

## Biperiden bağımlılığı ve nöroleptik malign sendrom ile ayırıcı tanısı: Olgu sunumu

### Biperiden dependence and differential diagnosis with neuroleptic malignant syndrome: A case report

Mehmet Hamdi Örum<sup>1</sup>, Mahmut Zabit Kara<sup>2</sup>, Gamze Örum<sup>3</sup>, Oğuzhan Bekir Eğilmez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Malatya, Türkiye

<sup>3</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

#### ÖZ

Biperiden, santral etkileri ön planda olan bir antikolinergik ajandır. Antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerini tedavi etmek amacıyla kullanılır. Antipsikotiklerin anhedoni yapıcı etkilerini azaltmasından dolayı kötüye kullanıldığı düşünülmektedir. Yüksek doz biperiden antikolinergik sendroma neden olabilir. Bu olgu sunumunda, biperiden intoksikasyonuna bağlı ateş, karın ağrısı, kusma ve artmış kreatin fosfokinaz semptomları olan 39 yaşındaki erkek hastanın tedavisi tartışıldı. Nöroleptik malign sendrom ile klinik ve laboratuvar bulguları birbirine benzeyen antikolinergik sendromun ayırıcı tanısı önemlidir ve bu yüzden hasta öyküsünü dikkatli almak gerekir. Antipsikotik yan etkilerine yönelik olarak biperiden başlanan hastalarda bu hayatı tehdit edici sendromun ortaya çıkmasını engellemek amacıyla hasta ve yakınları bilgilendirilmeli ve hastalar sıkı takip altında tutulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Bağımlılık; antikolinergik sendrom; biperiden; şizofreni.

#### ABSTRACT

Biperiden, an anticholinergic agent which is in the forefront of central effects. It is used to treat the extrapyramidal side effects of antipsychotics. Biperiden is thought to be abused because of the decrease in the anhedonia effect of antipsychotics. High-dose biperiden may cause anticholinergic syndrome. In this case report, the management of a 39-year-old male patient with symptoms of fever, abdominal pain, vomiting and elevated creatine phosphokinase due to biperiden intoxication was discussed. The differential diagnosis of neuroleptic malignant syndrome and clinical and laboratory findings similar to that of anticholinergic syndrome is important and therefore, the patient history should be taken carefully. In order to prevent the emergence of this life-threatening syndrome in patients who have started biperidene for antipsychotic side effects, the patient and his relatives should be informed and kept under strict follow-up.

**Keywords:** Addiction; anticholinergic syndrome; biperiden; schizophrenia.

Biperiden, klinik pratikte antipsikotik ilaçların kullanımına bağlı ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkilerin tedavi ve profilaksisinde sıklıkla kullanılan antikolinergik etkileri olan bir ilaçtır. Antikolinergik kötüye kullanımına neden olabilir ve biperiden ile ilişkili kötüye kullanım onun potansiyel olarak antipsikotiklere bağlı anhedoni

üzerindeki inhibitör etkisi ile açıklanmaktadır.<sup>[1]</sup> Mortalite alınan doza bağlı olarak artabilmekte ve genel durum bozukluğundan komaya kadar ilerleyebilen bir tabloya neden olabilmektedir.<sup>[2]</sup>

Bu olgu sunumunda, yüksek doz biperiden kullanımına bağlı semptomlar ortaya çıkan şizofreni tanılı bir erkek hasta ele alındı.

**Geliş tarihi:** 12 Kasım 2018 **Kabul tarihi:** 20 Kasım 2018

**İletişim adresi:** Mehmet Hamdi Örum, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, 02200 Adıyaman, Türkiye.  
Tel: 0416 - 216 10 15 / 1186 e-posta: mhorum@hotmail.com

#### Atır:

Örum MH, Kara MZ, Örum G, Eğilmez OB. Biperiden bağımlılığı ve nöroleptik malign sendrom ile ayırıcı tanısı: Olgu sunumu. FNG & Bilim Tıp Dergisi 2018;4(4):194-196.

## OLGU SUNUMU

Yirmi bir yıldır oral yoldan (po) 5-20 mg/gün haloperidol, 50-100 mg/mL uzun etkili haloperidol dekanat intramusküler (IM) enjeksiyonu ve biperiden 2-6 mg/gün ile tedavisi düzenli olarak sürdürülen DSM-5<sup>[3]</sup> (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterlerine göre şizofreni tanılı 39 yaşındaki bekâr erkek hasta kusma ve karın ağrısı şikâyetiyle acil servise başvurdu. Son 3-4 aydır uzun etkili enjeksiyon ve oral antipsikotik tedavisini kestiği, biperiden kullanmaya devam ettiği, kullandığı biperiden dozunu da 10-14 mg/gün'lere çıkardığı öğrenildi. Son beş yıldır antipsikotik kullanımına bağlı okülojerik kriz yan etkisi ortaya çıktığında doktoruna danışmadan biperiden po 6-10 mg/gün ile kendisini rahatlattığı, son bir yıldır da reçete edilen biperiden dozu yeterli gelmediği için, bu ilacı kullanan tanıdığı diğer hastalardan bazen parayla bazen de parasız olarak kontrolsüz bir şekilde ilacı alıp kullandığı belirlendi. Aile üyelerinden alınan öyküye göre bir yıldır antipsikotiklere bağlı yan etki görülmezsizin biperiden kullanmakta ve bu ilacı kullanmadığında endişeli, çaresiz, terli ve saldırgan hale gelmekteydi. Acil servis başvurusundan dört gün önce kaygılı olduğu gerekçesi ile bir günde 16 mg biperiden oral yolla almıştı. Kabızlık, uykusuzluk şikâyetleri ortaya çıkmıştı. Yatıştan önceki gece, tek seferde 12 mg biperiden oral yoldan kullanmıştı. İlaç kullanımından sekiz saat sonra acil servisteki vital bulguları şu şekildeydi: vücut sıcaklığı 39.5 °C, nabız 88/dakika, solunum sayısı 23/dakika, kan basıncı 110/70 mmHg. Hasta dehidrate idi, sıcak ve kuru bir cilt görünümü vardı, genel durumu kötüydü. Gözlerde midriazis bulgusu, akciğerlerde iki taraflı diffüz sesler vardı, batin gergindi. Nörolojik muayenede meningeal bulgu yoktu, stupor durumundaydı. Biyokimyasal analizde Lökositoz: 16500/mm<sup>3</sup>, Sodyum: 112 mEq/L, Potasyum: 3.4 mEq/L, Klor: 74 mEq/L; Albümin: 2.7 g/dL, Total bilirubin: 3.7 mg/dL, İndirekt bilirubin: 3.1 mg/dL, Aspartat transaminaz (AST): 312 U/L, Alanin aminotransferaz (ALT): 68 U/L, Laktat dehidrojenaz (LDH): 816 U/L, Kreatin fosfokinaz (CPK): 3400 U/L, kan gazında solunumsal alkaloz ve metabolik asidoz saptandı. Beyin omurilik sıvısında değişiklik yoktu. Beyin bilgisayarlı tomografi, elektrokardiyogram ve akciğer grafisi normaldi. Aile öyküsünde özellik yoktu. Alkol ve madde kötüye kullanımı öyküsü yoktu. Yirmi paket/yl

sigara kullanım öyküsü vardı. Acil servisteki ilk muayeneler sonrasında nöroleptik malign sendrom (NMS), ilaç intoksikasyonu ön tanıları düşünülmedi.

Destekleyici tedaviye başlandı, hidrasyon sağlandı, hiponatreminin düzeltilmesi amaçlandı. Ara ara ortaya çıkan ajitasyonu azaltmak amacıyla diazepam 10 mg/gün tedaviye eklendi. Üçüncü günden sonra sodyum düzeyi normale döndü (136 mEq/L). Genel durum normale dönüyordu. Hasta hemodinamik olarak da stabil hale geldi. Lokositoz üçüncü gün görülmedi (9200/mm<sup>3</sup>). Bilirubin düzeyleri azaldı (indirekt bilirubin 2.2 mg/dL ve total bilirubin 2.3 mg/dL). Nörolojik olarak kas sertliği yoktu. Altıncı günün sonundaki ruhsal durum muayenesinde bilinçliydi, kooperasyon ve oryantasyon tamdı, yaşından büyük gösteriyordu, dağımıktı, terli bir cildi vardı, göz teması kuruyordu, iletişime istekliydi, ses tonu doğaldı, cevap vermeden önceki latent süre biraz gecikmişti. Sanrı, varsanı ve öz kırım düşüncesi tariflenmedi. Algı muayenesinde özellik yoktu. Dikkat ve hafıza yetersizliği belirgindi. Soyut düşünce ve içgörü yoktu. Değerlendirme sonrasında alınan öyküden de yola çıkılarak antipsikotik kullanımının son aylarda olmaması, biperiden kullanım öyküsü ve klinik görünüm nedeniyle NMS tanısı dışlandı ve antikolinergik sendrom tanısı ile takibe devam edildi. Uykusuzluk durumlarında uygulanması amacıyla lüzum halinde ketiapin po 50 mg/gün başlandı. Diazepam 5 mg/gün'e devam edildi. Dokuzuncu günde, stabil bir durumda ve kan tetkikleri normal sınırlarda iken ketiapin 100 mg/gün ve diazepam 5 mg/gün ile taburcu edildi. Taburculuğu takip eden birinci haftadaki ayaktan kontrolünde uyku ve iştah sorunları bildirilmedi. Biperiden kullanmadığı kendisi ve ailesi tarafından belirtildi. Hasta ve yakınlarından bilgilerinin bilimsel amaçla kullanılabilmesi amacıyla aydınlatılmış onam alındı.

## TARTIŞMA

Psikotik bozukluk tanılı hastalarda yasal ve yasal olmayan madde kullanım bozukluğu yüksektir. Yapılan çalışmalar şizofreni tanılı hastalarda antikolinergik bağımlılığının %34'lere kadar çıkabildiğini göstermiştir.<sup>[4]</sup> Ülkemizde sık kullanılmamakla birlikte bazı diğer ülkelerde benztropin, prosiklidin triheksifenidil gibi antikolinergik ajanlar bağımlılık yapma potansiyelleri ile anılmaktadır.<sup>[5]</sup> Ülkemizde sıklıkla kullanılan M1 muskarinik antagonist biperidenin kronik kullanımının tolerans

ile sonuçlanabileceği ve öfori ortaya çıkarabileceği bilinmektedir. Bu uyarıcı etki ve öfori hastayı memnun eder ve bağımlılık yolunu açar.<sup>[6]</sup> Bizim hastamız uzun yıllardır şizofreni tanısıyla çeşitli antipsikotikler kullanmaktaydı ve bunlara bağlı ortaya çıkan yan etkilere yönelik biperiden kullanmıştı. Bilindiği gibi psikotik bozukluk tanılı hastalarda tedavi uyumu kötüdür ve bu ilacı bırakma ile sonuçlanabilir.<sup>[7]</sup> Bizim olgumuz da antipsikotik kullanımını bıraktıktan sonra kendini rahatlattığı düşüncesiyle biperiden kullanmaya devam etmiş ve bir süre sonra yüksek dozlar nedeniyle antikolinergik sendrom belirtileri ortaya çıkmıştı.

Literatürde antikolinergik sendrom ile ilgili bazı olgular bulunmaktadır. Bu olguların büyük çoğunluğu, özellikle çocuklarda, terapötik dozlarda ortaya çıkan olgulardır. Antikolinergik sendrom klinik bir sendromdur ve muskarinik reseptör antagonizmasına ikincil olarak periferik veya santral olarak ortaya çıkabilir. Periferik antikolinergik sendrom taşikardi, midriazis, mukozalarda kuruluk, hipertermi, azalmış intestinal motilite ve üriner retansiyon ile karakterizedir. Santral antikolinergik sendrom oryantasyon bozukluğu, ajitasyon, enkoherans, deliryum, varsanılar, saldırganlık, koma ve epileptik nöbetler ile prezente olur. Ajitasyonun eşlik ettiği deliryum hipertermi ile birlikte görülür.<sup>[8]</sup> Bizim hastamız genel durumu kötü halde, dehidrate, stupor halinde, vücut sıcaklığı yüksekliği, midriatik pupil, batında gerginlik ve kuru cilt ile bize başvurdu. Bu şikâyetler bize NMS ile birlikte, santral ve periferik antikolinergik sendromu düşündürdü. Bu durumlarda NMS'nin dışlanması gerekmektedir. Bu hastada öyküden alınan aşırı biperiden kullanımı ve antipsikotik tedavi uyumsuzluğu bilgisi bizim için yol gösterici oldu. Biperiden aşırı kullanımı hipertermiye, rabdomiyolize ve CPK yüksekliğine neden olabilir. Karaciğeri etkileyen ilaçlar lökositoya neden olabilir.<sup>[8,9]</sup> Hastadaki kusmanın dehidratasyona ve hiponatremiye neden olduğu düşünüldü. Bu kusma durumu aynı zamanda hastada görülen metabolik asidoz durumunu açıklamaktadır. Antikolinergik sendrom gelişen hastalarda destekleyici tedavi yanında fizostigmin kullanımı gerekebilir ki bizim hastamızda akut dönem geçtiği için gerek kalmamıştır. Hastalar bradiaritmiler ve konvülsiyonlar açısından sıkı takip edilmelidir.<sup>[2,8]</sup>

Sonuç olarak, antipsikotik kullanan hastalarda yan etkilere yönelik olarak başlanan biperidene bağlı bağımlılıkların ve kötüye kullanımların önüne geçmek için hastaların kontrolleri sıkı takip edilmelidir. Diğer taraftan her CPK yüksekliği ve hipertermi durumu NMS'ye bağlanmamalıdır, olası diğer tanılar göz önünde bulundurulmalıdır. Antikolinergik sendrom klinik bir tanıdır ve bu yüzden ayrıntılı öykünün hasta ve yakınlarından alınması önemlidir.

#### **Çıkar çakışması beyanı**

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### **Finansman**

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### **KAYNAKLAR**

1. Schulte RM. Biperiden abuse as a partial factor in polytoxicomania. *Psychiatr Prax* 1988;15:53-6.
2. Katsanoulas K, Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D. Undiagnosed central anticholinergic syndrome may lead to dangerous complications. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:803-9.
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
4. Buhrich N, Weller A, Kevans P. Misuse of anticholinergic drugs by people with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2000;51:928-9.
5. Gjerden P, Bramness JG, Slørdal L. The use and potential abuse of anticholinergic antiparkinson drugs in Norway: a pharmacoepidemiological study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:228-33.
6. Zacarias MS, Ramos AC, Alves DR, Galduróz JC. Biperiden (an M1 antagonist) reduces memory consolidation of cocaine-conditioned place preference. *Neurosci Lett* 2012;513:129-31.
7. Bitter I, Fehér L, Tényi T, Czobor P. Treatment adherence and insight in schizophrenia. *Psychiatr Hung* 2015;30:18-26.
8. Kastrup O, Eikmeier G, Gastpar M. Central anticholinergic intoxication syndrome. A contribution to the differential diagnosis of exogenous psychoses. *Dtsch Med Wochenschr* 1991;116:1748-51.
9. Orum MH, Yılmaz H, Bildik T, Kara MZ, Gonul AS, Erermis S, et al. Differential diagnosis of a patient with psychotic disorder with high creatine kinase and subfebrile fever: A case report. *AMA J* 2017;2:23-6.