



Nöroleptik malign sendrom nedir? Tanı ve tedavi yaklaşımları

What is neuroleptic malignant syndrome? Diagnosis and treatment approaches

Mehmet Baltacıoğlu,¹ Çiçek Hocaoğlu²

¹Rize Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Rize, Türkiye
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Özet

Nöroleptik malign sendrom (NMS), santral dopaminerjik sistemi etkileyen ilaçların, en sık da antipsikotiklerin kullanımı sonrası ortaya çıkan nadir görülen fakat hayatı tehdit eden idiyosenkratik bir reaksiyondur. Klinik olarak yüksek ateş, musküler rijidite, bilinç değişiklikleri, otonomik disfonksiyon, serum kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme ve lökositoz ile karakterizedir. Antipsikotik tedavinin herhangi bir döneminde görülebilmekle birlikte genellikle ilaca başladıktan ya da ilaç dozu arttırdıktan sonraki ilk 24–72 saatlik süre içerisinde gelişebilmektedir. Görülme sıklığı %0.02–3'ler civarındadır. Her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte, 40 yaş altında ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Çocukluk yaş grubunda ise nadir görülmektedir. Tanı ve tedavisi çeşitli zorlukları içermektedir. Çeşitli tanı ölçütleri geliştirilmiş olmasına rağmen, üzerinde uzlaşı sağlanabilmiş herhangi bir tanı testi henüz geliştirilememiştir. Tedavisi acildir ve yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır. Tedavide gecikme mortalite ile sonuçlanabilmektedir. NMS, antipsikotik ilaç kullanımına bağlı gelişen, ayırıcı tanıdaki güçlükler nedeniyle zaman zaman atlanabilen, gecikmiş müdahalelerde mortalite ile sonuçlanabilen, ciddi bir komplikasyondur. Özellikle çoklu, yüksek potensli ve parenteral antipsikotik ilaç kullanımı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bu derleme çalışması, güncel veriler ışığında nöroleptik malign sendromun etiyojisi, tanı ve tedavisindeki yeni gelişmeleri incelemeyi amaçlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Ayırıcı tanı; nöroleptik malign sendrom; tedavi.

Abstract

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but life threatening idiosyncratic reaction that occurs after the use of antipsychotic drugs that affect central dopaminergic system. It is clinically characterized by elevated fever, muscular irritability, changes in consciousness, autonomic dysfunction, elevation of serum creatine phosphokinase level, and leukocytosis. Although this syndrome can be seen at any time during treatment, it can usually develop within the first 24–72 hours after starting the drug or increasing the drug dose. The incidence is around 0.02%. It can be seen in all ages and genders, but it is more common in men under 40 years of age. It is rarely seen in childhood. Diagnosis and treatment include various difficulty. Although several diagnostic criteria have been developed, no diagnostic test has been developed yet. Treatment is urgent and should be performed under intensive care conditions. Delay in treatment may result in mortality. As a result, NMS is a serious complication due to antipsychotic drug use. It is a serious complication that can be missed from time to time due to difficulties in differential diagnosis, resulting in mortality in delayed interventions. Care should be taken in patients with multiple, high potency and parenteral antipsychotic drug use. This review aims to investigate the recent developments in the etiology, diagnosis and treatment of neuroleptic malignant syndrome in the light of current data.

Keywords: Differential diagnosis; neuroleptic malignant syndrome; treatment.

İlk kez 1960 yılında Delay ve Deniker tarafından tanımlanan NMS, santral dopaminerjik sistemi etkileyen ilaçların, en sık da antipsikotiklerin kullanımı sonrası ortaya çıkan nadir görülen fakat hayatı tehdit eden, öngörülememesi mümkün olmayan (idiyosenkratik) ciddi bir reaksiyondur. Klinik olarak yüksek ateş, musküler rijidite, bilinç değişiklikleri, otonomik disfonksiyon, serum kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinde yükselme ve lökositoz ile karakterizedir.^[1,2] Antipsikotik tedavinin herhangi bir döneminde görülebilmekle birlikte genellikle ilaca başlan-

dıktan ya da ilaç dozu arttırdıktan kısa bir süre (ilk 1 hafta 10 gün) sonra ortaya çıkabilmektedir. Primer olarak antipsikotiklerle ilişkili olmasına rağmen antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, venlafaksin, monoamino oksidaz inhibitörleri), anti-konvülzanlar (karbamazepin), antiemetikler (proklorperazin, metoklopramid), anestezikler (droperidol), sedatifler (prometazin) ve antiparkinsonian (L-dopa veya katekol-0-metil transferaz inhibitörleri gibi dopaminerjik ajanların ani kesilmesi) ilaçların kullanımına bağlı olarak da görülebilmektedir.^[1,3,4]



Epidemiyoloji

NMS görülme sıklığı %0.02–3 arasında değişmektedir.^[4] Klasik antipsikotik ilaçların kullanımına bağlı olarak %0.5–3 civarında görülmekte iken, atipik antipsikotik ilaçların kullanımının yaygınlaşması ile beraber bu oran %0.01–0.02 seviyelerine gerilemiştir.^[5–8] Her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte, 40 yaş altında ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Çocukluk yaş grubunda ise nadir görüldüğü bildirilmektedir.^[9] Tahmini mortalite oranı %10–20 civarındadır. Mortalite, 1984 öncesine kadar %40'lar civarında iken, sonraki dönemlerde %11.6'lara kadar gerilemiştir.^[7–11] Bu durum yeni antipsikotiklerin kullanıma girmesi, farkındalığın artması, daha düşük doz antipsikotik ilaç kullanılması ve daha az polifarmasi yapılması ile ilişkilendirilmektedir.^[4]

Etiyoloji

NMS'nin patogenezi kesin olarak bilinmemesine rağmen; nigrostriatal yolak, mezokortikal yolak ve hipotalamik nukleustaki dopamin (D2) reseptörlerinin blokajının rol oynadığı düşünülmektedir. Hipotalamustaki blokaj dolayısıyla hipertermi ve otonomik işlev bozukluğu, nigrostriatal yolaktaki blokaj dolayısıyla da tremor ve rijidite geliştiği düşünülmektedir. Son zamanlarda, dopamin blokajı ile birlikte serotonin, norepinefrin, gama amino butirik asit (GABA) ve asetilkolin dengesindeki bozuklukların da patogeneze yer aldığı ileri sürülmektedir.^[6,12,13] Ayrıca nöroleptiklerin çizgili kaslar üzerine direk toksik etkisi ve periferik sempatik hiperaktivite de tablonun gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. NMS geliştiren hastalarda kalsiyum taşıyıcısında, sempatik nöronlardaki kalsiyum taşıyıcısı miktarında ve iskelet kaslarında sarkoplazmik retikulumda çoklu genetik defektler olabileceği ileri sürülmektedir.^[6,14]

Risk Faktörleri

NMS, yazında genellikle dopamin antagonistlerinin ve diğer bileşiklerin uygulanmasıyla ilişkili tahmin edilemez bir reaksiyon olarak görülse de, NMS oluşumu riskini arttıran bazı risk faktörlerinin varlığından da bahsedilmektedir. Bu risk faktörleri; farmakolojik risk faktörleri, çevresel risk faktörleri, demografik risk faktörleri, genetik yatkınlık ve tıbbi eş tanı olmak üzere dört başlık altında ele alınmaktadır.^[15] Antipsikotik ilaçların yüksek dozda başlanması, kullanılan ilacın dozunun hızlı bir şekilde arttırılması, yüksek potensli antipsikotik ilaçlar, parenteral uygulamalar, çoklu ilaç kullanımı, lityum, antikolinergik ve antipsikotik ilaçların birlikte kullanılması farmakolojik risk faktörü, fiziksel kısıtlılık, yüksek çevresel ısı, yüksek ateş, yetersiz sıvı alımı, dehidratasyon durumu çevresel risk faktörü, erkek cinsiyet ve 40 yaş altı demografik risk faktörü, daha önce geçirilmiş NMS öyküsünün olması, aile ya da kişisel öyküsünde katatonik sendrom olması, psikomotor ajitasyon, malnütrisyon, elektrolit bozuklukları, demir eksikliği anemisi, zeka geriliği, elektrokonvülfiz tedavi (EKT) öyküsü, organik beyin sendromu, enfeksiyon, kafa travması öyküsünün bulunması ise, genetik yatkınlık ve tıbbi eş tanı ile ilişkili risk faktörleri olarak bildirilmektedir.^[3,6,7,9,11,15]

Klinik Özellikler

Belirtiler antipsikotik ilaca başlandıktan sonraki saatler ve günler içerisinde ortaya çıkabilmektedir. Antipsikotik tedavinin herhangi bir döneminde görülebilmekle birlikte, genellikle antipsikotik tedaviye yeni başlanması ya da doz artırımından sonraki ilk 24–72 saatlik süre içerisinde gelişebilmektedir. Olguların %16'sında ilk 24 saat içinde, %66'sında ilk 1 hafta içinde, neredeyse tüm olgularda ilk 30 gün içerisinde görülebilmektedir. Farklı olarak uzun etkili antipsikotiklerin kullanımı bu süreyi uzatabilmektedir.^[7,12] Tipik klinik görünümü yüksek ateş, müsküler rijidite, bilinç değişiklikleri ve otonomik disfonksiyon şeklindedir. Ateş oldukça yüksektir. Genellikle vücut ısısı 38.5–42 derece arasındadır. Ateşteki yükselme ani olmakla birlikte, günlük dalgalanmalar ve zirveler görülmez. Titreme eşlik etmez. Geleneksel ateş düşürücülere yanıt alınmaz.^[3,15] Rijidite daha çok kas tonusunda yaygın artış ya da kurşun boru rijiditesi şeklindedir. Simetriktir. Hafif tonus artışından opistotonusa kadar değişen bir skalada karşımıza çıkabilmektedir. İstisnalar olmakla birlikte, genelde tüm vakalarda görülebilmektedir. Kas tonusundaki fokal artışlar blefarospazm, okülerjik kriz veya trismus şeklinde de kendini gösterebilmektedir. Artan müsküler tonusun sonucunda patolojik refleksler, tremor, bradikinezi, kore, distoni, nistagmus, disfaji, dizartri veya afoni de tabloya eşlik edebilmektedir.^[11,15] Zihinsel durum söz konusu olduğunda, komadan konfüzyona kadar değişebilen dalgalanmalar görülebilmektedir. Ayrıca dezoryantasyon, psikomotor ajitasyon ve deliryum da tabloya eşlik edebilmektedir.^[3,11,15] Kalp hızında düzensizlik (taşikardi), takipne, kan basıncı değişiklikleri, solukluk, üriner retansiyon, sialore ve aşırı terleme (diaforez) gibi otonomik belirtileri izlenir. Ter yapışkan bir kıvamda olup diaforezin görüldüğü diğer durumlardan farklıdır. Bu durum ayırıcı tanı açısından oldukça önemlidir.^[11,15]

Laboratuvar Bulguları

CPK Yüksekliği (Normal 140–175 IU/L): CPK yüksekliği NMS'de genellikle 2.000–15.000 IU/L arasında değişmektedir. Bazı vakalarda 100.000 IU/L'nin üzerine çıkabildiği de bildirilmektedir. İskelet kası hasarının bir göstergesidir. Ayrıca ajitasyon, travma ve intramusküler enjeksiyon uygulamaları gibi durumlarda da CPK yüksekliğine rastlandığı bildirilmekle birlikte genellikle bu durumlardaki artışların 600 IU/L'nin altında olduğu ifade edilmektedir. CPK yüksekliği NMS şiddetini gösterebildiği gibi, ayrıca tedaviye yanıtın izlenmesinde de önemli bir kriterdir. Vakaların %95'inde yüksek olduğu bildirilmektedir.

Beyaz küre artışı (WBC) genellikle 15.000 hücre/mm³'ün üzerindedir. Ortalama değişim 10.000 hücre/mm³ ile 40.000 hücre/mm³ arasındadır. Periferik yaymada immatür hücreler görülmekle birlikte, sola kayma hakimdir. Vakaların %78'inde yüksek olduğu rapor edilmektedir. Transaminazlarda (aspartat aminotransferaz (AST)/alanin aminotransferaz (ALT) yaklaşık 4 kat artış, yine laktat dehidrogenaz (LDH) ve alkalin fosfataz (ALP) düzeylerinde de artışlara rastlanmaktadır. Kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeylerinde akut böbrek yetmezliği düzeyine varan artışlar olduğu bildirilmektedir. Hipokalsemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi/hiperfosfatemi, hiperkalemi, hipo-

natremi, veya hipernatremi görülebilmektedir. hipofosfatemi/ hiperfosfatemi, hiperkalemi, hiponatremi, veya hipernatremi görülebilmektedir. İdrar analizinde miyoglobüri ve proteinüri (kötü prognoz) gözlenebilir. Serum demir miktarında azalma saptanabilmektedir. Trombositoz ve dissemine intravasküler koagülopati (DIC) gelişimi açısından hasta yakından izlenmelidir. Laboratuvar bulguları (Tablo 1)'de özetlenmiştir.^[3,8,11,15,16]

Diğer İnceleme Yöntemleri

Beyin görüntüleme (Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme) genellikle normaldir. Daha çok kafa yaralanmaları, intrakranial kanamalar, inflamasyon ve tümör gibi merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen yapısal lezyonları dışlamak amacıyla kullanılmaktadır. Elektroensefalografi (EEG) genellikle normaldir ya da fokal bulgu göstermeyen diffüz yavaş dalga hakimiyeti (metabolik ensefalopati) görülmektedir. Olguların %95'inde lomber ponksiyon sonucu elde edilen beyin omurilik sıvısı (BOS) normal olarak rapor edilmektedir. Ancak metabolik bozukluklar, ateş, bilinç bulanıklığı ve serebral ödem gibi durumların ayırıcı tanısı açısından önemlidir.^[7,15-17]

Atipik NMS

DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı]) ölçütlerini tam olarak karşılamayan ya da daha hafif hipertermi ve/veya müsküler rijidite gösteren veya hiç göstermeyen NMS görünüşleri genelde atipik NMS olarak adlandırılmaktadır.^[15,16] Atipik vakaların klozapin, aririprazol veya paliperidon gibi atipik antipsikotik kullanımlarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir. NMS tanı ölçütleri ile antipsikotik ilaçların olası yan etkileri büyük ölçüde örtüştüğünden zaman içerisinde bu kavrama karşı çıkmıştır. Fakat, Picard ve arkadaşları 1980–2007 yılları arasında yayınlanan vaka raporları ile atipik NMS'nin tanı geçerliğini ortaya koymuşlardır.^[18] Buradaki esas zorluğun ise prodromal veya gelişmekte olan NMS ile gerçek atipik NMS'yi birbirinden ayırt etmek zorluğu olduğunu belirtmişlerdir.^[15]

Tanı

NMS için çeşitli tanı ölçütleri önerilmiş olmasına rağmen, üzerinde uzlaşa sağlanmamıştır. NMS için en güncel tanı ölçütleri DSM'nin son baskısı olan DSM-5 içinde "ilaçların yol açtığı devinim bozuklukları ve ilaçların diğer yan etkileri" başlığı altında ele alınmıştır. DSM-5 tanı ölçütleri ve günlük klinik uygulamalarda kullanılan bazı tanı ölçütleri (Tablo 2)'de sunulmuştur.^[4,8,15]

Ayırıcı Tanı

NMS'de ayırıcı tanı çok önemlidir ve hatta birincil öneme sahip en önemli konulardan biridir. Ateş ve rijiditenin bulunduğu, rabdomiyolizin olduğu, bilinç değişikliklerinin olduğu tüm tıbbi durumlarla ayırıcı tanısı (Tablo 3) çok iyi yapılmalıdır. Çeşitli nörolojik ve metabolik bozukluklar, MSS enfeksiyonları, lityum intoksikasyonu, ısı şoku, malign katatoni, merkezi antikolinergik sendrom, malign hipertermi, madde ve ilaçla ilişkili durumlar da yine ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer önemli konulardır.^[4,7,15,16,19]

Tablo 1. Nöroleptik malign sendrom laboratuvar bulguları

Parametre	Değişiklik
Plazma enzim ve protein değişiklikleri	
LDH	Artar
CPK	Artar
ALP	Artar
ALT/AST	Artar
Miyoglobin	Artar
Serum elektrolit ve proteolizis elemanları	
Fosfat	Hiperfosfatemi
Potasyum	Hiperpotasemi
Kalsiyum	Hipokalsemi
Magnezyum	Hipomagnezemi
Sodyum	Hiponatremi/ Hipernatremi
Ürik Asit	Hiperürisemi
BUN	Artar
Serum demiri	Azalır
Kan elemanları	
Lökosit	Lökositoz
Trombosit	Trombositoz/nadiren trombositopeni
PH (kan gazı)	Azalır (metabolik asidoz)
İdrar	
İdrar proteini	Proteinüri
İdrarda miyoglobin	Miyoglobüri

Oruch 2017'den alınmıştır. LDH: Laktat dehidrogenaz; PK: Kreatin fosfokinaz; ALP: Alkalen fosfat; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz.

Ayırıcı tanıda en büyük güçlük ise serotonin sendromu, malign katatoni ve malign hipertermi gibi durumlarla ayırıcı tanı yapılırken yaşanmaktadır. Bu konu özel dikkat gerektiren bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.^[15,20]

Serotonin sendromu; toksik ve aşırı serotonerjik stimülasyon sonucunda ortaya çıkan, nöromüsküler hiperaktivite (tremor, klonus, myoklonus, hiperrefleksi, rijidite), otonomik hiperaktivite (terleme, ateş, sinüs taşikardisi, hipertansiyon veya hipotansiyon, takipne, ciltte flushing, diyare) ve mental durum değişiklikleri ile karakterize (ajitasyon, konfüzyon, anksiyete, deliryum, halüsinasyonlar, uyku hali ve koma) ölümcül bir durumdur. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) en ciddi yan etkilerinden biridir. Ciddi toksisite serotonerjik ilaçların birlikte kullanıldığı SSGI'ların monoamin oksidaz inhibitörleri, opiatlar, metoklopramid, fentanil, metilen mavis ve fenelzin ile; monoamin oksidaz inhibitörleri ile meperidin'in; herhangi bir sınıftan antidepressan ile tramadol'ün birlikte kullanımı) durumlarda görülmektedir. Örtüşen klinik özellikleri nedeniyle NMS'den ayrılması oldukça güçtür. Her ikisinde de ateş, kas rijiditesi, deliryum, tremor, otonomik disfonksiyon ve kreatin fosfokinaz yükselmesi görülebilmektedir.^[4,15,16,20-23] Bradikinezi, kurşun boru şeklinde kas rijiditesi ve diğer ekstrapiramidal bulgularla karakterize NMS'den titreme, hiperrefleksi, hiperkinezi, miyoklonus, anlamsız konuşma, ataksi ve gastrointestinal semptomların (bulantı,

Tablo 2. Nöroleptik malign sendrom için tanı kriterleri

Levenson kriterleri	Lazarus kriterleri	Nirenberg kriterleri	Addonizio kriterleri	DSM-5 kriterleri
Majör kriterler -Hipertermi -Rijidite -CPK yüksekliği (>1000 IU/L) Minör kriterler -Bilinç değişikliği -Taşikardi -Kan basıncı değişiklikleri -Takipne -Diaforez -Lökositoz Tanı: 3 Majör Kriter ya da; 2 majör + 4 minör kriter	Majör kriterler -Son 7 gün içerisinde antipsikotik ile karşılaşma -Hipertermi -Rijidite Minör kriterler -Bilinç değişikliği -Taşikardi -Kan basıncı değişikliği -Takipne -CPK yüksekliği ya da miyoglobüri -Lökositoz Tanı: 3 Majör Kriterin tümü + 3 minör kriter	Zorunlu kriterler -Son zamanlarda antipsikotik alımı -Son zamanlarda diğer dopaminerjik ajan alımı -Son zamanlarda dopaminerjik ajanın kesilmesi Majör kriterler -Hipertermi (>38°C) -Kurşun boru şeklinde kas rijiditesi -CPK yüksekliği (en az 3 kat) -Otonomik disfonksiyon (iki veya daha fazlası; terleme, taşikardi, yükselmiş veya düşmüş kan basıncı) -Bilinç durumu değişikliği Minör kriterler -Otonomik Disfonksiyonun diğer bulguları (inkontinans, aritmi ve henüz majör kriterler arasında sayılmayan özelliklerden birisi) -Lökositoz (beyaz küre >12.000) -Extrapiramidal Bulgular (tremor, dişli çark belirtisi, distoni, koreiform hareketler) Tanı: 4 Majör Kriter ya da; 3 Majör+3 minör kriter	-Hipertermi -Rijidite -Distoni -Kan basıncında yükselme (sistolik >140 mm/Hg, Diastolik >90 mmHg ya da her ikisi) -Taşikardi -Diaforez -CPK yüksekliği -Lökositoz	-Belirtiler başlamadan 72 saat önce bir dopamin antagonisti ile karşılaşma -Hipertermi (en az iki sefer oral sıcaklığın >38.0 °C olması) ve eşlik eden aşırı terleme -Antiparkinson ilaçlara yanıt vermeyen kurşun boru şeklinde yaygın kas rijiditesi ve eşlik eden nörolojik semptomlar (örneğin tremor, sialore, akinezi, distoni, trismus, miyoklonus, disartri, disfaji, rabdomiyoliz). -CPK yüksekliği (Normal üst sınırının en az dört katı) -Bilinç değişikliği (deliryum veya stupordan komaya kadar) -Taşikardi -Diaforez -Hipertansiyon -İdrar inkontinansı -Takipne -Lökositoz

Altınyazar 2010, APA (American Psychiatric Association) 2013, Tse 2015'ten uyarlanmıştır. CPK: Kreatin fosfokinaz.

Tablo 3. Nöroleptik malign sendrom ayırıcı tanısında yer alan tıbbi durumlar

Enfeksiyöz nedenler	Psikiyatrik ve nörolojik nedenler	Toksik ve farmakolojik nedenler	Endokrinolojik nedenler	Diğer
Menenjit	İdiyopatik malign katatoni	Antikolinergik deliryum	Trotoksikoz	Sıcak çarpması
Ensefalit	Ajite deliryum	Malign hipertermi	Feokromasitoma	Akut İntermittant porfiria
Tetanoz	Akut distoni	Serotonin sendromu	Hipokalsemi	Sistemik lupus eritematozus
Beyin apsesi	Epilepsi	Ekstrapiramidal ilaç etkileşimleri	Hipomagnezemi	
Sepsis	İnme	Antipsikotiklerle ilgili benign yan etkiler		
Pnömoni	Orta beyin lezyonları	Salisilat zehirlenmesi		
Botilizm	Serebral vaskülit	İlaç/madde İntoksikasyonu ve kötüye kullanımı (metamfetaminler, halüsinojenler)		
	Akut hidrosefali	Dopaminerjik ajanların ani kesilmesi		
	Akut spinal kord injürisi	Alkol/benzodiazepin yoksunluğu		

Strawn 2007, Altınyazar 2010, Tse 2015, Oruch 2017'den uyarlanmıştır.

kusma, diyare) varlığı ile ayrılır. Ayrıca serotonerjik ilaçlara maruziyet de yine ayırıcı tanıda önemli bir kriterdir.^[16,24,25]

Malign hipertermi, halojen anestezisi (halotan) veya süksinilkolin uygulanması sırasında ortaya çıkan otozomal dominant ge-

Tablo 4. Nöroleptik malign sendromun ayırıcı tanısında yer alan diğer toksik sendromlar ile karşılaştırması

Durum	Medikal öykü	Gelişmesi için gerekli süre	Vital bulgular	Pupiller	Mukoza	Deri	Bağırsak sesleri	Nöromusküler tonus	Refleksler	Mental durum
Serotonin sendromu	Proserotonjik	<12 saat	Hipertansiyon, taşikardi, takipne, hipertermi (>41.1°C)	Midriyatik	Sialore	Diaforez	Hiperaktif	Artmış; özellikle alt ekstremiteelerde	Hiperrefleksi	Ajitasyon, koma
Atikolinerjik sendrom	Antikolinerjik ajan	<12 saat	Hipertansiyon, haff taşikardi, takipne, hipertermi (38.8°C veya daha az)	Midriyatik	Kuru	Eritem, kuru ve sıcak	Azalmış veya yok	Normal	Normal	Ajitasyon, deliryum
Nöroleptik malign sendrom	Dopamin antagonistisi	1-3 gün	Hipertansiyon, taşikardi, takipne, hipertermi (>41.1°C)	Normal	Sialore	Soğuk, diaforez	Normal veya azalmış	Kurşun boru şeklinde rijidite (tüm kas gruplarında)	Bradirefeksi	Stubor, mutizm, koma
Malign hipertermi	Inhalasyon anestezi	Inhalasyon anestezi veya süksinil kolin uygulamasından 30 dakika ya da 24 saat sonra	Hipertansiyon, taşikardi, takipne, hipertermi (>46.0°C)	Normal	Kuru	Döküntü, diaforez	Azalmış	Rigor mortis benzeri rijidite	Hiporefleksi	Ajitasyon

Boyer 2005'ten alınmıştır.

çişi olan genetik bir bozukluktur. İskelet kasındaki hipermetabolik bir durum olarak değerlendirilmektedir. Ani şekilde başlayan hipertermi (vücut ısısında her 5 dakikada 1 derece ani yükselme), kas rijiditesi ve otonom disfonksiyon üçlemesi ile karakterizedir. Ayrıca NMS'deki gibi bilinç değişiklikleri ve rabdomiyoliz de yine tabloya eşlik eden diğer klinik bulgularıdır. Kesin tanı biyopsisi ile konulur. Tipik tedavi intravenöz (İV) dantrolen uygulaması şeklindedir. EKT öncesi kas gevşetici olarak süksinil kolin tercih edilmesi psikiyatri hastalarında görülme sıklığını arttırmaktadır.^[3,16,26]

Belirtilerin ani başlaması, intraoperatif şartlarda ortaya çıkması, anestezi uygulamaları sırasında ortaya çıkması, kullanılan ilacın farklılığı ve aile öyküsü NMS'den ayrılmasını sağlayan önemli kriterlerdir.^[7,27]

Malign katatoni, hayatı tehdit eden, çok defa da ölümlerle sonuçlanan, gerek işlevsel ve gerekse de fiziksel hastalıklarla ortaya çıkabilen katatonik bir durumdur. Prodromal olarak uygunsuz mizaç, uykusuzluk ve anoreksiyi takiben şiddetli motor çoşkunluk, konfüzyon, halüsinasyon, delüzyon, yiyecek reddi ve ateş ile kendini belli eder. Bunları kaslarda rijidite, dehidratasyon, ateş, kaşeksi, stupor, koma ve en sonunda da ölüm izler. Prodromal dönemin kısa olması, rijiditenin intermittant olması, ajitasyonun daha şiddetli olması ve yıkıcı davranışın daha yaygın olması ile NMS'den ayrılır.^[3,26]

Sıcak çarpması, efor sonrası ortaya çıkan ateş, ajitasyon ve konfüzyonla karakterize NMS ile karışabilen bir durumdur. Sıcak çarpmasında kaslar gevşek ve cilt kurudur. Nöroleptik malign sendromda ise, rijidite ve terleme tabloya hakimdir. Antipsikotik ilaç kullanımı riski arttırmaktadır.^[26,28,29]

Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı katatoniyi, NMS'den ayırmak oldukça güçtür. Katatonide dişli çark, parkinsonizm, hipersalivasyon, bradikinezi, mutizm ve balmumu esnekliği görülebilir. Ateşin fazla yükselmemesi (37.5°C üzerine çıkmaması), lökositozun olmaması ve otonomik disfonksiyonun görülmemesi ile NMS'den ayrılır. Ayrıca katatoni antikolinerjik ilaçlara yanıt verirken, NMS'de herhangi bir iyileşme gözlenmez.^[3,26]

MSS enfeksiyonları, NMS'nin belirti ve bulgularından bazılarını veya tümünü taklit edebilir. Ayırıcı tanıda lomber ponksiyon ve EEG tetkiki önemlidir. BOS tetkikinde protein ve hücre sayısının yüksekliği MSS enfeksiyonları lehine yorumlanırken, bu bulguların normal olması NMS lehine değerlendirilmektedir. Ayırıcı tanı için beyin görüntüleme yöntemlerinin kullanımı önemlidir.^[26]

Antikolinerjik Sendrom, nöroleptiklerin antikolinerjik etkileri ve profilaktik amaçlı antikolinerjik ilaç kullanımı sonucu görülen bir tablodur. Antikolinerjik sendromda; varsanılar, ateş, ağız kuruluğu, ileus ve diğer muskarinik belirtiler görülebilmektedir. Terleme ve rijiditenin olmaması, karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması ve IV fizostigmine yanıtın dramatik olması ile NMS'den ayrılır.^[15,26] Lityum intoksikasyonun ileri safhalarında görülen konfüzyon, tremor ve miyoklonik hareketler NMS ile karışabilir. Kan lityum düzeyinin (kan lityum düzeyi 1.5 mEq/L'nin üzerinde) ölçülmesi, KCFT'nin normal olması, ateş ve lökositozun olmaması ile NMS'den ayrılır. Antipsikotik ilaç ile birlikte lityum kullanımı riski arttırdığından, özellikle bu tür kullanımı olan olgularda dikkatli olunmalıdır.^[15,26] Nöroleptik malign sendromun ayırıcı tanısında yer alan diğer toksik sendromlar ile karşılaştırması (Tablo 4)'de sunulmuştur.^[21]

Tablo 5. Nöroleptik malign sendrom tedavisi

Destekleyici tedavi	Farmakolojik tedavi	Diğer
-Sebebi olan ajanın kesilmesi -İv sıvı infüzyonu -Antipiretik tedavi -Hemodializ -Düşük doz heparin -Antihipertansif tedavi -Aspirasyon ile mücadele -Metabolik durumun yakın takibi	- Bromokriptin: 2,5–5 mg Oral/NG her 6-8 saatte bir - Amantadin: 100 mg oral/NG her 8 saatte bir - Dantrolen sodyum: 1–2,5 mg/kg İV 48 saat boyunca her 6 saatte bir Oral doz: 50–600 mg/gün bölünmüş dozlar şeklinde - Lorozezan: 1–2 mg İM/İV her 4–6 saatte bir Oral doz: 6–20 mg/gün bölünmüş dozlar şeklinde	-EKT: Dirençli durumlarda (6–10 seans)

İşeri 2005, Strawn 2007, Işık Uzbay 2009, Altınyazar 2010, Tse 2015, Oruch 2017, Velamoor 2017'den uyarlanmıştır. İV: İntravenöz; İM: İntramüsküler; NG: Nazogastrik; EKT: Elektokonvülsif tedavi.

Prognoz

NMS, erken tanınıp gerekli müdahale zamanında yapıldığında, genellikle sekel bırakmadan iyileşebilen bir durumdur. Ortalama iyileşme süresi 7–10 gün olup; vakaların %63'ü ilk bir hafta içerisinde, neredeyse tamamı ilk 30 gün içinde iyileşebilmektedir. Uzun etkili depo antipsikotik ilaç kullanımı söz konusu olduğunda ise bu süre biraz daha uzayabilmektedir.^[7,8,26] Çoğu olgu sekel bırakmadan iyileşebilmektedir. Bazı olgularda ise parkinsonizm, ataksi ve demans gibi kalıcı nörolojik sekellere rastlanabilmektedir. Yine mortalite oranları da azımsanmayacak seviyede yüksek olabilmektedir. Ortalama mortalite oranı %10–20 civarındadır. Ölüm daha çok komplikasyonlara bağlı gelişmektedir. Bu bağlamda sık görülen ve ölümcül olabilen en ciddi komplikasyonlar bronkoaspirasyon sonucu gelişen pulmoner enfeksiyonlar veya rabdomyolize bağlı gelişen akut böbrek yetmezliğidir. Ayrıca solunum yetmezliği, şok, respiratuvar distres sendromu (RDS), dissemine intravasküler koagülopati, miyokard infarktüsü ve pulmoner emboli de yine ölümlere sonuçlanabilen olası komplikasyonlar arasındadır.^[7,8,15,26,30–32]

Tedavi

Tedavinin en önemli yönü NMS gelişimini önlemedir. NMS ile ilgili olası risk faktörlerinin azaltılması, şüphelenilen olguların erken tanınması ve erken müdahale komplikasyon gelişimini önleyecektir.^[28] NMS tıbbi bir acildir ve tedavi edilmediği takdirde ölümlere sonuçlanabilmektedir. Tedavi mutlaka yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır. Yapılacak ilk ve en önemli müdahale şüphelenilen farmakolojik ajanın derhal kesilmesi şeklinde olmalıdır. Tedavi planlaması (Tablo 5) ise, destekleyici tedavi, farmakolojik müdahaleler ve EKT şeklinde düzenlenmelidir.^[7,28] Destekleyici tedavi, yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi (sıvı-elektrolit açığının giderilmesi, asit-baz dengesinin sağlanması, ateşin kontrol altına alınması) ve olası komplikasyonların (kardiyo-respiratuvar yetmezlik, böbrek yetmezliği, aspirasyon pnömonisi ve koagülopatiler) önlenmesine yönelik olmalıdır.^[7,16,28] Bunun için hızlı soğutma ve etkin sıvı tedavisi sağlanmalıdır. Hastanın dehidrate kalmamasına özen gösterilmeli, beslenme gereksinimleri dikkate alınmalıdır. Tedavide ilk yapılacak yüksek ateşin kontrol altına alınması olmalıdır. Klinik olarak hipertermi gelişir gelişmez mekanik so-

ğutma, soğutucu battaniyeler, buz paketleri, antipiretikler ve İV sıvı uygulamaları yapılmalıdır. Eşlik etmesi muhtemel enfeksiyon tabloları araştırılmalı ve gerekli antibiyotik tedavileri başlanmalıdır. Boğaz ve göğüs kaslarındaki distoniye ikincil disfaji ya da dispne gibi durumların varlığında oral alım kesilmelidir. Olası aspirasyon pnömonisine karşı hastanın yatış pozisyonu ayarlanmalı ve gerekli görüldüğünde mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır. Oral alımdaki kısıtlamayı, hipertermiye bağlı terlemeyi ve hipovolemiyi kompanse etmek amacı ile İV sıvı tedavisi hızlı şekilde yapılmalıdır. Rabdomyolize ikincil ortaya çıkması olası akut böbrek yetmezliği durumlarında diyaliz düşünülmeli; uzun süre yatağa bağlı kalan hastalarda venöz tromboz ve pulmoner emboli riskine karşı düşük doz heparin başlanmalıdır. Kan basıncı stabilize edilmeli, hipoksi ve asidoz gibi ikincil komplikasyonlar hızla tedavi edilmelidir.^[11,26,33,34] Antipsikotik ilaçların kesilmesinden sonra, destekleyici tedavi ile hastaların büyük bir kısmı düzelmektedir. Düzemediği takdirde farmakolojik yöntemler düşünülmelidir.^[16,26] NMS'nin farmakolojik tedavisi konusunda en uygun yaklaşım hala belirlenememiş değildir. Nispeten az görülmesi ve hayatı tehdit eden bir tablo olması nedeniyle ilaçlarla ilgili hiçbir kontrollü çalışma yapılamamıştır. Eldeki veriler daha çok olgu raporlarına ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Bromokriptin, amantadin, levodopa/karbidopa gibi dopaminerjik ajanlar, dantrolen sodyum gibi kas gevşeticiler ve benzodiyazepinler bu konuda yararı kanıtlanmış ilaçlardır.^[16,26,33] Bromokriptin, güçlü santral etkinliği olan bir dopamin agonistidir. NMS tedavisinde klinik belirtileri düzeltmek amacıyla kullanılmaktadır. Günlük doz üçe bölünmek suretiyle 8 saatte bir verilmektedir. İntravenöz olarak başlanması önerilmektedir. Fakat ülkemizde intravenöz preparatı olmadığından oral kullanımı tavsiye edilmektedir. Yutma güçlüğü olan hastalara ise, nazogastrik tüple verilmesi uygun görülmektedir. Başlangıç dozu günde iki ya da üç kez olmak üzere 2.5–5 mg şeklindedir. Maksimum günlük doz ise 30–45 mg'dir. Doz belirtiler kaybolana kadar tedrici olarak arttırılmalı belirtilerin kaybolması ile birlikte de tedrici olarak azaltılarak kesilmelidir. Yapılan çalışmalarda bromokriptin kullanımının komplikasyonları önlediği ve mortaliteyi %50 oranında azalttığı bildirilmiştir.^[4,26,28,33] Bromokriptin tedavisi sırasında gelişmesi muhtemel olan mide bulantısı,

kusma, hipotansiyon ve aşırı duyarlılık psikoza gibi yan etkiler konusunda da dikkatli olunmalıdır.^[7,15,35] Amantadin, presinaptik depolardan dopamin sekresyonu yapmak suretiyle etkisini gösteren dopaminerjik bir ajandır. Rijidite üzerine etkilidir. Günlük doz oral ya da nazogastrik tüp yoluyla 200–400 mg/gün şeklindedir. Günde 2 kez olmak üzere bölünmüş dozlar şeklinde uygulanır. Karaciğer toksisitesi ve nöbet riski açısından dikkatli olunmalıdır.^[3,7,11,36] Levodopa/karbidopa, Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan dopamin öncülü bir ilaçtır. NMS tedavisinde sınırlı sayıda olguda kullanılmış ve bu olguların yaklaşık yarısında etkili bulunmuştur. Bazen dantrolene dirençli olgularda bile dramatik düzelmeler sağladığı bildirilmiştir. Hipertermi üzerine etkilidir. Parkinson hastalarında ani ilaç kesilmesi sonrası ortaya çıkan NMS üzerine daha etkili olduğu bildirilmiştir. Günlük doz 75–300 mg/gün olarak önerilmektedir. Günde dört kez bölünmüş dozlar şeklinde uygulanması tavsiye edilmektedir.^[11,26,37,38] Dantrolen, endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını inhibe ederek kas gevşemesine ve hücre içi kalsiyum miktarında düşüşe neden olan hidantoin türevi kas gevşetici bir ajandır. Hem kasın kasılmasını ve hem de kasta ısı üretimini azaltmak suretiyle etkili olmaktadır. Özgün olmamakla birlikte anestezi esnasında ortaya çıkan malign hipertermimin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Sarkoplazmik retikulumundan kalsiyum salınımını inhibe etmek suretiyle merkezi vücut ısısını ve periferik kas rijiditesini azaltabilmektedir. NMS için önerilen başlama dozu 1–2.5 mg/kg, idame doz 6 saat arayla 1 mg/kg, maksimum günlük doz ise 10 mg/kg şeklindedir. Uygulamanın intravenöz yapılması istenmektedir. Oral uygulamada ise günlük doz bölünmüş dozlar halinde günde dört kez olmak üzere 50–600 mg/gün olarak önerilmektedir. Merkezi vücut ısısındaki düşüş dantrolen uygulanmasından sonraki 10 dakika içinde görülebilmektedir. Uygulaması esnasında gelişmesi muhtemel karaciğer toksisitesi ve solunum yetmezliği gibi yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır.^[4,7,15,28,37] Benzodiazepinlerin hafif ya da diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen bazı olgularda başarılı olduğu bildirilmiştir. Daha çok hafif olgularda tercih edilmektedir. Ajitasyon ve katatoniyi kontrol etmede faydalıdır. Ateş üzerine etkileri pek yoktur. Rijidite ve ateşe 1–2 günde diğer ikincil belirtilere ise 4–5 günde yanıt verirler. Önerilen günlük doz lorazepam için parenteral olarak günlük 4–6 saatte bir 1–2 mg şeklindedir. Oral dozlar ise lorazepam için 6–20 mg/gün, diazepam için 10–50 mg/gün ve klonazepam için 1–5 mg/gün'dür.^[7,28,37] EKT, daha çok hipermetabolik durumun çözüldüğü, ancak psikoz veya katatoninin çözülmeyen hastalar için tercih edilen bir yöntemdir. Destekleyici ve farmakoterapiye yanıt alınamayan dirençli vakalarda düşünülmelidir. Dışlanamayan idiyopatik malign katatoni, ilaçlara rağmen düzelmeyen katatoni, parkinsonizm, NMS sonrası rezidüel katatoni ya da NMS düzelmesine rağmen hastanın psikozunun devam ettiği durumlarda tercih edilmektedir. İlk 5 günlük ilaç tedavisine yanıt alınamayan durumlarda denemelidir. Ancak, söz konusu olan NMS değil de bir lethal katatoni tablosu ise 5 gün beklenmemelidir. EKT, NMS'de nispeten güvenli bir tedavidir. Ancak anestezi sırasında kullanılan süksinilkolinin neden

olabileceği hiperkalemi ve kardiyovasküler komplikasyonlar konusunda dikkatli olunmalıdır.^[7,28,37]

Antipsikotik İlaç Tedavisine Yeniden Başlama

NMS tedavisinde önemli bir nokta da NMS sonrası tedavinin ne şekilde sürdürüleceği konusudur. NMS epizodu geçiren bireyler antipsikotik tedaviye ihtiyaç duyan bireylerdir. Bu durumda NMS epizodu ciddi bir ikilem yaratmaktadır. Çünkü bir NMS epizodu sonraki epizodlar açısından risk faktörüdür. Bu risk yaklaşık %30'lar civarındadır. Aynı gruptan bir antipsikotik ilaç kullanıldığı takdirde ise, bu risk %80'lere çıkmaktadır. Bu durumu önlemek için belirtilerin tamamen iyileşmesinden yaklaşık 2–3 hafta sonra; hastanın çok iyi izlenmesi durumunda farklı gruptan, düşük dozda, düşük potensli bir ilaçla tedaviye yeniden başlanmalı, yüksek potensli ve depo antipsikotiklerden uzak durulmalıdır. Doz arttırımı çok yavaş ve dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Erken belirtiler açısından dikkatli olunmalıdır. Pek çok farmakolojik seçenek olduğu düşünüldüğünde aynı bileşeni tekrar denemekten kaçınılmalı, alternatif olarak EKT, karbamazepin ve lityum gibi seçenekler de göz önünde bulundurulmalıdır.^[3,4,15,26,39]

Sonuç

NMS, antipsikotik ilaç kullanımına bağlı gelişen, ayırıcı tanıdaki güçlükler nedeniyle zaman zaman atlanabilen, gecikmiş müdahalelerde mortalite ile sonuçlanabilen, ciddi bir komplikasyondur. Özellikle çoklu ilaç kullanımı olan, geçmişinde NMS öyküsü olan, yüksek potensli antipsikotik kullanımı olan ve parenteral tedavi alan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Şüphelenilen vakalarda neden olan antipsikotik ilaç derhal kesilmeli ve hasta yoğun bakım şartlarını karşılayan bir merkezde izlenmelidir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Tomruk NB, Poyraz BÇ, Kılıç A, Karşıdağ Ç, Alpay N. Uzun süreli kombine antipsikotik tedavi sırasında nöroleptik malign sendrom: olgu sunumu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2010; 23:142-144.
2. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs RD*. 2015;15(1):45-62.
3. Nagel M, Freisberg S, Junghanns K, Moll CK, Willenborg B. Das maligne neuroleptische Syndrom (MNS)--Eine systematische Übersicht [The Neuroleptic Malignant Syndrome]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2015;83(7):373-380.
4. Altınayaz V. Psikiyatride sık karşılaşılan toksik sendromlar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Current Approaches in Psychiatry*. 2010; 2(4):532-571.
5. Molina D, Tingle LE, Lu X. Aripiprazole as the causative agent of neuroleptic malignant syndrome: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007; 9(2): 148-150.
6. Yiğit H, Mutu T, Örsel ES, Erol A. Haloperidol depo ile gelişen bir nöroleptik malign sendrom olgusu. *Anadolu Psikiyatri Derg*.

- 2016; 17(3):11-13.
7. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:870-876.
 8. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM- 5. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
 9. Alkan F, Altınbaş K. Nöroleptik malign sendrom gelişiminde demografik ve klinik risk etkenlerinin araştırılması: literatürdeki Türkçe olguların değerlendirilmesi. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2012; 25:35-42.
 10. Saka MC, Can S, Özgüven Devrimci H, Atbaşoğlu EC. Antipsikotik ilaçların yan etkileri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005;1(12):58-66.
 11. İşeri P, Selekler M. Nöroleptik malign sendrom. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005; 1(5):39-42.
 12. Demirci S, Kutluhan K, Demirci K, Demirdaş A. Primidon ve nöroleptik malign sendrom: olgu sunumu. *New/Yeni Symposium Journal*. 2014;52(1):32-34.
 13. Langan J, Martin D, Shajahan P, Smith DJ. Antipsychotic dose escalation as a trigger for Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS): literature review and case series report. *BMC Psychiatry*. 2012; 12: 214.
 14. Margetic B, Margetic BA. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19:429-435.
 15. Tse L, Barr A, Scarapicchia V, Rodriguez FV. Neuroleptic malignant syndrome: A review from a clinically oriented perspective. *Current Neuropharmacology*. 2015; 13:395-406.
 16. Oruch R, Pryme IF, Engelsens BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13:161-175.
 17. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):1-13.
 18. Picard LS, Lindsay S, Strawn JR, Kaneria RM, Patel NC, Keck PE Jr. Atypical neuroleptic malignant syndrome: diagnostic controversies and considerations. *Pharmacotherapy*. 2008;28(4):530-535.
 19. Akhaddar A, Karouache A, Elmostarchid B, Boucetta M. Bilateral chronic subdural haematoma misdiagnosed as neuroleptic malignant syndrome. *Emerg Med J*. 2010; 27:233.
 20. Odagaki Y. Atypical neuroleptic malignant syndrome or serotonin toxicity associated with atypical antipsychotics? *Curr Drug Saf*. 2009; 4:84-93.
 21. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352(11):1112-1120.
 22. Dvir Y, Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008; 30:284-287.
 23. Guo SL, Wu TJ, Liu CC, Ng CC, Chien CC, Sun HL. Meperidine-induced serotonin syndrome in a susceptible patient. *Br J Anaesth*. 2009; 103:369-370.
 24. Bartlett D. Drug-Induced Serotonin Syndrome. *Crit Care Nurse*. 2017;37(1):49-54.
 25. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(11):810-817.
 26. Arkonaç O, Erkoç Ş. Nöroleptik malign sendromu. *Düşünen Adam*. 1988; 2:1: 36-41.
 27. Caroff SN: Neuroleptic malignant syndrome, in neuroleptic malignant syndrome and related conditions, 2nd ed. Edited by Mann SC, Caroff SN, Keck PE Jr, Lazarus A. Washington, DC, American Psychiatric Publishing 2003, pp 1-44.
 28. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatr*. 2017; 29:106-109.
 29. Walter EJ, Carraretto M. The neurological and cognitive consequences of hyperthermia. *Crit Care*. 2016;20(1):199.
 30. Atbaşođlu EC, Özgüven HD, Can Saka M, Göker C. Rhabdomyolysis and coma associated with amisulpride: a probable atypical presentation of neuroleptic malignant syndrome. *J. Clin. Psychiatry*. 2004; 65(12): 1724-1725.
 31. Modi S, Dharaia D, Schultz L, Varelas P. Neuroleptic malignant syndrome: complications, outcomes, and mortality. *Neurocrit Care*. 2016; 24(1):97-103.
 32. Mannaioni G, Baronti R, Moroni F. Gastrointestinal bleeding and massive liver damage in neuroleptic malignant syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2005; 1:225-229.
 33. Uzun Ö. Nöroleptik malign sendrom. Karamustafalođlu KO, editör. *Temel ve Klinik Psikiyatri*. 1. Baskı. Ankara; Güneş Tıp Kitapevleri Ltd. Şti;2018. s.812-813.
 34. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):973-981.
 35. Khouri C, Planès S, Logerot S, Villier C, Mallaret M. Syndrome malign des neuroleptiques et difficultés diagnostiques: à propos d'un cas [Case report: Neuroleptic malignant syndrome and diagnostic difficulties]. *Encephale*. 2016;42(3):277-280.
 36. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20(1):17r02185.
 37. Işık E, Uzbay T. Nöroleptik malign sendrom. *Güncel Klinik Psikiyatri Makoloji*. Golden Medya. Ankara. Şubat; 2009. s.110-116.
 38. Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism & Related Dis*. 2003;9:3-9.
 39. Morcos N, Rosinski A, Maixner DF. Electroconvulsive therapy for neuroleptic malignant syndrome: A case series. *J ECT*. 2019;35(4):225-230.