

Tek Doz Kas İçi Haloperidol ve Klorpromazin Uygulanması ile Gelişen Miksödem Koması

Myxedema Coma Associated with Single Dose Intramuscular Haloperidol and Chlorpromazine Therapy

Süleyman Gündüz¹, Hatice İmer Aras², Fatih Doğu Geyik³

¹Uz.Dr., Palandöken Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Erzurum, ²Uz.Dr., Iğdır Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Iğdır, ³Uz.Dr., Kars Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Kars

ÖZET

Tek doz kas içi haloperidol ve klorpromazin uygulanması ile gelişen miksödem koma (MK) olgusu sunulmuştur. Miksödem koma, nadir görülen fakat ölümcül seyir izleyebilen, hipotiroidizmin (HT) en önemli formudur. Olgumuzda, miksödem koma tablosunu tetiklediği bilinen sebeplerin dışlanmasıyla, kas içi uygulanan tedavi olası sebep haline gelmiştir. Literatürde belli antipsikotikler ve antidepresanlar ile gelişen miksödem koma olguları mevcuttur, fakat tek doz kas içi haloperidol ve klorpromazin uygulanması ile gelişen miksödem koma olgusu bildirilmemiştir.

Anahtar Sözcükler: Miksödem koma, kas içi, haloperidol, klorpromazin.

SUMMARY

To describe a case of myxedema coma (MC) associated with single dose of combination of intramuscular haloperidol and chlorpromazine. Myxedema coma, the most significant form of hypothyroidism (HT), is a rare but potentially fatal condition. The known precipitating causes of myxedema coma were ruled out in this patient, which left intramuscular medications as the likely cause. Cases of hypothyroidism caused by certain atypical antipsychotics and antidepressants are found in the literature, but none was reported with single dose of intramuscular haloperidol and chlorpromazine therapy.

Key Words: Myxedema coma, intramuscular, haloperidol, chlorpromazine.

(*Klinik Psikiyatri* 2014;17:54-58)

GİRİŞ

Miksödem koma, daha önce var olan bir hipotiroidinin, bazı tetikleyici sebeplerle, ağırlığının artması sonucu komaya girmesidir (Davis ve Davis 1984). Mevcut hipotiroidinin ağırlığı arttıkça, letarji, stupor ve nihayet koma oluşma ihtimali de artmaktadır. Pek sıklıkla yaşlı bayan hastalarda ve kış mevsiminde gözlenmektedir (Jordan 1995). Tanı koymada zorluklar olmasına rağmen, mental durum değişikliği gösteren hastalarda şüphelenilmeli ve mortaliteyi azaltmak için hemen tedaviye başlanmalıdır (Bailes 1999, Ahn ve ark. 2010). Erken tanı ve tedaviye rağmen mortalitesi %50 düzeyindedir (Shaheen 2009). Tedavide gecikildiğinde, geriye dönüşümü olmayan komaya dönüşerek, oran %100'e tırmanmaktadır (Nicoloff ve ark. 1993).

Miksödem koma tanılı kişilerde bazı etkenler koma oluşmasını tetiklemektedir. Her şeyden önce çevre ısısı düştükçe koma görülme olasılığı artmaktadır. Yaşlılık ayrı bir tetikleyici faktördür. Üst solunum yolu infeksiyonları veya herhangi bir ağırlıklı infeksiyon, kardiyovasküler olaylar ve konjestif kalp yetmezliği (Chaudhari ve ark. 2013), serebrovasküler olaylar, bazı ilaçlar komayı tetiklemektedir. Pulmoner infeksiyonlar miksödem koması bağlamında ayrıcalık gösterirler. Yaşlılarda sıkça görülürler ve önde gelen komayı tetikleyen sebeplerdendir. Akciğer infeksiyonları, zaten miksödem komada mevcut olan hipoventilasyon ve hiperkapniyi, ciddi şekilde ağırlaştırırlar. İlaçların da komayı tetiklediğini belirtmiştik. Sedatifler, analjezikler, antidepresanlar, hipnotik ve anestezipler bu konuda sayılanlardır. Bunların doğrudan merkezi etkileri yanı sıra bazılarının solunumu da belli oranda baskılamaları komayı uyarma nedenidir.

OLGU BİLDİRİMİ

53 yaşında erkek, ilkokul mezunu, işçi emeklisi, evli, iki çocuk sahibi, eşi ve çocuklarıyla beraber yaşıyor. Yaklaşık on beş yıldır şizofreni tanılı ve son iki yıldır düzenli antipsikotik tedavi ile takip edilmekte olan hastanın son bir haftadır giderek artan saldırganlık, uykusuzluk, evden çıkmayı reddetme, yemeklerine zehir konulduğunu düşündüğünden yemek yememe, kendi kendine konuşma ile takip edilme ve kötülük göreceğinden

şüphelenme şeklinde referans ve perseküsyon hezeyanları ortaya çıkmış. Hasta, acil serviste yapılan psikiyatrik muayenesinde, doktorundan kendisini diğer istihbarat ajanları ile tanıştırmasını istemiş. Doktorun eski bir yeminli tercüman olduğuna inanan hasta, kendisine böyle bir durum olmadığı anlatıldığında; doktorun beyninin silindiğini ve onun için hiçbir şey hatırlamadığını söylemiş. Acil servise eşi tarafında kendi isteği dışında getirilen hastanın tedavi amacıyla yatışı planlanmıştır.

Hastanedeki doktorların, istihbarat ajanı olduğu, kendisinin de seçilmiş biri olduğu fakat diğer casus ağabeyleri ile tanışabilmesi için doktorların kendisine yardım etmesi gerektiğine inanan ve silahlanması ve ajan olarak eğitilmesi için kendisine destek verilmesi gerektiğini söyleyen hastanın, yakınlarından alınan hastalık öyküsünde son bir haftaya kadar herhangi bir psikiyatrik yakınmasının olmadığı, işlevselliğinin iyi olduğu öğrenildi.

İki yıl önce, aynı hezeyanlarla hastanemize başvuran hasta 'Paranoid Şizofreni' tanısı ile yatırılmış, haloperidol 20 mg/gün, biperiden 4 mg/gün ve klorpromazin 100 mg/gün akut tedavisinin ardından, şikayetlerinin gerilemesi üzerine haloperidol 5 mg/gün, biperiden 2 mg/gün ve klorpromazin 100 mg /gün lüzüm hali tedavisi ile ayaktan takip edilmiş.

Psikiyatrik muayenesinde bilinç açık, yer, zaman ve kişi yönelimi tamdı, genel görünümü yaşına ve sosyoekonomik durumuna uygun idi. Dikkati, yoğunlaşması, yakın ve uzak belleği, güncel olaylarla ilgili bilgisi yeterli idi. Duygulanımı öfkeli, düşünce içeriğine uygun idi. Kendiliğinden konuşuyor, sorulan sorulara uygun cevaplar veriyordu. Konuşma miktarı doğal, hızı normal ve amaca yönelikti. Psikomotor aktivitesi normaldi. Düşünce içeriğinde kötülük görme hezeyanları vardı. Gerçeği değerlendirme yetisi bozuktuktu. Hastalığına dair iç görüşü yoktu. Yapılan muayenesinde, kan basıncı 135/110 mmHg, nabızı 55 atım/dk, solunum hızı dakikada 20 ve vücut sıcaklığı 36.4°C olan hastanın fiziksel ve nörolojik muayenesi normaldi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde herhangi bir özellik bulunmayan hastamızda, sigara, alkol ve psikoaktif madde kullanımını olmadığı ifade edildi. Hastamızın daha önce

kullandığı ilaçlara veya ilaç dışı herhangi bir ajana yönelik bilinen yan etki, alerji hikayesi bulunmamaktaydı. Düzenli olarak 5 mg haloperidol ve 2 mg biperiden kullanmakta idi. Acil serviste yatış önerilen hasta, yatışı kabul etmeyerek psikomotor eksitasyon gösterdi. Hastaya 20 mg haloperidol, 4 mg biperiden ve 50 mg klorpromazin kas içi uygulandı.

Psikiyatri servisinde yatarak tedavi olan hastada ertesi sabah bilinç bulanıklığı ortaya çıktı. Dahiliye ve nöroloji konsültasyonları istendi. Mental durum muayenesinde konfüzyon izlenen hastanın; fizik muayenesinde yüzünün ve sesinin kaba, göz kapaklarının hafif ödemli olduğu izlendi. Tiroid bezi palpe edilemedi. Solunum sesleri doğal, dakika solunum sayısı 16, arter kan basıncı her iki kolda da 130/90 mmHg, nabız dakika sayısı 60/ritmik, periferik nabızlar açık bulundu. Hastanın hepatit A, B ve C testleri ve romatoid faktörü negatifti.

Hasta miksödem koma ön tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastanın serbest tiroksin düzeyi 0.40 ng/dL (referans 0.89-1.76), tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi 121.4 µIU/mL (referans 0.35-5.50) idi. Hastanın lipid profili anormal izlendi; total kolesterol 338 mg/dL; trigliserit 313 mg/dL; HDL kolesterol 54 mg/dL; ve LDL kolesterol 222 mg/dL olarak izlendi. Diğer anormal laboratuvar bulguları; sodyum 126 mmol/l; hemoglobin 10.8 g/dL; hematokrit %32.4 idi. Tekrar bakılan sodyum 114 mmol/l olarak izlendi. Kardiyak enzimleri normal izlenen hastada; perikardiyal efüzyonun hipotiroidisine bağlı geliştiği düşünüldü. Fizik muayenede yaygın ödem vardı. Panhipopituitarizm açısından fizik muayene bulgusu yoktu.

Aynı gün tek doz IV 10 mg deksametazon, 50 µg IV levotiroksin yapıldı. Tekrar bakılan TSH 132.3 µIU/mL idi. Sıvı elektrolit dengesi için dekstroz %5/NaCl ile 20 mEq potasyum klorit 100 mL/saat tedavisi verildi. Ertesi sabah IV levotiroksin dozu 100 µg'a yükseltildi. Laboratuvar bulguları, lökosit (WBC) 4.1 10³/ul, hemoglobin 10.8 mg/dL, hematokrit %32.4 idi. Hastanın biyokimya parametreleri normal sınırlardaydı. Arter kan basıncı her iki kolda da 110-128/68-92 mmHg, nabız dakika sayısı 52/ritmikti. Yaygın ödem izlense de hasta şikayet bildirmedi ve daha iyi hissettiğini söyledi. 3. günü yoğun bakımdan psikiyatri servisine alınan hastanın laboratuvar bulguları TSH değerinin 135.3 µIU/m'a

kadar yükselmesi dışında normal izlendi. Mevcut tedavisi olan 5 mg/gün haloperidol ve 2 mg/gün biperiden kesildi ve yan etki profili görece az olma ihtimalinden atipik ajan tercih edildi ve 3 mg/gün risperidon başlandı. 4. günü vücudundaki ve yüzündeki ödem belirgin ölçüde azaldı, mental durum normale döndü. Hasta yatışının 7. gününde 3 mg/gün risperidon, 2 mg/gün biperiden ve 200 µg/gün levotiroksin tedavisi ile taburcu edildi.

Ayaktan tedaviye devam eden hasta yaklaşık bir yıldır polikliniğimizde izlendi Hastanın zaman zaman perseküsyon hezeyanları oldu. Fakat günlük işlevselliğini etkilemedi. Hastamız halen 2 mg/gün risperidon, 2 mg/gün biperiden ve 200 µg/gün levotiroksin tedavisi ile izlenmekte.

TARTIŞMA

MK; mental durum değişikliği, soğuk intoleransı, yorgunluk, ödem, kuru ve soğuk cilt gibi tipik bulgularla seyreden, endokrin aciller içerisinde mortalitesi en yüksek olan acillerden biridir (Nicoloff, LoPresti 1993, Kelly, Conley 2005). Hastada, acil servise başvurduğunda mental durum muayenesi doğal iken kas içi tedavinin ertesi günü konfüzyon ve stupor tablosu belirdi. MK'nın eşlik eden klasik fizik bulgularından biri olan ödem hastamızda mevcuttu. MK ile beklenen vücut ısısındaki değişiklikler hastamızda izlenmedi. Vücut ısısı her zaman normal sınırlar içerisindeydi. Hipotiroidi ile izlenen kardiyovasküler sistemdeki değişikliklerden olan hipertansiyon ve bradikardi hastamızda izlendi. Serum kreatin kinaz ve transaminaz düzeyleri normal sınırlarda idi, bradikardi, düşük voltaj, nonspesifik ST-T dalga değişiklikleri, uzamış QT intervali gibi tüm olgularda görülen EKG değişiklikleri de mevcuttu. EKO ile perikardiyal efüzyon izlendi. MK ile izlenen hayati bir komplikasyon olan solunum depresyonu vardı ve 2 L oksijen tedavisi başlandı.

Tiroit hormon seviyeleri klinik tanımımızı destekledi, hastaneye başvurduğu sırada TSH ve serbest tiroksin değeri 121.4 µIU/mL (referans 0.35-5.50) ve 0.40 ng/dL (referans 0.89-1.76) idi. MK'da kolesterol klirensinin azalmış metabolik durum nedeni ile yavaşlaması sonucunda lipid panel değişiklikleri beklenir ki (Mazonson ve ark. 1984), hastada da artmış total kolestereol 338 mg/dL (150-200);

trigliserit 313 mg/dL (20-170); ve LDL-C 222 mg/dL (85-130) değerleri izlendi.

Daha önce de değinildiği gibi MK hipotiroidi hastalarının homeostatik mekanizmalarını bozan faktörler nedeniyle ortaya çıkar. Biz olgumuzda hipoglisemi, kongestif kalp yetmezliği, koagülopatiler ve enfeksiyon gibi tetikleyici faktörleri dışladık. Kalp yetmezliğine dair hiç bir klinik bulgu yoktu. Genellikle en sık tetikleyen enfeksiyonlardan idrar yolu enfeksiyonunu ve pnömoniye herhangi bir enfeksiyon odağı olmaması ile dışladık (Kelly, Conley 2005, Mazonson ve ark. 1984). Hastamızın lökosit değeri, idrar tetkiki ve akciğer röntgeni normaldi. Hastamızda izlenen hiponatremi MK tablosunu tetikleyen faktörler arasında sayılabilir fakat derin hiponatremisi hiçbir zaman izlenmedi ve sıvı replasmanı ile hemen düzeldi (Carney ve ark. 2006).

Hipotiroidizmin mental hastalıklara eşlik ettiği bilinmektedir. Şizofreni tanılı hastalarda genetik yatkınlık olası sebebi ile tiroit fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (Kelly, Conley 2005, Mazonson ve ark. 1984, Carney ve ark. 2006). Bu ilişki antipsikotik kullanımı ile de alakalı olabilmektedir. Carney ve ark. şizofreni tanılı hastalarda hipotiroidizm oluşmasının göreceli olasılık oranını 2.62 (%95 CI 2.09 to 3.28) olarak bildirmişlerdir. Hastada öncesinde bilinen herhangi bir hipotiroidizm öyküsü yoktu. Yapılan çalışmalar şizofreni tanılı hastalarda hipotiroidinin üç kat daha fazla görüldüğünü saptamıştır fakat muhtemel ilişki ile ilgili herhangi bir öngörülen mekanizma ileri sürülmemiştir (Weber ve ark. 2009).

Tiroit reseptörlerinin tüm vücut dokularında bulunduğunu düşündüğümüzde, pek çok ilaç ile MK tablosunun tetiklenebileceğini de öngörmüş olabiliriz. Bu ilaçlar lityum, sedatif ajanlar, narkotik ajanlar, anestezi ajanlar ve amidoron olarak sayılabilir (Davis ve Davis 1984, Bailes 1999, Jordan 1995, Nicoloff, LoPresti 1993). Hastanın idrar tetkikinde narkotik ajan ya da sedatif ajan metaboliti negatif olarak izlendi. Atipik antipsikotik ajanlardan özellikle ketiyapin ve klozapin ile hipotiroidizm tablosunun tetiklendiğini bildiren pek çok yayın literatürde mevcuttur (Tsitouras 1995, Olsen 1995, Smallridge 1992). Bu mekanizma net olarak anlaşılammıştır. Bu konu üzerine olan

bir teori bu ilaçların TSH ve tiroksin düzeylerini triiodotironin metabolizmasını ve eliminasyonunu azaltarak düşürdüğü şeklindedir (Olsen 1995, Smallridge 1992, Ballester ve Harchelroad 1999, Bardin 1997, Derubertis ve ark. 1971, Naranjo ve ark. 1981).

Literatürde ayrıca antidepresan ve atipik antipsikotik ajanların birlikte kullanılması ile oluşan HT olgularından da bahsedilmektedir (Derubertis ve ark. 1971, Lowe ve ark. 1962). Liappas ve ark. 49 yaşında bayan hastada 6 ay süresince venlafaksin, paroksetin ve ketiyapin kullanımı ile HT geliştiğini bildirmişlerdir. Hastanın HT tablosu ketiyapin ajanının kesilmesi ile sona ermiştir. Feret ve Caley 46 yaşında bayan hastanın sertraline ve divalproeks tedavisine ketiyapin eklenmesi ile ortaya çıkan HT semptomlarını bildirmişlerdir. Bu hastada ketiyapin tedavisin eklendiği anda tiroit fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olması önemlidir. Daha önce literatürde tek doz kas içi haloperidol ve klorpromazin uygulanması ardından gelişmiş MK olgusu bulunmadığından yazımız bildiğimiz kadarıyla literatürde bir ilktir.

Daha önceden belirtildiği gibi olgumuzda, MK tablosunu tetikleyebilecek tüm sebepler dışlandıktan sonra olası tek sebep uygulanan tedavi gibi görünmektedir. Hasta psikiyatrik olarak stabil olmadığından ev tedavisi yakın gözlem ile değiştirildi ve risperidon 3 mg ile 200 µg levotiroksin tedavisi altında 3 ay sonraki kontrol TSH seviyesi 33.9 µIU/mL olarak izlendi. Hastaya tiroit fonksiyonları açısından dahiliye polikliniği yılda bir kontrol önerdi.

Psikotrop ajanların sıklıkla kullanıldığı bu günlerde, özellikle kombinasyon tedavilerinin tercih edildiği ve yine özellikle kas içi yolla uygulanması planlanan durumlarda klinisyenlerin MK ortaya çıkma ihtimalini hatırlamaları çok önem teşkil etmektedir. Belki de haloperidolün ve klorpromazinin kombinasyon olarak uygulanmış olmasından öte; hastanın aldığı dozun dört kat artırılması tanı konmamış primer açık hipotiroidizmi olan hastada MK tanısını tetiklemiş olabilir. Öte yandan, normal hastalarda bile primer açık hipotiroidinin tanısının gözden kaçabilmesi ve miksödem koması ile manifeste olmaları, şizofreni hastasında bazı sebeplerden (hastaların bedensel belirtileri ihmal

veya sanrısıl bir şekilde anlatmalarıyla hekimin durumu atlaması, ilaçların veya şizofreninin kendisinin affekte kısıtlılık yapıcı etkisi nedeniyle hipotiroidide yüzde kabalaşmanın saptanamaması, ilaçlara bağlı kilo alımının hipotiroidiye bağlı ödemin saptanmasını zorlaştırması vs) tanının daha rahat atlanabileceğini düşündürmektedir. Hastada sebep sonuç ilişkisi net ortaya konulmamış da olsa, olası ilişki önemlidir ve literatürde bu konu ile ilgili

çalışmaların eksikliği göze çarpmaktadır. Antipsikotik tedavi altında ani gelişen mental durum değişikliği olgularında MK tanısı akla gelmeli ve hızlıca tedavi edilmelidir (Chen ve ark. 2009).

Yazışma adresi: Dr.Hatice İmer Aras, Iğdır Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Iğdır, ipekimer@hotmail.com

KAYNAKLAR

- Ahn JY, Kwon HS, Ahn HC ve ark. (2010) A case of myxedema coma presenting as a brain stem infarct in a 74-year-old Korean woman. *J Korean Med Sci*, 25:1394-1397.
- Bailes BK (1999) Hypothyroidism in elderly patients. *AORN J*, 69:1026-1030.
- Ballester JM, Harchelroad FP (1999) Hypothermia: an easy-to-miss, dangerous disorder in winter weather. *Geriatrics*, 54:51-52.
- Bardin CW (1997) Current therapy in endocrinology and metabolism. 6. baskı, St. Louis. Mo: Mosby.
- Carney CP, Jones L, Woolson RF (2006) Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study. *J Gen Intern Med*, 21:1133-1137.
- Chaudhari D, Gangadharan V, Forrest T (2013) Heart failure presenting as myxedema coma: case report and review article. *Tenn Med*, 106:39-40.
- Chen JY, Hou SK, How CK ve ark. (2010) Diagnosis of unrecognized primary overt hypothyroidism in the ED. *Am J Emerg Med*, 28:866-870.
- Davis PJ, Davis FB (1984) Hypothyroidism in the elderly. *Compr Ther*, 10:17-23.
- Derubertis FR, Michelis MF, Bloom ME ve ark. (1971) Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med*, 51:41-53.
- Feret BM, Caley CF (2000) Possible hypothyroidism associated with quetiapine. *Ann Pharmacother*, 34:483-486.
- Jordan RM (1995) Myxedema coma: Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. *Med Clin North Am*, 79:185-194.
- Kelly DL, Conley RR (2005) Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry*, 66:80-84.
- Lele AV, Clutter S, Price E ve ark. (2013) Severe hypothyroidism presenting as myxedema coma in the postoperative period in a patient taking sunitinib: case report and review of literature. *J Clin Anesth*, 25:47-51.
- Liappas J, Paparrigopoulos T, Mourikis I ve ark. (2006) Hypothyroidism induced by quetiapine, a case report. *J Clin Psychopharmacol*, 26:208-209.
- Lowe CE, Bird ED, Thomas WC Jr (1962) Hypercalcemia in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab*, 22:261-267.
- Mazonson PD, Williams ML, Cantley LK ve ark. (1984) Myxedema coma during long-term amiodarone therapy. *Am J Med*, 77:751-754.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM ve ark. (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 30:239-242.
- Nicoloff J.T. (1993) Myxedema coma. *Endocrin. and Metab. Clin North Am*, 22:263.
- Nicoloff JT, LoPresti JS (1993) Myxedema coma. A form of decompensated hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 22:279-290.
- Olsen CG (1995) Myxedema coma in the elderly. *J Am Board Fam Pract*, 8:376-883.
- Shaheen M (2009) Severe Congestive heart failure patient on amiodarone presenting with myxedemic coma: a case report. *Indian Heart J*, 61:392-399.
- Smallridge RC (1992) Metabolic and anatomic thyroid emergencies: a review. *Crit Care Med*, 20:276-291.
- Tsitouras PD (1995) Myxedema coma. *Clin Geriatr Med*, 11:251-258.
- Weber NS, Cowan DN, Millikan AM ve ark. (2009) Psychiatric and general medical conditions comorbid with schizophrenia in the National Hospital Discharge Survey. *Psychiatr Serv*, 60:1059-1067.