

Nöroleptik Malign ve Serotonerjik Sendrom

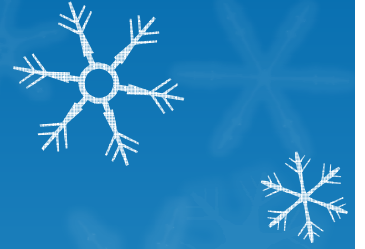
Dr. Mehmet OKUMUŞ
KSÜTF Acil Tıp AD.
Kahramanmaraş



Nöroleptik Maling Sendrom (NMS)

- Ateş
- Müsküler rijidite,
- Bilinç değişikliği
- Otonomik disfonksiyon

Nöroleptik tedaviye idiosenkrazik bir reaksiyondur,



Patofizyoloji

- Dopamin D2 reseptör antagonist özelliği olan tüm ilaçlar olaya karışır.
- Antiparkinson tedavisinde ilaç kesilmesini takiben görülmüştür
- Klinik sendrom; SSS'de dopamin aktivitesinde azalma, dopamin D2 reseptörlerinin blokajına veya kullanılabilir dopaminin azalmasına sekonder geliştiği düşünülmektedir.
- Hipotalamusta ve nigrostriatumda dopamin nörotransmisyonunun azalmasına bağlı olarak sırasıyla müsküler rijidite ve bozulmuş termoregülasyon ile sonuçlanır.

Epidemiyoloji

- Frekans:
 - Prospektif ve literatürden elde edilen verilere göre insidans %0.07-0.2 dir.
- Mortalite/Morbidite:
 - Önceleri mortalite insidansı %20-30 olarak rapor edilmişti, şimdilerde %5-11 olduğu tahmin edilmektedir.
 - Ölüm nedeni;
 - Solunum yetmezliği
 - Kardiyovasküler kollaps
 - Myoglobinürik renal yetmezlik
 - Aritmiler
 - DİK

Hikaye

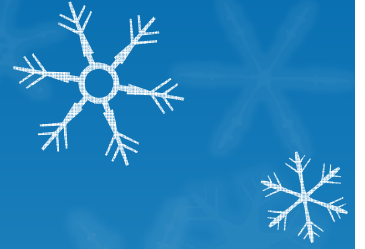
- NMS daha çok nöroleptik tedavi başlanması veya doz artırımını müteakiben gelişme olasılığı daha fazladır.
- Başlangıç saatler içinde olabilir.
 - Ortalama 4-14 günde
 - Hastaların %90'ında ilk 10 gün içinde görülür

○ Atipik NMS

- İlk başta kas rijiditesi ve hipertermi yoktur
- Hipertermi ve kas rijiditesi zamanla gelişir veya hiç gelişmeyebilir.
- Atipik NMS görülme sıklığı atipik sınıfta olan antipsikotiklerin kullanımından sonra artacaktır.

Fizik muayene

- Hipertermi
- Terleme
- Generalize müsküler rijidite
- Taşikardi
- Hipertansiyon/hipotansiyon
- Tremor
- İnkontinans
- Mental durum değişikliği
- Tařipne



Risk faktörleri

- Çevre sıcaklığının artması
- Dehidratasyon
- Hasta ajitasyonu, katatonisi
- Nöroleptiğin hızlı başlanması veya doz artırımı
- Antiparkinson ilaç çekilmesi
- Güçlü etkili ve depo intramüsküler ajanların kullanımı
- Öz geçmişinde NMS varlığı
- Predispose ilaçların kombine edilmesi (Lityum, antikolinergikler gibi)

Ayırıcı Tanı

- Ensefalit
- HSV ensefaliti
- Polimiyozit
- Akut böbrek yetmezliği
- Örümcek sokması
- Diğer ilaçların toksisitesi
(amfetamin, antikolinerjik, kokain, lityum, MDMA,vs.)
- Yoksunluk sendromları

Laboratuvar Çalışmaları

- TKS
- Kan kültürü
- KcFT
- BUN/Kr
- Ca, P
- KK
- Laktat
- İdrar myoglobin seviyesi
- AKG
- PT, aPTT, INR
- Serumun toksikolojik incelemesi
- LP

DSM-IV NMS tanı kriterleri

A kriterinin her ikisinin ve B kriterlerinden en az 2 maddenin varlığında tanı koyulabilir.

- A kriterleri

1. Kas rijiditesi
2. Yüksek ateş

- B kriterleri

- | | |
|-----------------------|---|
| 1. Terleme | 6. Mutizm |
| 2. Disfaji | 7. Taşikardi |
| 3. Titreme | 8. Yüksek veya değişken kan basıncı |
| 4. İnkontinans | 9. Lökositoz |
| 5. Bilinç değişikliği | 10. Kas hasarını gösteren laboratuvar bulguları (KK yüksekliği) |

Tedavi

- Tüm nöroleptikler sonlandırılır
- Sıvı açığı ve hipotansiyon IV sıvılarla düzeltilir.
- Benzodiazepinler ve fiziki kısıtlama yardımcı olabilir.
- Ateş düşürülür;
 - Soğutma battaniyeleri
 - Antipiretikler
 - Soğutulmuş IV sıvılar
 - Buz paketleri
 - Rijiditeyi azaltmak için değişik tedaviler

- Rabdomyoliz; ABY gelişimini engellemek için sıvı yüklenir ve idrar NaHCO_3 ile alkaline edilir
- EKT NMS tedavisinde kullanılmıştır.
 - EKT sıcaklığın, bilinç seviyesi değişikliklerinde ve terlemede yardımcı olabilir.
 - Nöroleptik alamayan hastalarda altta yatan psikiyatrik hastalığı tedavi edebilir.

Tedavi

- Bromokriptin

- Semisentetik ergot alkaloid türevidir.
- Güçlü dopamin D2 reseptör ajanostidir.
- Akatizi, rijidite ve parkinson ile ilişkili tremoru dindirebilir.
- Korpus striatumdaki dopamin reseptörleini stimüle eder.

Tedavi

- Amantadin

Dopaminerjik terminallerde ve diğ er santral bölgelerden dopamin salınımını artırabilir.

- Levodopa ve carbidopa



Tedavi

Skletal kas gevşeticiler,

Doğrudan kas üzerine etki ederek myonöral kavşak ötesinde kas kasılmasını düzenleyerek kas gevşemesini sağlar.

- Dantrolen

- Sarkoplazmik retikulumdan ionize kalsiyum salınımını inhibe ederek doğrudan kas gevşemesine neden olur.
- NMS de, müsküler rijidite ve hipertermi tedavisinde kullanılır
- Dantrolen sadece NMS öncesinde bir nöroleptikle, monoterapi alan hastalarda faydalıdır.

Tedavi

Dantrolen,

- Retrospektif çalışmalar, bromokriptin tedavisine dantrolen eklenmesinin ilave bir faydanın sağlamadığını göstermiştir.
- Vaka bildirimleri incelemesinde diğer tedavilere dantrolen ilavesinin NMS seyrini uzattığı görülmüştür.
- Tek başına dantrolen tedavisi mortaliteyi artırır.

Komplikasyonlar

- Rabdomyoliz
- Böbrek yetmezliği
- Nöbet
- Solunum yetmezliği
- Aspirasyon pnömonisi
- Nöroleptiklerin çekilmesiyle psikiyatrik hastalığın dekompanseasyonu
- DİK



Prognoz

- Böbrek yetmezliği, mortalite %50
- Rabdomyoliz, böbrek yetmezliği ve aspirasyon pnömonisi gelişmediyse iyi bir destekleyici tedavi ile iyileşebilir.
- Sendrom oral nöroleptiklerin kesilmesinden 7-10 gün, depo nöroleptiklerin kullanımından 21 gün sonrasına kadar sürebilir.



Seratoninerjik Sendrom (SS)

Klinik triad;

- Mental durum değişikliği
 - Otonomik hiperaktivite
 - Nöromüsküler anormallikler
-
- SS, SSS de artmış serotonerjik aktivite ile ilişkili potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir durum .
 - Hafif-ölümcül arasında değişen klinik bulgulardan oluşan bir spektrumdur.

Serotonerjik Sendrom

- Tüm yaş gruplarında görülmektedir.
- Bu durumun sıklığı serotonerjik ajanların kullanım sıklığına paralel olarak artmaktadır.
- SS ile ilişkilendirilen çok sayıda ilaç ve ilaç kombinasyonu vardır.

SS ilişkili ilaçlar

- MAOI
- TSA
- SSRI
- Opioid grubu analjezikler
- Reçetesiz satılan öksürük ilaçları
- Antibiyotikler
- Zayıflama ilaçları
- Antiemetikler
- Migren tedavisinde kullanılan ilaçlar
- Bazı kötüye kullanılan ilaçlar ve bir takım bitkisel ürünler

Patofizyoloji

- SSS de serotonin dikkati, davranışı ve termoregulasyonu düzenler.
- PSS de serotonin intestinal enterokromafin hücrelerinde üretilir, GI motilite, vazokonstriksiyon, uterus kontraksiyonu ve bronko-konstrüksiyon regülasyonunda rol alır.
- SS dan, postsnaptik 5-HT1A ve 5-HT2A reseptörlerinin stimülasyonu sorumlu tutulmuştur.

Klinik tanı

Tanı sadece klinik zeminde konulur.

- Detaylı hikaye
- Fizik Muayene
- Nörolojik muayene



- Mental durum değişikliği
 - Anksiyete
 - Ajite delirium
 - Huzursuzluk
 - Disorientasyon
- Otonomik belirtiler
 - Terleme
 - Taşikardi
 - Hipertermi
 - HT
 - Kusma
 - Diyare
- Nöromüsküler hiperaktivite
 - Tremor
 - Kas rijiditesi
 - Myoklonus
 - Hiperrefleksi
 - Babinsk +/-

Bu belirtiler daha çok alt ekstremiteleri tutar.

Hikaye

- Reçete edilen ve kullanılan ilaçlar, dozları ve dozlarındaki değişiklikler incelenir
- SS da vakaların çoğu ilk 24 saat içinde gelişir, en fazla ilk ilaç başlanmasından veya dozun değiştirilmesinden sonra 6 saat içinde gelişir.
- Bilinçli olarak aşırı doz alımında sıklıkla daha ağır bir toksisite oluşur.

Fizik muayene

Tipik olarak anormal olan vital bulgular;

- Taşikardi
- Hipertansiyon
- Hipertermi, nabız ve KB da dramatik salınım

Ağır vakalarda görülür

Tanı kriteri

Hunter toksisite kriterleri %84 sensitif ve %97 spesifiktir.

- Hasta serotonerjik bir ajan almalı ve aşağıdakilerden biri olmalı
 - Spontan klonus
 - İndüklenebilir klonus + ajitasyon veya terleme
 - Oküler klonus + ajitasyon veya terleme
 - Tremor + hiperrefleksi
 - Hipertoni + $> 38^{\circ}\text{C}$ + oküler klonus veya indüklenebilir klonus

Ayırıcı tanı

- Nöroleptik Malign Sendrom
- Antikolinerjik toksisitesi
- Malign hipertermi
- Sempatomimetik ajanlarla toksikasyon
- Menenjit
- Ensefalit



Laboratuvar inceleme

- SS klinik bir tanıdır, serum serotonin seviyesi klinik bulgularla korele değildir, herhangi bir laboratuvar tetkiki tanıyı doğrulamaz.
 - Lökositoz
 - KK yüksekliği
 - Serum HCO_3 düşüklüğü
 - DİK
 - Rabdomyoliz
 - Metabolik asidoz
 - Renal yetmezlik
 - Myoglobinüri
 - ARDS
- } Ağır vakalarda gelişebilir.

Hasta yönetimi

SS yönetmede 5 prensip esastır

- Serotonerjik ajan kesilir
- Vital bulguların normalleştirilmesi hedeflenerek destekleyici tedavi verilir.
- Benzodiazepinlerle sedasyon sağlanır.
- Serotonin antagonistleri uygulanır.
- Semptomlar geriledikten sonra serotonerjik ajanların tekrar kullanımına ihtiyacın belirlenmesi.

Hasta yönetimi

- Hafif vakalar; ilaçların kesilmesi destekleyici tedavi ve sedasyon yeterlidir.
- Orta şiddette vakalar; otonomik instabilite bir serotonin antagonisti ile daha agresif tedaviyi gerektirir.
- Ağır vakalar; hipertermik hastaların durumu kritiktir ve paralizi ve entubasyon gerektirir.

SS genellikle ilaç kesilmesinden sonra 24 saat içinde düzelir, ancak irreversibl MAOI en yüksek riski taşır, semptomlar günlerce sürebilir ve SSRI ilaç kullanımı kesildikten haftalar sonra bile SS gelişebilir.

Tedavi

- Destekleyici tedavi;
 - Oksijen sat $> \%93$
 - IV krsitalloid (sıvı açığı ve hipertermi)
 - Kardiyak monitörizasyon
 - Vital bulguların düzeltilmesi
 - Sedasyon

Ajite hastalarda fiziksel kısıtlama yerine kimyasal kısıtlama tercih edilmelidir. Fiziksel kısıtlama izometrik kasılmalara neden olabilir, laktik asidoza ve hipertermiye yol açabilir

Tedavi

- Otonomik instabilite

- Esmolol veya Nitroprussid

Önemli derecede HT ve taşikardisi olan hastalarda kısa etkili ajanlar tercih edilir.

- Uzun etkili ajanlardan kaçınılır (propranolol).

- MAOI kaynaklı hipotansiyon direk etkili sempatomimetiklerle tedavi edilmelidir (fenilefrin, epinefrin, norepinefrin)

Dopaminden sakınılır.

Tedavi

- Hipertermi

- Hiperterminin kontrolünde en önemli olan aşırı kas kullanımını engellemektir.
- Hiperterminin agresif ve etkili kontrolü SS'nın bazı ağır komplikasyonlarını (nöbet, koma, DİK, hipotansiyon VT metabolik asidoz) minimize edebilir.
- $>41.1^{\circ}\text{C}$ olan hastalar hızlı sedasyon, paralizi ve entubasyon gerektirir.
- Standart soğutma protokolleri uygulanır
- Antipiretiklerin, vücut ısısı artışı hipotalamik ısı ayar merkezinde bir değişiklikten kaynaklanmadığından bir yeri yoktur.

Tedavi

Siproheptadin:

5-HT_{1A}-5-HT_{2A} antagonist özellikleri ile bir Histamin-1 reseptör antagonistidir.

- Benzodiazepinler ve destekleyici tedaviler etkisiz kaldığında antidot tedavisi verilmelidir.
- Geçici hipotansiyon yapabilir-genellikle IV sıvı verilmesi ile düzelir.

Kaçınılması gereken ilaçlar:

- Propranolol: Uzun ekilidir, uzamış hipotansiyona neden olabilir ve tedavinin etkinliğini izlemede kullanılabilen taşikardiyi maskeleyebilir.
- Bromokriptin: Serotonin agonistidir, SS alevlendirebilir.
- Dantrolen: Hayvan deneylerinde sağ kalım üzerine etkisi bulunmamıştır.

SS ve NMS en sık birbirleri ile karıştırılır

Hikaye, FM bulguları ve klinik seyir temel alınarak kolayca birbirinden ayrılabilir

○ NMS

- Süre; günler-haftalar
- Nöromusküler cevap; yavaş seyirli (rijidite, bradirefleks)
- İyileşme; ortalama 9 gün

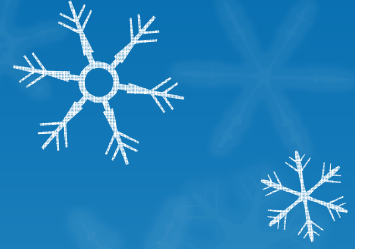
○ SS

- Süre; 24 saat
- Nöromusküler cevap; hiperaktif (tremor, hiperrefleks, myoklonus)
- İyileşme; 24 saatten kısa

Ortak bulgular

- Hipertermi
- Mental durum değişikliği
- Kas rijiditesi
- Lökositoz
- Artmış KK
- Artmış KcFT
- Metabolik asidoz

Her iki durumda da (NMS ve SS) ağır vakalarda görölmektedir.



- *Sabırla dinlediğiniz için teşekkürler...*

