



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Klozapin kullanımına bağlı pulmoner emboli olgusu

A case of pulmonary embolism due to clozapine use

İdil Tarikoğulları¹, Duygu Duman¹, Ahmet Işık¹, Gazi Orkun Ediboğlu², Mehmet Emin Demirkol²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Abstract

Clozapine is an effective atypical antipsychotic in resistant schizophrenia. It has fatal side effects such as agranulocytosis, myocarditis and pulmonary embolism. While pulmonary embolism due to clozapine treatment was observed in the first 3 months, pulmonary embolism developed in our case in the 19th year of clozapine treatment. In this case, we presented the management of clozapine-induced pulmonary embolism and its effect on mental state.

Keywords: Schizophrenia, pulmonary embolism, clozapine

Öz

Klozapin dirençli şizofrenide etkili bir atipik antipsikotiktir. Agranülositoz, myokardit ve pulmoner emboli gibi ölümcül yan etkilere sahiptir. Klozapin tedavisine bağlı pulmoner emboli ilk 3 ayda görülürken olgumuzda klozapin tedavisinin 19. yılında pulmoner emboli gelişmiştir. Bu olguda klozapin tedavisine bağlı pulmoner embolinin yönetimini ve ruhsal durum üzerine etkisini sunduk.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, pulmoner emboli, klozapin

GİRİŞ

Şizofreni, pozitif veya negatif semptomlarla birlikte görülen, sıklıkla genç yaşlarda başlayan ilerleyici bir psikiyatrik hastalıktır. Şizofreni semptomlarının kişiden kişiye değişmesi tek bir hastalık olarak değil de bir sendrom olarak değerlendirilmesine neden olmuştur. Şizofreni hastalarında klinik olarak çok farklı bulgulara rastlanılmasından dolayı toplumda kendini heterojen bir hastalık olarak göstermektedir. Şizofreninin pozitif semptomları hezeyanlar, varsanılar, konuşma ve davranış bozukluklarıyla kendini gösterirken, negatif semptomları hastanın çevresine ilgisinin azalması, işlevselliğinde bozulma, duygusal ve sosyal olarak içe dönme, anhedoni, dikkat eksikliği olarak görülür. Negatif semptomlar, pozitif semptomların aksine duyguların, kognisyonun ve hedefe yönelik davranışların görece eksikliği ile karakterizedir¹.

Erkeklerde şizofreni başlangıcı 15-25 yaş aralığında sık gözlenirken, kadınlarda biraz daha geç başlangıç gösterip 25-35 yaş aralığında sık gözlenir. Her üç kadın hastadan biri 25 yaşından önce psikiyatri kliniğinde yatarak sağaltım görürken erkek hastalarda bu oran %50'den fazladır^{2, 3}.

Şizofreni etiyolojisinde birden fazla yaklaşım mevcuttur. Genetik etkenleri rolü %81 ile büyük bir orana sahipken, çevresel etkenlerin %11 dolaylarında olduğu ayrıntılı araştırmalar sonucunda belirtilmiştir⁴. Şizofreni risk faktörleri; kalıtsal yatkınlık, düşük sosyoekonomik düzey, aile hayatı, stres faktörleri, kişiliği, sorunlarla başa çıkma kabiliyeti ve sosyal destek, genetiği etkileyen çeşitli çevresel faktörler olarak sayılabilir^{5, 6}.

Pulmoner emboli, en sık alt ekstremitelerden derin venlerinden ve pelvis venlerinden kaynaklanan, kan ile hareket eden kan tıkaçları ile pulmoner arterin ani tıkanmasıdır. Semptomları ve bulguları spesifik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İdil Tarikoğulları, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Turkey
E-mail: idiltarikogullari@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 08.11.2021 Kabul tarihi/Accepted: 20.12.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 29.12.2021

değildir, en sık semptomları dispne, göğüs ağrısı, hemoptizidir⁷.

Pulmoner Emboli hem genetik hem de edinilmiş birçok risk faktörünü içerir. Koagülasyon bozuklukları genetik risk faktörleri arasında en sık gözlenendir. Bu genetik defektler; Faktör V Leiden mutasyonu, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Antitrombin III eksikliğidir. Edinsel risk faktörleri ise uzun süreli immobilizasyon, geçirilmiş travma ya da cerrahi öyküsü, gebelik ve postpartum dönem, hormon ve steroid tedavisi, geçirilmiş venöz tromboemboli ve ileri yaş⁸. Bu sık gözlenen risk faktörleri haricinde antipsikotik bir ilaç olan klozapin kullanımına bağlı da pulmoner emboli vaka bildirimi bulunmaktadır⁹.

Klozapinin dopamin D1, D2, D3, D4 reseptörlerine, serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇ reseptörlerine, adrenerjik α_1 , α_2 reseptörlerine, histamin H1 ve muskarinik M1, M2, M3, M5 reseptörlerine antagonist, serotonin 5-HT_{1A}, muskarinik M4 reseptörlerine agonist etkisi mevcuttur ve bu reseptörlerle olan ilişkileri nedeniyle agranülositoz, hipersalivasyon, ortostatik hipotansiyon, uykuya meyil, taşikardi, kilo alma, miyokardit, pulmoner emboli gibi geniş bir yan etki profiline sahiptir¹⁰. Yan etkiler içerisinde terapötik doz aralığında en sık mortalite sebebi agranülositozdur, daha az sıklıkla da miyokardit ve pulmoner embolidir.

OLGU

53 yaşında, bekar, çalışmayan, ailesiyle yaşayan erkek hasta 36 yıldır şizofreni tanısı ile takip edilmektedir. Farklı gruplardan çeşitli antipsikotik sağaltımını düzenli kullanmasına rağmen pozitif semptomlarında gerileme olmaması üzerine 19 yıl önce tedaviye dirençli şizofreni kabul edilip klozapin 400 mg/gün tedavisi başlanmıştır.

Mevcut yakınmaları son günlerde sinirlilik, saldırganlık, iştahsızlık olan ve kullandığı ilaçlarının klozapin 400 mg/gün, amisülpirid 800 mg/gün, klonazepam 1,5 mg/gün, propranolol 40 mg/gün olduğu öğrenilen hasta kliniğe yatırıldı. Düşünce içeriğinde grandiyöz sanrıları mevcut olan hasta görüşme esnasında klinikte takip eden doktoruna yumruk atma şeklinde ajitasyonu oldu. Vital bulguları ve satürasyonu normaldi, alınan rutin kan örneğinde hemogramında bir anormallik yoktu ancak C-Reaktif Protein(CRP), D-dimer yüksekliği ve fizik

muayenesinde öksürüğü mevcut olması üzerine göğüs hastalıkları bölümüne konsülte edildi. Yapılan fizik muayene sonucunda dinamik toraks bilgisayarlı tomografi ve alt ekstremitte venöz renkli doppler ultrasonografi tetkiklerinin uygulanması önerildi. Dinamik toraks bilgisayarlı tomografisinde pulmoner emboli, enfarkt ve pnömoni ile uyumlu görüldü, alt ekstremitte venöz renkli doppler ultrasonografisinde ise bir anormali saptanmadı. Ön planda Covid-19 düşünülen hastanın Covid-19 PCR testinin negatif olduğu görüldü.

Göğüs hastalıkları bölümünün önerisiyle pulmoner emboli tedavisi için enoksoparin 1.2 mg/gün tedavisine başlandı. Antibiyoterapi olarak seftriakson 2 gr/gün, klindamisin 1200 mg/gün önerildi. Enfeksiyona yönelik odak aramak için kan kültürü, balgam kültürü, BOS kültürü alındı, ancak herhangi bir üreme saptanmadı. Kan tetkikleri takiplerinde agranülositoz veya nötropeni gözlenmedi.

Takiplerinde stupor, mutizm, postür alma, negativizm gözlenmesi üzerine katotoni düşünüldü ve tedavisine lorazepam 2,5 mg/gün eklendi. Lorazepam tedavisinin 3. gününde hastanın katatonisinin gerilediği gözlemlendi. CRP ve D-dimer düzeyi normale dönen hastanın yatışındaki yakınmaları olan sinirliliğinin, saldırganlığının, iştahsızlığının belirgin gerilemesi üzerine enoksoparin 1.2 mg/gün, klozapin 400 mg/gün, amisülpirid 800 mg/gün, propranolol 40 mg/gün tedavisi önerilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Hastaların çoğunda bu tedaviye yanıt olarak psikotik semptomlarda gerileme gözlenir. Bununla birlikte bazı hastalar ise çeşitli gruplardan antipsikotik tedaviyi uygun sürede kullanmasına rağmen semptomlarında gerileme olmaz ve dirençli semptomlar ortaya çıkar. Hastamız 36 yıldır şizofreni tanısı ile takipte olup 19 yıl önce kullanmakta olduğu klozapin dışı antipsikotik tedaviye direnç göstermesi üzerine tedaviye dirençli şizofreni olarak düşünülmüş ve klozapin tedavisi başlanmıştır. 19 yıl boyunca düzenli olarak klozapin tedavisini kullanmış ve pozitif semptomlarında belirgin gerileme olmuş.

İkinci nesil bir antipsikotik olan klozapin tedaviye dirençli tip şizofreni tedavisinde tercih edilen atipik antipsikotik ilaçtır. Agranülositoz, hipersalivasyon, ortostatik hipotansiyon, uykuya meyil, taşikardi, kilo alma, miyokardit, pulmoner emboli gibi geniş bir yan

etki profiline sahiptir. Yan etkiler içerisinde terapotik doz aralığında en sık mortalite sebebi agranülositozdur. Tedaviye uyumsuzluk bu yan etkilerin gelişmesinde önemli bir risk olduğu için klozapin kullanan hastalar ve aileleri iyice bilgilendirilmelidir.

Hagg ve arkadaşları, klozapin tedavisi uygulanan hastalarda 1/2000-6000 oranında pulmoner emboli geliştiğini saptamışlardır. Ayrıca tedavinin ilk 3 ayı içerisinde pulmoner emboli riskinin en yüksek oranda görüldüğünü de bildirmişlerdir¹¹. Bizim olgumuz klozapin tedavisinin 19. yılında pulmoner emboli saptanan bir olgudur.

Şizofreni veya şizoaffektif hastalarının yaklaşık %30-40'ı diğer antipsikotiklere direnç gösterirler. Ancak klozapin kullanım oranı ABD'de %4,4, Çin'de %10 ve ülkemizde %2,34'tür. Bu hastaların klozapin tedavisi alması önemlidir. Tedaviye dirençli şizofreni hastalarının yaklaşık %10'u özkıyımına bağlı vefat etmektedir. Ancak klozapinin ölümcül yan etkileri olan agranülositoz, myokardit ve pulmoner emboli bu orana kıyasla çok daha düşüktür. ABD'de yapılan 5 yıllık klozapin yan etki izlem çalışmasına dahil olan 99502 hastanın 382'sinde yani %0,38'sinde agranülositoz, 12'sinde yani %0,01'inde ölüm gerçekleşmiştir. Bu oranlara göre tedaviye dirençli şizofreni hastalarına klozapin tedavisine başlamak yaşam kalitesi ve özkıyım üzerine önemlidir¹².

Olgumuzda klozapin harici diğer nedenlere bağlı olarak derin ven trombozu ve pulmoner emboli risk faktörlerine de göz atık. Yakın zamanda geçirilmiş travma öyküsü, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi risk faktörleri yoktu. Ek olarak hastamızda sigara kullanım öyküsü de bulunmuyordu. Klozapin kullanan hastalarda sedasyona ve ya kilo artışına sekonder pulmoner emboli gözlenebilmesine rağmen olgumuz boyuna göre normal kilodaydı ve sedasyona meyil gözlenmedi.

Olgumuzun son günlerde aniden artan saldırganlık, sinirlilik, iştahsızlık, grandiyöz sanrıları pulmoner emboli ve pnomoni ile yakın zamanlarda başlamış. Takiplerinde katatonik gelişmesi, kan tetkiklerinde düzelmenin görülmesi ile ajitasyonu ve sanrılarının yakın zamanlı gerilemesi üzerine son zamanlarda artan ruhsal yakınmalarının pulmoner emboliye bağlı olabileceği düşünüldü. Klozapin tedavisi kullanan hastalarda ruhsal yakınmalarının aniden artması durumunda klozapinin neden olduğu yan etkilerin araştırılmasında bu olgumuzda olduğu gibi yarar vardır.

Klozapin kullanımına bağlı pulmoner emboli düşünülen vakalarda ilaca devam edilmesi halinde antitrombotik tedavinin devamına rağmen oluşan klinik belirtilerin nüks ettiği ve yeni emboli ataklarının geliştiği saptanmıştır¹³. Bu kapsamda hastamıza enoksoparin 1.2 mg/gün başlanmış ve klozapin tedavisine devam edilmiştir.

Tedaviye dirençli şizofreni hastaları düşük yaşam kalitesi, yüksek özkıyım riski ile karşı karşıyadır. Bu hastaların klozapin tedavisi ile yaşam kalitesi artırılabilir ve özkıyım riski azaltılabilir. Ölümcül yan etkilerinin oranı tedavisiz kalan dirençli şizofreni hastalarının özkıyım riskine göre düşük bir oranda olmasından dolayı ve olgumuzda olduğu gibi yan etkilerinin yönetimi ile klozapin tedavisi kesilmeden sürdürüm sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Batinic B. Cognitive models of positive and negative symptoms of schizophrenia and implications for treatment. *Psychiatr Danub.* 2009;31:181-84.
2. Köroğlu E. Şizofreni. *Psikiyatri.* 1996;7:239-72.
3. Kaplan H, Sadock B. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Baltimore, LWW, 2008.
4. Acar C, Kartalci Ş. Şizofreninin etyopatogenezinde katekol-o-metiltransferaz (COMT) geninin rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar,* 2014;6:217-26.
5. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni. İstanbul, Yerküre, 2005.
6. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamalar. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2003.
7. Oğuzülgen K, Ekim NN, Habeşoğlu MA, Demirel K, Kitapçı M. Pulmoner tromboembolizm tanısında klinik ve radyonüklid inceleme parametrelerinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi.* 2003;4:236-241.
8. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:19-116
9. Chate S, Patted S, Nayak R, Patil N, Pandurangi A. Pulmonary thromboembolism associated with clozapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013;25(2):E3-6.
10. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ.* 2005;172:1703-11.
11. Hägg S, Spigset O, Söderström TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet.* 2010;355:1155-6.
12. Cetin M. Klozapin: şizofreni tedavisinde klozapin yazmaya karşı akıldışı korku. *Klinik Psikofarmakol Bult.* 2014;24:295-301
13. Seltin JP, Büller H. Clozapine and venous thromboembolism: further evidence. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:609-15.