

Tedaviye Dirençli Şizofrenide Klozapin: Üç Yıllık İzlem

Dr. Özcan Uzun¹, Dr. Aytekin Özşahin², Dr. K. Nahit Özmenler¹,
Dr. Ali Doruk³, Dr. Salih Battal⁴

ÖZET:

TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİDE KLOZAPİN: ÜÇ YILLIK İZLEM

Amaç: Üç yıllık dönemde, klozapinin tedaviye dirençli şizofrenide etkisi ve yan etkileri incelenmiştir. **Yöntem:** Yirmi dokuz olgu ile gerçekleştirilen açık uçlu bu çalışmada Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS) ve UU Yan Etki Ölçeği kullanılmıştır. Ayrıca biyokimyasal, hormonal ve EEG incelemeleri yapılmıştır. **Bulgular ve Tartışma:** Üçüncü yılın sonunda BPRS puanlarında %41.4, SAPS puanlarında %49.0 ve SANS puanlarında %33.6 oranında düşme saptanmıştır. Kilo alma, hipersalivasyon, sedasyon ve EEG anormallığı izlem boyunca saptanan en sık yan etkiler olmuştur. En önemli yan etki olarak bildirilen agranülositoz çalışma grubunda kaydedilmemiştir.

Anahtar sözcükler: klozapin, tedaviye dirençli şizofreni, üç yıllık izlem

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:74-80.

SUMMARY:

CLOZAPINE IN TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA: FOLLOWED-UP STUDY FOR THREE YEARS

Object: In this open trial the efficacy and safety of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients were investigated. **Method:** Treatment-resistant 29 schizophrenic patients were followed-up for three years. Drug efficacy was assessed by means of the BPRS, SAPS, and SANS. Side effects were rated with UKU side effect scale, EEG, biochemical and hormone analysis. **Results and Conclusion:** At the end of 3rd year we found a decrease of 41.1% in BPRS score, %49.0 in SAPS score, and %33.6 in SANS score compared with pretreatment scores. The most common side effects were weight gain, hypersalivation, sedation, and EEG abnormalities. The agranulocytosis, which was reported as the most significant side effect, was not observed in this study group.

Key words: clozapine, treatment-resistant schizophrenia, three years follow-up

Bull Clin Psychopharmacol 2000;10:74-80.

GİRİŞ

Şizofreni hastalarının önemli bölümünde klasik şantipsikotiklerle kabul edilebilir bir iyileşme sağlanırken, yaklaşık % 20'sinde tedaviye direnç görülmektedir (1).

Araştırmalarda klozapinin tedaviye dirençli şizofrenide etkili olduğu gösterilmiştir (2,3,4,5,6). Klozapin şizofreninin pozitif belirtileri yanında negatif belirtileri üzerinde de yararlı bulunmuştur (7,8,9). Klozapinin tedaviye dirençli olgularda gösterdiği bu etki, klasik nöroleptiklerden daha farklı reseptör ve nörotransmitter ilişkilerinden kaynaklanmaktadır. Antipsikotik etkisinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, santral dopamin D₁ veya D₁-D₂ reseptör antagonizminin kombinasyonu ile ilgili olabileceği üzerinde durulmaktadır (10,11). Klozapinin bu

etkisinde 5-HT₂ ve dopamin D₄ antagonizminin rolü bulunduğu bildirilmektedir (12,13).

Klozapinin etkisi uzun süreli izlem çalışmalarında da araştırılmıştır. Bu araştırmalarda klozapinin şizofreni belirtileri üzerindeki etkisinin ikinci yılın sonunda da devam ettiği görülmüş ve etkisi konusunda erken karar vermemek gerektiğine dikkat çekilmiştir (2,6,9,13). Ancak izlem süresi iki yıldan uzun olan çalışmalar az sayıdadır.

Klozapinin nigrostriatal ve tuberoinfundubuler dopamin D₂ reseptörleri üzerinde zayıf etkisi vardır. Buna bağlı olarak düşük oranda ekstrapiramidal yan etki oluşturduğu, tardif diskineziye yol açmadığı ve serum prolaktin düzeyini minimal oranda etkilediği bildirilmiştir (15,16). Öte yandan güçlü antikolinergik, antihistaminergik ve antiadrenerjik etkileri vardır. Bu nedenlerle sıklıkla hipersalivasyon, konstipasyon, kilo

¹Psikiyatri Yard. Doç. Dr., GATA Psikiyatri AbD, ANKARA, ²Psikiyatri Doçenti GATA Psikiyatri AbD, ANKARA, ³Psikiyatri Uzmanı, Girne Asker Hastanesi Psikiyatri Kliniği, KIBRIS, ⁴Psikiyatri Profesörü, GATA Psikiyatri AbD, ANKARA

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Yard. Doç. Dr. Özcan UZUN, GATA Psikiyatri AbD, ANKARA
Tel: 0.312.304 45 11
Fax: 0.312.304 45 28

alma, taşikardi ve hipotansiyon gibi yan etkilere yol açtığı rapor edilmiştir (17,18,18,19,20). Buna karşın uzun süreli çalışmalarda, bu yan etkilerin şiddet ve sıklığının zaman içerisindeki değişimleri yeterince araştırılmamıştır.

Bu çalışmada klozapinin tedaviye dirençli şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri üzerindeki etkisi ile yan etkilerinin üç yıl süreyle izlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Olgular:

Çalışma GATA Psikiyatri Kliniğinde açık uçlu olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya DSM-III R ölçütlerine göre şizofreni tanısını karşılayan, tedaviye dirençli toplam 29 olgu kabul edilmiştir (21). Öncelikle hasta ve yakınları çalışma hakkında bilgilendirilmiş, kullanılacak ilacın olası etki ve yan etkileri belirtilerek yazılı onayları alınmıştır.

Olgularda aranan koşullar:

1. DSM-III R ölçütlerine göre şizofreni tanısının birbirinden bağımsız iki psikiyatr tarafından onaylanması,
2. Olguların "tedaviye dirençli şizofreni" ölçütlerine uyması; en az üç değişik gruptan üç farklı antipsikotik ilacın tolere edilebilir en yüksek dozda altı haftalık süreyle kullanılmasına karşın tam veya kısmi iyileşmenin sağlanmamış olması (22),
3. Yaşlarının 18- 50 yıl arasında olması,
4. Kendisi veya ailesinde ilaca bağlı gelişmiş kan hastalığı öyküsünün olmaması,
5. Madde kötüye kullanımı veya alkolizm öyküsü bulunmaması,
6. Kalp, karaciğer, böbrek veya kafa içi ile ilgili organik bir hastalığının, epilepsi veya EEG anormalliğinin olmaması.

Araçlar:

1. Görüşme formu: Olguların demografik (yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim) ve klinik özelliklerini (hastalanma yaşı, hastalık süresi, daha önce aldığı tedaviler, şizofreni alt tipi) belirlemeye yönelik oluşturulan formdur.
2. İlaç etkisini değerlendirmek için: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS, 18 soruluk, 0-6 pu-

anlama), Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS) kullanılmıştır (23,24,25). BPRS, SAPS ve SANS ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış ölçeklerdir (26,27,28).

3. Yan etkilerin değerlendirilmesi için: UKU Yan Etki Ölçeği (Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations 1986) kullanılmıştır (29). Ayrıca vital ölçümler (Kalp atım sayısı, arteriyel kan basıncı), biyokimyasal (Tam kan sayımı, periferik yayma, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, ALP, LDH, CPK, kan lipidleri, albumin, globülin), endokrinolojik (Kortizol, prolaktin, TSH, T3, T4) ve elektrofizyolojik (EEG) incelemeler yapılmıştır.

Uygulama:

Olgulardan oral antipsikotik kullananlarda 7-10 gün, depo antipsikotik alanlarda ise 30 gün süre ile ilaç tatili yapılmıştır. Klinik durumu gözönünde tutularak olguların 20'si başlangıçta yatırılarak, 9'u ise ayaktan izlenmiştir. Klozapin 25 mg gün başlanmış, aşamalı olarak artırılarak 6'ncı haftadan sonra 450 mg gün olarak uygulanmıştır. 12'nci aydan sonra klinik yanıtı göre bazı olguların ilacı aşamalı olarak 250 mg'a kadar azaltılmıştır (Ortalama doz: 326.47±75.24 mg gün). Konvulzif nöbet geçiren ve doz azaltılmasına rağmen nöbeti yineleyen iki olgunun tedavisine valproik asit 1000 mg gün eklenmiştir. Bunların dışındaki olgulara ek ilaç verilmemiştir. BPRS, SAPS ve SANS tedavi öncesi (0) ve ilk altı ay her hafta, ikinci altı ay her ay ve daha sonraki dönemde üç ayda bir uygulanmıştır. BPRS toplam puanında en az % 20 azalma olması klozapine yanıt ölçütü olarak alınmıştır.

UKU, kan basıncı, kalp atım sayısı ölçümleri tedavi öncesi (0), ve ilk altı ay her hafta, ikinci altı ay her ay ve daha sonraki dönemde üç ayda bir yapılmıştır. Tam kan sayımı ilk 18 hafta haftada bir, daha sonra ayda bir, biyokimyasal ve endokrinolojik incelemeleri ilk altı ay her ay, sonra altı ayda bir, EEG çekimleri ise tedavi öncesi ve altı ayda bir yapılmıştır.

Analizler:

Araştırmada, ilacın etkisini ve yan etkilerini gösteren parametrelerde, tedavi öncesi değerlere göre meydana gelen değişmelerin oranı, sıklığı ve anlamlılığı ölçülmüştür. Bu amaçla bağımsız gruplarda,

t-testi yöntemi kullanılmıştır. Analizler bilgisayarda (SPSS for Windows, Standart Version, 7.5, 1996) paket istatistik programı yardımıyla yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 29 olgu ile başlanmıştır. Ancak bir olgu ağır sedasyon ve akatizi, bir olgu ağır sedasyon ve bir olgu takip için kan vermeyi reddettiğinden klozapin tedavisi kesilmiştir. Ayrıca dört olguya düzenli aralıklarda ulaşılamadığından değerlendirmeye alınmamıştır. İlacın kesilme oranı %10.3 (n=3), çalışmaya devam etmeme oranı %24.1 (n=7) olmuştur. 22 tedaviye dirençli şizofreni olgusu 36 ay süre ile izlenmiştir.

Sosyodemografik ve klinik özellikler:

Olguların %72.7'si (n=16) erkek, %27.2'si (n=6) kadın olup yaş ortalamaları 32.3±7.3 (22- 47) yıldır. Olguların klinik özellikleri Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Olguların Klinik Özellikleri

	Ortalama ±	Standart sapma
Hastalanma yaşı (yıl)	22.4±5.4	(15-35)
erkek	22.1±5.0	(15-32)
kadın	23.5±7.0	(18-35)
Hastalık süresi (yıl)	9.6±5.0	(6-23)
Şizofreni alt tipi	n	(%)
Paranoid	13	(59.1)
Dezorganize	5	(22.7)
Ayırt edilmeyen	4	(18.2)

Klozapinin etkisi:

36'ncı ay sonunda tedaviye yanıt verenlerin oranı (BPRS puanlarında en az % 20 azalma) %81.8 (n=18) olarak bulunmuştur. BPRS puanlarında ortalama %41.4 oranında azalma olmuştur. Azalma 1'inci haftadan itibaren anlamlı bulunmuştur (p<.05). Bunun %31.9'luk bölümü ilk altı ay içerisinde gerçekleşmiştir. 12'nci aydan sonraki değişimler anlamlı görülmemiştir (p>.05). Olguların BPRS, SAPS, SANS puanlarında oluşan değişimler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Olguların BPRS, SAPS ve SANS Puanlarında Oluşan Değişmeler

Ölçek	Süre (ay)				
	0	6	12	24	36
BPRS	55.0± 4.7	37.4±11.3	33.0±12.4	32.7±12.7	32.2±12.7
TÖPD* (%)	-	31.9	40.0	40.5	41.4
p**	-	.000	.000	AD	AD
SAPS	42.5±11.3	26.7±10.3	22.8±9.0	22.1±8.6	21.7±8.9
TÖPD* (%)	-	37.1	46.2	48.1	49.0
p**	-	.000	.001	AD	AD
SANS	43.1±11.6	35.3±11.6	30.5±10.3	29.2±10.4	28.6±10.2
TÖPD* (%)	-	18.1	29.1	32.2	33.6
p**	-	.000	.000	.001	AD

*TÖPD: Tedavi öncesine göre puanlardaki düşmenin yüzdesi (%)

**0-6, 6-12, 12-24, 24-36 aylar arasında istatistiksel anlamlılık (t test) AD: Anlamlı değil (p>.05)

SAPS puanlarına göre, pozitif belirtilerde %49 oranında azalma olmuştur. Azalma 1'inci haftadan itibaren anlamlı bulunmuştur. Dönemler halinde incelendiğinde, 0-6'ncı ay arası azalmanın %37.1 ($p<.05$), 6-12'nci ay arası azalmanın %9.1 ($p<.05$) oranında olduğu, 12'nci aydan sonraki azalmaların istatistiksel olarak önemli olmadığı saptanmıştır ($p>.05$). SANS puanlarına göre, negatif belirtilerde 2'nci haftadan itibaren anlamlı azalmalar olmuştur (Toplam %33.6 oranında azalma). Bu azalma, 0-6'nci ay arası %18.1 ($p<.05$), 6-12'nci ay arası %11.0 ($p<.05$), 12-24'üncü ay arası %2.9 ($p<.05$) oranında gerçekleşmiştir. 24'üncü aydan sonra oluşan değişimler anlamlı bulunmamıştır ($p>.05$).

Yan etkiler:

Psikişik, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkiler:

Tablo 3. UKU Yan Etki Ölçeği ve Kan Basıncı Ölçümü Bulguları

Yan etki	0. ay		6. ay		12. ay		24. ay		36. ay	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sedasyon	0	(0)	11	(50.0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Yorgunluk	0	(0)	10	(45.4)	4	(18.2)	2	(9.1)	3	(13.6)
Uykuda artış	0	(0)	8	(36.4)	3	(13.6)	1	(4.5)	1	(4.5)
Akatizi	0	(0)	1	(4.5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Konvulzif nöbet	0	(0)	1	(4.5)	0	(0)	2	(9.1)	0	(0)
Hipersalivasyon	0	(0)	12	(54.5)	11	(50.0)	10	(45.4)	10	(45.4)
Konstipasyon	0	(0)	2	(9.1)	2	(9.1)	0	(0)	0	(0)
Çarpıntı	0	(0)	10	(45.4)	2	(9.1)	0	(0)	0	(0)
Kilo alma	0	(0)	4	(18.2)	10	(45.4)	11	(50.0)	14	(63.6)
Taşikardi	0	(0)	8	(36.4)	1	(4.5)	0	(0)	0	(0)
Hipotansiyon	0	(0)	4	(18.2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

Biyokimyasal, endokrin ve elektroensefalografik yan etkiler:

Tablo 4. Biyokimyasal, Endokrin ve Elektroensefalografik Bulgular

Yan etki	0. ay		6. ay		12. ay		24. ay		36. ay	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Anemi	0	(0)	2	(9.1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Trigliserid yüksekliği	0	(0)	6	(27.3)	6	(27.3)	0	(0)	0	(0)
Prolaktin yüksekliği	5	(22.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Kortizol yüksekliği	6	(27.3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
EEG anormalliyi	0	(0)	8	(36.4)	10	(45.4)	10	(45.4)	10	(45.4)

Çalışma boyunca, olgularda agranülositoz veya granülositopeni kaydedilmemiştir. Ayrıca glisemi, azotemi, kreatininemi, karaciğer enzimleri (SGOT, SGPT, ALP), kolesterol ve TSH, T3, T4 hormon düzeyleri normal sınırlarda rapor edilmiştir.

TARTIŞMA

Klozapinin etkisi:

Çalışmamızda tedaviye yanıt verenlerin oranı %81.8 (n=18) olarak saptanmıştır. Uzun süreli izlemlerde klozapine yanıt verme oranı %30-100 olarak

bildirilmiştir (4,12,14,30,31). 36'ncı ayın sonunda BPRS puanlarında %41.4 oranında düşme meydana gelmiştir. BPRS puanlarındaki düşme 1'inci haftadan itibaren anlamlı bulunmuş ve 12 ay süreyle devam etmiştir. 12'nci aydan sonra meydana gelen değişimler önemli görülmemiştir. BPRS puanlarındaki anlamlı azalmaların Grace ve ark. bir yıl süreyle devam ettiğini bulmuştur (14). Çoşar ve ark. ise iki yıllık izlem boyunca anlamlı değişimlerin devam ettiğini saptamıştır (5).

Çalışmada SAPS puanlarında %49, ve SANS puanlarında %33.6 oranında azalma kaydedilmiştir. Azalma pozitif belirtilerde 1'inci haftadan, negatif

belirtilerde 2'nci haftadan itibaren anlamlı bulunmuştur. Anlamlı değişmelerin pozitif belirtilerde 12 ay, negatif belirtilerde 24 ay boyunca devam ettiği görülmüştür. Önceki çalışmalarda, pozitif belirtilerde %42-77.4 ve negatif belirtilerde %20.6-46.2 oranında azalma kaydedildiği bildirilmiştir. Süre olarak incelendiğinde, Lindenmayer ve ark. pozitif ve negatif belirtilerde üç ay süreyle anlamlı azalmalar saptadıklarını, ancak 3'üncü aydan sonraki değişmeleri önemli bulmadıklarını bildirmiştir (30). Buna karşın Grace ve ark. üç yıllık izlemlerinde pozitif belirtilerde bir yıl ve negatif belirtilerde iki yıl boyunca süren anlamlı düşmeler olduğunu saptamıştır (14). Soylu ve ark. on sekiz ay, Taner ve ark. iki yıl süreli çalışmalarında, izlem boyunca hem pozitif ve hem de negatif belirtiler üzerinde ilacın anlamlı etkisinin sürdüğünü rapor etmişlerdir (6,9). Çalışmalarda klozapinin pozitif ve negatif belirtiler üzerine etkisi ve etki süresiyle ilgili farklı sonuçlara ulaşılmış olması dikkat çekici bulunmuştur. Bunun, çalışılan grupların homojen olmaması, yöntemlerin ve ilaç dozunun farklı olması gibi nedenlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Yan etkiler:

Klozapin dopaminerjik, serotoninerjik, muskarinik, histaminerjik, alfa adrenerjik reseptörleri etkileyerek ve immünolojik reaksiyonlara yol açarak yan etkilere neden olmaktadır.

Psişik, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkiler:

UKU'ya göre ilk 6 ay içinde en sık izlenen yan etkiler hipersalivasyon (%54.5), sedasyon (%50), çarpıntı (%45.4), yorgunluk (%45.4), uyku süresinde artış (%36.4) ve kilo alma (%18.2) olarak bulunmuştur. Ayrıca taşikardi %36.4 ve hipotansiyon %18.2 oranında kaydedilmiştir. Literatürde hipersalivasyon (%0-74), taşikardi (%2-67), sedasyon (%7-46), konstipasyon (%8-44), baş dönmesi (%37-41), hipotansiyon (%6-29), kilo alma (%9-13) en sık kaydedilen yan etkiler olarak bildirilmiştir (7,17,22,32,33,34).

12'nci ay değerlendirmelerinde hipersalivasyon (%50), yorgunluk (%18.2), uyku süresinde artış (%13.6) azalarak devam eden yan etkiler olarak saptanmıştır. Hipersalivasyon 24'üncü ve 36'ncı aylarda da yüksek oranda (%45.4) kaydedilmiştir. Kilo alma ise izlem boyunca giderek artış gösteren yan etki olarak dikkat çekmiştir. İlk altı ayda %18.2 olarak bulunmuşken, 36'nci ay değerlendirmelerinde %63.6 olarak ölçülmüştür.

Uzun süreli izlem çalışmalarında, Honigfeld ve Patin 1'inci yıl izlenen yan etkilerin hipersalivasyon (%37.1), yorgunluk (%31.4), taşikardi (%12.4), baş dönmesi (%12.4), konstipasyon (%10.5), hipotansiyon (%7.6), akatizi (%3.8) ve kilo alma (%3.8) olduğunu, 2'nci yılda bunlardan kilo alma (%4.8) artış gösterirken, diğerlerinin azalarak devam ettiğini rapor etmiştir (36). Schmauss ve ark. (7 yıllık izlemde) en sık yan etkiler olarak hipersalivasyon (%78), kilo alma (%63) ve EEG anormalliğini (%37) kaydetmiştir (20). Marinkoviç ve ark. ise (4 yıllık izlem) sık yan etkiler olarak olgularda taşikardi (%67), hipotansiyon (%29) ve sedasyon (%27) saptadıklarını, hipersalivasyon ve EEG anormalliğine ise rastlamadıklarını bildirmiştir (19). Üç yıllık izlem boyunca kaydettiğimiz yan etkiler, genel olarak, literatürle uyumlu bulunmuştur.

Klozapin nigrostriatal dopaminerjik yolda zayıf etki gösterir ve düşük oranda ekstrapiramidal yan etkilere yol açar (10,11). Araştırmalarda klozapinin yol açtığı ekstrapiramidal yan etkiler %0-15 olarak rapor edilmiştir (17,20,33,34). Çalışmamızda ise ekstrapiramidal yan etki olarak sadece akatizi (%4.5) saptanmıştır.

Klozapin kullananların % 1-5'inde konvulsif nöbet geliştiği bildirilmektedir. Bu yan etki doz ile ilişkilidir. Nöbetler 300-600 mg gün arasında dozda % 1-2 iken, 600 mg gün üzerinde %5 oranında izlenmektedir (35). İzlem boyunca iki olguda (Birinci olgu 4. ve 14. ayda ve ikinci olgu 18. ayda) grand mal örnekte konvulsif nöbet meydana gelmiştir. Birinci olgu ilk nöbetinde 450 mg gün, ikinci nöbetinde 300 mg gün, ikinci olgu 300 mg gün klozapin almaktaydı. Nöbet gelişen olguların tedavisine Valproik asit 1000 mg gün eklenmiş ve izlem boyunca tekrar nöbet kaydedilmemiştir.

Biyokimyasal yan etkiler:

Klozapinin en önemli hematolojik yan etkisi agranülositozdur. Agranülositozun fizyopatolojik mekanizması bilinmemekle birlikte bir immünolojik reaksiyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir (37). Meltzer olgularda % 0.7 oranında granülositopeni veya agranülositoz geliştiğini bildirmektedir (3). Bu çalışmada granülositopeni veya agranülositoz kaydedilmemiştir. Diğer biyokimyasal incelemelerde, %27.3 olgunun trigliserid düzeylerinde yükselme saptanmıştır. Gaulin ve ark. klozapinin trigliserid düzeyini yükseltebileceğini belirtmiştir (38). Öte yandan, olgularımızın karaciğer enzimlerinde değişiklik gözlenmemiştir. Literatürde klozapin etkisiyle olguların % 8-36'sının karaciğer enzimlerinde yükselme olabileceği bildirilmiştir (19,32).

Endokrinolojik yan etkiler:

Klozapinin tuberoinfundubuler dopamin D2 reseptörlerini zayıf da olsa etkileyerek serum prolaktin düzeylerinde minimal artışa neden olabileceği kabul edilmektedir. Ayrıca antiserotonerjik etkisinin kortizol düzeylerindeki azalmaya neden olabileceği bildirilmektedir (11,39). Çalışmamızda tedavi öncesi ölçümlerde yüksek bulunan kortizol (%27.3) ve prolaktin (%22.7) düzeylerinin 6. ay değerlendirmelerde normal sınırlara gerilediği saptanmıştır.

Elektroensefalografik bulgular:

Klozapinle oluşan epileptiform EEG anormallikleri sık rapor edilen (%0-72) yan etkilerdendir (19,35,40). Çalışmamızda, olguların %45.4'ünde EEG anormalliği meydana geldiği belirlenmiştir. EEG değişikliklerinin

%36.4'lük bölümü ilk altı ay içerisinde gelişmiştir.

SONUÇ

Klozapin şizofreninin hem pozitif hem de negatif belirtileri üzerinde etkili bulunmuştur. Etkinliğin pozitif belirtilerde bir, negatif belirtilerde iki yıl boyunca devam ettiği saptanmıştır. En sık yan etkiler kilo alma, hipersalivasyon ve sedasyon olarak kaydedilmiştir. Ayrıca, EEG değişiklikleri %45.4 ve konvulzif nöbet %9.1 oranında gözlenmiştir. Agranülositoz ve granüsitopeniye çalışmaya alınan olgularda rastlanmamıştır. Klozapin klasik antipsikotiklere dirençli hastaların tedavisinde iyi bir alternatif olarak görülmektedir. Ancak agranülositoz riski nedeniyle kan sayımının yanında konvulsif nöbetlere yol açabileceği için düzenli EEG takiplerinin de yapılması yararlı olabilir.

Kaynaklar:

- Meltzer HY: Clozapine, pattern of efficacy in treatment - resistant schizophrenia: Novel Antipsychotic Drugs. Raven Press Ltd, New York, 1992:33-46.
- Lindström LH: The effect of long - term treatment with clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. Acta Psych Scand, 1988;77:524-529.
- Meltzer HY: Clozapine and other atypical neuroleptics: efficacy, side effects, optimal utilization. J Clin Psychiatry, Monograph Series, 1994;12:38-42.
- Meltzer HY: Multiple - outcome criteria in schizophrenia: an overview of outcome with clozapine. Eu Psychiatry, 1995;10(Suppl 1)19-25.
- Coşar B, Taner E, Ankan Z, Işık E: Kronik şizofrenide klozapin etkinliği: 111 hasta üzerinde 2 yıllık izlem çalışması. 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, İzmir 1998:239.
- Soylu C, Bilici M, Bekaroğlu M, Yıldırım F: Tedaviye dirençli bir grup şizofrenili hastada klozapinin etkinliği. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1999;9:34-38.
- Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, Carpenter WT: Effect of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. Am J Psychiatry, 1994;151:20-26.
- Carpenter WT, Conley RR, Buchanan RW, Breier A, Tamminga CA: Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry, 1995;152:827-832.
- Taner E, Coşar B, Ankan Z, Işık E: İki yıllık klozapin tedavisinin kronik şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler üzerine etkisi. 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, İzmir 1998:238.
- Meltzer HY: Clozapine: clinical advantages and biologic mechanisms. In: 'Schizophrenia, Scientific Progress' International Congress on Schizophrenia, Bethesda, 1987;s.302-309.
- Meltzer HY: The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. Schizophrenia Bulletin, 1991;17:263-287.
- Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J: A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients, I. Preliminary report. Psychopharmacol, 1989;99 (Suppl 1)68-72.
- Tol H: Symposium. Molecular biology of the dopamine system: Heterogeneity of the dopamine receptors. Abstract from 21st. Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, 1991.
- Grace J, Bellus SB, Raulin ML, Herz MI, Priest BL, Brenner V, Donnelly K, Smith P, Gunn S: Long-term impact of clozapine and psychosocial treatment on psychiatric symptoms and cognitive functioning. Psychiatric Services, 1996;47:41-45.
- Kane JM, Cooper TB, Sachar EJ, Halpern FS, Bailine S: Clozapine: plasma levels and prolactin response. Psychopharmacol, 1981;73:184-187.
- Grohmann M.R, Ruther E, Sassim N, Schmidt LG: Adverse effects of clozapine. Psychopharmacol, 1989;99:101-104.
- Povlsen UJ, Noring U, Fog R, Gerlach J: Tolerability and

- therapeutic effect of clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatr Scand*, 1985;71:176-185.
18. Pickar D: Clozapine and other atypical neuroleptics: efficacy, side effects, optimal utilization (Discussion). *J Clin Psychiatry, Monograph Series*, 1994;12:43-45.
 19. Marinkovic D, Timotijevic I, Babinski T, Totic S, Paunovic VR: The side-effects of clozapine. a four year follow-up study. *Prog Neuro-psycopharmacol Bio Psychiatry*, 1994; 18:537-544.
 20. Schmauss M, Wolff R, Erfurth A, Rütther E: Tolerability of long term clozapine treatment. *Psychopharmacol*, 1989; 99:105-108.
 21. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised, American Psychiatric Press, Washington DC, 1987.
 22. UK Clozapine Study Group: The safety and efficacy of clozapine in severe treatment - resistant schizophrenic patients in the UK. *Br J Psychiatry*, 1993;163:150-154.
 23. Overall JE, Gorham DR: Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*, 1962;10:799-812.
 24. Andreasen NC: The Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City, 1984.
 25. Andreasen NC: The Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City, 1984.
 26. Soykan C: Institutional differences and case typicality as related to diagnosis system severity, prognosis and treatment. Master Tezi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Ankara 1989.
 27. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, ve ark: Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*, 1991;4:16-19.
 28. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, ve ark: Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*, 1991;4:20-24.
 29. Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations (UKU) The UKU Side Effect Rating Scale, English Version, Hillerod, 1986.
 30. Lindenmayer JP, Grochowski S, Mabusat L: Clozapine effects on positive and negative symptoms: A six-month trial in treatment-refractory schizophrenics. *J Clin Psychopharmacol*, 1994;14:201-204.
 31. Kane JM: The efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia: A long-term perspective. *J Clin Psychiatry Monograph*, 1990;8:9-14.
 32. Naber D, Leppig M, Grohmann R, Hippus H: Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia. *Psychopharmacol*, 1989;99 (Suppl):73-76.
 33. Keks NA, Copolov LD, Johnson G: Initial Australian experience with the atypical antipsychotic clozapine. *Med J Aust*, 1993;159:638-639.
 34. Arhan G, Dilbaz N, Tan D: Tedaviye dirençli şizofrenik hastalarda klozapinin etkinliği. *Düşünen Adam*, 1996; 9:34-39.
 35. Tiihonen J, Nousiainen U, Hakola P, Leinonen E, Tuunainen A, Mervaala E, Paanila J: EEG abnormalities associated with clozapine treatment. *Am J Psychiatry*, 1991;148:1406.
 36. Honigfeld G, Patin J: A two-year clinical and economic follow-up of patients on clozapine. *Hosp Com Psychiatry*, 1990;41:882-885.
 37. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, schwimmer JL, Schaaf JA: Clozapine- induced agranulocytosis. *N Engl J Med*, 1993;329:162-167.
 38. Gaulin BD, Markowitz JS, Caley C, Nesbitt LA, Dufresne RL: Clozapine-associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiatry*, 1999;156:1270-1272.
 39. Meltzer HY: The neuroendocrine profile of clozapine, an atypical antipsychotics agent. *J Clin Psychiatry Monograph*, 1990;8:15-21.
 40. Isermann H, Haupt R: Auffällige EEG-veränderungen under clozapin-behandlung bei paranoid halluzinatorischen psychosen. *Nervenarzt*, 1976;47:268.