

Olgu sunumu / Case report**Klozapin kullanımına bağlı lökositoz: Olgu sunumu****Bilal ERSOY,¹ Almıla EROL²****ÖZET**

Klozapin atipik antipsikotik ilaçların önemli bir üyesidir. Klozapin kullanımına bağlı en sık yan etkiler sedasyon, hipotansiyon veya hipertansiyon, taşikardi, hipersalivasyon, ateş, bulantı, kilo artışı, metabolik yan etkiler ve epilepsi eşiğinde düşmedir. Hematolojik yan etkiler üzerinde özellikle durulmaktadır. Hematolojik yan etkilerden lökopeni en çok çekinilen yan etkidir. Klozapin kullanımına bağlı lökopeni iyi bilinen bir durumken, klozapin kullanımına bağlı lökositoz daha az dikkat çeken bir durumdur. Bu yazıda klozapin kullanımına bağlı lökositoz gelişen 28 yaşında, erkek, şizofreni hastası sunulmuş ve bu olgu bağlamında klozapin ile ilişkili hematolojik yan etkiler tartışılmıştır. (**Anadolu Psikiyatri Derg 2012; 13:313-315**)

Anahtar sözcükler: Klozapin, yan etki, lökositoz

Leukocytosis associated with clozapine treatment: case report**ABSTRACT**

*Clozapine is an important member of atypical antipsychotics. It has frequent side effects including sedation, hypotension or hypertension, tachycardia, hypersalivation, fever, nausea, weight gain, metabolic side effects and falls in epilepsy threshold. Hematologic side effects are mostly pronounced. Leucopenia is the most cared hematologic side effect. Compared to the well known clozapine induced leucopenia, leucosytosis due to clozapine use is much less emphasized. This paper, presents a 28 year old, male patient with schizophrenia who has developed leucosytosis due to clozapine use, and discusses the hematologic side effects of clozapine in this context. (**Anatolian Journal of Psychiatry 2012; 13:313-315**)*

Key words: clozapine, side effects, leukocytosis

GİRİŞ

Klozapin, çoklu reseptör antagonizması ve geniş yelpazede reseptör afinitesi bulunan heterosiklik bir atipik antipsikotiktir. 1970'li yıllarda kullanıma giren, ancak hematolojik yan etkileri nedeniyle 1990'lı yıllara kadar yaygın olarak reçete edilmeyen klozapin, şizofrenide tedaviye dirençli olgularda etkilidir. Özkiyım riski olan şizofreni ve şizoafektif bozukluğu olan hastalarda klozapinin, bu riski azalttığına ilişkin kanıtlar vardır.¹

Klozapin ile tedavide hematolojik yan etkiler, siyalore, taşikardi ve postural hipotansiyon, periferik antikolinergik etkiler (ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık), kilo alma, glikoz metabolizmasında bozukluklar, sedasyon, epilepsi eşiğinde düşme gibi yan etkiler görülmektedir. En çok çekinilen hematolojik yan etki lökopeni (beyaz küre <3000/mm³) ve agranülositozdur (nötrofil <500/mm³). Risk, tedavinin ilk üç ayı içinde en yüksektir. Beyaz küre sayısı 3000/mm³'ün altında, granülosit sayı-

sı 1500/mm³ altında olursa, klozapin kesilmelidir.² Amerikan Ulusal Klozapin Kayıtları'na göre 1994-1998 yılları arasında, klozapin kullanan 99502 hastanın %0.38'inde agranülositoz, %2.95'inde lökopeni saptanmıştır.³

Paradoksal olarak klozapin kullanırken lökositoz görülebilir. İtalyan Klozapin İzleme Sistemi'ne göre 2404 hastanın %7.7'sinde lökositoz bildirilmiştir. Erkeklerde lökositoz daha fazla saptanmıştır.⁴ Klozapin kullanımı bazen kronik lökositoz da neden olabilir. Klozapin kullanımıyla ortaya çıkan lökositoz, genellikle afebril, asemptomatik ve benign seyredir.⁵

Bu yazıda Klozapin kullanımına bağlı lökositoz gelişen bir olgunun sunumu amaçlanmıştır.

OLGU

Yirmi sekiz yaşında, erkek, bekar, ortaokul mezunu, işsiz. Şizofreni tanısıyla izlenen hasta ataklar dışında

¹ Uzm.Dr., Karabük Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Karabük

² Doç.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri Sevisi, İzmir

Yazışma adresi / Address for correspondence:

Uzm.Dr. Bilal ERSOY, Bayır Mah. Fevzi Çakmak Cad. No:32, Psikiyatri Servisi, Karabük/Türkiye

E-mail: bllrsy@yahoo.com

Geliş tarihi: 16.09.2011, Kabul tarihi: 13.05.2012

sigara içmiyor. Vücut Kitle İndeksi 21 (boy:160 cm, kilo:54 kg). Hasta, altı kardeşin dördüncüsü, annede yineleyici depresyon tanımlandı. Yakınından alınan bilgiye göre, birinci ve ikinci derece akrabalarında tanı konmuş psikotik bozukluk yok.

Hastanın ilk psikotik atağı 2004 yılında işitsel, görsel varsanılarla; alınma, kötülük görme ve büyüklük sanrıları ile başlamış. Şizofreni tanısı ile yatarak tedavi görmüş. O zamandan sonra toplam 13 kez psikiyatri kliniklerinde yatarak tedavi görmüş. Çeşitli ilaçlar (tipik ve yeni kuşak antipsikotikler, kombinasyon, zaman zaman duyudurum düzenleyicileri) başlanmış. Psikotik ataklar sırasında sanrı ve varsanıların etkisi altında ilki 2006'da denize atlayarak, diğerleri 2007 ve 2010'da yüksekten atlamayla üç kez özkiyım girişimi olmuş.

Hasta Aralık 2010'da Karabük'te semt hastanesinde ortopedi hekiminin konsültasyon istemi nedeniyle görüldü. Yüksekten atlama nedeniyle tibia kırığı olmuş, opere edilmişti. Şiddetli pozitif bulguları olan olgu için nakil önerildi. Haloperidol 20 mg/gün, klorpromazin 75 mg/gün, biperiden 5 mg/gün i.m., lorazepam 5 mg/gün ağızdan başlandı. Ortopedik tedavisi bitince, Karabük Devlet Hastanesi Psikiyatri Servisi'ne yatışı yapıldı.

Yatışında işitsel-görsel varsanıları, büyüklük ve erotomanik sanrıları, psikomotor aktivasyon artışı ve uykusuzluğu olan olguya, öyküde üç kez özkiyım girişimi olması, tedaviye dirençli olması (yakınlarından alınan bilgi ve tıbbi kayıtlara göre en az beş farklı ikili antipsikotik kombinasyonunu uygun doz ve sürede almasına rağmen belirtilerin sürmesi) nedeniyle klozapin başlanması planlandı. Rutin tetkikleri, EKG'si normal olan hastaya klozapin 25 mg/gün başlandı ve aşamalı olarak artırıldı. Kontrol tetkiklerinde beyaz küre $14300/\text{mm}^3$, nötrofil $10300/\text{mm}^3$ olarak saptandı (klozapin dozu 200 mg/gün). Günlük hemogramlarında beyaz küre ve nötrofil yüksekliğinin sürmesi nedeniyle intaniye, kulak burun boğaz ve dahiliye konsültasyonları istendi. Ateşi normal olan ve herhangi bir yakınması olmayan hastada enfeksiyon odağı arandı. Serum reaktif proteini (CRP), sedimantasyon, boğaz kültürü, tam idrar tetkiki (TİT), akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Tetkik sonuçları normal sınırlar içinde olan, enfeksiyon düşündürecek herhangi bir yakınması olmayan olgu klozapin dışında başka bir ilaç kullanmıyordu.

Hastanemizdeki eski yatış dosyaları incelendi. 2009 yılı içinde Karabük Devlet Hastanesi Psikiyatri Servisi'nde bir yatışının daha olduğu ve o dönemde de klozapin başlandığı, beyaz küre sayısının $24000/\text{mm}^3$ 'e kadar çıktığı (klozapin dozu 300 mg/gün), enfeksiyon odağı saptanmadığı, o dönemdeki tetkiklerinin (CRP, TİT, akciğer grafisi, boğaz kültürü) normal olduğu, enfeksiyon düşündürecek bir yakınmasının (ateş, halsizlik) olmadığı öğrenildi.

Klozapin tedavisi dahiliye bölümünün önerisiyle geçici olarak kesildi. Ancak hastanın psikotik alevlenme yaşaması üzerine ketiyapin başlandı ve yeterli iyileşme sağlanamayınca amisülpirid eklendi. Amisülpirid 400 mg/gün, ketiyapin 800 mg/gün ile hastanın psikotik bulguları yatıştı. Kontrollerde hastanın lökositozu geriledi ve yaklaşık bir ay içinde lökosit sayısı normal sınırlara

ulaştı. Hasta kullanmakta olduğu tedaviyle remisyonda olduğu için klozapin tekrar başlanmadı.

TARTIŞMA

Antipsikotik ilaçlarla ilişkili hematolojik yan etkiler ve özellikle lökopeni sık bildirilen durumlardır.⁶ Klozapine bağlı agranülositoz %0.7-2.9 arasında bildirilirken, hastane kayıtlarına ve klozapin izleme sistem sonuçlarına bakıldığında %7.7'den %52'ye kadar değişen oranlarda geçici lökositoz olduğu görülmüştür.^{3,7} Literatürde lökopeni ve agranülositoz sık bildirilen bir durumken, lökositozla ilişkin daha az sayıda yayın vardır. Bu yayınlar genellikle olgu raporları veya serileri şeklinde.^{5,8,9}

Lökositozun genel nedenleri arasında enfeksiyon, enflamatuvar yanıtlar, stres ve anksiyete, lityum ve β -bloker kullanımı sayılabilir. Splenektomide de klozapin lökositozu neden olabilir.⁸ Sigara içme ve erkek cinsiyet de klozapin kullanımı sırasında görülen lökositoz için risk etkenleridir. Madhusoodanan ve ark.'nın yedi hastalık serisinde, klozapin tedavisi sırasında lökositoz saptanan tüm hastalar sigara içen erkek hastalardır.⁵ Bir başka araştırmada, lökositozun klozapin kullanan erkeklerde klozapin kullanan kadınlara göre daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır.⁴

Burada sunduğumuz olgu, sadece ataklar sırasında günde beş taneden az sigara içmektedir. Lökositozu neden olabilecek başka bir tıbbi durumu yoktur. Daha önce iki kez klozapin başlanmış, iki tedavide de lökositoz gelişmiştir. Bu dönemde ateş, halsizlik, ağrı gibi herhangi bir yakınması olmamış; muayene ve tetkiklerinde lökositoz dışında herhangi bir anormallik saptanmamıştır. İki denemede de klozapinin kesilmesinin ardından lökosit sayısının normal sınırlara indiği gözlenmiştir. Halen ayaktan izlenen hastanın lökosit sayısı normal sınırlardadır. Bu nedenle hastada klozapin kullanımı ve lökositoz arasında doğrudan bağlantı kurmak olasıdır.

Klozapine bağlı lökositozun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, granülosit aktive edici etken ve doku nekroz faktör alfa'nın artışı sorumlu tutulmaktadır.¹⁰ Klozapin kullanımına bağlı geçici veya kronik lökositoz olgu sunumlarından anlaşıldığı kadarıyla, benign bir durum olarak değerlendirilebilmektedir. Bizim olgumuzda dahiliye konsültan hekiminin önerisiyle klozapin kullanımı geçici olarak durdurulmuş, bu dönemde hastaya amisülpirid ve ketiyapin başlanmış, psikotik bulguların mevcut tedaviyle remisyona girdiği görülünce klozapine dönülmüştür. Bununla birlikte literatür bilgileri doğrultusunda, klozapin kullanımı sırasında lökositoz gelişen olgularda gerekli incelemeler yapıldıktan sonra klozapin kullanımının sürdürülmesinde bir sakınca olmadığı söylenebilir. Yine de klozapin kullanımına bağlı lökositozun zararsız bir durum olduğunun saptanması için bugüne dek yapılan olgu bildirimlerinden çok, kontrollü çalışmalarla uzun süreli sonuçların değerlendirilmesi daha geçerli kanıtlar sağlayacaktır. Bu tür çalışmalar sonucunda lökositozun ruhsal ve biyolojik parametrelerle bağlantısı da ortaya konabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Marder SR, Hurford IM, van Kamen DP. Second-generation antipsychotics. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, ninth ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2009, p.3206-3240.
2. Young CR, Bowers MB, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1998; 24:338-390.
3. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl.3):3-7.
4. Delilieri GL. Blood dyscrasia in clozapine-related patients in Italy. *Haematologica* 2000; 85:233-237.
5. Madhusoodanan S, Cuni L, Brenner R, Sajatovic M, Palekar N, Amanbekova D. Chronic leukocytosis associated with clozapine: a case series. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:484-488.
6. Mandel A, Gross M. Agranulocytosis and phenothiazines. *Dis Nerv Sys* 1986; 29:32-36.
7. Honigfeld G. Effects of the clozapine national registry system on incidence of deaths related to agranulocytosis. *Psychiatr Serv* 1996; 47:52-56.
8. Popli A, Pies R. Clozapine and Leukocytosis. *J Clin Psychopharmacology* 1995; 15:286-287.
9. Sopko MA, Caley CF. Chronic leukocytosis associated with clozapine treatment. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2010; 4:141-144.
10. Pollmacher T, Fenzel Ti Mullington J, Hinze-Selch D. The influence of clozapine treatment on plasma granulocyte colony-stimulating (G-CSF) levels. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30:118-121.