

Atipik Antipsikotik İlaçların Hematolojik Yan Etkileri *Hematological Side Effects of Atypical Antipsychotic Drugs*

Serap Erdoğan¹

¹ Yrd. Doç. Dr., Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Tokat

ÖZET

Atipik antipsikotikler ekstrapiramidal sistem yan etkilerine, nöroleptik malin sendroma ve hiperprolaktinemiye tipik antipsikotiklere göre daha az sıklıkla yol açmaktadır. Bununla birlikte atipik antipsikotiklerle lökopeni ve nötropeni gibi hematolojik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bunlar yaşamı tehdit edici durumlara yol açabilmektedir ve ilaçlara bağlı olarak gelişen agranülositozdan kaynaklanan ölüm oranı %5-10'dur. İlaçlara bağlı lökopeni ve/veya nötropeni gelişiminin altında kemik iliği ya da myeloid öncüllere doğrudan toksik etki, granülositlerin immunolojik yıkımı ya da granülopoezin baskılanması gibi çeşitli mekanizmalar yatmaktadır. Literatürde agranülositozla en çok ilişkilendirilen antipsikotik ilaç klozapindir ve ilacın biyoaktivasyonu ile oluşan bir nitrenyum iyonunun bu yan etki gelişiminde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Klozapinden başka olanzapin, ketiyapin ve risperidonla ilişkili lökopeni vaka bildimleri de bulunmaktadır. Ziprasidon ve aripiprazol lökopeniye nadiren yol açmakta ve literatürde amisülprid ve sülpridle ilişkili hematolojik yan etkilere dair vaka bildirimi bulunmamaktadır. Önceki antipsikotik tedavileri sırasında hematolojik değişiklikler yaşayan ve tedavi başlangıcındaki beyaz küre sayıları normal sınırların altında olan hastalar lökopeni ve nötropeni gelişimine karşı yüksek risk altındadırlar. Lökopeni ve nötropeni ortaya çıktığında kullanılmakta olan ilaç kesilebilmekte ya da doz azaltılabilmektedir. Kimi zaman lityum ve G-CSF tedavileri kan hücrelerinin sayısını normale döndürmede faydalı olabilmektedir. Klinisyenler hematolojik yan etkilerle yol açtığı bilinen ilaçları birlikte kullanmaktan kaçınmalı ve antipsikotik tedavisi sırasında vücut ısısında yükselme, öksürük, boğaz ağrısı ve yorgunluk gibi enfeksiyon belirtileri düzenli olarak kontrol edilmelidir. Bu gözden geçirme yazısında klozapin, olanzapin, ketiyapin, risperidon, aripiprazol ve ziprasidonla ilişkili hematolojik yan etkilerle ilgili vaka bildirimleri özetlenecek ve bu hematolojik yan etkilere yol açan olası mekanizmalar ve tedavi yaklaşımları tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Atipik antipsikotikler, hematolojik yan etki, lökopeni

ABSTRACT

Atypical antipsychotics cause less frequently extrapyramidal system symptoms, neuroleptic malignant syndrome and hyperprolactinemia than typical antipsychotics. However hematological side effects such as leukopenia and neutropenia could occur during treatment with atypical antipsychotics. These side effects could lead to life threatening situations and the mortality rate due to drug related agranulocytosis is about 5-10%. There are several hypothesis describing the mechanisms underlying drug induced leukopenia and/or neutropenia such as direct toxic effects of these drugs upon the bone marrow or myeloid precursors, immunologic destruction of the granulocytes or suppression of the granulopoiesis. Clozapine is the antipsychotic agent which has been most commonly associated with agranulocytosis. A nitrenium ion which is formed by the bioactivation of clozapine is thought to have an important role in the pathophysiology of this adverse effect. Aside from clozapine, there are several case reports reporting an association between olanzapine,

quetiapine, risperidone, ziprasidone, aripiprazole and leukopenia. We did not find any study or case report presenting amisulpride or sulpride related hematological side effects in our literature search. Patients who had hematological side effects during their previous antipsychotic drug treatments and who had lower baseline blood leukocyte counts, have higher risk to develop leukopenia or neutropenia during their current antipsychotic treatment. Once leukopenia and neutropenia develops, drugs thought to be responsible for this side effect should be discontinued or dosages should be lowered. In some cases initiation of lithium or G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) therapy may be helpful in normalizing blood cell counts. Clinicians should avoid any combination of drugs known to cause hematological side effects. Besides during antipsychotic treatment, infection symptoms such as fever, cough, sore throat or fatigue should be evaluated closely and routinely. In this review, all up to date studies including case reports presenting or searching for atypical antipsychotic drugs related hematological side effects have been reviewed and possible mechanisms leading to these adverse effects and suggested treatment modalities have been discussed.

Keywords: Atypical antipsychotics, haematological side effects, leukopenia

Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2009; 1:255–279

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol1/

Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 15 Ekim 2009 / October 15, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

Dr. Serap Erdoğan, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Tokat

E-mail: erd.serap@gmail.com

Klorpromazin'in şizofreni hastalarının tedavisinde kullanılmaya başlamasından bu yana geçen yarım asırlık sürede antipsikotikler, şizofreni tedavisinin temel ilaçları haline gelmiştir. Hem daha etkin ilaçlara duyulan ihtiyaç hem de yan etkilerin azaltılması gerekliliği yeni ilaçlara yönelik yapılan çalışmalara hız kazandırmaktadır. Klasik dopaminerjik reseptör antagonizması ile etki eden ilaçlardan sonra bu amaçlarla, atipik ya da ikinci kuşak antipsikotik ismi verilen yeni bir grup ilaç kullanıma girmiştir. Bu yeni ilaçların bir kısmı dirençli şizofreni tedavisinde günümüzde de altın standart olarak görülen klozapinin moleküler yapısı örnek alınarak oluşturulmuştur. Atipik antipsikotiklerle klasik dopaminerjik antagonizma ile iş gören klasik antipsikotiklere göre, ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkilerine, hiperprolaktinemi ve nöroleptik malin sendrom gibi tablolara daha az rastlandığı görülmektedir. Bununla birlikte klozapin kullanımı ile ilişkisi artık kesin olarak kabul gören ve ölüme sonuçlanabilen granülositopeni tablosunun değişen oranlarda atipik antipsikotiklerle de görülebildiği belirlenmiştir.

Psikiyatrik tedavilerde kullanılan ilaçlarla ilişkili olarak lökopeni, nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, anemi, lökositoz, trombositoz, eozinofili ve platelet işlev değişiklikleri gibi hematolojik tabloların oluştuğu bilinmektedir.[1] Lökopeni ve nötropeni, tipik ve atipik antipsikotik kullanımlarıyla gelişebilen, yaşamı tehdit edici yan etkilerdir. Batı ülkelerinde ilaçlara bağlı agranülositoz nedeniyle ölüm oranı %5-10 olarak belirtilmektedir.[1] Lökopeni beyaz küre (beyaz küre) değerlerinin 3×10^9 'un altına düştüğü durumlara verilen isimdir ve agranülositoz gelişme riski açısından uyarıcı bir durumdur. Nötropenide nötrofil sayısı 1.5×10^9 'un altına düşmektedir. Nötrofil sayısının bu değerin altına düşmesi halinde, kullanılan antipsikotiklerin genellikle ke-

silmesi önerilmektedir. Agranülositoz ise dolaşımda granüler tip lökositlerin (nötrofil, bazofil, eozinofil) bulunmadığı anlamına gelmekte, nötrofil sayısının 0.5×10^9 un, beyaz küre sayısının da 1×10^9 'un altında olduğu kabul edilmektedir.[1,2]

İlaçlara bağlı olarak ortaya çıkan nötropeni çeşitli mekanizmalar üzerinden açıklanmaya çalışılmaktadır. Granülositlerin ya da granülosit öncüllerinin immunolojik yıkımı, granülopoezin doz bağımlı olarak baskılanması, myeloid öncüllere ya da doğrudan kemik iliğine karşı oluşan toksik etki bunlar arasında sayılabilir. Hematologlar pek çok farklı mekanizmanın birlikte etkili olabileceğini düşünmektedir. İmmun aracılı nötropeninin hızlı bir şekilde (günler-saatler içinde) geliştiği izlenmekte olup, özellikle üzerinde durulan iki mekanizma vardır. İlkinde ilaç doğrudan bir hapten olarak iş görüp antikor oluşumunu tetikleyerek kompleman fiksasyonuna ve devamında da nötrofillerin tükenmesine yol açabilir. İkinci mekanizmada ise ilaca yanıt olarak oluşan ve dolaşım sisteminde bulunan immun kompleksler rol oynamaktadır. Bu kompleksler de nötrofillerin yıkılmasına neden olacaktır. Kompleksler bir kez oluştuğundan sonra ilaç ortamdan uzaklaştırılsa bile nötrofillerin yıkımı devam etmektedir.[3]

İlaçlara bağlı idiyosinkratik olarak gelişen kan diskrazilerinde özellikle reaktif metabolitlerin üzerinde durulmaktadır. Nötrofillerin temel oksidatif sistemi hipokloröz asit üretmektedir. Agranülositoz oluşturma insidansı yüksek olan ilaçların, hipokloröz asit ya da aktive nötrofiller aracılığıyla oksidasyona uğratılarak reaktif metabolitlere dönüştürüldüğü düşünülmektedir. Pek çok ilaca bağlı gelişen agranülositoz durumunda hedef nötrofil öncülleri olmak ve reaktif metabolit aracılığıyla tetiklenen sitotoksiste ya da hücre aracılı immun reaksiyonlar gerçekleşmektedir.[4]

Antipsikotiklerle gelişen bu yan etkilerin kesin insidansını bilmek güçtür. 1993-2000 yılları arasında AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) psikiyatri ilaç güvenlik programı tarafından antipsikotik kullanan 122.562 hastadan oluşan bir grupta 16 trombositopeni, 63 nötropeni, 22 agranülositoz, 4 ağır nötropeni ve trombositopeni ve 2 pansitopeni vakası bulunduğu bildirilmiştir. En sık değişikliğin beyaz kürelerde meydana geldiği; %0.18'inin klozapin, %0.14'ünün karbamazepin ve %0.09'unun perazinle ilişkili olduğu belirlenmiştir. 2004 yılında yapılan bir gözden geçirmede ise olanzapin kullanan beş ve risperidon kullanan bir hastada nötropeni geliştiği bildirilmektedir.[5] Tipik (haloperidol, tiyoridazin, flufenazin, trifluperazin, flupentiksol) ve atipik antipsikotik (olanzapin, risperidon, sülpirid) kullanmakta olan hastaların periferik kan örneklerinde bulunan nötrofillerin, herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, beyaz küre ve nötrofil sayıları açısından bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte nötrofil lob sayılarının karşılaştırılması her iki gruptan da antipsikotik kullanan hastaların nötrofillerinin daha az gelişmiş düzeyde olduğunu, ortalama lob sayılarının daha az olduğunu göstermiştir. Periferik kanda bulunan nötrofillerin ortalama lob sayısının nötropeni gelişme riski ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.[6] Bir başka çalışmada da nötropeni geliştirme riski en yüksek antipsikotikler olarak klozapin, klorpromazin ve olanzapinin üzerinde

durulmaktadır.[7] Klorpromazinin agranülositoz geliştirme riskinin yaklaşık olarak %0.13 olduğu bildirilmektedir. Genel olarak hastaların önceki antipsikotik kullanımları sırasında lökopeni gelişmesinin, mevcut tedavilerinde de benzer bir yan etkinin görülebileceğine dair uyarıcı olması gerektiği düşünülmektedir.[1]

Bu gözden geçirme yazısında başta klozapin olmak üzere atipik antipsikotiklerin neden olduğu hematolojik yan etkilerin olası mekanizmaları tartışılacak ve ardından olanzapin, ketiyapin, risperidon, aripiprazol ve ziprasidon kullanımıyla ilişkili olduğu bildirilen hematolojik yan etkilerle ilgili vaka örnekleri gözden geçirilecektir. Yaşamı tehdit edici özelliğinden ve diğer hematolojik yan etkilere kıyasla daha sık rastlanmasından dolayı lökopeni ve nötropeni vakalarına ağırlık verilecektir. Bu yolla atipik antipsikotik kullanan hastaların hematolojik yan etkiler açısından izlemi ve uygulanması gereken yaklaşımlar konusunda literatür ışığında genel bir görüş sunulması amaçlanmaktadır. Tablo.1’de bu yazıya konu olan antipsikotiklerle görülmesi muhtemel hematolojik yan etkiler özetlenmektedir.

Belirtilen amaca yönelik olarak yurtdışı ve yurtiçi psikiyatri yazını incelenmiştir. PubMed, EMBASE, ISI Web of Science gibi uluslararası ve ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türk Psikiyatri Dizini gibi ulusal veri tabanlarında, 1990-2009 yılları arasında yayınlanan yurtdışı ve yurtiçi makaleler, özet kısmında belirtilen anahtar sözcüklerin farklı bileşimleri ve antipsikotiklerin isimleri kullanılarak taranmıştır. Konuyla ilgili vaka bildirimleri başta olmak üzere, gözden geçirme, metaanaliz çalışmaları incelenerek gözden geçirme yazısı için uygun olanlar ele alınmıştır.

Klozapin

Klozapin’in şizofreni tedavisinde kullanımı FDA (Food and Drug Administration) tarafından 1990’da onaylanmıştır. Dibenzepin grubundan olan klozapin temel olarak karaciğerde sitokrom P450 1A2 enzimi tarafından metabolize olmakta, 2D6 ve 3A3 enzimlerinin de metabolizasyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Demetilasyon ve oksidasyonla iki temel metaboliti oluşmaktadır: N-demetil klozapin ve N-oksit klozapin. Klozapin’in %5’ten az bir kısmının ise idrarla değişmeden atıldığı gösterilmiştir.[8]

Klozapine bağlı Agranülositoz ve Olası Mekanizmalar

Dirençli şizofreni tedavisinde uzun yıllardır özel bir yere sahip olan klozapinin yaşamı tehdit edici bir yan etki riski mevcuttur: Agranülositoz. Değişik kaynaklarda farklı oranlar verilmekle birlikte genel olarak klozapin kullanan hastaların %0.8-3’ünde bu yan etkinin gelişme riskinin olduğunu düşünülmektedir.[9] Klozapinin nötrofiller tarafından NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) oksidaz/myeloperoksidaz sistemi aracılığıyla uğratıldığı oksidasyon sonucunda reaktif bir metabolit olan nitrenyum iyonu oluşmaktadır. Klozapinin kararlı metabolitlerinin ve reaktif nitrenyum iyonunun nötrofil ve lenfositler üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, klozapinin terapötik konsantrasyonlarda (1-3 µM) sadece biyoaktif bir ürün

olan nitrenyum iyonuna dönüştüğünde sitotoksik etki oluşturduğu gösterilmiştir. İlacın kendisi ise ancak terapötik konsantrasyonunun çok üzerindeki değerlerde (100-300 µM) toksisite oluşturmaktadır. Klozapinin temel kararlı metaboliti olan demetilklozapin de klozapine benzer bir profile sahiptir. Klozapinin N-oksidasyonu ya da 5.pozisyondaki nitrojenin sülfürle yer değiştirmesi durumunda da, nötrofillere karşı herhangi bir toksik etkisi olmayan bir bileşen meydana gelmektedir.[8,10]

Tablo.1. Atipik Antipsikotiklerin Hematolojik Yan Etkileri*

Etken Madde	Yan Etkiler
Klozapin	Agranülositoz, nötropeni, lenfopeni, trombositopeni, anemi, eozinofili, lökositoz, trombositoz
Olanzapin	Agranülositoz, nötropeni, trombositopeni, lökositoz
Ketiyapin	Agranülositoz, nötropeni, trombotik trombositopenik purpura
Risperidon	Agranülositoz, nötropeni, trombositopeni, anemi, lökositoz
Ziprasidon	Agranülositoz, nötropeni
Aripiprazol	Lökopeni, nötropeni

*1,21-23,26,38-40,44,47,58,64,65,68 numaralı kaynaklardan yararlanılarak oluşturulmuştur.

Çalışmalarda HOCL (hipoklöröz asit) ve MPO (myeloperoksidaz) ya da HRP (horseradish peroxidase) ile birleşmiş H₂O₂'nin (hidrojen peroksit) klozapin metabolizmasında rol alan temel maddeler olduğu ileri sürülmektedir. Klozapine HOCL eklenmesinin nitrenyum iyonu oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir. MPO ve H₂O₂ sistemleri ile de aynı metabolitlerin oluşturulduğu söylenmekte, klozapin kullanımında HRP'nin H₂O₂ ile birleşerek oluşturduğu metabolitin, aktive nötrofiller tarafından oluşturulan moleküllere benzerlik gösterdiği vurgulanmaktadır.[10,11] Pereira ve arkadaşları [11] tarafından yapılan bir araştırmada klozapin in vitro ortamda HOCL ve HRP- H₂O₂ ile oksidasyona uğratılmıştır. HOCL oksidasyonunun, HRP- H₂O₂ oksidasyonuna göre kemik iliği stromal hücrelerine daha az toksik etkili olduğu belirtilmiştir. HRP- H₂O₂ ile oluşan toksisitenin doza bağımlı bir seyir gösterdiği, kemik iliği stromal hücrelerinin farklı türleri olan HAS303 ve LP101 hücrelerinin klozapin nitrenyum iyonuna karşı farklı duyarlılıklarda olduğu söylenmektedir. Klozapinin HRP ve H₂O₂'yi içeren karmaşık metabolizasyon sisteminin toksisiteden sorumlu olduğu, bu sistemin yokluğunda sitotoksitenin de izlenmediği vurgulanmaktadır. Risperidon, haloperidol ve olanzapin gibi diğer ilaçların biyoaktivasyona uğradıklarında toksik etki göstermedikleri, bu nedenle bu yan etkinin klozapinin metabolizasyon sistemine özgü bir durum olduğu saptanmıştır.

Nitrenyum iyonları normalde indirgenmiş glutatyon aracılığıyla ortadan kaldırılmaktadır. Ancak nötrofillere doğrudan bağlanarak ya da oksidatif stresle indüklenen nötrofil ölümüne yol açarak toksik etki gösteriyor olabilirler. Benzer şekilde bu iyonların hedefi kemik iliği stromal hücreleri de olabilir. Bir diğer mekanizma, nitrenyum iyonlarının nötrofil proteinleriyle etkileşmesinden doğan antinötrofil antikorlarının hapten oluşumuna yol

açarak immunolojik süreçleri tetiklemesidir. Ana ilaç tarafından oluşturulan nötrofil apoptozisinin değil fakat nitrenyum iyonunun yol açtığı hücre ölümünün, antioksidanlarla baskılandığı öne sürülmüştür. Ekzojen GSH (glutasyon-indirgenmiş-), N-asetilsistein, L-askorbik asit, katalaz ve sodyum azidin hücreleri koruyucu etki oluşturdıkları, S-metil GSH, GSSG (glutasyon-disulfide), ketoprofen ve proadifenin ise böyle bir etki oluşturmadığı belirtilmiştir.[1,10,11] Klozapin kullanan bazı hastalarda geçici granülositopeni görülebildiği de bildirilmiş ve klozapinin kemik iliğini baskılayıcı etkisinin kendi kendini sınırlama özelliğine sahip olduğu yorumu yapılmıştır.[12]

Agranülositoz Gelişiminde Olası Risk Faktörleri

Klozapin kullanımına bağlı agranülositoz gelişimi için belirlenmiş kesin risk faktörleri bulunmamakla birlikte erişkinlerde agranülositoz riskinin yaşla arttığı, nötropeni riskinin ise yaşla azaldığı izlenmektedir. Agranülositoz gelişimi için en riskli grubun beyaz, eşlik eden hastalıkları bulunan ve lökosit düzeyleri diğer hastalara göre daha düşük olan yaşlı kadınlar olduğu düşünülmektedir. Tedavinin başlangıcında saptanan lökosit sayısındaki düşüklüğün, nötropeni gelişimi için bir risk faktörü olabileceği ancak agranülositoz için risk faktörü olmadığı belirtilmektedir. Kimi zaman agranülositoz gelişimi öncesinde lökosit sayısında geçici bir artış izlenebilmektedir. Bu nedenle lökosit sayısında önceki değerlere göre yaklaşık %15'lik bir artış olmasının, agranülositoz gelişimine dair uyarıcı bir özellik olarak ele alınabileceği belirtilmektedir.[1]

Her ne kadar bu ağır yan etki yaklaşık 30 yıldır bilinmekteyse de genetik belirleyicilerinin olup olmadığı hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte en çok üzerinde durulan genler HLA (human leukocyte antigen) ailesi ve bazı metabolizasyon enzimleri ile ilgilidir.[13] Bazı HLA alt tiplerinin örneğin HLA-B38 fenotipinin Ashkenazi Yahudilerinde klozapine bağlı agranülositoz gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[1] Ancak karmaşık idiosinkratik ilaç reaksiyonları, tek bir genetik faktörden çok birbiri ile etkileşim halinde olan pek çok genetik varyasyonun varlığına işaret etmektedir.

Tedavi Yaklaşımları

Klozapin kullanımına bağlı nötropeni ya da agranülositoz geliştiğinde ilacın kesilmesi gerekmektedir. Hastaların çoğunluğunda belirtiler nüksedebilmektedir. Yine hastaların büyük kısmı başka antipsikotiklere yeterince yanıt vermediğinden kimi zaman klinisyenler klozapini riskli olmasına rağmen tekrar başlamakta düşünmektedir. Bununla birlikte bu risk kan diskrazisinin nedenine ve özelliğine göre değişmektedir.[14] Geçmişte klozapin kullanırken agranülositoz gelişen ancak yeniden klozapin başlanan hastalarda, agranülositoz gelişme riskinin klozapin kullanmayan hastalara göre 22 kat arttığı bildirilmektedir.[15] Dunk ve arkadaşlarının [16] geçmişte klozapin kullanırken lökopeni ya da nötropeni gelişmesine rağmen tekrar klozapin başlanan 53 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, hastaların 20'sinde (%38) yeniden bir kan diskrazisi geliştiği belirlenmiştir. Bu hastaların 17'sinde (%85) tablonun daha

ağır seyrettiği, 17'sinde (%85) daha kısa sürede yan etki geliştiği ve 12'sinde (%60) yan etkinin daha uzun sürdüğü belirtilmiştir. Bu nedenle tekrar klozapin başlanması düşünülen hastaların çok iyi seçilmesi gerekmektedir. Özellikle klozapinle kan diskrazisi arasında doğrudan bir nedensellik ilişkisinin kurulamadığı ve klozapinin yerine başlanacak ilacın etkili olmayabileceği düşünülen vakalarda tekrar klozapin başlanması (rechallange) planlanabilir. Bu durumda bile hastanın o anki beyaz küre değerlerinin mutlaka normal sınırlar içinde olması gerekmektedir. İlacın başlanmasının ardından 18 haftalık süre boyunca haftalık kan takibi yapılması önerilmektedir.[1,14]

Esposito ve arkadaşlarının [17] yaptıkları bir çalışmada klozapin kullanırken hematolojik yan etki gelişen ama buna rağmen tedaviye devam edilen bazı vakalardaki tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir. Nötropenin lityum ya da G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) ile tedavi edilmesinin, klozapin kullanımına devam edilmesini sağlayan etkili yöntemler olarak görüldüğü belirtilmektedir. Bununla birlikte bu tür yöntemlerin denendiği olgu sayısının az olduğu ve tedavi yöntemi olarak bir genelleme yapılmaması gerektiği söylenmektedir.

Lityum karbonat, lökositöz yapabilme özelliğine sahip bir ilaçtır. Bu nedenle pek çok hematolojik ve immunolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Papetti ve arkadaşları [18] klozapin tedavisi sırasında ağır nötropeni gelişen ve lityum tedavisi ile klozapin kullanımına devam edebilen iki olgu aktarmıştır. Birinci hastada lityumun kısa sürede kan değerlerini yükseltmiştir. İkinci hasta bir yıllık klozapin kullanımının ardından granülositopeni gelişen bir hastadır. Yine lityum kullanımı ile değerlerinin normale dönmüş ve dört aylık izlemde granülositopeninin yinelenmemiştir.[18] Lityumun kök hücrelerin uyarılması ya da G-CSF üretiminin artması yoluyla lökositöz oluşturduğu düşünülmektedir. Daha önceki klozapin kullanımını sırasında agranülositöz gelişmesi nedeniyle tedavisi sonlandırılan hastalarda tekrar klozapin kullanılması düşünülüyorsa, klozapinden 1-2 hafta önce lityumun başlanması önerilmektedir. Lityumun lökositöz sağlayabilmesi için, mani tedavisinde önerilen kan düzeyi olan 0.4-1.2 mmol/L değerlerini sağlayacak dozda kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte lityumun agranülositöz gelişme riskini önlemediği ve nötropeni gelişimini maskeleyerek tehlike yaratabileceği konusunda uyarıda bulunmaktadır.[1] Ayrıca klozapinin lityumla birlikte kullanılmasının nöroleptik malign sendrom riskini arttırabileceği de göz önünde tutulmalıdır.[19] Lityumla birlikte kullanılmasına rağmen lökosit düzeylerinde düşme görülen hastalarda klozapin kesilmelidir.[1]

Klozapinle ortaya çıkan nötropeni tedavisinde sitokinlerin kullanımının gözden geçirildiği bir çalışmada, sitokin, G-CSF ve GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) tedavisinin nötropenin süresini kısalttığı sonucuna varılmıştır. Yüksek riskli olarak kabul edilen, nötrofil sayılarının çok düştüğü ve nötropeni süresinin uzadığı olgularda tedavide bu ajanlar denenebilir.[20] Öte yandan klozapinle birlikte G-CSF ya da GM-CSF kullanımının agranülositöz gelişimini maskeleyerek kemik iliği rezervinin

tükenmesine yol açabileceği ve ardından ani bir agranülositoz tablosunun ortaya çıkabileceği de unutulmamalıdır.[1]

Yukarıda anlatılanlar dışında klozapinin daha az sıklıkta olmakla birlikte, eozinofili [21], anemi [22] ve trombositopeni [23] gibi yan etkilerinin de olduğu bilinmektedir.

Olanzapin

Olanzapin 1997 yılından itibaren FDA onayı ile şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Tienobenzodiazepin türevi olan ilaç, kimyasal olarak klozapine benzemektedir. Olanzapinin pek çok metaboliti bulunmakla birlikte temel metabolitleri 10-N-glukronid ve 4'-N-desmetil-olanzapindir. Esas olarak sitokrom P450 1A2 enzimi tarafından metabolize edilmekte, kadınlarda ve yaşlılarda olanzapinin klerensinin yaklaşık %25-30 oranında azaldığı bildirilmektedir.[24]

Olanzapinin geliştirilmesindeki amaçlardan biri de tedavide klozapin kadar etkili ancak agranülositoza sebep olmayan bir moleküle ulaşmaktır. Olanzapin ve klozapin arasındaki yapısal benzerliğe rağmen, olanzapinin bu yan etki açısından daha güvenilir olduğu, hatta klozapinle granülositopeni ya da agranülositoz yaşanan hastaların tedavisinde olanzapine geçilmesinin önerildiği bilinmektedir.[25] Olanzapin kullanmakta olan 2500 hasta ile yapılan bir değerlendirmede güvenilir bir ilaç olduğu ve hematolojik bir yan etki oluşturmadığı sonucuna varılmıştır.[26] Dernovsek ve arkadaşlarının [27] bir olgu bildiriminde de geçmişte klozapin ve risperidon tedavileri sırasında lökopeni ve nötropeni gelişen paranoid şizofreni tanılı 65 yaşında bir erkek hasta olanzapinle herhangi bir yan etki gelişmeksizin 2 yıl başarılı biçimde tedavi edilmiştir. Bununla birlikte literatürde olanzapin kullanımı ile ilişkilendirilen hematolojik yan etkilerle ilgili çok sayıda olgu bildirimi mevcut olup, bu olguları genel olarak iki gruba ayırmak mümkündür: 1) Olanzapinle ortaya çıkan granülositopeni olguları; 2) Klozapine bağlı ortaya çıkan granülositopeninin olanzapin tedavisine geçilmesi nedeniyle uzadığı olgular.

Olanzapine Bağlı Lökopeninin Olası Nedenleri

Olanzapin kullanımına bağlı lökopeni gelişiminin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, klozapinle olan yapısal benzerliği nedeniyle iki ilacın da benzer reaktif polipeptid metabolitlerini oluşturuyor olabileceği düşünülmektedir.[1] Toksik ya da immün aracı mekanizmaların rol aldığına kesin gözüyle bakılmaktadır. Bununla birlikte genetik belirleyicilerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Gardner ve arkadaşları [28] her iki ilacın toksisiteleri arasındaki olası farklılıkları araştırmışlardır. Olanzapinin, insan nötrofillerinin major oksidani olan reaktif nitrenyum iyonunun biyoaktivatörü olabileceği gösterilmiştir.

Kuramsal olarak olanzapinin neden nötrofil toksisitesi yaratmayacağını açıklamaya yönelik de bazı varsayımlar vardır. *In vitro* ortamda olanzapinin reaktif metabolitinin insan nötrofillerine kovalen bağlanma oranının klozapine göre çok düşük olduğu, bu nedenle de doğrudan toksisite oluşturma

riskinin daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu reaktif olanzapin metabolitinin, nötrofil polipeptidlerinin farklı bir alt grubuna da bağlanabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalar *in vivo* ortamda yapıldığında klozapinin insan nötrofillerine kovalen bağlandığı belirtilmektedir. Bununla birlikte olanzapin kullanan hastaların nötrofillerinde ilaçla değiştirilmiş polipeptidler saptanamamıştır. Olanzapin tedavisi sırasında plazma konsantrasyonunun düşük olması bu farklılığı açıklıyor olabilir. Öyle ki olanzapinin sadece yüksek konsantrasyonlarda (20 µM) hafif düzeyde toksisite göstermektedir.

Sonuç olarak her ne kadar her iki ilacın da nötrofillere kovalen bağlandığı gösterilse de, bu durumla agranülositoz arasındaki ilişki bilinmemektedir. Bir Alman-İsveç ortak çalışmasında 1300 hastadan sadece ikisinde olanzapine bağlı lökopeni geliştiği bildirilmiştir. Olasılığın bu kadar düşük olması, bireysel immunolojik olaylar, G-CSF salınmasında bozulma ya da kemik iliğinin hücre dışı matrisinin belirli bileşenleri ile etkileşim gibi başka mekanizmaların da rol alıyor olabileceğini düşündürmektedir.[26,28] Belirli HLA alt tiplerine sahip olmanın da olanzapin toksisitesine duyarlılığı artırıyor olabileceği düşünülmektedir.[29]

Olanzapine Bağlı Hematolojik Yan Etkilerin Sıklığı

1996-2002 yıllarını kapsayan bir gözden geçirme çalışmasında bu tarihler arasında olanzapin kullanımına bağlı hematolojik yan etki geliştiği bildirilen 11 olgu saptanmıştır. Onbir olgunun 7'sinde granülositopeni ilaç başladıktan sonraki bir ay içinde, 3 olguda ise 6 ay içinde gelişmiştir. Bir olguda tedavinin 13. ayında geliştiği izlenmektedir. Olguların tümünde ilacın kesilmesinin ardından kan tablosu normale dönmüştür. İki olguda ilaç kullanımı devam etmesine rağmen granülosit sayımının düzeldiği, yan etkinin klozapinde de olduğu gibi kendi kendini sınırlayıcı özellik gösterdiği belirtilmektedir. Beş olguda klozapine bağlı lökopeni gelişimi öyküsü bulunmaktaydı.[26]

Kodesh ve arkadaşları [30] olanzapin kullanımı sırasında nötropeni gelişen üç olgudan bahsetmektedir. Birinci olgu, 42 yaşında şizoaffektif bozukluk tanılı kadın hastadır. Psikotik özellikli mani atakları nedeniyle sık sık hastane yatışları olan hastanın haloperidol, perfenazin, zuklopentiksol tedavilerine kısmi yanıt verdiği, ağır EPS yan etkilerinin geliştiği ve her üç ilaçla da agranülositoz izlendiği aktarılmıştır. Beyaz küre sayısı 5.0×10^9 , nötrofil oranı %47 iken olanzapin tedavisine başlanmış, 2 hafta sonra beyaz küre sayısı 2.9×10^9 'a, nötrofil oranı ise %35'e düşmüştür. EPS yan etkilerinin olmaması ve ilaca yanıt olduğunun görülmesi üzerine olanzapin kesilmemiş ve 5 mg/gün'e düşülmüştür. Bu doz azaltımı sonrası birkaç hafta içinde beyaz küre sayısı 6.5×10^9 'a, nötrofil oranı ise %70'e yükselmiştir. Olgunun 12 haftalık takibinde mani atağının iyileştiği ve kan değerlerinin normal sınırlar içinde seyrettiği belirtilmektedir.

İkinci olgu, paranoid şizofreni tanılı 18 yaşında bir kadın hastadır. Geçmişte haloperidol, klorpromazin ve perfenazin kullanımı olan, EPS yan etkileri ve antikolinergik yan etkiler nedeniyle tedavileri sürdüremeyen hasta daha önce klorpromazin kullanımı sırasında da agranülositoz geliştirmiştir. 20

mg/gün olanzapin ile tedavi başlandığı dönemdeki beyaz küre sayısı 4.8×10^9 , nötrofil oranı %43 olarak belirlenmiştir. İki hafta sonra psikotik belirtilerde hafif düzelme ile birlikte beyaz küre sayısı 2.4×10^9 'a, nötrofil oranı ise %40'a düşmüştür. Hematolojik yan etki öyküsüne rağmen olanzapine devam edilmesine karar verilmiş, doz günde 5 mg'a düşülmüştür. Dört hafta sonra beyaz küre sayısı başlangıç düzeyine dönmüştür.

Üçüncü olgu 22 yaşında erkek hastadır. Paranoid şizofreni tanısı ile geçmişte haloperidol ve perfenazin ile tedavi edilen hastada ağır EPS yan etkileri gelişmiş ancak lökopeni saptanmamıştır. Beyaz küre sayısı 5.2×10^9 , nötrofil oranı %40 iken olanzapin başlandığı, iki hafta içinde dozun 20 mg/gün'e çıkılmasıyla beyaz küre sayısının 2.8×10^9 , nötrofil oranının %35'e düştüğü bildirilmiştir. Kan sayımını yükseltmek için lityum başlanmış ancak yan etki nedeniyle kısa sürede kesilmiştir. Ardından olanzapin dozu bir hafta içinde 5 mg/gün'e düşülmüştür. Doz azaltımından bir hafta sonra beyaz küre sayısı 4.8×10^9 'a ve nötrofil oranı %40'a yükselmiştir. Bir ay sonraki kan kontrolünde değerler normal sınırlardaydı.[30] Her üç hastada da ilaç dozunun azaltılmasıyla belirtilerde düzelme izlenmesi dikkati çekmektedir.

Abdullah ve arkadaşları,[31] 21 yaşında, ajitasyon ve işitsel varsanıları nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi başlanan bir erkek hasta aktarmışlardır. Hastanın başlangıç beyaz küre değeri 4.4×10^9 iken 20 mg/gün olanzapin, 10 mg/gün haloperidol ve 2 mg/gün lorazepam tedavisi başlanmış, 5. günde belirtilerinin devam etmesi üzerine olanzapin dozu 30 mg/gün'e yükseltilmiştir. Hastanın beyaz küre sayısının 2.6×10^9 , nötrofil oranının %22 olarak belirlenmesi ve kan tablosundaki değişikliği açıklayabilecek enfeksiyon, hematolojik hastalık ve beslenme yetersizliği gibi diğer sebeplerin bulunmaması nedeniyle her üç ilacın da kesilmesine karar verilmiştir. Bir gün sonra kan değerleri beyaz küre 3.4×10^9 , nötrofil yüzdesi %42 olarak belirlenmiş, 4 mg/gün risperidon tedavisine geçilmiş ve 8 gün sonra beyaz küre sayısı 3.2×10^9 , nötrofil oranı %37 iken hasta taburcu edilmiştir. Haloperidolün lökopeniye nadiren neden olduğu, lorazepam kullanımına bağlı hiç lökopeni olgusu bildirilmemiş olmasından dolayı kan diskrazisinden olanzapinin sorumlu olduğu yorumu yapılmıştır.

Literatürde klozapine bağlı ortaya çıkan lökopeni ya da nötropeninin, olanzapin tedavisiyle uzaması ya da yeniden ortaya çıkmasına ilişkin çeşitli olgu bildirimleri mevcuttur. Jagadheesan ve arkadaşları,[32] bir olgu sunumlarında 3 yıl boyunca 250 mg/gün dozunda klozapinle psikotik belirtileri kontrol altında tutulan 32 yaşında bir kadın hastanın bu süre sonunda beyaz küre sayısının 3.4×10^9 , nötrofil sayısının ise 1×10^9 'e düştüğünü bildirmişlerdir. Ardından klozapin tedavisi kesilerek olanzapin 20 mg/gün başlanmış, ancak hastanın 8. güne kadar yapılan kontrollerinde de nötrofil ($0.9-1.2 \times 10^9$) ve beyaz küre ($3.3-4.1 \times 10^9$) değerlerinin normalin altında seyretmeye devam ettiği belirlenmiştir. Bunun üzerine olanzapin tedavisi sonlandırılarak aripiprazol başlanmıştır. Hastanın beyaz küre ve nötrofil değerlerinin iki gün içinde normale döndüğü ve normal sınırlarda kaldığı belirtilmektedir. Olanzapin kullanılmaya devam edildiği sürede lökopeni ve nötropeninin devam etmesi ve ilacın kesilmesinin ardından iki gün içinde

düzelmesi dikkati çekmektedir. Bir başka bildirimde de klozapin tedavisine başlandığı sırada beyaz küre sayısı 7.2×10^9 , nötrofil oranı %64 olan ancak tedavinin ikinci haftasında beyaz küre sayısı 3.3×10^9 , nötrofil sayısı ise 1.5×10^9 'a düşen 21 yaşında bir erkek hastadan aktarılmıştır. Klozapinin kesilmesinin ardından hastada sırasıyla pimozid, risperidon ve ketiypinin denenmiş, yan etkilerin görülmesi ya da yeterli etkinliğin elde edilememesi nedeniyle tedaviye bu ilaçlarla devam edilememiştir. Son olarak denenen olanzapinle iyi yanıt alınmış ancak diğer ilaçların denendiği ve olanzapin kullanıldığı sürece hastanın beyaz küre sayısının $2.7-3.9 \times 10^9$, nötrofil sayısının ise $1.6-1.9 \times 10^9$ arasında olacak şekilde normal değerlerin altında seyrettiği belirtilmiştir.[33] Lökopeni ve nötropeniye sebep olabilecek diğer faktörlerin (enfeksiyöz, endokrin değişiklikler, kanser vb.) bulunmadığı hastada kemik iliğinde antipsikotik ilaçlara bir duyarlılık olabileceği yorumu yapılmıştır.

Tedavi Yaklaşımları

Olanzapin kullanımı ile ilişkilendirilen lökopeni/nötropeni gelişiminde genellikle uygulanan dört farklı yaklaşım vardır: [34]

1. Olanzapin hemen kesilmekte ve başka bir tedavi yöntemi uygulanmaksızın kan sayımı kısa sürede normale dönmektedir.
2. Olanzapin dozu azaltılarak kan değerlerinin normale dönmesi beklenmektedir.
3. Granülosit düzeyi çok fazla düşen ($<1 \times 10^9$) hastalarda olanzapinin kesilmesine ek olarak G-CSF tedavisi başlanmaktadır.
4. Tedaviye lityum eklenerek olanzapine devam edilmektedir.

Afebril nötropeni gelişen hastalarda G-CSF verilmesi granülosit değerlerinin normale dönme süresini kısaltabilir ancak bunun klinikte ek bir faydasının olup olmadığı bilinmemektedir. Nauman ve arkadaşlarının [35] sundukları bir olgu bildiriminde pek çok kez klozapin ve olanzapin tedavisi gören şizofreni tanılı 27 yaşında bir erkek hastadan bahsedilmektedir. Psikotik atak sırasında olanzapin başlanan ve hızlı bir şekilde dozu 40 mg/gün'e yükseltelen hastanın 9.gün belirlenen beyaz küre değeri 3.4×10^9 idi. Nötrofil sayısı ise (1.97×10^9) normal sınırlardaydı. Olanzapinin kesilmesinden üç gün sonra kan değerleri beyaz küre 2.7×10^9 , nötrofil 0.39×10^9 olan hastanın ateşinin $39,5^\circ\text{C}$ 'ye çıkması üzerine başlanan sefalosporin, aminoglikozid ve G-CSF tedavisi ile iki gün içinde durumunun iyileşmişeye başlamıştır. Geçici lökositoz halinin (beyaz küre 27.6×10^9 , nötrofil 22.5×10^9) normale dönmesinin ardından G-CSF tedavisinin sonlandırıldığı belirtilmektedir. Tedaviden 6 hafta ve 4 ay sonraki tetkiklerde kan değerlerinin normal sınırlar içinde olduğu söylenen hastanın tedavisine haloperidol ile devam edilmiştir

Olanzapin ve klozapin tedavileri sırasında granülositopeni gelişmesi ile G-CSF arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, klozapinle ve ardından olanzapinle granülositopeni gelişen kadın hastada G-CSF düzeyleri değerlendirilmiştir.[36] Yedi yıllık klozapin kullanımının ardından kendi isteğiyle tedavisine son verilen hastanın 5 ay sonra psikotik belirtilerinin te-

krar ortaya çıkması üzerine klozapin başlandığı, tedavinin 94. gününde granülositopeni (1100 granülosit/ μ l) geliştiği bildirilmektedir. Klozapinin kesilmesinden 12 gün sonra granülosit sayısı 2500'e yükselen hastaya 5 mg/gün olanzapin başlanmış, 9.gün 10 mg/gün dozuna çıkmış, tedavinin 14. gününde ise granülosit sayısının 900'e düşmüştür. Olanzapin tedavisine devam edilmesiyle birkaç hafta içinde granülosit sayısının normale dönmüş ve izleyen 6 ay boyunca yapılan tetkiklerde de normal sınırlarda seyretmiştir. Klozapin tedavisinin son 4 ve olanzapin tedavisinin ilk 4 haftası boyunca kan örnekleri alınmış, G-CSF düzeylerinin granülosit sayısı ile paralellik gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenle bu hastada her iki ilacın da benzer mekanizmalarla yan etki oluşturduğu düşünülmektedir. İlaç yan etkisinin gelişiminde CSF ya da doğrudan granülositlerin hedef olduğu öne sürülmektedir.

Olanzapin tedavisi sonrasında gelişen kan diskrazisinin düzeltilmesine yönelik olarak tedaviye lityum eklenmesi ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Gajvani ve arkadaşları [37] tek başına risperidon ve tek başına olanzapin tedavileri sırasında lökopeni ve nötropeni geliştiren 20 yaşında, paranoid şizofreni tanılı bir erkek hasta bildirmişlerdir. Hastaya ilaçsız izlendiği ve kan değerlerinin alt sınırlarda seyrettiği 2 haftalık bir sürenin ardından 300 mg/gün dozunda lityum başlanmış, artan beyaz küre ve nötrofil sayıları tedaviye 5 mg/gün olanzapin eklenmesiyle tekrar azalmıştır. Bunun üzerine lityum dozu 900 mg/gün'e (kan düzeyi 0.8 mmol/L) olanzapin dozu ise 20 mg/gün'e kadar çıkmıştır. Onuncu günden itibaren hastanın beyaz küre ve nötrofil sayılarının normale dönmüş ve izlemde de normal sınırlarda seyretmiştir.

Vurgulanan olguların yanısıra literatürde olanzapin kullanımı ile ilişkilendirilen trombositopeni [38, 39] ve lökositoz [40] olguları da bulunmaktadır.

Ketiyapin

Ketiyapin molekülü ilk olarak 1984'te bulunmuş, şizofreni tedavisinde kullanılmak üzere FDA'dan 1997'de onay almıştır. Dibenzotiazepin türevi bir ilaç olan ketiyapin proteinlere %83 oranında bağlanmaktadır. Sitokrom P450 3A4 enzimi tarafından metabolize edilmektedir. Hepatik oksidasyonla farmakolojik olarak aktif iki metabolite dönüşmektedir ancak bu metabolitlerin kandaki konsantrasyonları ketiyapine göre oldukça düşüktür ve ilacın etkinliğine pek katkıda bulunmamaktadır.[41] Ketiyapin yapı olarak klozapin ve olanzapine büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.

Ketiyapine Bağlı Hematolojik Yan Etkiler

Piyasalara sunulduğunda prospektüs bilgisinde ketiyapin'in yan etkileri arasında hafif lökopenide yer almıştır.[42,43] Ürün bilgilerinde ise nötropenin görülme olasılığı <%0.01 olarak verilmektedir.[44]

Literatürde ketiyapin kullanımı ile ilişkilendirilen lökopeni/nötropeni ve trombositopeni gelişimi hakkında toplam 10 olgu bildirimini yer almaktadır. Bu olguları üç grupta incelemek mümkündür: 1.Tek başına ketiyapin kullanımı;

2.Keti yapin ile birlikte valproik asit ya da divalproeks kullanımı; 3. Ketiyapin ile birlikte klozapin kullanımı olan hastalar.

1. Tek Başına Ketiyapin Kullanımına Bağlı Olgular

Croarkin ve arkadaşları,[3] ketiyapin tedavisine bağlı olarak akut nötropeni gelişen bir olgu aktarmışlardır. 24 yaşında şizofreniform bozukluk teşhisi konulan erkek hastanın başvuru sırasında ölçülen beyaz küre sayısı 9.8×10^9 olarak belirlenmiştir. Günde iki kez 25 mg olacak şekilde ketiyapin tedavisi başlanan hastanın iki günlük tedavi sonrası beyaz küre sayısının 3.7×10^9 'a düşerken, toplam nötrofil sayısı 1125 olarak ölçülmüş. Dördüncü günde beyaz küre sayısının 2.8×10^9 'a, nötrofil sayısının ise 504'e düşmesi üzerine ketiyapin tedavisi kesilerek olanzapin 10 mg/gün başlanmıştır. İlk 48 saat içinde beyaz küre sayısı 3.7×10^9 'a, nötrofil sayısı 1746'ya çıkmıştır. İzleyen günlerde de kan değerleri normal sınırlarda kalmıştır. Bu olgu, ketiyapinin neden olduğu ve ketiyapinin kesilip olanzapin başlanmasıyla düzelen ilk olgu bildirimidir.

Ruhe ve arkadaşları,[42] ketiyapin kullanımı ile ortaya çıkan üç agranülositoz olgusu bildirmiştir. İlk hasta paranoid şizofreni tanısı olan 48 yaşında bir erkek hastadır. Hasta iki aylık klozapin kullanımı ardından granülositopeni ($<0.1 \times 10^9$) geliştirmiş, klozapinin kesilmesi ile kan değerleri normale dönmüştür. Hasta sonraki 3 yıl boyunca olanzapin 35 mg/gün, lityum karbonat 800 mg/gün kombinasyon tedavisi ile izlenmiş ve beyaz küre değerleri normal sınırlarda seyretmiştir. Psikotik belirtilerin devam etmesi üzerine tedavisine ketiyapin eklenen ve olanzapin dozu azaltılan hasta, ketiyapin 600 mg/gün kullanmaya başlamasından 2 hafta sonra enfeksiyöz bir tablo geliştirmiştir. Beyaz küre sayısı 0.4×10^9 'a düşmesi üzerine (granülosit $<0.1 \times 10^9$) ketiyapin, olanzapin, lityum karbonat tedavisi kesilerek züklopentiksol dekanot başlanmıştır. Antibiyotik ve G-CSF tedavisi ile granülosit düzeyi 5 gün içinde normale (6.6×10^9) dönmüştür.

İkinci olgu olan paranoid şizofreni tanılı 22 yaşındaki erkek hastaya, beyaz küre sayısı 4.3×10^9 , granülosit sayısı 3.0×10^9 iken ketiyapin başlanmış 1 ay içinde artırılarak 750 mg/gün dozuna ulaşılmıştır. Belirtilerinde kısmi düzelme olan hastanın beyaz küre sayısının 2.3×10^9 , granülosit sayısının ise 0.7×10^9 'a düşmesi üzerine ketiyapin tedavisi kesilmiştir. İzleyen iki gün içinde granülosit sayısı 1.7×10^9 'a yükselmiş, tedavi olarak klozapin başlanmıştır. Bir yıllık izlem sürecinde herhangi bir yan etki görülmemiştir.

Bir diğer olguda, paranoid şizofreni tanılı 23 yaşında erkek hastanın geçmişinde züklopentiksolla geçici lökopeni öyküsü bulunmaktadır. Başvuru sırasındaki beyaz küre sayısı 5.8×10^9 , granülosit sayısı 3.5×10^9 olarak ölçülen hastada klozapin başlanmasından 1,5 ay sonra (600 mg/gün) granülosit sayısı 0.1×10^9 'un altına düşmüştür. Klozapin tedavisinin kesilmesinden sonra lökosit sayısı normale dönmüştür. Flupentiksol ve olanzapine beklenen yanıtı vermemesi üzerine ketiyapin başlanmış, fakat 2 hafta içinde granülosit sayısının 1.2×10^9 'a düşmesi üzerine ketiyapin kullanımına son verilmiştir.[42]

Lobato ve arkadaşları,[45] klozapin kullanımının ikinci haftasında agranülositoz gelişen, bipolar bozukluk (tip I) tanısı olan 48 yaşında bir kadın hasta bildirmişlerdir. Hastanın klozapin tedavisinin kesilmesiyle beyaz küre

değerleri normale dönmüştür. Ardından başlanan ketiyapın ve klonazepam tedavisinin 15. gününde tekrar agranülositoz gelişmesi üzerine ketiyapının kesilmesi ve antibiyotik tedavisi ile tablonun normale döndüğü anlatılmaktadır.

Tek başına ketiyapın kullanımı ile ilişkilendirilen bir diğer lökopeni olgusunda 900 mg/gün ketiyapın kullanmakta olan 20 yaşındaki bir erkek hasta bildirilmiştir. Bu olguda, tedavinin başlanmasından 15 hafta sonra lökopeni gelişmiş, ketiyapın tedavisinin sonlandırılması sonrası kan değerlerinin normale dönmüştür.[46] Shankar [47] geçmişte sodyum valproat ve züklopentiksol tedavileri sırasında herhangi bir yan etki geliştirmemiş ancak tedavisine ketiyapın eklenmesinden 5 hafta sonra beyaz küre, nötrofil ve platelet sayılarında düşme görülen bipolar bozukluk tanılı 45 yaşında bir erkek hasta bildirmiştir. Altı hafta içinde kan değerleri kendiliğinden normal sınırlara ulaşan hastanın 7. haftada tekrar lökopeni ve nötropeni gelişmesi üzerine ketiyapın tedavisi sonlandırılmıştır. Tedavisine risperidon ile devam edilen hastanın, ketiyapının kesilmesinden 6 hafta sonra kan değerlerinin normale döndüğü bildirilmektedir.

Oluboka ve arkadaşları [43] önceki haloperidol, klorpromazin, olanzapın ve risperidon tedavileri sırasında hematolojik bir yan etki görülmeyen, ancak 600 mg/gün dozunda ketiyapın kullanırken tedavinin dördüncü haftasında beyaz küre sayısı 1.7×10^9 , nötrofil sayısı ise 0.3×10^9 'a düşen bir hastayı aktarmışlardır. Doz bağımlı olduğu belirtilen bu yan etki ilacın kesilmesinin ardından ortadan kalkmıştır.

2. Ketiyapın ile Valproik Asit Kullanımına Bağlı Olgular

Semisodyum valproat, divalproeksle benzer özellik taşımakta, eşit miktarda sodyum valproat ve valproik asit içermektedir.[44] Literatürde divalproeksle tedavi edilen hastaların %0.4'ünde lökopeni gelişebildiği bildirilmektedir. Trombositopeni ise daha yaygındır. Bu yan etkiler genellikle doz azaltılması ya da tedavinin sonlandırılması ile ortadan kalkmaktadır.[48]

Cowan ve arkadaşları [44] klozapin tedavisi sırasında lökopeni ve nötropeni geliştirme öyküsü olan tedaviye dirençli şizofreni tanısı almış 36 yaşında bir kadın hastada olanzapın ve aripiprazol tedavileri sırasında herhangi bir yan etki izlenmediği ancak kullanmakta olduğu semisodyum valproata ketiyapın eklenmesinden 2 hafta sonra beyaz küre sayısının 2.9×10^9 , nötrofil sayısının ise 1.0×10^9 'a düştüğünü bildirmiştir. Her iki ilacı da kesilen ve değerleri normale dönen hastada bir süre lityum ve züklopentiksol kullanıldığı ancak psikotik belirtilerin yatışmaması üzerine tekrar klozapine geçilmiş. Fakat klozapin başlanması ile beyaz küre ve nötrofil sayısının kısa sürede yeniden normal düzeylerin altına düşmüş ve ilacın kesilmesi ile tablo düzelmiştir.

Valproik asit kullanımı sırasında beyaz küre ve nötrofil değerleri normal seyredirken ketiyapın eklenmesinin ardından lökopeni gelişen bir hasta da Clark ve arkadaşları [49] tarafından bildirilmiştir. Geçmişte difenhidramin, perfenazin, trazodon, risperidon, olanzapın, lityum, bupropion, fluoksetin ve droperidol kullanımları olduğu belirtilen 23 yaşında bipolar tip şizoaffektif bozukluk tanılı kadın hastanın, kullanmakta olduğu valproik aside ketiyapın

eklenmesinin ardından (600 mg/gün) beyaz küre değeri 2800, nötrofil değeri ise mm^3 'te 900' düşmüştür. Valproik asit düzeyi 86 mg/l olan hastanın ketiyapın tedavisinin kesilmiş, ketiyapının kesilmesinden 9 gün sonra olanzapın tedavisine başlanmıştır. Ketiyapın tedavisinin kesilmesinden sonraki 3 ay içinde beyaz küre ve nötrofil sayıları tedrici olarak artarak normal sınırlara dönmüştür. Olguda ketiyapın tedavisinin seyri ile beyaz küre sayısındaki değişikliklerin birebir paralellik göstermesi; geçmişteki valproik asit kullanımında beyaz küre sayısının normal sınırlarda seyretmesi nedeniyle, lökopeni ketiyapın ile ilişkilendirilmiştir.

Kimi zaman valproik asitle birlikte herhangi bir yan etki görülmezsizin ketiyapın kullanılmaktayken, doz artışı ile hematolojik değişikliklerin ortaya çıktığı da görülebilmektedir. Nair ve arkadaşları [48] bir olgu bildirimlerinde; 500 mg/gün valproik asit, 400 mg/gün ketiyapın kullanılmaktayken, beyaz küre sayısı 6200, granülosit oranı %63.6 olan 33 yaşındaki kadın hastada, valproik asit dozunun 2 g/gün'e, ketiyapın dozunun ise 900 mg/gün'e çıkılmasının ardından beyaz küre sayısının 3600'e, granülosit oranının ise %30.6'ya düştüğünü aktarmışlardır. İlaçları kesilen hastanın tedavisine aripiprazolle devam edilmiş ve bir yan etki izlenmemiştir.

Rahman ve arkadaşları,[50] yaptıkları bir çalışmada geriye dönük olarak 2004-2007 yılları arasında ketiyapın, valproik asit ve her ikisini birlikte kullanan çocuk ve ergen hastalarda hematolojik yan etki insidansını araştırmışlardır. Bu özellikleri karşılayan 131 hasta belirlenmiştir. Ketiyapın kullanan hastaların %6'sında, valproik asit kullanan hastaların %26'sında ve her iki ilacı birlikte kullanan hastaların ise %44'ünde lökopeni ve/veya nötro-peni geliştiği saptanmıştır. Çalışmada, Afrikan Amerikan hastaların beyaz ırktan olan hastalara göre hematolojik yan etkilere daha duyarlı olduğu belirlenmiştir.

3. Ketiyapın ile Birlikte Klozapin Kullanımına Bağlı Olgular

Olanzapinle bildirilen vakalara benzer şekilde, klozapinle gelişen lökopeninin ketiyapınle devam etmesinin anlatıldığı bir vaka bulunmaktadır.[51] Hastanın klozapin kullandığı süre içinde nötrofil sayısının $1800-2200/\text{mm}^3$ arasında seyrettiği, bu nedenle ketiyapine geçildiğinde ise nötrofil sayısının daha da düşerek 1500 'ün altına indiği anlatılmaktadır. Tedaviye devam edilememiş ve ketiyapın kesilmiştir.

Literatürde yer alan olgu bildirimleri düşünüldüğünde ketiyapının hematolojik yan etkiler geliştirme riski açısından klozapin ve olanzapinden sonra üçüncü sırada yer aldığı görülmektedir. Bununla birlikte her üç ilacın yapısal benzerliklerinin bulunduğu ve zaman içerisinde ketiyapınle ilgili olgu bildirimlerinin sayısında da artış olabileceği düşünülmektedir.

Risperidon

Risperidon 1994'te şizofreni tedavisi için FDA onayı almış bir antipsikotiktir. Benzisoksazol türevi olan ilaç sitokrom P450 2D6 enzimi tarafından, aktif metaboliti olan 9-hidroksirisperidon ise oksidatif N-dealkilasyon ile metabolize edilmektedir.[52]

Literatürde tek başına risperidon kullanımı ya da risperidon ve klozapin birlikte kullanımı ile hematolojik yan etkilerin geliştiği görülmektedir. Bu yazıda gözden geçirilen diğer atipik antipsikotiklerden farklı olarak uzun etkili enjektabl formu da bulunan risperidonun, bu formuyla ilişkilendirilen lökopeni vakalarının da olduğu dikkati çekmektedir.

Uzun ve arkadaşları,[53] risperidonun enjektabl formunu kullanan iki hastada gelişen lökopeni tablosundan bahsetmektedir. Bildirilen ilk olgu şizofreni tanısı almış 29 yaşında bir erkek hastadır. Bir yıllık 4 mg/gün risperidon tedavisinin ardından, iki haftada bir 50 mg.lık risperidon enjeksiyonu olmaya başlayan hastanın 5. enjeksiyon sonrasındaki psikiyatri başvurusunda beyaz küre sayısı $2.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ bulunmuştur. İlacın kesilmesinden 10 gün sonra beyaz küre sayısı normale dönmüştür. Tedavisine olanzapinle devam edilen hastanın kontrollerinde herhangi bir sorun yaşanmamıştır. Aktarılan ikinci olgu 38 yaşında kadın hastadır. Şizoaffektif bozukluk tanısıyla iki yıl boyunca 2 mg/gün risperidon kullanmış, sonrasında iki haftada bir 25 mg risperidon enjeksiyonu tedavisine geçilmiştir. Yedinci enjeksiyon sonrasında yapılan tetkiklerde beyaz küre sayısı $2.5 \times 10^3/\mu\text{l}'e$ düşmüştür. Risperidon enjeksiyonu kesilip ketiyapin başlanmış ve 8gün içinde 600 mg/gün dozuna çıkılmıştır. Hastanın beyaz küre sayısı iki gün içinde normale dönmüş ve kontrollerde normal sınırlar içinde kaldığı belirlenmiştir. Her iki hastanın da oral risperidon tedavileri sırasında böyle bir yan etki yaşanmamışken enjeksiyona geçildikten bir süre sonra beyaz küre sayılarının düşmesi, risperidonun kümülatif etkisiyle ya da her iki formun absorpsiyon yolları arasındaki farklılıkla açıklanmaya çalışılmıştır.

Sluys ve arkadaşları,[54] vasküler demans tanısı olan ve sanrı ve varsanılar yaşayan 6 ay süreyle risperidon 2 mg/gün kullanımının ardından yüksek ateş şikayetiyle başvuran ve beyaz küre sayısı 1.4×10^9 , nötrofil oranı %0.0 olan 90 yaşındaki bir erkek hasta bildirmişlerdir. Risperidonun kesilmesinden sonra kan değerleri kademeli olarak yükselmiş, 18.günde beyaz küre sayısı $5.4 \times 10^9/a$, nötrofil oranı ise %54.9'a ulaşmıştır. Hastanın tedavisine haloperidolle rijidite gelişmesi üzerine lorazepam ile devam edildiği aktarılmıştır.

Bir olgu bildiriminde,[55] şizofreni tanısı ile tedavi gören 40 yaşında bir kadın hastanın klorpromazin ve karbamazepin kullanırken beyaz küre değerlerinde düşme olduğu, bunun üzerine lityum ve haloperidol başlandığı, kan değerlerinin tekrar düşmesi üzerine haloperidolün kesilerek lityum ve diazepam verildiği, beyaz küre sayısı normale dönen hastanın züklopentiksol başlanmasıyla kısa süre içinde tekrar beyaz küre sayısının düştüğü aktarılmıştır. Elektrokonzülfiz terapi (EKT) uygulanan hastanın EKT sonrası beyaz küre değerleri normal sınırlarda seyretmiş, ancak risperidon tedavisi başladıktan kısa bir süre sonra beyaz küre değerleri tekrar düşmüştür. Hastada sadece risperidonla değil fakat kullanılan tüm antipsikotiklerle lökopeni geliştiğine ve bu durumun bireysel bir duyarlılıktan kaynaklanıyor olabileceğine dikkat çekilmektedir.

Literatürde sabah nötropenisi ya da psödonötropeni olarak adlandırılan bir tablodan bahsedilmektedir. Normal koşullarda insanlarda dolaşımdaki kan hücrelerinin sayılarının günün farklı saatlerinde değişiklik gösterebileceği

bilinmektedir. Bu değişimin nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte bu durum ilaçlarla ortaya çıktığında, örneğin klozapin için ilacın hematopetik sitokinler üzerindeki etkileri ile açıklanmaya çalışılmaktadır.[44,56] Esposito ve arkadaşlarının [56] sundukları olgu literatürde risperidon kullanımı ile ilişkilendirilen tek psödonötropeni olgusudur. Paranoid şizofreni tanısı konan 33 yaşındaki kadın hastanın risperidon kullandığı 8 haftalık süre boyunca sabah saat 8.00'da yapılan kan tetkikinde beyaz küre ve nötrofil sayılarının normal sınırların altında, saat 14.00'da yapılan testlerde ise normal sınırlarda geldiği anlatılmaktadır. Hastada herhangi bir enfeksiyon belirtisi izlenmemiş ve psikotik belirtileri risperidondan fayda gördüğü için ilaç tedavisinin kesilmemiştir.

Antipsikotik ilaçların ergen ve çocuk yaş grubunda güvenilirliklerine dair yeterince çalışma bulunmamakla birlikte atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotiklere göre giderek daha fazla kullanıldığı izlenmektedir. Etain ve arkadaşları [57] şizofreni tedavisi için risperidon (4 mg/gün) başlanan Afrika kökenli bir ergen hastada tedavinin 10. gününde lökopeni gelişmesi nedeniyle risperidon kesilerek olanzapin başlandığı ve yan etkinin tekrarlamadığını bildirmişlerdir. Özellikle etnik kökenleri nedeniyle risk altında olan gruplarda kan değerlerinin yakından takip edilmesi gerekmektedir. Risperidonla lökopeni ve nötropeni gelişmesine rağmen olanzapinle başarılı bir şekilde tedavi edilen bir diğer hasta Dernovsek ve arkadaşları [27] tarafından aktarılmıştır. 65 yaşındaki hastada olanzapinle iki yıllık izlemde hematolojik bir yan etki gelişmemiştir. Ergen yaş grubunda risperidon kullanımına bağlı hematolojik yan etki gelişimi Edleman'ın [58] sunduğu olguda da görülmektedir. Önceki tedavilerinde haloperidol ve flufenazin kullanımları sırasında lökopeni gelişen 15 yaşında Afrikan Amerikan bir hastada, risperidon verilmesiyle de beyaz küre sayısının normal sınırların altına düşmüştür.

Yukarıda belirttiğimiz gibi, klozapine yanıt veren dirençli şizofreni hastalarında başka ilaçlarla yanıt alınamadığında, beyaz küre ve nötrofil sayıları normal sınırlarda olmak koşuluyla ilacın tekrar denenmesi düşünülebilmektedir. Literatürde benzer bir uygulamanın risperidonla yapıldığı bir olgu bulunmaktadır.[59] Daha önce risperidon kullanımı sırasında geçirdiği influenza enfeksiyonu ile birlikte lökopeni ve nötropeni geliştiren bir kadın hastada ilacın kesilmesi ile kan değerlerinin düzelmiştir. Yazarlar iki yıl sonra aynı hastaya yeniden risperidon başlandığını ve bu defasında kan değerlerinin etkilenmediğini belirtmektedirler. İlk tedavide gelişen lökopeni ve nötropeninin enfeksiyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[59,60]

Agranülositozla ilişkisi en iyi bilinen antipsikotik olan klozapininin kimi zaman diğer antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanımı bu yan etkiye neden olabilmektedir. Literatürde yer alan bir olguda; şizoaffektif bozukluk tanısı olan 33 yaşındaki bir kadın hastanın 22 ay boyunca 900 mg/gün dozunda klozapin kullanırken bir yan etki yaşamadığı ancak tedavisine risperidon (4-6 mg/gün) eklendikten 6 hafta sonra lökopeni ve nötropeni geliştiği aktarılmıştır.[61] İlaçların kesilmesi sonrasında kan değerlerinin düzelmemesi üzerine G-CSF tedavisi uygulanmıştır. Hastaya 3 ay sonra tekrar risperidon başlanmış ve bu

kez lökopeni ya da nötropeni gelişmemiştir. Bu nedenle daha önce ortaya çıkan yan etkinin risperidonun klozapin kan düzeyine ya da toksik bileşenlerine olan etkisi nedeniyle gelişmiş olabileceği yorumu yapılmıştır. Assion ve arkadaşları da [62] risperidon ve klozapin kullanımı ile ilişkilendirilen bir lenfositopeni ve trombositopeni olgusu bildirmişlerdir. İlaçların kesilmesi ile her iki kan değeri de normale dönmüştür.

Yukarıda bahsedilen olgularda genel olarak beyaz küre ve nötrofil sayılarındaki düşme üzerinde durulmaktadır. Bu yan etki dışında risperidon kullanımı ile ilişkilendirilen trombotik trombositopenik purpura olguları da mevcuttur.[1,58]

Aripiprazol

Kimyasal olarak diğer atipik antipsikotiklerden oldukça farklı bir yapıya sahip olan aripiprazol, dihidrokinolinon türü bir antipsikotiktir. 1988'de bulunan ilaç, 2002'de şizofreni tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Karaciğer sitokrom P450 2D6 ve 3A4 enzimleri aripiprazolü dehidro-aripiprazole dönüştürmektedir.[63]

Literatürde aripiprazolle ilişkilendirilen sadece iki hematolojik yan etki olgusu bulunmaktadır.[64,65] İki olguda 2008 yılında yayınlanmıştır. İlk olgu geçmiş tedavilerinde klozapin ve karbamazepin kullanımları sırasında lökopeni gelişen 39 yaşında paranoid şizofreni tanılı bir kadın hastadır. Klorpromazin kullandığı bir dönem epileptik nöbet geçirmesi üzerine tedavisine fenitoin eklenmiştir. Hastanın sadece fenitoin kullandığı 2 yıllık bir dönemin ardından psikotik belirtilerinin yinelemesi üzerine tedavisine aripiprazol (10 mg/gün) eklenmiştir. Fakat tedavinin üçüncü haftasında beyaz küre sayısı 2.6×10^9 , nötrofil sayısı 1.6×10^9 ve platelet sayısı 73×10^9 olarak belirlenmiştir. Her iki ilacın kesilmesi ve G-CSF başlanması ile hücre sayılarının normale dönmüştür.[64] İkinci olgu ise Afrika-Amerikan kökenli 32 yaşında bir erkek hastadır. Paranoid şizofreni tanısı olan hastada risperidon tedavisi ile beyaz küre ve nötrofil sayılarının düştüğü belirlenmiştir. Risperidon tedavisi kesilen ve aripiprazol (10 mg/gün) başlanan hastanın 6 ay süreyle kan değerleri normal sınırlarda seyretmiş, ardından beyaz küre sayısı 2.4×10^9 a, nötrofil sayısının ise 0.85×10^9 a düşmüştür. Aripiprazol tedavisine 2 hafta ara verilmiş ve hücre sayılarının normale dönmüştür. Ardından aripiprazolün tekrar başlanması ile yeniden lökopeni ve nötropeni gelişen hastanın tedavisine lityum ve paliperidon ile devam edilmiştir. Takiplerinde hematolojik bir yan etki izlenmemiştir.[65] Aripiprazol genel olarak lökopeni ve nötropeni gelişme riski olan hastalar için güvenilir bir tercih olarak görülmektedir.[66]

Ziprasidon

Ziprasidon reseptör afinitesi açısından diğer atipik antipsikotiklerden oldukça farklı bir ilaçtır. 1998 yılında kardiyotoksik yan etkileri nedeniyle onay başvurusu reddedilmiş, 2001'de ise şizofreni tedavisindeki kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Üçte ikisi aldehid oksidazla, üçte biri ise sitokrom P450 3A4 ve 1A2 aracılığıyla metabolize edilmektedir.[67]

Literatürde ziprasidon kullanımı ile ilişkilendirilen sadece bir olgu bulunmaktadır. Şizofreniform bozukluk tanısı konmuş Afrika-Amerikan kökenli 19 yaşındaki kadın hastada olanzapin tedavisi almakta iken lökopeni ve nötropeni tespit edilmiş, ilacın kesilmesinden sonra hücre sayılarının normal seviyeye ulaşmıştır. Hastaya ziprasidon başlanmış, 120 mg/gün dozunda kullanmakta iken tedavisine mirtazapin 30 mg eklenmiştir. Altı hafta sonra lökopeni ve nötropeni gelişmesi nedeniyle ziprasidon tedavisi kesilmiş, tek başına mirtazapin kullandığı dönemde kan değerleri normale dönmüştür. Bu nedenle hematolojik yan etkinin ziprasidona bağlı olarak geliştiği sonucuna varılmıştır.[68]

Tartışma

Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı lökopeni ve nötropeni gelişiminde genel olarak üzerinde durulan mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir: [1,4,6]

1. İlaçların metabolizasyonu sonucu oluşan reaktif metabolitlerin kemik iliğine toksik etkileri,
2. Metabolitlerin dolaşımdaki hücrelere doğrudan toksik etkileri,
3. Dolaşımdaki hücrelere karşı gelişen immünolojik tepkimeler.

Klozapin ve olanzapin için bu reaktif metabolitin, ilaçların nötrofillerle oksidasyonu sonucu oluşan bir nitrenyum iyonu olduğu düşünülmektedir.[4,10] Klozapine bağlı yan etki gelişiminde nitrenyum iyonunun rolü deneysel olarak gösterilmişken olanzapinle ilişkisi tam olarak kanıtlanamamıştır. Olanzapinin yukarıda sayılan mekanizmalara ek olarak G-CSF saliverilmesinde bozukluğa yol açarak etkili olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca olanzapin klozapine bağlı ortaya çıkan granülositopeninin hemen ardından tedaviye eklenirse, klozapin atılımını azaltacağından, bu yan etkinin düzelmesini geciktirmektedir.[32] Nötropeniye neden olan olaylar sıralamasında ilacın biyoaktivasyonu ilk sıralarda yer alan bir işlem olduğu için, büyük oranda değişmeden atıldığı bilinen amisülprid ve sülprid gibi ilaçların kullanılmasının bu yan etkinin gelişmesini önlemek açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.[1] Literatürde bu iki ilaca bağlı geliştiği belirtilen herhangi bir hematolojik yan etki olgusu bulunmamaktadır. Bununla birlikte Yalçın ve arkadaşları aripiprazol kullanımı ile ilgili bir olgu sunumlarında hastalarında amisülpridle lökopeni geliştiğinden bahsetmektedirler.[66]

Araştırmacılar hematolojik yan etkilerin görülme olasılığının hangi hastalarda daha yüksek olduğunu belirlemeye çalışmışlardır. En sık saptanan risk faktörleri; hastanın geçmişteki tedavileri sırasında antipsikotik kullanımı ile ilişkili lökopeni ve nötropeni gelişmiş olması ve tedaviye başlarken ölçülen beyaz küre değerlerinin normal sınırların altında olmasıdır.[1,5] Sunulan olguların büyük kısmında hastaların aynı ya da farklı antipsikotiklerle önceki tedavilerinde de beyaz küre ve nötrofil sayılarında düşme olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra, hematolojik yan etki oluşturma olasılığına sahip birden fazla ilacın birlikte kullanılması da riski arttırabilmektedir. Yukarıda bahsedilen, özellikle valproik asit-ketiapin ve klozapinle birlikte başka bir antipsiko-

tik kullanımı ile ortaya çıkan lökopeni ve nötropeni tablolarında bu özelliğin etkili olabileceği düşünülmektedir. Valproatın ketiyapinin kan düzeyini %77 oranında arttırabildiği bilinmektedir. Bu hastalarda ketiyapinin kan düzeyinin beklenenin çok üzerinde olduğu tahmin edilebilir. Bu nedenle ketiyapine ilişkin lökopeni doz bağımlı bir örüntü gösteriyor olabilir.[44]

Bireysel risk faktörleri arasında ise Afrika kökenli olmak, tedavi başlangıcında beyaz küre sayısının düşük olması ve genç yaşta olmak da sayılmaktadır.[65] Klozapine bağlı yan etki gelişiminde en riskli gruplar yaşlı, beyaz ve eşlik eden başka hastalıkları bulunan kadınlardır. Ayrıca HLA B38 taşıyıcısı olan Askhenazi Yahudilerinin de riskli gruplar arasında yer aldığı ve henüz belirlenemeyen çeşitli genetik risk faktörlerinin bulunuyor olabileceği düşünülmektedir. Yaşlılarda eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle çoklu ilaç kullanımı olabileceğinden ve kemik iliği rezervleri gençlere göre daha düşük olduğundan agranülositoz gelişme riski daha yüksek olup, daha ağır seyredildiği de literatürde yer alan bilgiler arasındadır. Kadınlarda erkeklere göre agranülositoz gelişme insidansının daha yüksek olduğu da söylenmektedir.[1] Delieu ve arkadaşlarının [7] ilaca bağlı hematolojik yan etki gelişimi için risk faktörlerinin belirlemeye yönelik yaptıkları bir çalışmada, ilaçların amfipatik özelliklerinin öngörücü bir faktör olabileceği öne sürülmektedir. Öyle ki amfipatik indeksi 3-5 arasında olan ilaçlar nötrofillerde az olgunlaşmış olma (immaturity) oranını arttırmaktadır. Bu aralığın dışındaki ilaçlarda ise nötrofil olgunlaşması daha iyi olmaktadır.

Nötropeni genellikle ilaç kullanımından 1-2 hafta sonra ortaya çıkmakta, doza ve kullanım süresine göre şiddeti değişmektedir. İlacın kesilmesinden sonraki 3-4 hafta içinde kan değerleri büyük oranda normale dönmektedir. Bu dönemde kimi zaman *rebound* lökositoz gelişebilmektedir.[1] Agranülositoz ise ilacın başlanmasından sonraki 3-4 hafta içinde gelişmektedir. Enfeksiyona ikincil görülebilen ateş, yorgunluk, ürperme, halsizlik, boğaz ağrısı, öksürük, idrar yaparken yanma gibi belirtiler klinisyenler için uyarıcı olmalıdır.[1,5]

Beyaz küre ve nötrofil sayılarında düşme izlendiğinde genel yaklaşımlar ilacın dozunun azaltılması, kullanılmakta olan antipsikotik kesilerek başka ilaca geçilmesi, bazı durumlarda da antipsikotik ilaçla birlikte ya da tek başına lityum ve G-CSF ya da GM-CSF ile tedavi uygulanması olarak sayılabilir. Bununla birlikte lityum, G-CSF ve GM-CSF'ün lökopeni ve nötropeni gelişimini önleyici tedaviler olarak görülmemeleri gerektiği, aksine tablonun ortaya çıkmasını maskeleyerek daha ağır sonuçlara yol açabileceğini akılda tutmak gerekmektedir.[1,12,18]

Şizofreni hastalığının yineleyici doğası ve bazı hastalarda belirtilerin tedaviye dirençli olması klinisyenleri kimi zaman yan etkilerine rağmen aynı ilaçları kullanmak durumunda bırakmaktadır. Bu tür hastaların dikkatli bir şekilde seçilmesi önerilmektedir. Öncelikle antipsikotik tedavi başlanırken, hastaların beyaz küre sayılarının normal sınırlar içinde olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. İlacın başlanmasından sonra da düzenli aralıklarla kan değerlerinin takibinin yapılması önemlidir. Klozapinin yeniden başlandığı durumlarda bu sürenin haftalık kontrollerle 18 haftaya kadar uzatılması önerilmektedir.[1,14,16]

Çalışmalarda sabah nötropeni denilen bir kavram üzerinde de durulmaktadır. Kan hücrelerinin sayısının gün içinde değişiklik gösterebileceğinden, kan değerleri takip edilen hastaların tetkiklerinin her gün aynı saatlerde yapılması, sabah yapılan tetkiklerinde nötropeni belirlenen hastalarda öğleden sonraki değerlerin de kontrol edilmesi önerilmektedir. Sabah nötropeni olduğu belirlenen ve herhangi bir enfeksiyon belirtisi yaşamayan hastalarda kullanmakta olduğu ilaca devam etmek mümkün olabilir.[44,56]

Sonuç

Antipsikotik ilaçlar arasında lökopeni ve nötropeniye yol açma olasılığı en yüksek olan ilaç klozapindir. Literatürde yer alan olgu sayıları açısından ikinci sırada olan zopazin, üçüncü sırada ise ketiyapin yer almaktadır. Ketiyapini risperidon izlemekte, aripiprazolle ilişkili iki, ziprasidonla ilişkili ise bir olgu bulunmaktadır. Bununla birlikte kimi zaman bahsedilen ilaçlardan biri ile lökopeni gelişirken bir diğerine geçildiğinde kan değerlerinin düzeldiği de izlenebilmektedir. Klinisyenler tarafından genel olarak öykülerinde antipsikotik kullanımı ile ilişkilendirilen hematolojik yan etki gelişimi bulunan hastaların tedavi başlangıcında ve tedavi süresince kan değerlerinin yakından takip edilmesi, hematolojik yan etkileri olduğu bilinen birden fazla ilacın birlikte kullanılmamaya çalışılması, enfeksiyonu düşündürebilecek belirtilere karşı dikkatli olunması önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(Suppl 1):27-41.
2. Kodesh A, Finkel B, Lerner AG, Kretzmer G, Sigal M. Dose-dependent olanzapine-associated leukopenia: three case reports. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16:117-119.
3. Croarkin P, Rayner T. Acute neutropenia in a patient treated with quetiapine. *Psychosomatics* 2001; 42:368.
4. Uetrecht JP. Reactive metabolites and agranulocytosis. *Eur J Haematol Suppl* 1996; 60:83-88.
5. Stübner S, Grohmann R, Engel R, Bandelow B, Ludwig WD, Wagner G et al. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(Suppl 1):70-78.
6. Delieu JM, Horobin RW, Duguid JK. Formation of immature neutrophil leucocytes in schizophrenic patients treated with various antipsychotic drugs: Comparisons and predictions. *J Psychopharmacol* 2006; 20:824-828.
7. Delieu JM, Horobin RW, Duguid JK. Exploring the relationship of drug-induced neutrophil immaturity & haematological toxicity to drug chemistry using quantitative structure-activity models. *Med Chem* 2009; 5:7-14.
8. Marder SR, Wirshing DA. Clozapine. In: Nemeroff CB, Schatzberg AF. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed., Arlington, American Psychiatric Publishing. 2004; pp.443-456.

9. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Uetrecht JP, Park BK. Induction of metabolism-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol* 2000; 58:207-216.
10. Uetrecht JP. Metabolism of clozapine by neutrophils. Possible implications for clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Saf* 1992; 7(Suppl 1):51-56.
11. Pereira A, Dean B. Clozapine bioactivation induces dose-dependent, drug-specific toxicity of human bone marrow stromal cells: A potential in vitro system for the study of agranulocytosis. *Biochem Pharmacol* 2006; 72:783-793.
12. Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D, Haack M, Pollmächer T. Granulocyte colony-stimulating factor plasma levels during clozapine- and olanzapine-induced granulocytopenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102:153-155.
13. Oppen-Rhein C, Dettling M. Clozapine-induced agranulocytosis and its genetic determinants. *Pharmacogenomics* 2008; 9:1101-1111.
14. Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs* 2007; 21:25-35.
15. Silvestrini C, Arcangeli T, Biondi M, Pancheri P. A second trial of clozapine in a case of granulocytopenia. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15:275-279.
16. Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *Br J Psychiatry* 2006; 188:255-263.
17. Esposito D, Rouillon F, Limosin F. Continuing clozapine treatment despite neutropenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60:759-764.
18. Papetti F, Darcourt G, Giordana JY, Spreux A, Thauby S, Feral F et al. Treatment of clozapine-induced granulocytopenia with lithium (two observations). *Encephale* 2004; 30:578-582.
19. Eymen G, Andresen M, Godoy J, Rada G. Malignant neuroleptic syndrome and polyserositis associated to clozapine use: report of one case. *Rev Med Chil* 2005; 133:1225-1228.
20. Chin-Yee I, Bezchlibnyk-Butler K, Wong L. Use of cytokines in clozapine-induced agranulocytosis. *Can J Psychiatry* 1996; 41:280-284.
21. Zipris P, Melamed Y, Weizman A, Bleich A. Clozapine-induced eosinophilia and switch to quetiapine in a patient with chronic schizophrasia with suicidal tendencies. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2007; 44:54-56.
22. Ziegenbein M, Steinbrecher A, Garlipp P. Clozapine-induced aplastic anemia in a patient with Parkinson's disease. *Can J Psychiatry* 2003; 48:352.
23. Gonzales MF, Elmore J, Luebbert C. Evidence for immune etiology in clozapine-induced thrombocytopenia of 40 months' duration: a case report. *CNS Spectr* 2000; 5:17-18.
24. Schulz SC, Olson S, Kotlyar M. Olanzapine. In: Nemeroff CB, Schatzberg AF. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed., Arlington, American Psychiatric Publishing. 2004; 457-472.
25. Oyewumi LK, Al-Semaan Y. Olanzapine: safe during clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:279-281.
26. Vilella CT, Ripoll AR, Mari-Alfonso B, Naval-Sendra E. Olanzapine-induced agranulocytosis A case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26:411-414.
27. Dernovsek MZ, Tavcar R. Olanzapine appears haematologically safe in patients who developed blood dyscrasia on clozapine and risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15:237-238.

28. Gardner I, Zahid N, MacCrimmon D, Uetrecht JP. A Comparison of the oxidation of clozapine and olanzapine to reactive metabolites and the toxicity of these metabolites to human leukocytes. *Mol Pharmacol* 1998; 53:991-998.
29. Buchman N, Strous RD, Ulman AM, Lerner M, Kotler M. Olanzapine-induced leukopenia with human leukocyte antigen profiling. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16:55-57.
30. Kodesh A, Finkel B, Lerner AG, Kretzmer G, Sigal M. Dose-dependent olanzapine-associated leukopenia: three case reports. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16:117-119.
31. Abdullah N, Voronovitch L, Taylor S, Lippmann S. Olanzapine and haloperidol: potential for neutropenia? *Psychosomatics* 2003; 44:83.
32. Jagadheesan K, Mehrtens J. Prolongation of clozapine-induced neutropenia with olanzapine. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41:192.
33. Sayin A, Coşar B. Prolongation of clozapine-induced leukopenia with olanzapine treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:958-959.
34. Duggal HS, Gates C, Pathak PC. Olanzapine-induced neutropenia: Mechanism and Treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:234-235.
35. Naumann R, Felber W, Heilemann H, Reuster T. Olanzapine-induced agranulocytosis. *The Lancet* 1999; 354:566.
36. Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D, Haack M, PollmaËcher T. Granulocyte colony-stimulating factor plasma levels during clozapine- and olanzapine-induced granulocytopenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102:153-155.
37. Gajwani P, Tesar GE. Olanzapine-induced neutropenia. *Psychosomatics* 2000; 41:150-151.
38. Bachmann S, Schröder J, Pantel J, Mundt C, Zorn M, Witzens M et al. Olanzapine-induced thrombocytopenia in association with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Psychiatry* 1998; 173:352.
39. Carrillo JA, González JA, Gervasini G, López R, Fernández MA, Núñez GM. Thrombocytopenia and fatality associated with olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:295-296.
40. Norgard NB, Stark JE. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy* 2006; 26:1180-1182.
41. Lieberman JA. Quetiapine. In: Nemeroff CB, Schatzberg AF. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed., Arlington, American Psychiatric Publishing. 2004; pp.473-486.
42. Ruhé HG, Becker HE, Jessurun P, Marees CH, Heeringa M, Vermeulen HD. Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104:311-313.
43. Oluboka O, Haslam D, Lam T, Bown-Demarco D. Quetiapine-induced leucopenia: possible dosage-related phenomenon. *Can J Psychiatry* 2003; 48:65-66.
44. Cowan C, Oakley C. Leukopenia and neutropenia induced by quetiapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:292-294.
45. Lobato MI, Crestana T, Onsten TG. Sustained leukopenia probably related to quetiapine. *Psychosomatics* 2005; 46:188-189.
46. Penninga EI, Dalhoff KP, Lykkegaard SE. Quetiapine-induced leucopenia. *Ugeskr Laeger* 2008; 170:2892.

47. Shankar BR. Quetiapine-induced leucopenia and thrombocytopenia. *Psychosomatics* 2007; 48:530-531.
48. Nair P, Lippmann S. Is leukopenia associated with divalproex and/or quetiapine? *Can J Psychiatry* 2003; 48:65-66.
49. Clark N, Weissberg E, Noel J. Quetiapine and leukopenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:817-818.
50. Rahman A, Mican LM, Fischer C, Campbell AH. Evaluating the incidence of leukopenia and neutropenia with valproate, quetiapine, or the combination in children and adolescents. *Ann Pharmacother* 2009; 43:822-830.
51. Diaz P, Hogan TP. Granulocytopenia with clozapine and quetiapine. *Am J Psychiatry* 2001; 158:651.
52. Goff DC. Risperidone. In: Nemeroff CB, Schatzberg AF. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed., Arlington, American Psychiatric Publishing. 2004; 495-505.
53. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljevic M, Folnegovic-Smalc V. Leukopenia during therapy with risperidone long-acting injectable: Two case reports. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:713-714.
54. Sluys M, Güzelcan Y, Casteelen G, de Haan L. Risperidone-induced leucopenia and neutropenia: A case report. *Eur Psychiatry* 2004; 19:117.
55. Finkel B, Lerner AG, Oyffe I, Sigal M. Risperidone-associated agranulocytosis. *Am J Psychiatry* 1998; 155:855-856.
56. Esposito D, Corruble E, Hardy P, Chouinard G. Risperidone-induced morning pseudoneutropenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162:397.
57. Etain B, Roubaud L, Le Heuzey MF, Mouren Simeoni MC. A case of leukopenia in treatment with risperidone in an adolescent. *Encephale* 2000; 26:81-84.
58. Edleman RJJ. Risperidone side effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:4-5.
59. Bondolfi G, Morena P, Dascal DR, Bertschy G. Risperidone and reversible neutropenia: a negative rechallenge. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6:257.
60. Meylan C, Bondolfi G, Aubert AC, Baumann P. Reversible neutropenia during a cold: possible involvement of risperidone? A case report. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5:1-2.
61. Godleski LS, Sernyak MJ. Agranulocytosis after addition of risperidone to clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1996; 153:735-736.
62. Assion HJ, Kolbinger HM, Rao ML, Laux G. Lymphocytopenia and thrombocytopenia during treatment with risperidone or clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29:227-228.
63. Lieberman JA. Aripiprazole. In: Nemeroff CB, Schatzberg AF. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed., Arlington, American Psychiatric Publishing. 2004; pp.487-494.
64. Mendhekar D, Duggal H, Andrade C. Leukopenia and thrombocytopenia on adding aripiprazole to phenytoin. *World J Biol Psychiatry* 2008; 7:1-2.
65. Qureshi SU, Rubin E. Risperidone and aripiprazole induced leukopenia: A case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10:482-483.
66. Yalcin DO, Goka E, Aydemir MC, Kisa C. Is aripiprazole the only choice of treatment of the patients who developed anti-psychotic agents-induced leucopenia and neutropenia? A case report. *J Psychopharmacol* 2008; 22:333-335.

67. Daniel DG, Copeland. LF, Tamminga C. Ziprasidone. In: Nemeroff CB, Schatzberg AF. Textbook of Psychopharmacology. 3rd ed., Arlington, American Psychiatric Publishing. 2004; pp. 507-519.
68. Montgomery J. Ziprasidone-related agranulocytosis following olanzapine-induced neutropenia. Gen Hosp Psychiatry 2006; 28:83-85.