

# Venlafaksin Kesilmesinin Arkasından Düşük Dozda Ketiyapin Kullanımı ile Gelişen Gürültülü Nöroleptik Malign Sendrom: Olgu Sunumu



Hayri Can ÖZDEN<sup>1</sup>, Şeref Can GÜREL<sup>2</sup>

## ÖZET

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), idiyosenkratik ve hayatı tehdit edici nitelikte olabilen bir ilaç reaksiyonudur. Nadir olmasına karşın, oral ketiyapin kullanımının yol açtığı NMS vakaları bildirilmiştir. Bildirilen vakaların çoğunda organik beyin bozukluğu, ketiyapinin diğer antipsikotikler veya lityum ile eş zamanlı kullanımı, ketiyapinin aşırı dozda kullanımı veya hızlı doz titrasyonu gibi ek risk etmenleri bulunmaktadır. Düşük dozda ketiyapin kullanımı ile gelişen NMS çok daha nadir bir klinik tablodur. Venlafaksin, bırakıldıktan sonra kesilme sendromu ile en çok ilişkilendirilen antidepresanlardan biridir. Venlafaksin kullanılmadığı ilk gün dahi kesilme belirtileri ortaya çıkabilir. Bu olgu sunumunda, yaygın anksiyete bozukluğu nedeniyle venlafaksin tedavisi ile izlenen 40 yaşındaki erkek hastanın venlafaksin kesilmesinden sonra, düşük dozda ketiyapin (50 mg) kullanımı ile gelişen gürültülü NMS belirtilerinden bahsedilecektir. Alan yazınında yer alan önceki çalışmalardan yola çıkarak, venlafaksin kesilmesi, NMS'yi tetikleyen bir etken olarak tartışılacak, ayrıca diğer olası nedenlere değinilecektir. Bilinen risk etkenleri olmayan ve düşük doz ketiyapin kullanan hastalarda bile NMS ortaya çıkabileceğinin bilinmesi erken teşhis ve NMS ilişkili hastalık ve ölüm oranını azaltmak için önemlidir. Bildiğimiz kadarıyla, bu olgu, herhangi risk etkeni yokken, bu kadar düşük bir ketiyapin dozu ile bildiren ilk NMS vakasıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Antipsikotikler, Ketiyapin, NMS, Venlafaksin, Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi

## ABSTRACT

### Neuroleptic Malignant Syndrome with Low-dose Quetiapine After Venlafaxine Withdrawal: A Case Report

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is an idiosyncratic and potentially life-threatening drug reaction. Although uncommon, NMS cases induced by oral quetiapine have been reported. Most reports have predisposing risk factors such as an organic brain disorder, concomitant use of other antipsychotics or lithium, overdose or rapid titration. NMS with low doses of quetiapine is a much rarer clinical picture. Venlafaxine is commonly associated with withdrawal upon discontinuation sometimes as soon as the next day. In this case report, a 40-year-old man treated with venlafaxine for generalized anxiety disorder with symptoms of full-blown NMS after venlafaxine withdrawal, induced by low-dose quetiapine (50 mg), is presented. In accordance with the previous reports, we speculate that venlafaxine withdrawal was a predisposing factor in our case however we also discussed other possible risk factors for NMS. Acknowledging the risk of NMS, even with low doses of quetiapine in patients devoid of known risk factors, is of paramount importance for prompt diagnosis and mitigating morbidity and mortality. To our knowledge, this is the first case of NMS with such a low dose of quetiapine without any other known risk factors or substances.

**Keywords:** Antipsychotics, NMS, Quetiapine, Venlafaxine, Consultation Liaison Psychiatry

## GİRİŞ

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), idiyosenkratik ve hayatı tehdit edici nitelikte olabilen bir ilaç reaksiyonudur (Berman 2011). Dolayısıyla, hastalık ve ölüm riskini önlemek için NMS'nin hızlıca tanınması ve sürekli izlemi hayatı önem taşımaktadır (Hernandez ve ark. 2021). Bu sendrom, ilk dönemlerde birinci kuşak antipsikotikler ile ilişkilendirilmiş, daha

çok bu gruptan ilaçlar ile NMS vakaları bildirilmiştir. Ancak, tüm antipsikotik ilaçlar NMS'ye yol açabilir (David ve ark. 2009, Erol ve ark. 2013, Kamis ve ark. 2014). Genellikle ilacın başlangıcından sonraki ilk iki hafta içerisinde gelişen de ilacın başlandığı günde ya da ilaç uzun süre herhangi bir olumsuz etki görülmeden kullanıldıktan sonra da NMS gelişebilir (David ve ark. 2009).

**How to cite:** Özden HC, Gürel ŞC. (2025) Venlafaksin Kesilmesinin Arkasından Düşük Dozda Ketiyapin Kullanımı ile Gelişen Gürültülü Nöroleptik Malign Sendrom: Olgu Sunumu. *Türk Psikiyatr Derg* 36:26. <https://doi.org/10.5080/u27497>

**Geliş Tarihi:** 14.04.2024, **Kabul Tarihi:** 01.07.2024, **Çevrim İçi Yayın Tarihi:** 28.07.2024

<sup>1</sup>Uzm., Samandağ Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bl., Hatay; <sup>2</sup>Doç, Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri AD, Ankara.

**Dr. Hayri Can Özden, e-posta:** hayricanozden@hacettepe.edu.tr

**Tablo 1.** Levenson (Levenson, 1985) Tarafından Tanımlanan NMS Tanı Ölçütleri

Majör Ölçütler	Minör Ölçütler
Ateş	Taşikardi
Rijidite	Anormal kan basıncı değerleri
Kreatinin Fosfokinaz (CPK) artışı	Takipne
	Diyaforez
	Bilinç durumunda değişiklik
	Lökositoz

NMS, heterojen kliniği ve tanı ölçütleri konusunda net bir uzlaşının olmaması nedeniyle gözden kaçabilmektedir. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Kitabı (DSM-5)'e göre NMS tanısı koyabilmek için hastada dopamin antagonisti ilaçlara maruz kalma öyküsü, ağır kas rijiditesi ve ateş ölçütlerinin tümü; diyaforez, disfaji, tremor, inkontinans, bilinç durumunda değişiklik, mutizm, taşikardi, kan basıncında değişkenlik (instabilite), lökositoz ve kreatin fosfokinaz (CPK) yüksekliği ölçütlerinden en az ikisi bulunmalıdır (American Psychiatric Association, 2013). Levenson'a göre NMS tanısının konabilmesi için majör ölçütlerin üçü ya da majör ölçütlerin ikisine ek olarak minor ölçütlerin dördü hastada bulunmalıdır (Levenson, 1985). Levenson (1985) tarafından tanımlanmış olan NMS tanı ölçütleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

NMS için kesin tanı ölçütleri bulunmasa da hipertermi, bilinç durumunda değişiklik, rijidite, otonom bulgularda oynaklık, CPK yüksekliği, yakın zamanda dopamin antagonisti ilaçlara maruz kalma gibi belirti ya da durumlar konusunda uzlaşma mevcuttur (Gurrera ve ark. 2017). Laboratuvar bulguları arasında lökositoz, CPK'da, laktat dehidrogenaz (LDH)'da, karaciğer enzimlerinde, plazma myogloblin seviyelerinde artış ve myogloblinüri yer almaktadır. Erkek cinsiyet, 40 yaşın altında olmak, organik beyin bozuklukları, bilinen nöropsikiyatrik bozuklukların varlığı, dehidratasyon, yüksek potanslı nöroleptiklerin yüksek dozda parenteral yol ile uygulanması, NMS gelişimi için bilinen risk etmenleridir (Sadock ve ark. 2015). Ayrıca, alan yazınında NMS'nin dopaminerjik ilaçların aniden kesilmesi ile geliştiği bildirilmiştir (Wu ve ark. 2011).

Dünya çapında en çok tercih edilen antidepresanlardan biri olan venlafaksin beyinde serotonerjik, noradrenerjik ve daha az derecede dopaminerjik etki gösterir (Singh ve Saadabadi 2024). Venlafaksin, aniden bırakıldıktan sonra kesilme sendromuna sıklıkla yol açar (Gastaldon ve ark. 2022). Ketiyyapinin neden olduğu NMS olguları tanımlanmıştır ancak birinci nesil antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında, özellikle düşük dozlarda, daha az yaygındır (Odagaki 2009). Ketiyyapin ve venlafaksinin birlikte kullanımı ile tetiklenen NMS vakaları da bildirilmiştir ancak bu vakalarda

genellikle yüksek dozlarda ketiyyapin kullanıldığı görülmektedir (Précourt ve ark. 2005).

Bu olgu sunumunda, yaygın anksiyete bozukluğu nedeniyle venlafaksin tedavisi ile izlenen 40 yaşındaki erkek hastanın venlafaksin kesilmesinden sonra, düşük dozda ketiyyapin kullanımı ile gelişen gürültülü NMS belirtilerinden bahsedilecektir. Bilinen bir risk etmeni yokken, beklenmedik düzeyde düşük bir antipsikotik ilaç dozu ile NMS'nin gelişmesi bakımından farklı olan bu olgunun, klinisyenler için bir uyarı niteliğinde olması amaçlanmıştır. Öte yandan, alan yazınında yer alan önceki çalışmalardan yola çıkarak, venlafaksinin kesilmesi, NMS'yi tetikleyen bir etken olarak tartışılacaktır.

## OLGU

Kırk yaşında, yaygın anksiyete bozukluğu tanısı ile izlendiği öğrenilen hasta birkaç saat önce başlayan bunalıtı, tüm vücutta yaygın titreme, kol ve bacak kaslarında seğirme, çarpıntı, aşırı terleme ve nefes darlığı şikayetleri ile acil servise başvurdu. Acil servis başvurusu sırasında hastanın nabızı 160/dk, kan basıncı 135/85 mmHg, vücut sıcaklığı 39,3 °C ve solunum sayısı 35/dk şeklinde ölçüldü.

Hastanın fizik muayenesinde diyaforez dikkat çekmekteydi. Baş-boyun, karın, göğüs ve kalp muayenesinde patolojik bir muayene bulgusu saptanmadı. Acil servisteki ilk değerlendirme sırasında hastanın ajitasyonunun arttığı, hızla konfüzyonun geliştiği öğrenildi. Psikiyatrik değerlendirmede hastanın sesli uyarana yanıt vermediği, uykuya meyilli olduğu, muayeneye uyum sağlayamadığı ve dikkatini sürdürmediği görüldü. Bu nedenle mental durum muayenesi tam olarak yapılamadı. Nörolojik muayenesinde özellikle alt ekstremitelerde ekstansör kaslarda belirgin olmak üzere kurşun boru rijiditesi saptandı.

Yapılan kan tetkikleri sonucunda hastada lökositoz ( $21,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) saptandı. Eritrosit sayısının  $5,54 \times 10^6/\mu\text{L}$ , hematokrit oranının %49,1 olduğu görüldü. Kreatinin (2,58 mg/dL), kreatinin kinaz (CK) (3902 U/L) ve miyogloblin ( $>3811 \mu\text{g/L}$ ) değerlerinde görülen yüksekliğin rabdomiyolizi telkin eder nitelikte olduğu düşünüldü. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerlerinde hafif yükseklik olduğu, kardiyak enzimlerin ve serum elektrolitlerinin normal aralıklarda olduğu görüldü. Baş-boyun ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiklerinde herhangi bir enfeksiyon, kanama ya da iskemi bulgusu saptanmadı. Hastanın Naranjo Advers İlaç Reaksiyon Olasılık Ölçeği (Köse ve ark. 2017, Naranjo ve ark. 1981)'nden 7 puan aldığı, bu sonucun 'Muhtemel Advers Reaksiyon' anlamına geldiği saptandı. Öte yandan, yakınmalar ile ilaç kullanımının zamansal öyküsünün olması ve gelişen tablodan sorumlu tutulabilecek olan alternatif bir sebep

bulunmaması da bu tablonun bir çeşit advers ilaç reaksiyonu olduğu görüşünü güçlendirdi.

Hidrasyon sonrasında, acil servis başvurusunun üçüncü saatinde bakılan kan tetkikinde kreatinin değerinin 1,65'e gerilediği, CK'nın 20853 U/L'ye, miyogloblin değerinin ise 4144 µg/L'ye yükseldiği görüldü. Kontrol kan tetkikinde ölçülen lökosit sayısı  $13,9 \times 10^3/\mu\text{L}$  idi. Kontrol vital bulguları ise nabız 111/dk, kan basıncı 125/85 mmHg, vücut sıcaklığı 38,4 °C ve solunum sayısı 25/dk şeklinde ölçüldü.

Eşinden alınan bilgiye göre hastanın yakınmalarının ilk kez üç yıl önce endişe, her şeyin kötü gideceğini düşünme, uykuya dalamama ve çok kaygılı hissettiğinde belirginleşen kas ağrısı, seğirme ve vücutta yaygın kasılmalar şeklinde başladığı, o dönemde psikiyatriye başvurduğu, yaygın anksiyete bozukluğu tanısı ile essitalopram 10 mg/gün ve ketiyapın 25 mg/g tedavilerinin başladığı, bu tedavi ile yakınmalarda tam düzelme olduğu öğrenildi. Bu tedaviyi yedi ay boyunca kesintisiz kullanmış. Bir yıl kadar sonra yakınmaları tekrarlamış ve venlafaksin 150 mg/gün önerilmiş. Bu tedaviden kısmi fayda görmesi üzerine venlafaksin dozu 225 mg/gün'e çıkarılmış. Üç aydır bu dozda kullanmasına rağmen doz artışından fayda görmemiş.

İki gün önce yaşadığı bir olumsuzluk üzerine hastanın devam etmekte olan bunalıtı, uykuya dalmakta zorluk, kas ağrısı ve kaslarda seğirme şikayetleri şiddetlenmiş. Önceki sabah venlafaksin ilacını aldıktan sonra çok bunalıtlı hissettiği ve tüm vücutta titreme geliştiği için, önceden kullanmakta olduğu ketiyapın 25 mg ilacını içmiş. Kısmen rahatlayan hasta ertesi sabah da yoğun bunalıtı ile uyanmış. Bunun üzerine o sabah venlafaksin ilacı yerine ketiyapın 25 mg ilacını içmiş. Yaklaşık sekiz saat sonra yeterince rahatlamadığını hissettiği için ikinci ketiyapın 25 mg ilacını da içmiş. İkinci ketiyapın tableti içtikten iki saat sonra hastada yaygın kas kasılması başlamış. Bunalıtı artmış. Çarpıntı, nefes darlığı gelişmeye başlamış. Ajitasyonu artan ve çevresel uyaranlara yanıt vermekte zorlanan hasta eşi tarafından acil servise getirilmiş. Hasta psikiyatri bölümüne konsülte edildi.

Hastaya NMS tanısı kondu ve NMS tablosunun gelişiminden hemen önce venlafaksine bağlı kesilme sendromunun geliştiği düşünüldü. Nöroloji bölümüne danışıldı. Nöroloji bölümü tarafından da hastada ön planda NMS düşünüldü. Yoğun bakım şartlarında destek tedavisi ve psikiyatri kontrolü önerildi. Tedavi planı dahilinde hasta anestezi yoğun bakım bölümünde yakın izlem ile takip edilmeye başlandı. Tüm ilaçları kesildi ve yoğun hidrasyon yapıldı. İzleyen günde hastanın genel durumunda belirgin bir düzelme olduğu, bilincinin açık olduğu, görüşmeye ve komutlara uyum sağlayabildiği, yer, kişi ve zaman yöneliminin tam olduğu saptandı. Aynı gün yapılan kan tetkiklerinde CK, LDH, miyogloblin ve karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme saptandı.

Hastanın acil servise başvurduğu günde istenen kan ve idrar kültürleri tetkikleri hastanın izleminin üçüncü gününde sonuçlandı. Kültürlerde herhangi bir mikroorganizma üremedi. Bilinci tamamen açıldıktan sonra yapılan görüşmede hasta venlafaksin ve ketiyapın dışında yakın zamanda hiçbir ilaç, bitkisel ürün ya da yasadışı madde kullanmadığını, alkol almadığını söyledi. Birkaç gün içinde tüm kan tetkik sonuçlarının normalleşmesi ve muayene bulgularında düzelme olması nedeniyle akut NMS tablosunun gerilediği düşünüldü. Bir hafta içinde kurşun boru rijiditesinin gerilediği görüldü. Anksiyete belirtileri devam ettiği için hasta sertraline 50 mg/gün tedavisi ile taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Bu olgu sunumu, venlafaksin kesilmesinden kısa bir süre sonra düşük doz ketiyapın ile gelişen bir NMS vakasını özetlemektedir. Tremor, kas seğirmesi, diyaferez ve ajitasyon gibi belirtiler göz önünde bulundurulduğunda, klinik görünümün venlafaksin kesilme sendromu ile uyumlu olduğu dikkat çekmektedir. Ancak, izlemede gelişen konfüzyon, kurşun boru rijiditesi, CK'nın oldukça yüksek değerlere çıkması, miyogloblin yüksekliği gibi belirti ve bulgular nihai olarak venlafaksin kesilmesinden sonra gelişen NMS'yi desteklemektedir.

NMS için kesin tanı ölçütleri halen belirsiz olsa da rijidite, hipertermi, otonom instabilite, bilinç durumunda değişiklik gibi belirtiler NMS için esas olan ölçütlerdir (Kiyingi ve ark. 2020). (Levenson, 1985)'a göre hastada NMS tanısı için gerekli olan tüm majör ölçütlere (ateş, rijidite ve CPK artışı) ek olarak minör ölçütlerden taşikardi, takipne, diyaferez, bilinç durumunda değişiklik ve lökositoz mevcuttu. DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013)'e göre tanı koymak için gerekli olan dopamin antagonisti ilaçlara maruz kalma, ateş ve rijidite ölçütlerinin tümü ve bunlara ek olarak en az ikisinin bulunması gereken diğer ölçütlerden ise altısı (diyaferez, tremor, bilinç durumunda değişiklik, taşikardi, lökositoz ve CPK artışı) hastada izlenmekteydi. Ek olarak, vital bulgularda görülen değişimler otonom instabiliteyi telkin etmekteydi. Dolayısıyla, DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) ve (Levenson, 1985) tanı ölçütlerine dayanarak, bu hastada NMS'nin tüm temel belirtilerinin ve NMS tanısını destekleyen bazı belirtilerin mevcut olduğu görülmektedir. Tüm psikotrop ilaçların kesilmesi ve destekleyici tedavinin tablonun düzelmesini sağlaması da NMS tanısını desteklemektedir.

Ketiyapın ve venlafaksin serotonerjik etkileri düşünüldüğünde, bu hastada serotonin sendromu (SS) şüphesi oluşabilir. Alan yazınında ketiyapın ya da venlafaksin ile gelişen serotonin sendromu vakaları bildirilmiştir (Krishnamoorthy ve ark. 2016). 2018 yılında yapılan bir çalışmada (Paulzen ve ark. 2018), ketiyapının, venlafaksin ile kullanımında, venlafaksin ve metaboliti olan o-metildesvenlafaksin

serum konsantrasyonlarını artırdığı, yani ketiyapinin venlafaksinin farmakokinetik olarak atılımını azalttığı gösterilmiş, yazarlar bu durumun her iki ilacın da ortak sitokrom enzim sistemi (CYP3A4) tarafından metabolize edilmesinden kaynaklanıyor olabileceğini belirtmişlerdir. Dolayısıyla, hastada bu iki ilacın etkileşimi nedeniyle serotonerjik aktivitenin ve serotonin sendromu riskinin arttığı düşünülebilir. Öte yandan, hasta genetik olarak sitokrom enzimlerini kodlayan genlerin polimorfizmi nedeniyle zayıf metabolize edici olabilir. Tüm bu olasılıklar göz önünde bulundurulduğunda SS şüphesi güçlenmektedir. Hastadan venlafaksin, desmetilvenlafaksin plazma düzeyi tetkikleri ve hastanın farmakogenomik profili laboratuvar koşullarının yetersizliği nedeniyle istenememiştir. Dolayısıyla, hastada ilaç kan düzeyi görülmeden ve CYP enzim aktiviteleri bilinmeden bu konuda net bir kaniya varmak mümkün değildir. Bu önemli kısıtlılıklara rağmen, bağırsak hareketlerinde artış, diyare, hiperrefleksi, miyoklonus, midriyazis gibi belirtilerin yokluğu nedeniyle SS dışlanmıştır. Hastanın belirtileri ve bulguları, hastanın almış olduğu ilaçlar ile belirtilerinin zamansal ilişkisi (hastanın yakınmalarının venlafaksin ilacını düzenli kullandığı dönemde değil de son venlafaksin dozunu aldıktan 36 saat kadar sonra başlaması) düşünüldüğünde, klinik tabloyu SS'den ziyade NMS daha iyi açıklamaktadır.

Ketiyapin çeşitli dozlarda sıklıkla kullanılan atipik antipsikotik bir ilaçtır. Sunulan hastanın aksine, dopamin reseptörlerine karşı düşük ilgisi nedeniyle, genellikle ketiyapin ile daha az şiddetli, atipik NMS tabloları beklenmektedir (Belvederi Murri ve ark. 2015). Ayrıca sunulan hastada olduğu gibi, ketiyapin ile tetiklenen NMS'nin diğer antipsikotiklere kıyasla genellikle daha kısa sürede (çoğu belirti ilacın alındığı gün görülür) ortaya çıktığı bilinmektedir (Belvederi Murri ve ark. 2015).

Ketiyapin ile NMS gelişimi çok yaygın değildir. Ketiyapin ile gelişen NMS olgularını gözden geçiren bir çalışmada (Detweiler ve ark. 2013), incelenen 20 vakadan 19'unun NMS gelişimine katkı sağlayabilecek nitelikte bir risk etmeninin bulunduğu (antipsikotiklerin, lityumun, antiparkinson ilaçların birlikte kullanımı, kafa travması öyküsü, ağır mental retardasyon varlığı, bilinen Parkinson hastalığı, demans gibi medikal hastalıkların bulunması vb.) saptanmıştır. Aynı çalışmada incelenen vakalardan yalnızca birinde ek bir risk etmeninin olmadığı, ancak bu vakada ketiyapinin aşırı dozda alındığı belirtilmektedir. Yazarlar bu çalışma sonucunda, ketiyapin ile gelişen NMS tablolarının hemen tümünün ek bir risk etmeni varlığında geliştiğini, ketiyapinin aşırı dozda alınımının da bir risk etmeni olarak görülebileceğini savunmaktadır (Detweiler ve ark. 2013). Genel olarak NMS vakalarının ketiyapinin 50 mg/gün ile 800 mg/gün aralığındaki terapötik dozlarda kullanımı ile gelişebileceği, ancak düşük dozlarda (ek bir risk etmeni de yokken) ketiyapin ile NMS gelişiminin pek beklenmediği bilinmektedir (Schattner ve

ark. 2016). Yine de ketiyapinin 12,5 mg/g gibi çok düşük bir dozda kullanımı ile gelişen bir NMS olgusu da alan yazınında bulunmaktadır (Eroğlu ve ark. 2021). Ancak bu vakada da ileri yaş, geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) ve demans öykülerinin varlığı, donepezil kullanımı gibi NMS gelişimi için risk teşkil edecek etmenler bulunmaktadır.

Bu yazıda bahsedilen hasta ketiyapin ilacını ilk gün 25 mg/gün ve ikinci gün 50 mg/gün dozunda kullandıktan sonra NMS belirtileri ile acil servise başvurmuştur. Her ne kadar dehidratasyon, psikomotor ajitasyon ve antipsikotik ilacın yakını zamanda kullanımı gibi etmenler NMS gelişimi için riski artırsa da hastada erkek cinsiyette olması haricinde NMS için bilinen risk etmeni yoktur. Ayrıca, hastanın NMS için risk teşkil edecek nitelikte bir komorbid hastalığı bulunmaktaydı ve hasta herhangi bir bitkisel takviye, yasa dışı ilaç veya ketiyapin ve venlafaksin haricinde herhangi bir ilaç kullanmaktaydı. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, bu hastada NMS gelişiminin oldukça sıra dışı olduğu söylenebilir.

Bu olgunun istisnai doğası, net olarak bilinmeyen bir risk etmeninin varlığı ihtimalini düşündürmektedir. Hastanın sitokrom enzimleri bakımından zayıf metabolize edici olması ve ketiyapin plazma düzeylerinin ani biçimde yükselmesi düşük de olsa ihtimal dahilindedir ancak gen polimorfizmi bakımından hasta incelenememiştir. Bu kısıtlılık nedeniyle bu olasılık hakkında net bir çıkarımda bulunmak mümkün değildir. Tüm NMS belirtilerinin hastanın 50 mg ketiyapin alıp venlafaksin ilacını içmediği gün geliştiği anlaşılmaktadır. Venlafaksinin kısmi dopaminerjik etkisi düşünüldüğünde (Singh ve Saadabadi 2024), venlafaksin kesilme sendromunun dopaminerjik ilacın ani kesilmesine benzer bir etki yarattığı ve bu durumun NMS gelişimine katkı sağladığı yorumu yapılabilir. Ek olarak, venlafaksinin 225 mg/g gibi yüksek bir dozda kullanımı ve ani kesilmesinin akabinde ketiyapin kullanılmaya başlaması da NMS gelişimini kolaylaştırmış olabilir. Hastanın geçmişte yedi ay boyunca essitalopram 10 mg/gün ve ketiyapin 25 mg/gün ilaçlarını düzenli kullandığı ve bu ilaçları kullandığı dönemde NMS'yi düşündürecek herhangi bir belirtinin gelişmediği bilinmektedir. Bu bilgi de venlafaksin kesilmesinin ketiyapin ile NMS gelişimine katkı sağladığı fikrini güçlendirmektedir.

Öte yandan, NMS'nin idiyosenkratik ve beklenmedik doğası, NMS gelişimi için dopaminerjik bir dengesizliğin şart olmadığı anlamına da gelmektedir. Alan yazınında pek çok farklı antipsikotik ilaçla gelişen NMS vakaları bulunmaktadır (Guinart ve ark. 2021). Farklı antipsikotiklerin kombinasyonu, antipsikotiklerin diğer ilaçlarla kombinasyonu, yüksek dozlarda, yüksek potanslı ilaçların kullanılması, ani doz artışı gibi pek çok etmen NMS riskini artırmaktadır (Tse ve ark. 2015). Hastada, bilinmeyen bir enzim polimorfizmi nedeniyle plazmadaki ilaç düzeyleri yüksek bir seviyeye çıkmış ve idiyosenkratik bir ilaç reaksiyonu gelişmiş olabilir. Bu ihtimal herhangi bir hasta için de geçerli olabilir. Dolayısıyla,

klinisyenler bu sıra dışı vaka dışında da duyarlı hastalarda farklı psikotropoların yüksek dozlarda kullanılması ile NMS gelişme riskinin artacağını göz önünde bulundurmalıdır.

Bildiğimiz kadarıyla bu vaka, herhangi bir risk etmeni ve başka bir sorumlu madde olmadan, venlafaksin kesilmesinin arkasından bu kadar düşük bir dozda ketiyapın kullanımı ile gelişen ilk NMS vakasıdır. Sonuç olarak, nadiren görülse de bilinen bir risk etmeni yokken düşük doz ketiyapın ile (özellikle venlafaksin kesilmesinden sonra) NMS'nin gelişme riski bulunmaktadır. Düşük dozda bile olsa hastalara ketiyapın önerirken NMS gelişme olasılığını göz önünde bulundurmak, düşük dozda ketiyapın kullanan hastalarda (özellikle venlafaksin gibi dopaminerjik etki gösterebilecek ilaçların ani kesilmesinden sonra) bilinç durumunda değişiklik, rijidite, ateş gibi belirtilerin NMS gelişiminin habercileri olabileceğini fark etmek oldukça önemlidir. Bu risk ile ilgili farkındalık NMS'nin erken tanısını ve tedavisini sağlar. Böylelikle, NMS'ye bağlı hastalık ve ölüm riski azalabilir.

#### KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Baskı. Washington DC, American Psychiatric Publishing.
- Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M ve ark. (2015) Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs R D* 15: 45-62.
- Berman BD (2011) Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist* 1: 41-7.
- David AS, Fleminger S, Kopelman M ve ark. (2009) Lishman's Organic Psychiatry: A Textbook of Neuropsychiatry, 4. Baskı. West Sussex, Wiley-Blackwell. s.723.
- Detweiler MB, Sullivan K, Sharma TR ve ark. (2013) Case reports of neuroleptic malignant syndrome in context of quetiapine use. *Psychiatr Q* 84: 523-41.
- Eroğlu E, Yıldız Mİ, Yazıcı MK (2021) Atypical neuroleptic malignant syndrome induced by low dose quetiapine in a patient treated with donepezil. *Noro Psikiyatr Ars* 58: 166-8.
- Erol A, Putgül G, Sert E ve ark. (2013) Klozapin Kullanımına Bağlı Nöroleptik Malign Sendrom ve Ardışık Katatoni: Olgu Sunumu. *Türk Psik Derg* 24: 140-4.
- Gastaldon C, Schoretsanitis G, Arzenton E ve ark. (2022) Withdrawal syndrome following discontinuation of 28 antidepressants: pharmacovigilance analysis of 31,688 Reports from the WHO Spontaneous Reporting Database. *Drug Saf* 45: 1539-49.
- Guinart D, Misawa F, Rubio JM ve ark. (2021) A systematic review and pooled, patient-level analysis of predictors of mortality in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 144: 329-41.
- Gurrera RJ, Mortillaro G, Velamoor V ve ark. (2017) A validation study of the international consensus diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 37: 67-71.
- Hernandez SD, Marotta DA, Goteti R (2021) Atypical neuroleptic malignant syndrome in the setting of quetiapine overdose: a case report and review of the literature. *Cureus* 13: e12602.
- Kamış GZ, Ayhan Y, Basar K ve ark. (2014) A case of clozapine intoxication presenting with atypical NMS symptoms. *Int J Neuropsychopharmacol*.17: 819-21.
- Kiyiği M, Bongomin F, Kizito M ve ark. (2020) Neuroleptic malignant syndrome: early diagnosis saves lives in low-resource settings. *Int Med Case Rep J* 13: 359-62.
- Köse S, Akın E, Çetin M (2017) Adverse drug reactions and causality: the Turkish version of Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale. *Psychiatry Clin Psychopharmacol* 27: 205-6.
- Krishnamoorthy T, Knighton J, Merton L (2016) The role of electroencephalography in the diagnosis of serotonin syndrome. *J Intensive Care Soc* 17: 258-61.
- Levenson J (1985) Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 142: 1137-45.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM ve ark. (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30: 239-45.
- Odagaki Y (2009) Atypical neuroleptic malignant syndrome or serotonin toxicity associated with atypical antipsychotics? *Curr Drug Saf* 4: 84-93.
- Paulzen M, Schoretsanitis G, Hiemke C ve ark. (2018) Reduced clearance of venlafaxine in a combined treatment with quetiapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 85: 116-21.
- Précourt A, Dunewicz M, Grégoire G ve ark. (2005) Multiple complications and withdrawal syndrome associated with quetiapine/venlafaxine intoxication. *Ann Pharmacother* 39: 153-6.
- Sadock BJ, Sadock V, Ruiz P (2015) Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 11. Baskı. Philadelphia, Wolters Kluwer. s.270.
- Schattner A, Kitroser E, Cohen JD (2016) fatal neuroleptic malignant syndrome associated with quetiapine. *Am J Ther* 23: e1209-10.
- Singh D, Saadabadi A (2022, Ekim 10) Venlafaxine. *StatPearls*. Makale 8 Mart 2024 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535363/> adresinden indirildi.
- Tse L, Barr AM, Scarapicchia V ve ark. (2015) Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol* 13: 395-406.
- Wu YF, Kan YS, Yang CH (2011) Neuroleptic malignant syndrome associated with bromocriptine withdrawal in Parkinson's disease-a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 33: e307-8.