

# Klozapine Bağlı Sialorenin Etiyolojisi ve Tedavisi

Defne Eraslan<sup>1</sup>, Özgür Öztürk<sup>2</sup>, Yasin Genç<sup>2</sup>, Ayhan Kalyoncu<sup>3</sup>

## ÖZET:

Klozapine bağlı sialorenin etiolojisi ve tedavisi

Klozapin tedaviye dirençli şizofrenide en önemli farmakoterapi seçeneğidir. Ne yazık ki bu ilacın yan etkileri tedavi sırasında zorluklar yaratmaktadır. Hastaların üçte birinde görülen ve yaşam kalitesini bozan bir yan etki olmasına rağmen, klozapine bağlı sialorenin üzerinde yeterince durulmamaktadır. Bu durum, hastaların şikayetlerini giderecek tedavi seçeneklerinin bulunmasını da zorlaştırmaktadır. Bu derlemenin amacı, klozapine bağlı sialorenin klinik özellikleri, etyopatolojisi ve tedavi seçeneklerinin gözden geçirilerek bu konuya dikkat çekilmesini sağlamaktır.

Klozapine bağlı sialore ve tedavisi ile ilgili PUBMED'deki 1966-2006 yılları arasında yayınlanmış ulaşılabilir tüm makaleler gözden geçirilmiştir.

Klozapine bağlı hipersalivasyonun muskarinik reseptörlerin dengesinin bozulması ve  $\alpha 2$  reseptörlerin blokajından mı, yoksa ilacın yutma refleksini bozmasından mı kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Sialore, hastayı klinik olarak büyük oranda rahatsız edebilmektedir. Çeşitli yollarla yutkunmanın artırılması veya klozapin dozunun ayarlanması gibi yöntemlerin dışında, amitriptilin, biperiden, ipratropiyum bromür gibi antikolinergik ajanlar, klonidin gibi  $\alpha 2$  agonistleri veya botulinum toksini enjeksiyonu gibi uygulamalar da tedavi seçenekleri arasındadır.

Klozapine bağlı sialorenin tedavisinde farmakolojik ajanların hiç biri diğerine üstün bulunmamıştır. Ancak ilaç dışı önerilerle beraber gereken durumlarda bu tedavi seçeneklerinin dikkatlice seçilerek uygulanması hastaların yaşam kalitesi ve ilaç uyumunun sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Klozapin, sialore, dirençli şizofreni

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:147-154**

## ABSTRACT:

The etiology and treatment of clozapine induced sialorrhoea

The side effects of clozapine which is a prominent pharmacotherapeutic choice in resistant schizophrenia causes important disadvantages. Although one third of patients on clozapine treatment suffers from sialorrhoea, it is generally underevaluated. This underevaluation causes the treatment choices to be limited. The aim of this article is to attract the attention on the subject via discussing the etiology and treatment of clozapine induced sialorrhoea.

All articles related with clozapine induced sialorrhoea in PUBMED between 1996-2006 were reviewed.

It is not certainly known whether sialorrhoea induced by clozapine is caused by impaired balance in muscarinic receptors and  $\alpha 2$  receptor blockade or impairment of swallowing reflex by clozapine. Except from recovering swallowing reflex or lowering clozapine dose, anticholinergic agents such as amitriptyline, biperiden, ipratropium bromide,  $\alpha 2$  agonists such as clonidine and injection of botulinum toxin might be of benefit in the treatment of clozapine induced sialorrhoea.

None of the pharmacologic agents were found superior to each other in the treatment of clozapine induced sialorrhoea. However, it is of great importance to make the best treatment choice of sialorrhoea and inform the patient about non-pharmacological prevention methods in order to increase the quality of life and drug compliance.

**Key words:** Clozapine, sialorrhoea, resistant schizophrenia

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:147-154**

## GİRİŞ

İlk kez 1960 yılında sentezlenen klozapin, şizofreni tedavisinde yeni bir dönem açmış, klasik ilaçlara yanıt vermeyen ya da onları tolere edemeyen şizofreni olgularındaki üstünlüğünü bu güne kadar korumuştur (1). Klasik antipsikotiklerden farklı bir reseptör profiline sahip olan klozapin, tedaviye dirençli veya negatif bulguların ön planında olduğu şizofrenide (2,3), intihar riski olan hastalarda (4) ve affektif bozukluklarda (5,6) etkin bir şekilde kullanılmak-

tadır. Ne yazık ki, başta agranülositoz olmak üzere çok sayıdaki yan etkisi bu önemli ilacın klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Klozapinin sedasyon, kilo alımı, taşikardi, konstipasyon, hipersalivasyon gibi yan etkileri ise agranülositoz kadar ciddi olmasa da hastaların ilaç uyumu ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (7). Bunlardan sialore dışındakiler, klozapinin bilinen reseptör profiliyle açıklanabilirken, hipersalivasyonun nedenleri tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Aşırı tükürük salgılanmasına sialo-

<sup>1</sup>Uzm. Dr., Organon İlaçları Medikal Departmanı, <sup>2</sup>Uzm. Dr., <sup>3</sup>Doç. Dr., Balıklı Rum Hastanesi Anadolu Klinikleri, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Uzm. Dr. Özgür Öztürk, Balıklı Rum hastanesi Anadolu Klinikleri; 34760, Zeytinburnu, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-547-1600/343  
Faks / Fax: +90-212-582-2328

Elektronik posta adresi / E-mail address: drozgurozturk@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 30 Ekim 2006 / October 30, 2006

re adı verilir. Herhangi bir nedenle oluşan hipersalivasyon sonucu ağız boşluğunda tükürük göllenir ve bir süre sonra ağızdan salya akıtma başlar. Bazen hastalar tükürerek, daha sık yutkunarak veya ağız kenarını mendille silerek ağız boşluğunu boşalttıklarından siyaloreni olan herkeste salya akıtma görülmeyebilir (8).

Klozapine bağı sialore hastaların yaklaşık %30'unda görülmekte, kimi yayınlarda bu rakamın %80'lere kadar çıktığı ileri sürülmüştür (9,10). Bu kadar sık rastlanılan ve çok rahatsız edici bir yan etki olmasına rağmen siyalore, üzerinde az durulan ve tedavisinde güçlük çekilen bir sorundur. Bu derlemenin amacı, klozapine bağı sialorenin patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki en son bilgileri gözden geçirerek daha önce Türkçe makalelerde özel olarak ele alınmamış bu konuya dikkat çekmektir.

## PATOFİZYOLOJİ

Parotid, submandibular ve sublingual tükürük bezleri parasempatik kontrol altındadır, ancak noradrenerjik nöronların uyarılması parasempatik uyarıyı "kapatarak" tükürüğün daha viskoz/ mukuslu bir hale gelmesine yol açar. Tükürük bezleri üzerindeki  $\alpha_1$  adrenoreseptörleri su ve elektrolitlerin daha fazla salgılanmasını sağlarken,  $\beta_1$  reseptörleri de enzim ve diğer proteinlerin daha fazla salgılanmasına sebep olur. Dolayısıyla  $\alpha_1$  ve  $\beta_1$  reseptörleri uyarıcı etki yapar.  $\alpha_2$  reseptörleri ise hem santral olarak hem de bez düzeyinde tükürük salınmasını inhibe edici etkiye sahiptir. Tükürük bezleri üzerinde hem  $M_3$  hem de  $M_4$  muskarinik reseptörleri mevcut olup, birbirine ters etkiler yapmaktadırlar.  $M_3$  reseptörleri fosfolipaz C üretimini artırır ve inozitol-1,4,5-trifosfat ve diaçilgliserol kaskadını aktive ederek etkiledikleri hücrelerde intrasellüler  $Ca^{2+}$  salınmasına yol açar. Bunun sonucu olarak muskarinik reseptör uyarımı ile tükürük bezleri su ve elektrolitleri daha fazla salgılar. Antimuskarinik ajanlar ise bu kaskadı inhibe ederek tükürük salgılanmasını azaltır (11).

Klozapine bağı sialorenin nedeni bugüne kadar tam olarak anlaşılamamıştır. Klozapin  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  ve  $D_4$  dopamin reseptörlerinde,  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörlerde, serotonin (5-HT<sub>2</sub>), Histamin ve  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  ve  $M_5$  muskarinik reseptörlerinde antagonist,  $M_4$  muskarinik reseptörlerinde ise agonist etkiye sahiptir. Bazı kaynaklara göre  $M_4$  muskarinik reseptörleri üzerinde tam

agonist (12) bazılarında göre ise parsiyel agonist (13) etkisi vardır.  $M_3$  muskarinik reseptörünün baskılanması ile tükürük miktarında azalma,  $M_4$  muskarinik reseptörlerinin uyarılması ile ise karşıt etkiyle artma olur (11). Klozapinin belirgin antikolinergik özellikleri nedeniyle ağız kuruluğu yapması beklenirken paradoksal olarak hipersalivasyon yapmaktadır (14). Bu durumu açıklamak için öne sürülen mekanizmalar aşağıda ayrı ayrı incelenmektedir.

### I) $M_3$ ve $M_4$ muskarinik reseptörleri arasındaki denge

Klozapinin yol açtığı hipersalivasyonun düzenlenmesinde tükürük miktarında azalma yapan  $M_3$  muskarinik reseptör blokajı ve artma yapan  $M_4$  muskarinik reseptör uyarılması arasındaki dengenin rol oynadığı iddia edilmektedir (15).  $M_4$ 'ün uyarılması, siklik adenosin monofosfat (cAMP) birikiminde azalmaya yol açar. cAMP düzeylerini artıran antimuskarinik ajanlar salivasyonu azalttığına göre,  $M_4$  antagonizması ile hipersalivasyon olması beklenebilir. Klozapinin  $M_4$  muskarinik reseptörü üzerinde güçlü bir agonist etkisi varken,  $M_2$ ,  $M_3$  ve  $M_5$  muskarinik reseptörlerine afinitesi daha azdır (12). Bunun sonucu olarak bazı hastalarda klozapinin  $M_3$  antagonisti (salivasyonu azaltan) etkisi  $M_4$  üzerine uyarıcı (salivasyonu artıran) etkisinden daha az ortaya çıkarak siyaloreye yol açıyor olabilir (16).

### II) Adrenerjik $\alpha_2$ reseptörlerinin antagonizması

Tükürük bezlerinde parasempatik aktivite ön planda olmasına rağmen, sempatik stimülasyonun da sekresyonu artırması beklenir (17). Klozapin hem  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  reseptörlerde antagonist etkiye sahiptir. Tükürük hücreleri üzerinde her iki reseptör de mevcut olup, blokajları kan akışını artırarak tükürüğün fazlaşmasına yol açar (17,18) Klozapinin yol açtığı  $\alpha$  blokajı sonucu,  $\beta$  reseptörlerin etkisinin karşılıksız kaldığı, bir şekilde  $\beta$  reseptörler uyarılır ise bu dengesizliğin sonucu olarak hipersalivasyon olabileceği iddia edilmektedir (19). Gerçekten de bir  $\alpha_2$  antagonisti olan yohimbin de tükürük miktarını artırmaktadır (20). Buna karşılık, çok daha güçlü bir  $\alpha_2$  antagonisti olan mianserin hipersalivasyon yapmaması,  $\alpha_2$  reseptörüne çok düşük afinitesi olan atipik antipsikotik remoksiprid'in tükürük miktarını artırması (18) ve yine bir  $\alpha_2$  agonist olan klonidinin ağız kuruluğuna yol açıcı etkisi nedeniyle siyalore te-

davisinde kullanılması (21,22) bu hipotezin doğruluğu konusunda şüpheler yaratmaktadır.

### III) Tükürük üretimi ya da yutma refleksindeki patolojiler

Klozapinin tükürük üretimi üzerine etkisini doğru- dan ölçen çalışmalarda klozapin alan hastalarda tükü- rük üretimi kontrollerden daha fazla bulunmamıştır (23). Bu durumda, hastaların yaşadığı salya akıtma, bo- ğulma hissi gibi şikayetlerin artmış tükürük salgısına değil, normal yutmadaki bir patolojiye bağlanabileceği fikri öne sürülmüştür.

Yutma istemli evre, istemsiz faringeal evre ve is- temsiz özofageal evre olmak üzere üç evreye ayrılabilir. Yutma yemeğin ağzın arka tarafına doğru itilmesi, dolayısıyla farinksin reseptörlerinin uyarılması ile baş- lar. Bu reseptörlerden doğan impulslar medulla ve aşağı- yı ponsta bulunan yutma merkezine trigeminal ve glossofaringeal sinirler aracılığı ile iletilir. Daha sonra, yutma merkezinde oluşan motor uyanılar 5, 9, 10 ve 12'nci kranial sinirler aracılığıyla farinks ve üst özofagu- sa gönderilir. İstemsiz faringeal evre ise neredeyse ta- mamen vagal reflekslerin kontrolü altındadır (16). Klo- zapin alan hastalarda, tükürük salgısında bir artış bu- lunmadığına göre, klozapin farinkste ki veya yutma sü- recinde görev alan kaslardaki reseptörlerin blokajı ile yutma refleksini etkiliyor olabilir (23). Klozapinin yol açtığı noktürnal siyalorenin, uyku sırasında istemli yut- kunmanın ortadan kalkması sonucu oluşan yutma bo- zukluğuna bağlı olduğu öne sürülmüştür. Santral sinir sisteminde yutma merkezindeki asetilkolin norepinef- rin, dopamin, serotonin gibi temel nörotransmitterlerin hepsini bloke eden klozapin, ağız boşluğunun dolulu- ğunu beyne bildiren ve yutma refleksini sağlayan sinir uyanılarının iletilmesini engelliyor olabilir. Tükürük miktarında bir artma yok ise, bildirilen hipersalivasyon faringeal ve özofageal peristaltizmin bozulması sonucu gelişen yutkunma sorunlarına bağlı olabilir (24).

## KLİNİK ÖZELLİKLER

Siyalore klozapin tedavisinin erken dönemlerinde ortaya çıkan bir yan etkidir (25). Bazı hastalarda bu şikayet dozla ilişkili olarak artıp azalabilir (26). Bu yan et- kiye genellikle tolerans gelişmez ve çok uzun süre de- vam edebilir (27). Bu şikayet gündüz de var olsa bile,

geceleri daha fazla rahatsızlık verir ve hastalar ile ya- kınları tipik olarak yastıklarının ıslanmasından yakınır- lar. Hastalar geceleri boğulma hissi ile uyanabilirler. Ses tellerinin etkilenmesi ile kronik öksürük veya ses kısıklığı oluşabilir (28). Siyalorenin sedasyon ve özeofa- geal peristaltizm bozukluklarıyla birleşmesi sonucu as- pirsasyon pnömonisi riski oluşabilir (28). Noktürnal tü- kürük birikimi sonucu hastanın sık sık boğazını temiz- lemek üzere uyanması gerektiğinden, kronik uyku so- runları ve gündüz sersemlik görülebilir. Yine her yut- kunmada özofagusa bir miktar hava da girdiğinden, yutkunma sıklığının artışı aerofaji sonucu gaz ve karın ağrısı şikayetlerine yol açabilir (28). Çeşitli yazarlar ta- rafından, klozapin tedavisi alan hastalarda tükürük bezlerinde geçici ağrılı şişme veya parotitis de bildiril- miş olup, siyaloreyle doğrudan ilişkili olmasa da bu durumun benzer bir patofizyolojiye bağlı olabileceği iddia edilmektedir (30-32). Siyaloreye bağlı oluşan ko- ku ve tükürük akıtma, hastalarda utanç yaratarak sos- yal işlevselliklerini bozabilir ve ilaç uyumunda sorunlar yaratabilir (21).

## SİYALORENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Siyaloresi olan hastalar zaman zaman tükürük mik- tarını olduğundan daha fazla gibi algılayabilirler. Bu ne- denle, siyalorenin değerlendirilmesi mümkün olduğun- ca objektif kriterler kullanılarak yapılmalıdır. Tükürük kanallarının kanülasyonu en objektif değerlendirme olarak araştırmalarda altın standart olmakla beraber (33), invaziv olması nedeniyle pratik değildir. Salya akıt- manın ciddiyetinin klinik olarak anlaşılması için çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Bunlardan "Drooling scores" (Salya akıtma skoru) (34), "Drooling severity scale" (Sal- ya akıtma ciddiyeti ölçeği) (33), gibi bazı ölçekler has- taların şikayetleri ve hekimlerin gözlemlerine göre sal- ya akıtmayı derecelendirmektedir. Bunların dışında, gece oluşan hipersalivasyonun değerlendirildiği "Noc- turnal hypersalivation rating scale" 'in ( Gece hipersali- vasyonu dereceleme ölçeği) de kullanıldığı bazı çalış- malar mevcuttur (35). Ayrıca, akan tükürüğün gece kullanılan yastıkta veya yastığın üzerine serilen kağıt mendilde yol açtığı ıslaklığın çapının ölçülebilir (22,15) veya hastadan bir kaba tükürmesi istenerek tükürük miktarı hakkında kabaca bir fikir sahibi olunabilir. Bu yöntemler standardizasyonu kısmen sağlasa da ölçüm

yöntemlerinin kendilerinin de ağız içinde bir uyararı yaratarak tükürük miktarını değiştirebileceği unutulmamalıdır (36)

## TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Kesin sonuç veren bir tedavisi olmamasına rağmen, silyalorenin ele alınması hasta uyumu ve yaşam kalitesi açısından çok önemlidir.

Farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri arasında, gece yastığa havlu konulması ve gündüz yutkunmanın artması için şekersiz sakız çiğnenmesi vardır (25). Sakız çiğnemenin şikayetleri %60 oranında azalttığı bildirilmiştir (16) Aşırı tükürüğe bağlı boğulma hissi olan hastalarda nefes almadan yutkunma konusunda eğitim ve geceleri yüksek yastıkta yatılması faydalı olabilir (15).

Ek ilaç vermeden önce, durumu stabil olan hastalarda klozapin dozunu azaltmanın etkili olduğu ve özofageal disfonksiyonu azaltabileceği bildirilmiştir (37). Tabii bu durumun bazı hastalarda alevlenme riski yaratabileceği unutulmamalıdır. Klozapine ilk kez başlanırken de ilacın yavaş titre edilmesinin faydası olabilmektedir (9).

Farmakolojik tedavilerin ana hedefi ise muskarinik ve adrenerjik reseptörlerdir. Bu tedaviler aşağıda kısaca gözden geçirilmektedir.

### 1) Antikolinergik (antimuskarinik) ajanlar

**Amitriptilin:** Bir trisiklik antidepresan olan amitriptilin, noradrenalin ve serotonin geri alımını engellerken, muskarinik reseptörlerde de antagonist etki gösterir. Ülkemizde bulunmaktadır. Bir olgu serisinde, gece yatmadan önce 87-100 mg amitriptilin verilen 4 hastada, silyalore şikayetinde azalma veya tam düzelme olduğu bildirilmiştir (38). Ancak, bu çalışmada hastaların amitriptilinle birlikte, salivasyona etki edebilecek başka antikolinergik ilaçlar da alıyor olması bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Daha yeni bir olgu sunumunda ise, günde 400 mg klozapin kullanmaya başladıktan sonra gece işemesi ve silyalore şikayeti başlayan hastaya yatmadan önce 25 mg amitriptilin verilmesi ile her iki şikayette de düzelme sağlanmıştır (39). Diğer trisiklik antidepresanların da hipersalivasyona olumlu etkileri olması beklenir, ancak bu ilaçlar kullanılırken hipotansiyon, sedasyon ve nöbet eşiğinde düşme gibi

antikolinergik yan etkilerde bir artış olabileceğini de göz önünde bulundurmak gereklidir.

**Pirenzepin:** Benign gastrik ülserlerde kullanılan bir M<sub>1</sub> ve M<sub>4</sub> muskarinik reseptör antagonisti olan pirenzepin, alfa reseptörlerine hemen hiç bağlanmaz ve kan beyin bariyerini geçmez. Bu nedenle antikolinergik yan etkileri azdır. Ülkemizde bulunmayan bir ilaç olan pirenzepin peptik ülser tedavisinde günde 75-150 mg olmak üzere kullanılmaktadır. Günde 25-100 mg pirenzepin alan 120 hastada hipersalivasyonda bir düzelme görülmüştür (40). Buna karşılık, 20 hasta üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü, çapraz desenli bir çalışmada pirenzepin plasebodan farklı bulunmamıştır (15). Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise 30 hastada pirenzepin silyaloreye etkili bulunmuştur. Bu çalışmada üç hastada klozapin serum düzeylerinde bir artış görülmekle beraber, yazarlar bu durumu pirenzepinle farmakokinetik etkileşimlere bağlamamışlardır (41).

**Triheksifenidil:** Triheksifenidil (Benzheksol) muskarinik reseptörlerde asetilkolinin antagonistidir ve santral sinir sistemine geçişi iyidir. Ülkemizde bulunmayan bu ilaç, antiparkinsoniyen olarak kullanılmaktadır. Bir çalışmada, 14 hastaya 15 gün boyunca 5-15 mg benzhexol verilmiş ve kullanılan subjektif ölçekte silyalore yakınmasında %44 iyileşme bulunmuştur. Bu çalışmanın kısıtlılığı, örneklemin küçük olması ve bir kontrol grubunun olmamasıdır (35).

**Benzotropin:** Benzotropin muskarinik reseptörlerde asetilkolinin selektif olmayan antagonisti olup, triheksifenidil gibi Parkinson hastalığında kullanılır. Ülkemizde bulunmamaktadır. Bir çalışmada klozapine bağlı hipersalivasyonu olan 15 hastaya 12 hafta boyunca günde iki kez 1 mg benzotropin verilmiş ve hastaların %66'ında hipersalivasyon şikayetinde azalma izlenmiştir (26). Bu çalışmanın eksigi, randomize kontrollü bir çalışma olmaması ve az sayıda hasta üzerinde yapılmış olmasıdır.

**Biperiden:** Santral etkili bir antimuskarinik ajandır. Ülkemizde bulunmakta ve antipsikotiklere bağlı ekstrapiridal yen etkilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Başka bir amaçla günde 6 mg kullanıldığı bir olguda hipersalivasyonu azalttığı gösterilmiştir (42). Biperidenin klozapine bağlı hipersalivasyon tedavisindeki yeri hakkındaki bilgimiz, bu konuda tek bir olgu bildirimini olması nedeniyle yetersizdir.

**Atropin:** Muskarinik reseptörlerde non-selektif antagonisttir. Atropin ülkemizde ampul ve göz damlası olarak bulunmaktadır. Ayrıca difenoksilatla beraber antidiyareik olarak tablet formu mevcuttur. %1'lik atropin solüsyonundan yatmadan önce bir damla verilen üç hastada ilacı alırmaz şikayetlerin ortadan kalktığı ve etkinin tüm gece sürdüğü bildirilmiştir (43). Comley ve arkadaşlarının bildirdiği bir olguya ise %1'lik atropin göz damlasından sublingual olarak 1-2 damla verilmiş ve fayda görülmüştür. Bu olgu bildirimlerinin kısıtlılığı, az sayıda hastayı kapsamaları, kontrol grubunun yokluğu ve atropinin kısa yarı ömrü nedeniyle hastaların sabahın erken saatlerinde ribaund (rebound: geritepme) siyalore şikayeti bildirmesidir (44).

**İpratropiyum bromür:** Bu selektif olmayan muskarinik antagonist, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında inhaler olarak kullanılmaktadır. Oral emilimi zayıftır. Ülkemizde flakon ve aerosol olarak bulunmaktadır. Daha önce klonidin ve benzetropin tedavisinden yarar görmemiş 10 hastada %0.03'lük ipratropiyum inhaler intranazal olarak kullanıldığında 8'inde şikayetlerde düzelme görülmüştür. Hastaların 6 tanesinde bu etki altıncı aya kadar devam etmiştir (45). Dokuz hastalık retrospektif bir vaka serisinde ise %0.03'lük ipratropiyum spreyi yatmadan önce sublingual olarak kullanılmış, gereklikçe kullanım sıklığı günde üç kereye kadar çıkarılmış ve %0.06'lık form verilmiştir. Hastaların 7'sinde kısmi ya da tam yanıt elde edilmiştir. Hastalar ilacın sadece sublingual kullanılması gerektiği, gözlerle temasında glokom atağı riskinin olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir (46). Bu çalışmaların ek-sikliği, kontrol grubu bulunmaması ve hasta sayısının azlığıdır.

### Santral etkili $\alpha$ -adrenerjik adrenoreseptör agonistleri

**Klonidin:** Klonidin hem santral sinir sisteminde hem de periferde etkili,  $\alpha_2$  reseptörlerine daha spesifik bir  $\alpha$  agonisttir. Presinaptik  $\alpha_2$  otoreseptörleri uyarak noradrenerjik nöronların ateşlemesini artırmakta, dolayısıyla noradrenalinin plazma konsantrasyonunu azaltmaktadır. Temelde santral etkili bir antihipertansif olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde bulunmamaktadır. Rogers ve Schramko'ya göre (19), klozapin  $\alpha$  blokajı yaparak tükürük bezlerindeki  $\beta$  reseptörlerinin etkisinin

karşılıksız kalmasına yol açmakta, dolayısıyla bu reseptörler her hangi bir nedenle uyarıldığında dengesizlik oluşarak hipersalivasyona yol açmaktadır. Klonidin tedavisi, olasılıkla plazmadaki noradrenalin konsantrasyonunu azaltarak karşılıksız kalan  $\beta$  reseptörlerinin uyarılmasını azaltıyor olabilir. Haftada bir kez 0.1 mg'lık klonidin bandı kullanılan 4 hastadan ikisinin şikayetlerinde kalıcı bir düzelme olmuş, kalanların birinde ise siyalore ilacı ilk kullandığında kısmen düzelişleri aşamalarda tekrar kötüleşmiştir (21). Daha yakın zamanda yayınlanan bir makalede, 12 hastadan oluşan açık bir olgu serisinde günde 50-100 mg oral klonidin kullanımının 4 haftalık tedavi sonrasında siyaloreyi azalttığı gösterilmiştir (22). Bu seride belirgin bir yan etki bildirilmemiş olsa da klozapin ve klonidinin beraber kullanımının tansiyonu olumsuz etkileyebileceğini akılda bulundurmamak gereklidir. Ayrıca noradrenalin salımında azalma yapması nedeniyle klonidinin, depresyona yol açabileceğini ve psikozu alevlendirebileceğini göz önünde tutmak gereklidir.

**Lofeksidin:** Opiyat yoksunluğu belirtilerinin tedavisinde kullanılan bu  $\alpha_2$  agonistin günde iki kez 0.2 mg verildiği bir hastada klozapine bağlı hipersalivasyonda belirgin düzelme olmuştur (47). Bu ilaç ülkemizde bulunmamaktadır. Lofeksidin ile klozapinle olduğu gibi depresyon ve psikoz alevlenmesi olabileceği bildirilmektedir (9).

**Guanfasin:** Santral etkili bir sempatolitik ajan olup, esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir. Ülkemizde bulunmamaktadır. Guanfasin  $\alpha_2$  reseptör alt grubuna daha spesifik olduğundan, klonidine göre daha az sedatif etkiye sahiptir (8). Bir olgu bildiriminde klozapine bağlı ağır siyaloresi olan bir hasta günde 1 mg guanfasin başladıktan dört gün sonra düzelme göstermiştir (48). Guanfasinin klozapine bağlı siyalorede kullanımının etkisi ve güvenilirliği hakkındaki bilgiler henüz bir olgu sunumuna dayanmaktadır.

### Diğer seçenekler

**Botulinum toksin enjeksiyonu:** Botulinum toksini tükürük bezlerinin kolinerjik nörosekretuar bağlantısında asetilkolin salınımını bloke ederek etki gösterir. Ülkemizde mevcuttur. Çeşitli nörolojik bozukluklara bağlı siyalorede parotid bezlere botulinum toksini enjeksiyonu faydalı bulunmuştur (49,50). Klozapine bağlı

siyaloresi olan bir hastada botulinum A toksini enjeksiyonu ile 12 haftaya kadar süren bir düzelme bildirilmiştir (51). Nörolojik hastalıklara bağıli siyaloresi olan erişkin ve çocuklarda botulinum toksini kullanımı ile ilgili çok sayıda olgu serisinde iyi sonuçlar bildirilmekle beraber, henüz kontrollü çalışma yoktur. Klozapine bağıli siyalorede kullanımı ile ilgili bilgilerimiz ise henüz sadece tek bir olgu bildirimine dayanmaktadır.

**Sülpirid ve amisülpirid:** Antikolinergik ve adrenomimetik etkileri bulunmayan bir antipsikotik olan sülpirid, alınmakta olan klozapin tedavisine eklendiğinde, salivasyonu azaltıcı bir etki göstermiştir. Periferik etkisiyle gastrik salgıları da azaltan sülpiridin siyaloreye etkisinin de aynı mekanizmayla olduğu iddia edilmektedir (52). Klozapine bağıli siyaloresi olan 20 hasta üzerinde yapılan çift kör, çapraz desenli, plasebo kontrollü bir çalışmada, günde 400 mg amisülpirid kullanan hastalarda siyalorede anlamlı bir azalma bulunmuştur (53). Her iki ilaç da ülkemizde mevcuttur.

**B Blokerler ve difenhidramin:** Klozapin  $\alpha$  blokajı yaparak tükürük bezlerindeki  $\beta$  reseptörlerinin etkisinin karşılıksız kalmasına yol açmakta, bu da hipersalivasyona yol açmaktadır (19). Bu durumda propranolol gibi  $\beta$  blokerler ve difenhidramin gibi antimuskarinik etkili ajanlar birer tedavi seçeneği olabilir (8). Ancak bu

konuda henüz bir çalışma yapılmıştır. Bu ilaçlar ülkemizde bulunmaktadır.

## SONUÇ

Tedaviye dirençli şizofrenisi olan pek çok hasta için klozapin elimizde bulunan son tedavi seçeneğidir. Bu nedenle, rahatsızlık verici bir yan etki olan siyalorenin etkili tedavisi büyük önem taşımaktadır.

Klozapine bağıli siyalore şikayeti olan hastalarda başka ilaçlarla tedavi başlansa da başlanmasa da hastanın konforunu artırmak için sakız çiğneme, yastığa akşamları havlu koyma, yutkunmayı artırma gibi farmakolojik olmayan yöntemler önerilebilir. Durumu stabil olan hastalarda klozapin dozunun azaltılması olasılığı (relaps riskini de göz önünde bulundurarak) değerlendirilmelidir. Farmakolojik tedavi olarak antikolinergik ajanlar ve  $\alpha_2$  agonistleri kullanılabilir.

Klozapine bağıli siyalorenin etyolojisi ve tedavisi için çeşitli stratejiler öne sürülmüşse de konuyla ilgili kontrollü çalışmaların sayısı çok azdır. Bu konuya daha fazla dikkat çekilerek, yeterli örnekleme sahip kontrollü çalışmaların yapılması, hastaların yaşam kalitesinin artırılarak klozapin tedavisine uyumun sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

## Kaynaklar:

1. Yüksel N. Psikofarmakoloji. 2. Baskı, Ankara. Çizgi Tıp Yayınevi, 2003:142-150
2. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double blind comparison versus chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988;45: 789-796
3. Güven M, Birsöz S. Klozapin ve şizofreni sağaltımındaki yeri. Klinik Psikiyatri 2001;4: 124-128
4. Meltzer HY, Alphas L, Gren AI ve ark. International Suicide Prevention Study Group: Clozapine treatment for suicidality in Schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 82-91
5. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C(editors) . Antipsychotic Drugs. In Manual of Clinical Psychopharmacology . 5th edition, Arlington: American Psychiatric Publishing, 2005:149-237
6. Ebrinç S, Çetin M, Öner Ö. Özel gruplarda bipolar bozukluk tedavisinde atipik antipsikotikler. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:236-250
7. Schatzberg A, Nemeroff CB. Klinik psikofarmakolojinin esasları. Ceylan ME, Ger C, Arısoy Ö (çeviri editörleri) 1. Baskı, İstanbul: Esin Ofset Matbaa ve Reklamcılık, 2005:123-136
8. Praharaç SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. Psychopharmacology 2006;185:265-273
9. Cree A, Mir S, Fahy T. A review of the treatment options for clozapine-induced hypersalivation. Psychiatr Bull 2001;25:114-116
10. Ben-Areyh H, Jungeman T, Szargel R, Klein E, Laufer D. Salivary flow-rate and composition in schizophrenic patients on clozapine: subjective reports and laboratory data. Biol Psychiatry 1996;39:946-949
11. Szabadi E, Tavernor S. Hypo- and hypersalivation induced by psychoactive drugs. Incidence, mechanisms and therapeutic implications. CNS Drugs 1999;11:449-466
12. Zorn SH, Jones SB, Ward KM, Liston DR. Clozapine is a potent and selective muscarinic M4 receptor agonist. Eur J Pharmacol 1994;269:1-2
13. Michal P, Lysikova M, El-Fakahany EE, Tucak s. Clozapine interaction with the M2 and M4 subtypes of muscarinic receptors. Eur J Pharmacol 1999;376:119-125
14. Baldessarini RJ, Huston-Lyons D, Campbell A, Marsh E, Cohen BM. Do central antiadrenergic actions contribute to the atypical properties of clozapine? Br J Psychiatry 1992;160:12-16

15. Bai YM, Lin CC, Chen JY, Liu WC. Therapeutic effect of pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:608-611
16. Davydov L, Botts S. Clozapine-induced hypersalivation. *Ann Pharmacotherapy* 2000; 34:662-665
17. Berlan M, Montarstruc J, Lafontan M. Pharmacological prospects for alpha 2 adrenoceptor antagonist therapy. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:277-282
18. Szabadi E. Clozapine-induced hypersalivation and the alpha-2 adrenoceptor. *Br J Psychiatry* 1996; 169(3):380-381
19. Rogers DP, Shramko JK. Therapeutic options in the treatment of clozapine-induced sialorrhoea. *Pharmacotherapy* 2000;20(9): 1092-1095
20. Chatelut E, Rispail Y, Berlan M et al. Yohimbine increases human salivary secretion. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:366-368
21. Grabowski J. Clonidine treatment of clozapine-induced hypersalivation. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12:69-70
22. Praharaaj SK, Verma P, Roy D, Singh A. Is clonidine useful for treatment of clozapine-induced sialorrhoea? *J Psychopharm* 2005;19:426-428
23. Rabinowitz T, Frankenburg FR, Centorrino F, Kando J. The effect of clozapine on saliva flow rate: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1996; 40:1132-1134
24. McCarthy R, Terkelsen K. Esophageal dysfunction in two patients after clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:281-283
25. Van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-dopamine antagonists (atypical or second generation antipsychotics). In: Sadock BJ, Sadock VA (eds) Eighth ed., Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, vol. 2. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: 2914-2938
26. Reinstein MJ, Sirotovskaia LA, Chasanov MA, Jones LE. Comparative efficacy and tolerability of bentiropine and terazosin in the treatment of hypersalivation secondary to clozapine. *Clin Drug Investig* 1999; 17:97-102
27. Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q* 1992; 63:51-70
28. Boyce HW, Bakheet MR. Sialorrhoea: a review of a vexing, often unrecognized sign of oropharyngeal and esophageal disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:89-97
29. Hinkes R, Quesada TV, Currier MB, Gonzalez-Blanco M. Aspiration pneumonia secondary to clozapine-induced sialorrhoea. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:462-463
30. Vasile JS, Steingard S. Clozapine and the development of salivary gland swelling: a case study. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:511-513
31. Robinson D, Fenn H, Yesavage J. Possible association of parotitis with clozapine. *Am J Psychiatry* 1995;152:297-298
32. Brodtkin ES, Pelton GH, Price LH. Treatment of clozapine-induced parotid gland swelling. *Am J Psychiatry* 1996;153:445
33. Suskind DL, Tilton A. Clinical study of botulinum-A toxin in the treatment of sialorrhoea with children with cerebral palsy. *Laryngoscope* 2002; 112:73-81
34. Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M. Treatment of sialorrhoea with glycopyrrolate: a double-blind, dose-ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1214-1218
35. Spivak B, Adlersberg S, Rosen L, Gonen N, Mester R, Weizman A. Trihexyphenidyl treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:213-215
36. Jongerius PH, van Limbeek J, Rotteveel JJ. Assessment of salivary flow rate: biologic variation and measure error. *Laryngoscope* 2004;114:1801-1804
37. Jann MW. Clozapine. *Pharmacotherapy* 1991;11:179-195
38. Copp PJ, Lament R, Tennent TG. Amitriptyline in clozapine induced sialorrhoea. *Br J Psychiatry* ,1991 ;159:166
39. Praharaaj SK, Arora M. Amitriptyline for clozapine-induced nocturnal enuresis and sialorrhoea. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:128-129
40. Fritze J, Elliger T. Pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation. *Lancet* 1995;346:1034
41. Schneider B, Weigmann H, Hiemke C, Weber B, Fritze J. Reduction of clozapine-induced hypersalivation by pirenzepine is safe. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:43-45
42. Richardson C, Kelly DL, Conley RR. Biperiden for excessive sweating from clozapine. *Am J Psychiatry* 2001;158:1329-1330
43. Antonello C, Tessier P. Clozapine and sialorrhoea: a new intervention for this bothersome and potentially dangerous side effect. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:250
44. Tessier P, Antonello C. Clozapine and sialorrhoea: update. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:253
45. Calderon J, Rubin E, Sobota WL. Potential use of ipratropium bromide for the treatment of clozapine induced hypersalivation: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:49-52
46. Freudenreich O, Beebe M, Goff DC. Clozapine-induced sialorrhoea treated with sublingual ipratropium spray: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(1):98-100
47. Corrigan FM, MacDonald S, Reynolds GP. Clozapine-induced hypersalivation and the alpha 2 adrenoceptor. *Br J Psychiatry* 1995; 167:412
48. Webber MA, Szwast SJ, Steadmen TM, Frazer A, Malloy FW, Lightwood JD, Shekar A. Guanfacine treatment of clozapine-induced sialorrhoea. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:675-676
49. Lipp A, Trottenberg T, Schink T, Kupsch A, Arnold G. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology* 2003; 61:1279-1281
50. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Nappi G et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord* 2003;18:685-688

51. Kahl KG, Hagenah J, Zapf S, Trillenberę P, Klein C, Lencer R. Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Psychopharmacology* 2004; 173:229-230
52. Kreinin A, Ebshtein S, Sheinkman A, Tell E. Sulpiride augmentation for the treatment of Clozapine-induced hypersalivation. *Isr J Psychiatry Rel Sci* 2005;42:61-63
53. Kreinin A, Novitsky D, Weizman A. Amisulpiride treatment of clozapine- induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double blind, placebo controlled, cross-over study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:99-103