılması sonucu geliştiği de bildirilmektedir (5).

NMS da spesifik laboratuvar bulgularına rastlanmamakla beraber, hastaların büyük çoğunluğunda CPK ve karaciğer parankimal enzimlerinde geçici yükselmeler olduğu bildirilmektedir (3,8,9,11,12,14,15,16,19,20). Genellikle, CPK ve karaciğer parankimal enzimlerindeki artışlar hafif olmakla birlikte CPK ın 340 000 mU/ml ye çıktığını bildirir yayınlara da rastlanmaktadır (19).

Bizim hastamızda da CPK da ve transaminazlarda yükselmeler meydana gelmiş ve özellikle CPK da görülen artış günlerce devam etmiştir. CPK, kas ve sinir dokusunda mevcut bir enzim olup en fazla iskelet kaslarında lokalizedir. Sarkolemmada hasara yol açan bir travma, hastalık veya bir ajan, CPK ın hasar gören membrandan seruma sızmasına yol açmaktadır (18). NMS da görülen CPK artışının, kaslardaki primer bir bozukluktan ziyade, kas kontraksiyonu artışından kaynaklandığı kabul edilmektedir (15). Bununla beraber NMS da hipotalamik fonksiyonlarda meydana gelen bozukluğun, stroke, ensefalit ve beyin travması gibi akut serebral hastalıklarda oluşan mekanizmaya benzer bir mekanizma ile iskelet kasında miyonekroz ve CPK serbestleşmesine yol açtığı ileri sürülmektedir (12,16).

NMS gelişen hastalarda dehidratasyon bulgularına sık rastlanmakta ve dehidratasyon veya rabdomyolize bağlı miyoglobürik akut böbrek yetmezliği olasılığı yüksek bulunmaktadır. NMS da görülen diğer laboratuvar bulguları, infeksiyon olmamasına karşın lökositosis gelişmesi ve daha çok polimorfnükleer lökositlerin sayısında artma ile dehidratasyon ve böbrek yetmezliği bulgularını içermektedir. Elektroensefalografi, kompüterize tomografik scan ve serebrospinal sıvı analizleri çoğu kez normal olup bazen nonspesifik değişiklikler gösterebilir. (3,6,11,12,14,15,17,20).

NMS da görülen önemli semptomlardan biride ekstrapiramidal sistem bulguları ile hipertermidir (3,9,11,12,13,14,15,16,19,20). Bizim hastamızda da bu bulgulara rastlanmıştır. Bu bulguların periferik etkilerden çok santral mekanizmalar aracılığı ile geliştiği düşünülmektedir. Haloperidol ve diğer antipsikotikler dopamin reseptör blokajı

yapmaktadırlar. Santral dopaminerjik blokajın ise hipertermi ve ekstrapiramidal bulgulara yol açtığı kabul edilmektedir. Santral sinir sisteminin striatum, preoptik anteriyör hipotalamus ve diğer limbik yapıları termoregülasyon ve kas tonusunun kontrolü ile ilgili bölgelerdir. Bu bölgelerde dopamin reseptör blokajı veya dopamin azalması ya da dopamin hipoaktivitesinin ekstrapiramidal bulgular ve hipertermiye yol açtığı kabul edilmektedir (3,11,12,16,19). NMS da, santral mekanizmalardaki bozuklukla birlikte, uzun süren kas kontraksiyonlarının da önemli derecede ısı üretimine yol açarak hipertermi gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Nöroleptik ajanlar ve haloperidol dopamin blokajı yapmalarının yanısıra zayıf alfa adrenerjik blokaj yapma özelliklerine de sahiptir (1). Alfa adrenerjik etkileri nedeniyle bu ajanlar cilt damarlarında vazodilatasyona yol açarlar. Bununla beraber NMS gelişen hastalarda hemen daima ciltte aşırı derecede solukluk olması, cilt damarlarında vazokonstriksiyon olduğunu göstermektedir. Periferik vazokonstriksiyon ise normalde vücudun iç kısmından çevreye etkin ısı transferini önlemektedir. Bununla beraber NMS da aşırı solukluk ile birlikte yaygın terlemelere rastlanmaktadır. Bu nedenle de NMS da periferik yolla ısı kaybı mekanizmalarının sağlam olduğu ve ısının santral kontrolünde bir bozukluk olduğu söylenebilir (9,12,19).

Yüksek dozda antiparkinsoniyen ajan kullananlarda tedavinin aniden kesilmesi veya tetrabenazin, alfa-metil tirozin gibi dopamin azalmasına yol açan ajanların kullanılması sonucu da NMS un gelişmesi, NMS da santral dopamin blokajı, dopamin azalması veya hipoaktivitesinin temel patoloji olduğu savını destekler niteliktedir (12, 13,16).

Nitekim, son zamanlarda bir dopamin agonisti olan bromokriptin ve amantadin'in NMS tedavisinde başarı ile kullanıldığını bildiren yayınlara rastlanmaktadır (6,9,16,20). Bromokriptin veya amantadinin ekstrapiramidal bulgular ve hipertermiyi ortada kaldırdığı, CPK düşmesi ile de anlaşıldığı gibi rabdomiyolizi önlediği bildirilmektedir (6,9,16,20). Bu klinik gözlemler de santral dopaminerjik reseptör blokajının NMS patojenezinde önemli rol oynadığı görüşünü desteklemektedir.

Biz hastamızda gelişen tablonun NMS olduğu kanısındayız. Ancak bu tanıya varabilmek için NMS a yakın benzerlik gösteren tirotoksikoz, infeksiyon, allerjik reaksiyonlar, ısı stroke'u, idiyomatik letal

katatoni, santral antikolinergik sendrom ve malign hiperterminin ayırıcı tanıda göz önünde tutulması gerekmektedir.

Hastanın operasyondan önce yapılan fizik muayenesinde tirotoksikoz ve infeksiyona ait klinik bulgulara rastlanmamıştır. Bunun yanı sıra, hastamızda tirotoksikoz ve infeksiyonda görülmeyen, hipertoniye, ciltte solukluk, tükrük sekresyonunda artış ve yaygın terlemelere rastlanmasında bu tanılardan uzaklaşmamıza yol açmıştır.

Katekolamin metabolizmasını değiştiren ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda hipertermi ortaya çıktığında ısı stroke'u akla getirilmelidir. Fenotiazinler ısı regülasyonunu bozarak ve terlemeyi önleyerek ısı stroke'una yol açabilmektedirler (1,3,11,12). Haloperidolde ısı kontrolünü etkilemektedir. Fenotiazinler veya haloperidol uygulanan hastalarda, sıcak veya nemli bir atmosferde bulunma, aşırı ajitasyon veya aşırı egzersiz halinde ısı stroke'una bağlı olarak vücut ısısı artmaktadır. Isı stroke'unda da NMS da olduğu gibi hiperpireksi ve bilinçte dalgalanmalar mevcuttur. Ancak bizim hastamızda ısı stroke'una yol açabilecek egzersiz ve ajitasyon sözkonusu olmadığı gibi, hastanın havalanması iyi bir atmosferde bulunması ve hipertermiden çok önce ısı stroke'unda rastlanmayan ekstrepiramidal bulguların ortaya çıkması tanının NMS'a kaydırılmasına yol açmaktadır.

Psikiatri literatürüne «Stauder'in letal katatonisi» olarak geçen ve nadir bir sendrom olan, letal katatoni, NMS'a çok benzeyen bir sendromdur (3,4,11,12,14,15). Bu sendrom kas rijiditesi, hipertermi ve akut katatonik deliryum ile seyretmekte ve çoğu kez ölümle sonuçlanmaktadır. Ölüm genellikle solunum arresti veya kardiyovasküler kollapse bağlı olarak gelişmektedir. Akut letal katotoni genellikle, oral yolla beslenmeyi imkansız hale getiren mental ve fiziksel eksitasyon gibi prodromal belirtilerle başlamakta ve hasta günlerce ve haftalarca süren bu eksitasyon sonucu aşırı miktarda kilo vermektedir (12). Stupor, hipotansiyon ve hipertermi prodromal belirtilerden çok sonra ortaya çıkmaktadır. Hastamızda, akut letal katotoninin prodromal belirtilerinden hiçbirine rastlanmaması, bu tanıdan uzaklaşmamıza yol açmıştır. Bununla beraber, nöroleptiklerle yapılan tedavisi sırasında, akineziye seponder olarak katatonik durumun ortaya çıkabileceği ve bu durumda nöroleptiklerin derhal kesilmesinin uygun olacağı bildirilmektedir (4,11). Akut letal katotonide, NMS da olduğu gibi CPK yükselmesine yol açmaktadır. Akut letal katatoni daha çok şizofreni gibi psikolojik bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkmaktadır ki bizim hastamızda böyle bir durum sözkonusu değildir.

NMS, nöroleptik ajanlarında içeren antikolinergik ajanların kullanımına bağlı olarak gelişen santral antikolinergik sendromdan da ayrılmalıdır. Santral antikolinergik sendromda, atropin zehirlenmesinde görülen periferik bulgularla (cilt ve ağızda kuruluk, pupillerde dilatasyon, barsak seslerinde azalma, idrar retansiyonu) birlikte hafif ateş yükselmesi ortaya çıkmakta ve hastalar dezoriente ve konfüze olmaktadır. NMS ve santral antikolinergik sendrom arasındaki önemli farklılıklardan biri, santral antikolinergik sendrom tedavisinde fizostigmine iyi yanıt alınması, NMS'un ise fizostigmine yanıt vermesidir (1). Bizim hastamızda santral antikolinergik sendromda görülen bulguların bazıları mevcut olmasına karşın, farklı olarak hastanın aşırı soluk alması ve terlemesi ve ekstrapiramidal bulguların olması tanının NMS üzerinde yoğunlaştırılmasına yol açmıştır.

NMS, anestezinin ciddi komplikasyonlarından biri olan malign hipertermi (MH) ile de pek çok bakımdan benzerlik göstermektedir. Anestezistlerin çoğu MH'yi çok iyi tanımalarına karşın NMS hakkında yeterli bilgiye sahip değildirler. Bu durum, yardımcı ajan olarak anestezi uygulamasında haloperidolün pek fazla kullanılmamasından kaynaklanmaktadır. Bunun dışında anestezi literatüründe NMS ile ilgili yayınların yok denecek kadar az olması da önemli faktörlerden biridir.

MH, özellikle volatil halojenli anestetik ajanlar ve süksinilkolin kullanımı sonucu açığa çıkan hipertermi, kas rijiditesi, aritmi, CPK artışı, miyoglobüri ve asidoz ile seyreden, otozomal dominant geçişli nadir fakat fatal seyirli bir komplikasyondur (2,10,13,18,19).

MH de kas membranındaki fonksiyon bozukluğuna, NMS da ise sendromu etkileyen ajana bağlı olarak kaslarda, kas membranında ve intrasellüler mesafede meydana gelen bir dizi olay vücut ısısında artış, metabolik asidoz, sarkolemma ve sarkoplazmik retikulum disfonksiyonuna bağlı olarak bu membranların K, Ca⁺⁺, CPK, Na⁺ ve miyoglobine karşı permeabilitesinin artmasına, aerobik ve anaerobik metabolizma artışı ile birlikte kas kontraktilesinin meydana gelmesine yol açmaktadır (2,10,19).

NMS'un tetiklenmesinden önce, hastaların çoğunda uzun süren aşırı egzersiz, fiziksel ajitasyon ve yorgunluk ile dehidratasyon mevcuttur (11,19). Bu durumun, anestezi öncesi kas travması geçiren veya aşırı derecede egzersiz yapan hastalarda MH insidansında görülen artışa eş olduğu kabul edilmektedir (2,10).

İntrasellüler olaylar, etiyolojik etkileyici faktörler ve patofizyolojik gelişim bakımından iki sendromun büyük benzerlikler göstermesi, NMS gelişen hastaların, anestezi almaları halinde, peroperatif MH'ye aday olabileceklerinin düşünülmesine yol açmakta ve bu hastalara anestezi verme zorunluluğu doğduğunda MH protokolünün uygulanmasının yerinde olacağı bildirilmektedir (19). Ayrıca, MH'ye yatkınlığı olanların kaslarında invivo olarak halotan mevcudiyetinde süksinilkolinin oluşturduğu kontraktürün haloperidol tarafından şiddetlendirildiği ve haloperidolün MH epizotunu tetikleyebileceğini bildiren çalışmalarada rastlanmaktadır (7). Bütün bunlara karşın, bugün NMS ve MH arasında patofizyolojik bakımdan bir benzerlik olup olmadığı kesin olarak söylenememektedir. NMS gelişen ve iyileşen hastaların genel anestezileri ile ilgili pek fazla yayına rastlanmadığı gibi, NMS dan kurtulan hastalarda MH yatkınlığının saptanması ile ilgili invivo çalışmalara da rastlanmamaktadır. Weinberg ve arkadaşları (19), NMS gelişen bir hastaya akut evrede, eksploratris laparotomi için genel anestezi uygulamak zorunda kaldıklarını, anestezi den sonra hastanın durumunun giderek bozulduğu ve sonunda hastayı kaybettiklerini bildirmektedirler. Lostra ve arkadaşları (14), nöroleptik tedaviyi takiben NMS gelişen, ancak sendromu atlattı iyileşen bir hastaya, daha sonra değişik zamanlarda elektrokonvülsif tedavi için 9 kere sodyum tiyopental ve süksinilkolinle sağlanan genel anestezi uyguladıklarını ve hastada herhangi bir değişiklik meydana gelmediğini bildirmektedirler. Bu hastadan edindikleri deneyimlerine dayanarak Lostra ve arkadaşları (14) NMS ve MH patofizyolojisinin tamamen farklı olduğunu savunmaktadırlar. Lostra ve arkadaşlarının (14) savını doğrulayan araştırmalardan biri de Krivosic-Horber ve arkadaşlarının (13) çalışmasıdır. Bu araştırmacılar NMS gelişen ve bu sendromu atlattan 6 hastaya, MH'ye yatkınlığın saptanmasında veya MH tanısının doğrulanmasında kullanılan kafein kontraktür testini uygulamışlardır. Bu hastaların kas biyopsilerinde invivo olarak yapılan kafein testinin negatif olması, bu otörlerin NMS ve MH arasında patofizyolojik bir benzerlik olmadığını ve NMS'un gelişmesinde kas defektinden farklı diğer bazı faktörlerin rol oynayabileceği fikrini ileri sürmelerine yol açmıştır.

Biz hastamızda gelişen sendromun büyük bir olasılıkla NMS olduğu kanısındayız. Bizi bu tanıya yönelten en önemli faktörler ise, hastamızın daha önce olaysız bir genel anestezi alması ve sendromun genel anesteziden saatlerce sonra ortaya çıkmasıdır. MH genellikle

sendromu tetikleyen ajanlara maruz kalınmasından çok kısa süre sonra ortaya çıkmasına karşın, NMS saatlerce ve hatta günlerce sonra ortaya çıkmaktadır (2,10,11,12,17,18). Bunların yanısıra MH de çoğu kez ortaya çıkan şiddetli asit-baz ve su-elektrolit dengesi bozukluklarına ve sık ventriküler aritmilere bizim hastamızda rastlanmamıştır.

NMS da mortalitenin % 20-30 olduğu ve ölümün genellikle semptomların başlamasından 3-30 gün sonra ortaya çıktığı bildirilmektedir (3,11,12,16,17). Ölüm genellikle aspirasyon pnomonisi, solunum yetmezliği, kardiovasküler kollaps, böbrek yetmezliği, ritm bozuklukları ve tromboembolizme bağlı olarak gelişmektedir (3,11,12,15,17).

Önceleri NMS da tedavi nöroleptik ajanın kesilmesi ve semptomatik tedaviden ibaretti. Semptomatik tedavi ise dehidratasyonun düzeltilmesi, hastanın soğutulması, kardiovasküler bozukluğun tedavisi, böbrek fonksiyonlarının korunması ve respiratuvar komplikasyonların önlenmesini içermektedir. Günümüzde ise NMS tedavisinde semptomatik tedavi ile birlikte, bromokriptin veya levadopa/karbidopa ile kombine dantrolen kullanımı önerilmektedir (5,6,9,11,13,16,17, 20).

NMS un önlenmesi mümkün olmadığından, nöroleptik ajanların kullanımı sırasında sendromun gelişebileceğinin hatırlanması ve erken tanıya varılması tedavinin temel prensiplerinden biridir. NMS acil bir durum olarak kabul edilmesi ve hastalar mümkünse kardiovasküler, respiratuvar ve renal fonksiyonların yakından takip ve tedavi edilebileceği yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidir.

ÖZET

Nöroleptik malign sendrom (NMS), nöroleptiklerle yapılan tedavinin nadir fakat oldukça letal bir komplikasyonudur. NMS, nöroleptik kullanımına bağlı, ciddi ekstrapramidal fonksiyon bozukluğu, hipertermi, bilinçte dalgalanmalar ve otonomik bozukluklar ile karakterize bir sendromdur.

Bu makalede biz, anestezi sırasında haloperidol enjeksiyonunu takiben NMS gelişen bir hastayı sunuyoruz. Hastamızda genel anestezi tiyopental, süksinilkolin, N₂O/O₂ ve halotan ile sağlanmıştır. NMS anestezinin verilmesinden sonra ortaya çıkmıştır. Tanı, takikardi, hiperpne, terleme, jeneralize kas rijiditesi, akinezi, hipertermi, bilincin açılmaması ve serum kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinin yükselme-

sine dayanarak konmuştur. Tedavi, soğutma, oksijen tedavisi, böbrek yetmezliğini önlemek için volüm replasmanı ve diürezin zorlanmasıyla ibarettir.

Özet olarak nöroleptikleri kullanan tıp ekibinin NMS'un gelişme olasılığı hakkında uyanık olması ve başarılı bir tedavi için erken tanı konulması gereklidir.

Anahtar Kelimeler : Nöroleptik malign sendrom, haloperidol, anestezi

SUMMARY

Neuroleptic Malignant Syndrome

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but potentially lethal complication of therapy with neuroleptics. NMS is characterized by severe extrapyramidal dysfunction, hyperthermia, fluctuating consciousness and autonomic disturbances following neuroleptic usage.

In this paper, we report a case in whom NMS appeared following haloperidol injection during anesthesia was induced with thiopental, succinylcholine, N₂O/O₂ and halothane. When he was in the intensive care unit NMS developed. The diagnosis confirmed by tachycardia, hiperpnea, diaphoresis, generalized muscle rigidity, akinesia, hyperthermia, unconsciousness and elevated serum creatine phosphokinase (CPK). Treatment consisted of cooling, O₂ therapy, volume replacement and forced diuresis to prevent renal failure.

In summary, medical staff using neuroleptics should be alert to the possibility of NMS and for successful treatment early recognition is essential.

Key words : Neuroleptic malignant syndrome, haloperidol, anesthesia

KAYNAKLAR

1. Baldessarini RS : Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In : Gilman AG, Goodmann LS, Rall TW, Murad F, eds. The pharmacological basis of therapeutics, 7 th ed. New York, Mc Millan Pub 1985 : 387-445.
2. Britt BA, Kalow W : Malignant hyperthermia : A statistical review. Can Anaesth Soc J 17 : 293-315, 1970.
3. Burke RE, Fahn S, Mayeux R, Weinberg H, Louis K, Willner JH : Neuroleptic malignant syndrome caused by dopamine-depleting drugs in a patient with Huntington disease. Neurology (Ny) 31 : 1022-1026, 1981.

4. Cremona-Barbaro A : Neuroleptic induced catatonic symptoms. *Br J Psychiatry* 142 : 98-99, 1988.
5. Daoudal P, Delacour JL : Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene. *Lancet* 2 : 217, 1982.
6. Dhib-Jalbut S, Hesselbrock R, Brott J, Silbergeld D : Treatment of the neuroleptic malignant syndrome with bromocriptine. *JAMA* 250 : 484-485
7. Fletcher JE, Rosenberg H, Lizzo FH : Effects of droperidol, haloperidol and ketamine on halothane, succinylcholine, and caffeine contractures : implications for malignant hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 33 : 187-192, 1989.
8. Goekop JG, Carbatt PAT : Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene. *Lancet* 2 : 49-50, 1982.
9. Granato JE, Stern BJ, Ringel A, Karim AH, Krumholz A, Coyle J, Adler S : Neuroleptic malignant syndrome : Successful treatment with dantrolene and bromocriptine. *Ann Neurol* 14 : 89-90, 1983.
10. Gronert GA : Malignant hiperthermia. *Anesthesiology* 53 : 355-423, 1980.
11. Guze BH, Baxter LR : Neuroleptic malignant syndrome. *New Eng J* 313 : 163-166, 1985.
12. Henderson VW, Wooten GF : Neuroleptic malignant syndrome : a pathogenetic role for dopamine receptor blockade. *Neurology* 31 : 132-137, 1981.
13. Krivosic-Horber R, Adnet P, Guevart E, Theunynck D, Lestavel P : Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 59 : 1554-1556, 1987.
14. Lostra F, Linkowicz J : General anesthesia after neuroleptic malignant syndrome. *Bial Psychiatr* 18 : 243-247, 1983.
15. Morris HH, McCormick W, Reinarz JA : Neuroleptic malignant syndrome. *Arch Neurol* 37 : 462-463, 1980.
16. Mueller PS, Vester JW, Fermaglich J : Neuroleptic malignant syndrome. Successful treatment with bromocriptine. *JAMA* 249 : 386-388, 1983.
17. Neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1 : 545-546, 1984.
18. Tulunay M, Anadol E, Saygın B, Yılmaz O, Çanakçı N, Elverdi N, Arsan M : Malignant hyperthermia (A case report). *Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi* 5 : 553-558, 1987.
19. Weinberg S, Twersky RS : Neuroleptic malignant syndrome. *Anesth Analg* 62 : 845-850, 1983.
20. Zubenko G, Pope HG : Management of a case of neuroleptic malignant syndrome with bromocriptine. *Am J Psychiatry* 140 : 1619-1920, 1983.