

## GİRİŞ

Klozapin Avrupa'da 1960'ların sonlarında A.B.D.'de de 1970'lerin başlarında klinik uygulamaya giren Dibenzozepine bileşiği bir antipsikotiktir. Yapılan çalışmalar klozapine'in diğer antipsikotiklerden üstün olduğunu göstermiş, özellikle kronik, negatif ve tedaviye dirençli şizofreni vak'alarında kullanılması tavsiye edilmiştir. Ancak A.B.D.'de klozapine ile tedavi edilen hastalarda, 8'i ölümlü sonuçlanan 16 agranülositoz vak'asının bildirilmesinden sonra klinik uygulamadan çekilmiş ve 1990 başlarında sadece belirli hastalara kullanılmak kaydıyla tekrar piyasaya sürülmüştür (1).

Farmakolojik olarak diğer nöroleptiklerden farklı olan klozapine invitro nisbeten zayıf bir D2 reseptör antagonistidir (Richelson ve Nelson 1984). Nöroleptiklerin çoğu D2 reseptörlerine, D1 reseptörlerine göre, çok daha fazla affinite gösterirken klozapine hem D1 ve hem de D2 reseptörlerine zayıf affinite göstererek bağlanır (Hyttel ve ark. 1985). Klozapine aynı zamanda asetilkolin, norepinefrin (hem alfa 1 hem de alfa 2), serotonin ve histamin reseptörlerine nisbeten yüksek affinite ile bağlanır (Richelson ve Nelson 1984 ; Peroutka ve Synder 1980). Klozapine'in nondopaminerjik nörotransmitter reseptörlerine güçlü bağlanmasına karşılık zayıf dopamin antagonizması göstermesi atipik nöroleptiklerin anahtar farmakolojik özelliği olarak kabul edilmiştir (Meltzer

1989).

Klozapine'in yan etkilerinden en önemlisi olan agranülositoza yol açması bu ilacın kullanımını sınırlayan ve en çok korkulan özelliğidir. Klozapine kullanımına bağlı agranülositoz sıklığı %1-2 olarak bildirilmektedir (2,3). Agranülositoz bir enfeksiyonla komplike olursa mortalite oranı yaklaşık %40, enfeksiyonla komplike olmamış vak'alarda ise mortalite oranı %10'dur (2).

Klozapine'in hangi mekanizma ile agranülositoz oluşturduğu kesin olarak bilinmemekle beraber direkt ilaç toksisitesi veya toksik metabolitlerin birikiminden etkilenen immun mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Pisciotta ve ark. nötrofillere karşı sitotoksik aktiviteli bir antikorun, kemik iliği kültürlerinde, granülosit ve makrofajların koloni oluşturan ünitelerinin (CFU-GM) gelişimini baskıladığını göstermişlerdir (4,5).

Lieberman ve ark., HLA-B38, DR4, DQW3 haplotipine sahip Yahudi vaka'larında agranülositoz oluşma riskini %20 olarak bulurken (4), Joseph ve ark. klozapine'e bağlı agranülositoz gelişen iki Yahudi olmayan hastada HLA-B 38 haplotipi tesbit etmişlerdir (1).

Bu yazıda, bir kronik şizofreni hastasında klozapine tedavisi sırasında ortaya çıkan reversibl agranülositoz vak'ası takdim edilmekte ve literatür verileri ışığında tartışılmaktadır.

## Vak'a Takdimi

B.A., 31 yaşında, erkek, (Klinik prot.no:0533).

Yaklaşık 15 yıldır İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı'nda "kronik şizofreni" teşhisi ile takip ve tedavi edilen hasta, değişik antipsikotikleri yeterli doz ve sürede kullanılmasına rağmen klinik düzelme göstermemiş ve hastalığı stasyonier bir hal almıştır.

Bazı hafta sonu izinleri dışında son 6 yıldır hayatını klinikte yatarak sürdürmekte

olan hastanın 24.6.1991 tarihinde yapılan psikiyatrik muayenesinde : Sosyal geri çekilme, beklenen rol açısından işlevselikte belirgin bozulma, uygunsuz affekt; düşünce içeriğinde fakirleşme; enkoheran, iyice fakirleşmiş, stereoptik ve persevere konuşma; impulsif motor davranışlar, ambivalans-ambitandans; dikkatinin çelinememesi, çevresi ile çok selektif bir konu (Fenerbahçe Futbol Takımı) dışında hiç bir şekilde ilgilenmeme tesbit edilmiştir.

Hastanın ailesinin onayı da alınarak clozapine (Leponex) başlanmasına karar verildi. Son olarak kullanılmakta olduğu Haloperidol (20mg/gün) ve Biperiden (4 mg/gün) kesilerek bir haftalık wash-out periyodu uygulandı. Clozapine tedavisine başlanmadan önce yapılan hemogram ve diğer hematolojik tetkikler, idrar tahlili, akciğer grafisi, EKG ve EEG tetkiklerinde her hangi bir patolojiye rastlanmadı. Tetkiklerin ve bir haftalık wash-out periyodunun tamamlanmasından sonra hastaya 25 mg/gün clozapine başlanmış, 3-5 günde bir 25-50 mg arttırılarak bir ay içinde günlük doz 300 mg'a çıkarılmış ve tedaviye aynı dozla devam edilmiştir.

Tedavi süresince günlük ateş takibi ve haftada bir kan sayımı yapıldı. Tedavinin ikinci haftasından itibaren hastanın semptomlarının gerilediği; kendine bakımına ve temizliğine özen gösterdiği, çevresi ile ilgilenmeye başladığı ve affektinin çevreden aldığı uyaranlarla uyumlu olduğu, daha iyi iletişim kurulduğu, konuşma ve motor davranışlarının düzeldiği gözlemlendi.

Hastanın rutin olarak yapılan hematolojik tetkiklerinde her hangi bir patoloji tesbit edilemez. ve lökosit sayısı normal sınırlar arasında (6100-7400/mm<sup>3</sup>) çıkarken, tedavinin 38.gününde yapılan kan sayımında lökosit sayısının 5000/mm<sup>3</sup> bulunması üzerine clozapine tedavisine son verilerek hasta izlenmeye başlandı. Tedavinin kesilmesinden sonra lökosit sayısının 4700/mm<sup>3</sup>'e ve beş gün sonra 2600/mm<sup>3</sup>'e kadar düştüğü görüldü. Bu dönemde hastada klinik olarak herhangi bir şikayet gözlenmedi.

Tedavinin başlangıcından 48 gün (kesilmesinden 10 gün) sonra hastanın ateşi yükseldi (38 0 C) ve genel durumu bozulmaya başladı. Aynı gün yapılan kan sayımında Lökosit :500/mm<sup>3</sup> Htc:40.3, Trombosit :159.000/mm<sup>3</sup> bulundu. Bunun üzerine Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı ile konsültasyona gidildi ve hasta bu kliniğe nakledilerek takip ve tedaviye alındı.

di.

Yüksek ateş,öksürük,şuur bulanıklığı gözlenen ve kooperasyon kurulamayan hastanın yapılan fizik muayenesinde: Hafif dehidratasyon ve akciğer üst bölgelerinde kaba solunum sesleri tesbit edildi. Ateş 39 0C, Nabız :112/dk., ritmik; TA:120/80mm Hg olarak bulundu. Farenksi normal olan hastada orofarengeal sekresyon vardı. Karaciğer ve dalak normal sınırlarda olup lenfadenopati yoktu.

Nöroloji muayenesinde fokal belirti, ense sertliği patolojik refleks veya başka bir bulguya rastlanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde: ESR:115mm/S, lökosit:1000/mm<sup>3</sup> (formülde PNL görülüyor). Htc:%39, trombosit:186.000/mm<sup>3</sup> bulundu. İdrar tahlili, EKG ve Akciğer grafisinde herhangi bir patoloji tesbit edilemedi. Boğaz kültüründe plazma koagülaz (+) ve (-) stafilokoklar izole edildi. Yapılan üç hemokültür ise steril kaldı. Kemik iliği aspirasyon değerlendirmesinde M/E oranı 6/62, lenfositler %32 oranında, myeloid dizide hipoaktivite, eritroid dizide hiperaktivite görülerek hiposellüler kemik iliği ; eritroid hiperplazi, normoblastik matürasyon, miyeloid dizide hipoaktivite ve olgun hücrelerin yokluğu ile "agronülositoz" teşhisi konuldu (10701/92). Febril nötropeni olarak kabul edilen hastaya enfeksiyon kliniğe yattıktan bir gün sonra ampirik olarak Seftriakson (2x1 g/gün) + Amikasin (2x500mg/gün) birleşik antibiyotik tedavisi başlandı. İlk altı gün yüksek seyreden ateş yedinci gün kontrol altına alındı. Aynı tarihte 7600/mm<sup>3</sup> olan lökosit sayısının bir gün sonra 14800/mm<sup>3</sup>'e , iki gün sonra da 17800/mm<sup>3</sup>'e yükseldiği görüldü.

Hastanın enfeksiyon kliniğine yatışından 10 gün sonra yapılan kontrol kemik iliği aspirasyonunda ise myeloid dizide belirgin hiperaktivite bulundu. Kliniğin tamamen düzelmesi ve lökosit sayısının normale dönmesi üzerine, yatışının onbirinci günü hasta enfeksiyon kliniğinden taburcu edilerek tekrar psikiyatri kliniğine alındı.

## Tartışma

Clozapine'e bağlı agranülositoz tedavinin ilk altı ayında ve çoğunlukla 4 ila 18. haftalar arasında görülmektedir (2,6). Joseph ve ark'nın iki vak'asında clozapine kesildikten 12 ve 15 gün sonra granülosit sayıları normale dönmüştür (1). Bizim vak'amızda ise agranülositoz tedavinin başlamasından 48, ilacın kesilmesinden 10 gün sonra (7. haftada) gelişmiş ve 7 gün sonra normale dönmüştür.

Safferman ve ark'nın çalışmalarında, clozapine kullanımına bağlı olarak agranülositoz gelişen ve granülosit sayısı normale döndükten sonra, 2 ay ila 2 yıl arasında değişen süre içerisinde tekrar clozapine' başlanan 9 hastanın hepsinde öncekilere göre daha kısa sürede agranülositoz gelişmiştir (6). İlacın ikinci uygulandığında daha kısa sürede agranülositoz gelişmesi, zararın direkt toksisiteden ziyade immün mekanizmalarla oluştuğunu düşündürmektedir. Ancak clozapine'e bağlı agranülositoz gösteren vak'alar, granülosit sayısı normale döndükten sonra diğer antipsikotiklerle tedavi edilebilir (2). Bizim vak'amızda daha sonra Haloperidol ile tedavi edilme-ye başlanmış ve bir süre sonra yapılan kan sayımlarında herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır.

Agranülositoz gelişen vak'alar izole edilmeli, ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotikler (3. kuşak sefalosporine + aminoglikozid) başlanmalıdır. Granülositopeninin uzaması durumunda miyeloid seriyi uyarmak için CSF-GM (Koloni Stimülan Faktör-Granülosit, Makrofaj) uygulaması da düşünülebilir.

Kronik, negatif belirtili ve diğer antipsikotiklere dirençli şizofren hastalar için ülkemizde de kullanım alanı bulacağı düşünülen clozapine'in lökositoz, EEG ve EKG anormaliteleri, ateş, döküntü ve epileptik nöbet gibi yan etkileri yanında en fazla korkulan yan etkisi agranülositozdur. Bu sebeple clozapine HLA-B 38 haplotip'e sahip hastalarda kullanılmamalı, diğer hastalara uygulandığında ise lökosit sayısı titizlikle ve sık aralıklarla kontrol edilmelidir. Ancak bizim vak'amızda bunun pratik bir faydasının olmadığı görülmüştür. Literatürde lökosit sayısı 3500 mm<sup>3</sup>'ün altına

düştüğünde ilacın kesilmesi tavsiye edilmektedir. Halbuki bizim vak'amızda lökosit sayısı 5000/mm<sup>3</sup> iken ilaç kesilmesine rağmen agranülositoz gelişmiştir.

Clozapine tedavisine başlanırken fayda/zarar hesabı çok iyi yapılmalı ve sosyal uyum uğruna hiç kimsenin hayat hakkı riske sokulmamalıdır.

## Kaynaklar

- 1-Joseph, G., Nguyen, V., Smith, J.: HLA-B38 and clozapine-induced agranulocytosis. *Ann. Intern. Med.* 116:605, 1992.
- 2-Kaplan, H.I., Sadock, B.J.: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, fifth edition, Williams and Wilkins, Baltimore, 1989.
- 3-Lieberman, J.A., Johns, C., Kane, J.M. et al.: Clozapine-induced agranulocytosis: Non-cross reactivity with other psychotropic drugs. *J. Clin. Psychiatry*, 49:271-272, 1988.