

# Klozapin Kullanımına Bağlı Nöroleptik Malign Sendrom ve Ardışık Katatoni: Olgu Sunumu



Dr. Almıla EROL<sup>1</sup>, Dr. Gülperi PUTGÜL<sup>2</sup>, Dr. Engin SERT<sup>3</sup>, Dr. Levent METE<sup>4</sup>

## ÖZET

**Giriş:** Nöroleptik malign sendrom (NMS) antipsikotikler ve dopaminerjik sistemi etkileyen diğer ilaçların kullanımı ile ilişki olarak ortaya çıkan, ender ancak yaşamı tehdit edici bir durumdur. Tipik olarak, klasik antipsikotiklerle görülmekle birlikte, atipik antipsikotiklerle de ortaya çıkabilir. Bu yazıda klozapin kullanımı ile ilişkili bir NMS olgusu bildirilmiştir.

**Olgu:** 27 yaşında, erkek. İlk kez 2006 yılında şizofreni tanısı konarak parenteral zükloptentiksol başlanmış. İkinci dozun ardından NMS tanısı almış ve sonrasında klozapine geçilmiş. Klozapin kullanmaya başladıktan 4 yıl sonra yataktan çıkmama, yemek yememe, tuvaletini yatağına yapma yakınmaları başlamış. Hastanemizde kas rijiditesi, ateş yüksekliği, lökositoz, kreatin fosfokinaz yüksekliği saptanarak NMS tanısı ile bromokriptin başlandı. NMS'si düzelen ancak psikotik alevlenme ve katatoni gelişen hastaya 10 seans elektro konvulzif tedavi (EKT) uygulandı. EKT sonrası ketiyapin 25 mg/gün başlanıp 600 mg/güne dek çıktı. 18 aydır ketiyapin 600 mg/gün kullanan hastanın şu ana dek aktif psikotik bulgusu ve NMS bulgusu olmadı.

**Sonuç:** NMS'nin büyük oranda dopaminerjik reseptör afinitesi yüksek ilaçlarla ortaya çıktığı bilinmektedir. Atipik antipsikotikler ve klozapin ile ise kısmi ve sıra dışı görünümde NMS'ler sık bildirilmektedir. Olgumuz tam ve tipik NMS biçiminde karşımıza çıkması açısından dikkat çekicidir. Nadir de olsa, klozapin dahil tüm atipik antipsikotiklerin NMS'ye yol açma olasılığı bulunduğu her zaman akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Klozapin, antipsikotikler, nöroleptik malign sendrom, katatoni

## SUMMARY

### Clozapine-Associated Neuroleptic Malignant Syndrome Followed by Catatonia: A Case Report

**Objective:** Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare life-threatening condition associated with the use of antipsychotics and other drugs that influence dopaminergic transmission. Although NMS is typically associated with classical antipsychotics, it can also be induced by atypical antipsychotics. In this paper, we report a case of NMS associated with clozapine use.

**Case:** A 27-year-old male was diagnosed as schizophrenia in 2006 and zuclopenthixol depot was administered parenterally. Following the second injection, NMS was diagnosed and he was switched to clozapine. After 4 years of clozapine use, one day, he suddenly stopped eating, stayed in bed all day, and had incontinence. Upon examination at our hospital the patient had muscle rigidity, high fever, leukocytosis, and a high creatine phosphokinase level, and NMS was diagnosed. He was put on bromocriptine. NMS resolved, but psychotic relapse and catatonia developed. 10 sessions of electro convulsive treatment (ECT) were administered. Quetiapine 25 mg/day was introduced and titrated up to 600 mg/day afterwards. He has been using quetiapine 600 mg/day for 18 months and at the time this manuscript was written has not had any signs of psychosis or NMS.

**Conclusion:** NMS is usually induced by the use of agents with high dopaminergic affinity. Incomplete or extraordinary NMS cases have been reported due to clozapine and atypical antipsychotics. The presented case is noteworthy due to the complete and typical presentation of NMS. It should always be kept in mind that all atypical antipsychotics including clozapine have the probability to induce NMS although not common.

**Key Words:** Clozapine, antipsychotics, neuroleptic malignant syndrome, catatonia

**Geliş Tarihi:** 04.11.2011 - **Kabul Tarihi:** 17.04.2012

<sup>1</sup>Doç., <sup>3</sup>Uzm., <sup>4</sup>Doç., Psikiyatri Kl., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir. <sup>2</sup>Uzm., Psikiyatri Kl., Menemen Devlet Hastanesi, İzmir.  
Dr. Almıla Erol, e-posta: [aerol@superonline.com](mailto:aerol@superonline.com)

doi:10.5080/u6861

## GİRİŞ

Nöroleptik malign sendrom (NMS) nöroleptikler ve dopaminergik transmisyonu etkileyen diğer ilaçların kullanımıyla ortaya çıkan, yaşamı tehlikeye sokabilen bir durumdur. Tipik belirtileri kaslarda sertleşme ve beden ısısında artıştır. Bunlara bilinç bozukluğu, hiç konuşmama, titreme, terleme, yutma güçlüğü, idrar kaçırma, yüksek ya da değişken kan basıncı, kalp atışlarında hızlanma, lökositoz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve kas zedelenmesine ilişkin laboratuvar bulguları eşlik edebilir. Gelişiminden ısı düzenlenmesini bozan bir hipodopaminergik durum sorumlu tutulmaktadır (Janicak ve Beedle 2009). Ek olarak serotonin, gama aminobütirik asit, asetilkolin, noradrenalin gibi nörotransmitterlerin de olaya dahil olabileceği öne sürülmektedir (Duggal ve Kithas 2005, Pelonero ve ark. 1998).

Kas yıkımına bağlı akut böbrek yetmezliği, venöz tromboemboli, çoklu organ yetmezliği, aspirasyon pnömonisi ve koma NMS'ye bağlı olası komplikasyonlar arasındadır (Bhanushali ve Tuite 2004). Dehidratasyon, hiponatremi, ajitasyon, bağlanma, antipsikotik ilacın kas içi uygulanması ve hızlı doz artışı en sık risk etmenleri olarak bildirilmektedir (Berardi ve ark. 1998).

NMS dopamin antagonistlerinin kullanımı, antiparkinson ilaçların kesilmesi ve ender olarak antipsikotiklerin ani kesilmesi sonucunda ortaya çıkabilir. Klasik antipsikotik ilaçları kullanan hastalarda %0,5-3 arasında değişen oranlarda görüldüğü bildirilmekte iken (Bottoni 2002); atipik antipsikotik kullanımındaki artıştan sonra sıklığı %0,01-0,02 gibi düşük düzeylere gerilemiştir (Stubner ve ark. 2004). Henüz, salt atipik antipsikotik kullananlarda ne sıklıkta görüldüğü bilinmemektedir. Buna karşın, hemen her çeşit atipik antipsikotik kullanımı ile ortaya çıkan NMS olguları bildirile gelmektedir (Patel ve Brunetti 2010, Singh ve Wise 2010, Srivastava ve ark. 2009, Abay ve Kose 2007, Ozen ve ark. 2007, Duggal 2007, Bourgeois ve ark. 2002, Baciewicz ve ark. 2002, Dave 1995). Nitekim Pelonero ve arkadaşları (1998), 1966-1997 yılları arasında kapsayan dizin taramalarında yeni atipik antipsikotikler de dahil olmak üzere tüm antipsikotiklerin NMS oluşturma potansiyeli taşıdıkları sonucuna varmışlardır.

Caroff ve arkadaşları (2000) atipik antipsikotik kullanımı ile ortaya çıkan NMS olgularında, genel olarak NMS ölçütlerinin karşılandığını, ancak kas sertliği gibi bazı bulguların olmadığı kısmi NMS tablolarının da görülebildiğini ve 38 dereceyi geçen ateşin anlamlı düzeyde daha az olduğunu belirtmişlerdir. Trollor ve arkadaşları (2009) ise NMS ve atipik antipsikotikler üzerine yaptıkları geniş kapsamlı gözden geçirme çalışmalarında, atipik antipsikotiklerle ortaya çıkan NMS'lerin hafif ve sıra dışı biçimlerde ortaya çıkabilmekte birlikte, genellikle klasik NMS görünümünde oldukları sonucuna varmışlardır. Yazarlara göre klozapine bağlı NMS olguları ise diğer atipik antipsikotiklere bağlı NMS'lerden daha

farklı klinik görünümde ortaya çıkma olasılığı taşımakta ve bu nedenle tanı konulabilmesi için özel dikkat gerekmektedir (Caroff ve ark. 2000, Trollor ve ark. 2009).

Bu yazıda, klozapin kullanımına bağlı oluşan bir NMS olgusunun sunulması ve bu bağlamda klozapin ve NMS ile ilgili dizinin gözden geçirilerek tartışılması amaçlanmıştır.

## OLGU

27 yaşında, bekar, erkek, üniversite mezunu. İlk kez 2006 yılında üniversitede okurken içe kapanma, çevresiyle iletişim kurmama, yemek yememe, odasından çıkmama yakınmaları başlayan hasta, yakınları tarafından bir psikiyatriste götürülmüş. Ağızdan ilaç almayı kabul etmemesi üzerine kas içi züklopentiksol depo uygulanmış. İki ya da üç hafta sonra yapılan ikinci dozun ardından genel durumunda bozulma, bilinç kapanması, vücutta kasılma gelişmesi üzerine hastaneye götürülmüş. NMS tanısı ile 56 gün yoğun bakımda yatırılarak izlenmiş.

NMS tablosunun düzelmesinin ardından bir tıp fakültesi hastanesinin psikiyatri polikliniğinde şizofreni tanısı ile izlenmeye başlanmıştır. Bu dönemde içe kapanma, toplumdan uzaklaşma, tüm gün hiçbir şey yapmadan yatakta oturma, adını söyleyen ve küfür eden sesler duyma biçiminde işitsel varsanılar, izlendiği ve öldürüleceği biçiminde kötülük görme sanrıları varmış. Bir süre olanzapin kullanmış, yarar görmemesi üzerine klozapine geçilmiştir. Klozapin 200 mg/güne kadar çıkılmış ve bu dozda tüm bu bulgular düzelmiştir. Dört yıl boyunca klozapin 200 mg/gün dozunda devam edilmiştir. Dört sene sonunda hastanın yıllardır tam remisyonda olması göz önünde bulundurularak klozapin dozu 200 mg/günden 150 mg/güne düşürülmüş. Onbeş gün kadar günde 150 mg/gün klozapin kullanan hastanın, yataktan çıkmama, sürekli uyuma, yemek yememe yakınmaları başlamış. Tuvaletini yatağına yaptığının fark edilmesi üzerine yakınları tarafından izlendiği hastaneye götürülmüş. Bu sırada 39-40 dereceye varan yüksek ateş, 16.000 lökosit, 2000 U/L kreatin kinaz ve şüpheli kas rijiditesi saptanmıştır. NMS tanısı konmuş. Nöroloji yoğun bakım servisine yatırılarak klozapin kesilmiş, destekleyici tedavi ve bromokriptin verilmiştir. Yatışının beşinci gününde genel tıbbi durumunun düzeldiği ve psikomotor ajitasyonunun olduğu gerekçesiyle psikiyatrye yönlendirilerek taburcu edilmiştir. Aynı gün yakınları tarafından acil servisimize getirilen hasta psikiyatri ve nöroloji kliniklerince değerlendirilerek NMS tanısı ile nöroloji yoğun bakım servisine yatırılmış. Nöroloji kliniğindeki yatışı sırasında 39 dereceyi geçen yüksek ateş, 11.000 lökositoz, 100.000 U/L'ye kadar çıkan kreatin kinaz yüksekliği, 120/dk taşikardi, kan basıncında değişkenlik, belirgin kas rijiditesi ve yoğun terleme saptanmıştır. Hastaya, semptomatik ve destekleyici tedavinin yanı sıra bromokriptin 15 mg/gün başlanmıştır. Bir hafta sonra genel durumu düzelen, ateşi düşen, lökositozu gerileyen, kreatin kinaz değerleri düşen hastanın

bromokriptini kesilmiş. Psikiyatri tarafından tekrar değerlendirilen hasta ağızdan diazepam 15 mg/gün başlanarak psikiyatri servisine alınmış.

Psikiyatri servisine yattığında yapılan muayenesinde bilinci açıktı. Duygulanımda sığlaşma gözlemlendi. Çağrışımlar dağıntı ve klang çağrışımlar belirgindi. Konuşmada ekolali dikkat çekiyordu. Gün içerisinde saatler süren mutizm dönemleri oluyordu. Bu dönemlere aşırı negativizm, hareketsizlik ve balmumu esnekliği de eşlik ediyordu. Zaman zaman ise psikomotor eksitasyonlar gözleniyordu. Beslenmeyi reddediyordu. Kreatin kinaz 223 U/L'ye, lökosit sayısı 7.620'ye gerilemişti. Diğer rutin laboratuvar incelemeleri normal sınırlar içerisindeydi. Şizofreni ve katatoni düşünüldü. İzlemi süresince haftalık Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile değerlendirildi (Kay ve ark. 1987, Kostakoğlu ve ark. 1999). Kliniğimize yatışında PANSS toplam puanı 168 idi.

NMS öyküsü ve katatoni göz önünde bulundurulduğunda elektro-konvulzif tedavi (EKT) uygulanmasına karar verildi. Diazepam azaltılarak kesildi. Gerekli incelemeler tamamlandıktan sonra gün aşırı, anestezi, bilateral EKT uygulamasına başlandı. İlk EKT seansından sonra negativizmde belirgin düzelme gözlemlendi, yemek yemeye ve iletişim kurmaya başladı. Yapılan görüşmelerde işitsel varsanı, alınma, kötülük görme, düşünce okunması ve çalınması sanrıları tanımlandı. 10 seans EKT uygulaması sonunda katatonik belirtiler, sanrı ve varsanılar düzeldi. PANSS toplam puanı 45 idi. EKT uygulaması süreci boyunca herhangi bir psikotrop ilaç verilmeyen hastaya uzun dönem tedavisi için ketiyapin 25 mg/gün başlandı ve günlük 25 mg doz artışlarıyla etkin doza çıkılması hedeflendi. Ancak, EKT'nin kesilmesinden yaklaşık 1 hafta sonra, ketiyapin dozu henüz 100 mg/gün iken işitsel varsanılar ve alınma sanrıları tekrar başladı. Bunun üzerine toplam 3 seans haftada bir idame EKT tedaviye eklendi. Bu sırada ketiyapin dozunun arttırılması sürdürüldü. Ketiyapin dozu 450 mg/güne ulaşıldıktan sonra idame EKT sonlandırıldı. Ketiyapin 450 mg/gün ile alınma sanrıları ortadan kalktı ancak işitsel varsanılar sürdü. Bunun üzerine ketiyapin 600 mg/güne çıkıldı ve gerek negatif, gerekse pozitif tüm bulguların düzelmesiyle hasta taburcu edildi. Ayaktan izlemi sürdürülen hasta halen ketiyapin 600 mg/gün kullanmakta ve 18 aydır tam remisyonda, pozitif ve negatif bulgu taşıyor (PANSS toplam puanı=30). Şu ana dek herhangi bir NMS bulgusu tekrarlamadı ve ekstrapiramidal yan etki saptanmadı. Son bir yıldır düzenli bir işte çalışmayı sürdürmekte.

## TARTIŞMA

Klozapin, çoğul reseptör antagonizması ve oldukça geniş bir yelpazede reseptör afinitesi bulunan bir atipik antipsikotiktir. Yüksek 5HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> reseptör afinite oranı gösterir. D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ve D<sub>5</sub> reseptörlerine de afinitesi vardır. Dopaminerjik D<sub>2</sub> reseptörlerine afinitesi düşükken, D<sub>4</sub> reseptörlerine afinitesi

özellikle yüksektir. Serotoninerjik reseptörlerden 5HT<sub>2A</sub> ve 5HT<sub>6</sub>'ya benzer ve yüksek afinite gösterir. Ek olarak 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>7</sub>, 5HT<sub>3</sub> ve 5HT<sub>1A</sub> reseptörlerinde kısmi agonist etkilidir. Özellikle yüksek  $\alpha_1$ , M<sub>1</sub> ve H<sub>1</sub> reseptör afinitesi bulunmakta ve  $\alpha_2$ , M<sub>5</sub>, M<sub>4</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>2</sub> ve H<sub>3</sub> reseptörlerine de bağlanmaktadır (Yağcıoğlu ve Gürel 2010). Düşük ekstrapiramidal yan etki sıklığı bu farklı reseptör bağlanma profiliyle, görece yüksek D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> ve 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> afinite oranlarıyla ve düşük D<sub>2</sub> reseptör tutulumuyla ilişkilendirilebilir (Iqbal ve ark. 2003).

Ekstrapiramidal yan etki sıklığı gibi, NMS riski de ilaçların dopamin reseptör afinitesi ile ilişkili görünmektedir. Buna karşın klozapinin hem tipik, hem de atipik atipsikotiklerin hepsinden daha zayıf D<sub>2</sub> reseptör tutulumuna sahip olması NMS'ye yol açmasına engel oluşturmamaktadır (Velamoor 2001). Bu da NMS patofizyolojisinin karmaşık ve çoklu nörokimyasal ve nöroendokrin sistem bozulmasını içeren bir durum olduğunu düşündürmektedir (Strawn ve ark. 2007).

NMS ve klozapin birlikteliği nadirdir. Klozapin kullanımı sırasında ortaya çıkan ilk NMS olgusu 1986 yılında bildirilmiştir (Pope ve ark. 1986). Sonraki yıllarda buna yeni olgu bildirimleri eklenmiştir. Ananth ve arkadaşları (2004) gözden geçirmelerinde klozapin ile ortaya çıkan ve DSM-IV'e göre NMS ölçütlerini karşılayan 21 olgu bildirimini saptamışlardır. Klozapine bağlı NMS olguları diğer atipik antipsikotiklere bağlı NMS'lerden daha az ekstrapiramidal belirti (titreme ve kas sertliği gibi) göstermelerıyla ayrılmaktadırlar (Caroff ve ark. 2000, Trollor ve ark. 2009). Sanchdev ve arkadaşları (1995) da klozapin ile ortaya çıkan NMS olgularında daha az motor belirti gözlemlendiğini ve kreatin kinaz yükselmesinin daha hafif olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca, klozapin ile ilişkili NMS'de kreatin kinaz yükselmesinin gecikmeli olarak ortaya çıktığı da bildirilmiştir (Gambassi ve ark. 2006). Öte yandan, klozapin ile ilişkili NMS'de taşikardi, terleme ve bilinç değişikliklerinin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (Karagianis ve ark. 1999).

Bizim olgumuzda da diğer klozapin ile ilişkili NMS'ler gibi terleme ve taşikardi belirgindir. Ancak, kas sertliğinin ve kreatin kinaz yüksekliğinin şiddetli olduğu klasik ve tam bir NMS tablosu ile karşımıza çıkmasıyla dizindeki klozapin ile ilişkili NMS olgularının çoğundan farklılık göstermesi dikkat çekicidir. Ayrıca olgumuz NMS için bugüne dek belirlenmiş risk etmenlerinin hiçbirisini taşımamaktadır. Psikomotor ajitasyon, dehidratasyon, tespit, mental retardasyon, affektif bozukluk NMS için risk etmenleri arasında sayılmaktadır (Susman 2001, Viejo ve ark. 2003). Antipsikotik ile ilişkili olarak ise yüksek doz kullanımı, hızlı doz artışı, ilacın yeni başlanmış olması, kas içi kullanım ve depo form kullanımı NMS için risk etmenleri olarak tanımlanmıştır (Viejo ve ark. 2003). Oysa ki, olgumuzda düşük doz ve uzun süreli klozapin kullanımı söz konusudur ve ek risk etmeni yoktur. Öte yandan, merkezi sinir sistemi dopamin etkinliğinde ya da reseptör işlevlerinde

önceden var olan anormalliklerin de NMS için risk yaratabileceği öne sürülmekte (Strawn ve ark. 2007) ve NMS oluşumunda bireysel etmenlerin ve genetiğin rolü giderek önem kazanmaktadır (Pelonero ve ark. 1998). Antipsikotik ilaç kullanılan çok sayıdaki hastadan yalnızca çok küçük bir bölümünde NMS gelişmesi de bireysel etmenlerin önemli olabileceğini göstermektedir. Tüm bunlar olgumuzun yaşadığı NMS’de bireysel yatkınlığın etkili olabileceği tahminini yaptırmaktadır. Olgumuzun daha önceki yıllarda da geçirilmiş NMS öyküsü olması bu tahmini güçlendirmektedir.

Olgumuzun önemli bir özelliği de NMS tablosunun klozapin dozunun azaltılmasından sonra gelişmiş olmasıdır. Klozapin kesilmesi ya da dozunun azaltılması kolinerjik sistem etkinliğinde artışa neden olarak terleme, titreme, rijidite, ajitasyon, ateş yüksekliği gibi belirtilere neden olabilir ve NMS ile karıştırılabilir (Margetic ve Margetic 2005). Bununla birlikte klozapin kesilme belirtilerinin sıklıkla ilk bir-iki gün içerisinde ortaya çıktığı bilinmektedir (Ahmed ve ark. 1998). Buna karşın, bizim olgumuzun doz azaltılmasından sonraki onbeş gün boyunca herhangi bir yakınması olmamıştır ve bu nedenle kesilme sendromu dışlanmıştır. NMS klinik görünümü ile benzerlik taşıyan ve atipik antipsikotiklerle de ortaya çıkabildiği bildirilen serotonin sendromu (Sternbach 2003) ise hastanın miyoklonus, hiperrefleksi ve gastrointestinal belirtilerinin olmaması ve ek bir serotonerjik ilaç almaması nedeniyle dışlanmıştır.

Yine olgumuzun başka bir özelliği NMS’nin ardı sıra katatonik tablosunun gelişmesidir. Klozapin kesilmesine bağlı katatonik tabloları daha önce de bildirilmiştir (Hung ve ark. 2006, Yeh ve ark. 2004, Lee ve Robertson 1997). Hatta yineleyici katatonik olgularında klozapin kullanımı önerilmiştir (Hung ve ark. 2006). Olgumuzda gelişen katatoninin, NMS tanısı konmasının ardından klozapinin ani kesilmesiyle ilişkili olması yüksek olasılıktır. Bununla birlikte, NMS ve katatoniyi aynı yelpazede değerlendiren yazarlar olmuştur (Fink 1996, White 1992). Lee (2007) ise NMS’nin katatonik ve katatonik olmayan türleri olduğunu ileri sürmüştür; araştırmasına aldığı NMS olgularının %64’ünde katatonik birlikteliği

saptadığını belirtmiştir. Bu bilgiler ışığında, olgumuzdaki katatonik özelliklerin NMS’nin bir parçası olma olasılığı da gözden kaçırılmamalıdır. Bütün bunlara ek olarak, katatoninin NMS riskini arttırdığı ve bu hastaların tedavisi düzenlenirken daha dikkatli olunması gerektiği bilinmektedir (Janicak ve Beedle 2009).

NMS öyküsü ve katatonik bir arada olduğunda hızlı, etkin ve her iki durumu da kapsayacak bir tedavi gerekmektedir. Benzer durumlarda EKT’nin etkili bir tedavi seçeneği oluşturduğu bilinmektedir (Choi ve ark. 2011). Olgumuzda tüm bunlar göz önünde bulundurularak ilk tedavi seçeneği olarak EKT uygulanmıştır. EKT olgumuzda istenen tedavi sonucunu vermiştir. Ancak, NMS geçiren olgularda uzun dönemli tedavi planlanması ayrı bir sorun oluşturmaktadır. NMS’nin öngörülemez ortaya çıkış biçimi, gidişi ve tekrarlama riski uzun dönemli tedavi seçimini güçlendirmektedir (Susman 2001). Olgumuz için 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> reseptör afinite oranı yüksek olan atipik antipsikotik ketiyapin seçilmiştir. NMS geçiren hastalarda önerildiği üzere kullanmakta olduğu antipsikotik dışında bir antipsikotik seçilmiş, düşük doz başlanıp çok yavaş artışlarla ilaç dozu etkin doz aralığına çekilmiştir (Janicak ve Beedle 2009). Ketiyapin ile psikotik bulgularda tam remisyon sağlanmıştır ve şu ana dek NMS bulgusu olmamıştır. Hasta dizinde önerildiği gibi, NMS riski açısından halen tarafımızdan yakından izlenmektedir. Son 18 aydır NMS bulgusu ya da psikotik bulgu olmadığı gibi, negatif bulguları da düzelmiş ve eski işlevselliğine geri dönmüştür.

Sonuç olarak, NMS yaşamı tehdit edebilen bir durumdur. NMS’nin her tür antipsikotik ile ve her zaman ortaya çıkma riski taşıyan bir sendrom olduğu (Harrison ve McErlane 2008) unutulmamalı; erken tanının NMS’nin ciddi ve ölümcül bir gidişe dönüşmesinin engellenmesinde en etkili adım olduğu akılda tutulmalıdır (Fekadu ve Bisson 2005). Buna karşın NMS çok çeşitli atipik görünümde ortaya çıkabilmektedir ve erken tanı koymak ancak yüksek şüphe düzeyi ile mümkündür. Bu nedenle, antipsikotik kullanan hastada tek NMS bulgusu bile hekimin NMS’yi ayırıcı tanıları arasına almasına yeterli olmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Abay E, Kose R (2007) Amisulpride-induced neuroleptic malignant syndrome. *J europychiatry Clin Neurosci* 19: 488-9.
- Ahmed S, Chengappa KNR, Naidu VR ve ark. (1998) Clozapine withdrawal-emergent dystonias and dyskinesias: A case series. *J Clin Psychiat* 59: 472-7.
- Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S ve ark. (2004) Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiat* 65: 464-70.
- Baciewicz AM, Chandra R, Whelan P (2002) Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Ann Intern Med* 137: 374.
- Berardi D, Amore M, Keck P ve ark. (1998) Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: A Case-Control Study. *Biol Psychiat* 44:748-54.

- Bhanushali MJ, Tuite PJ (2004) The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin* 22:389-411.
- Bottoni TN (2002) Neuroleptic malignant syndrome: A brief review. *Hosp Physician* 15: 58-63.
- Bourgeois JA, Babine S, Meyerovich M ve ark. (2002) A case of neuroleptic malignant syndrome with quetiapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14: 87.
- Caroff SN, Mann SC, Campbell EC (2000) Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 30:314-21.
- Choi HD, Kim KK, Koo BH (2011) A case of catatonia and neuroleptic malignant syndrome probably associated with antipsychotic in Korea. *Psychiatry Investig* 8:174-7.

- Dave M (1995) Two cases of risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiat* 152: 1233-4.
- Duggal HS (2007) Possible neuroleptic malignant syndrome associated with paliperidone. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19: 477-8.
- Duggal HS, Kithas J (2005) Possible neuroleptic malignant syndrome with aripiprazole and fluoxetine. *Am J Psychiat* 162:397-8.
- Fekadu A, Bisson JI (2005) Neuroleptic malignant syndrome: Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Behavioural Neurology* 16: 9-13.
- Fink M (1996) Neuroleptic malignant syndrome and catatonia: One entity or two? *Biol Psychiat* 39: 1-4.
- Gambassi G, Capurso S, Tarsitani P ve ark. (2006) Fatal neuroleptic malignant syndrome in a previously long-term user of clozapine following its reintroduction in combination with paroxetine. *Aging Clin Exp Res* 18:266-70.
- Harrison PA, McErlane KS (2008) Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Nurs* 108: 35-8.
- Hung YY, Yang PS, Huang TL (2006) Clozapine in schizophrenia patients with recurrent catatonia: Report of two cases. *Psychiatr Clin Neurosci* 60: 256-8.
- Janicak PG, Beedle D (2009) Medication induced movement disorders. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, BJ Sadock, VA Sadock, P Ruiz (Ed.), 9. Baskı, Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins s.2996-3003.
- Iqbal MM, Rahman A, Husain Z ve ark. (2003) Clozapine: A clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry* 15: 33-48.
- Karagianis JL, Phillips LC, Hogan KP ve ark. (1999) Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome: Two new cases and a review of the literature. *Ann Pharmacother* 33: 623-30.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261-76.
- Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 14:23-32.
- Lee JWY (2007) Catatonic variants, hyperthermic extrapyramidal reactions, and subtypes of neuroleptic malignant syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 19: 9-16.
- Lee JWY, Robertson S (1997) Clozapine withdrawal catatonia and neuroleptic malignant syndrome: A case report. *Ann Clin Psychiatry* 9: 165-9.
- Margetic B, Margetic BA (2005) Neuroleptic malignant syndrome and clozapine withdrawal at the same time? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 145-7.
- Ozen ME, Yumru M, Savas HA ve ark. (2007) Neuroleptic malignant syndrome induced by ziprasidone on the second day of treatment. *World J Biol Psychiatry* 8: 42-4.
- Patel MK, Brunetti L (2010) Neuroleptic malignant syndrome secondary to aripiprazole initiation in a clozapine-intolerant patient. *Am J Health Syst Pharm* 67:1254-9.
- Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK (1998) Neuroleptic malignant syndrome: A review. *Psychiatr Serv* 49:1163-72.
- Pope HG, Cole JO, Choras PT ve ark. (1986) Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and lithium. *J Nerv Ment Dis* 174: 493-5.
- Sachdev P, Kruk J, Kneebone M ve ark. (1995) Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome: Review and report of new cases. *J Clin Psychopharmacol* 15:365-71.
- Singh N, Wise TN (2010) Neuroleptic malignant syndrome after exposure to asenapine: A case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 12(5).
- Srivastava A, Borkar HA, Chandak S (2009) Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome in a patient with paranoid schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 63: 119-21.
- Sternbach H (2003) Serotonin syndrome: How to avoid, identify, and treat dangerous drug interactions. *Current Psychiatry* 2: 15-24.
- Strawn JR, Keck PE, Caroff SN (2007) Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiat* 164: 870-6.
- Stubner S, Rustenbeck E, Grohmann R ve ark. (2004) Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 37(suppl. 1): 54-64.
- Susman VL (2001) Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiat Quart* 72: 325-36.
- Trollor JN, Chen X, Sanchdev PS (2009) Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS drugs* 23: 477-92.
- Velamoor VR (2001) Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Can J Psychiat* 46: 865-6.
- Viejo LF, Morales V, Punal P ve ark. (2003) Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 107: 45-9.
- White DA (1992) Catatonia and the neuroleptic malignant syndrome-a single entity? *Br J Psychiat* 161:558-60.
- Yağcıoğlu EA, Gürel ŞC (2010) Atipik antipsikotikler. Temel Psikofarmakoloji, N Yüksel (Ed.), Ankara. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., s. 806-65.
- Yeh AW, Lee JW, Cheng TC ve ark. (2004) Clozapine withdrawal catatonia associated with cholinergic and serotonergic rebound hyperactivity: A case report. *Clin Neuropharmacol* 27: 216-8.