


## Ketiapin Kullanımı ile İlişkili Olabilecek Lökopeni: Bir Olgu Sunumu

Leukopenia Associated with the Use of Quetiapine: A Case Report

Mehmet Hamdi Örüm 

Psikiyatri Kliniği, Kahta Devlet Hastanesi, Adıyaman/Türkiye

### ÖZET

Ketiapin şizofreni, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılan bir antipsikotiktir. Sedasyon, kilo alımı, kabızlık ve halsizlik ketiapin kullanımı sırasında ortaya çıkabilen yan etkilerdir. Lökopeni, ketiapin kullanımı ile ilişkili olabilecek diğer bir nadir yan etkidir. Biz bu olgu sunumunda, ketiapin tedavisinin üçüncü gününde lökopeni gelişen 27 yaşındaki major depresif bozukluk tanılı erkek hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: lökopeni, ketiapin, yan etki, major depresif bozukluk

### ABSTRACT

Quetiapine is an antipsychotic used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. Sedation, weight gain, constipation, and drowsiness are side effects that may occur during the use of quetiapine. Leukopenia is another rare side effect associated with the use of quetiapine. In this case report, we presented a 27-year-old male patient diagnosed with major depressive disorder who developed leukopenia on the third day of quetiapine treatment.

Keywords: leukopenia, quetiapine, side effect, major depressive disorder

### GİRİŞ

Ketiapin bir dibenzotiazepin türevidir ve serotonin (5-HT) 1A, 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>, alfa 1 ve 2 reseptörleri üzerinden antagonistik etki gösteren; şizofreni, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk ile ilişkili birçok belirtinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş bir ikinci kuşak antipsikotik ilaçtır (1). Baş dönmesi, sedasyon, kilo alımı gibi çok yaygın yan etkileri; taşikardi, kabızlık, halsizlik, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri; sarılık, adet düzensizliği, priapizm gibi nadir yan etkileri vardır (2, 3). Lökopeni ve nötropeni, ketiapin kullanımı ile ilişkili olabilecek diğer nadir yan etkilerdir (4).

İlaç kaynaklı bu lökopeni tablosu idiyosenkratiktir ve mortalitesi yaklaşık olarak %5'tir. Bu oran, lökopeninin erken dönemde tanınması ve tedavinin erken başlatılması nedeniyle birkaç dekada yarı yarıya azalmıştır. Kemoterapötik olmayan ilaçlara bağlı lökopeni, hemen hemen bütün ilaç sınıflarına bağlı olarak gelişebilen bir reaksiyondur. Antipsikotikler açısından klozapin başta olmak üzere, fenotiazinler, olanzapin ve risperidon gibi birçok tipik ve atipik antipsikotikğin lökopeniye neden olduğu bilinmektedir (5). Bu yan etki ile ilgili olgu bildirimlerinin sayısının artması konunun etiyolojik ve epidemiyolojik açıdan daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Biz bu olgu

sunumunda, ketiapin kullanımı sırasında beyaz kan hücresi (WBC) ve nötrofil sayısı düşüklüğü gelişen bir erkek hastayı ele aldık.

### OLGU

27 yaşında, bekâr, Adıyaman (Güneydoğu Anadolu Bölgesi/Türkiye)'de yaşayan, üniversite mezunu erkek hasta pasif intihar düşünceleri nedeniyle ailesi tarafından psikiyatri polikliniğine getirildi ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Versiyon (DSM-5) (6)'e göre duygudurumla uyumlu psikotik özellikler gösteren major depresif bozukluk (MDB) tanısıyla yataklı tedavi ünitesine alındı. İsteksizlik, iştahsızlık, izolasyon ve uykusuzluk gibi şikâyetlerle ilk defa üç ay önce psikiyatrik tedavi almaya başlamıştı. Venlafaksin 37.5 mg/gün ve trazodon 50 mg/gün başlanan 81 kilogram ağırlığındaki hastanın ilaç dozları ikinci haftada venlafaksin 75 mg/gün ve trazodon 100 mg/gün'e, ikinci ayın sonunda venlafaksin 150 mg/gün'e çıkarılmış ve trazodon 100 mg/gün'e devam edilmişti. Şikâyetlerinde kısmi düzelme görülen hastada tedavinin üçüncü ayının içerisinde intihar düşünceleri ortaya çıkmış ve ailesi tarafından hastanemize getirilmişti. Genel tıbbi durumu iyiydi, fizik muayenesi normaldi, tam kan sayımı (CBC) değerleri normal sınırlardaydı (WBC 8.6 x



109/L). Sekiz yıldır günde ortalama 20 tane sigara kullanımı dışında alkol ve madde kullanımı öyküsü mevcut değildi. Ailesi öyküsünde özellik yoktu. Venlafaksin dozu 225 mg/gün'e çıkarıldı, trazadon kesildi; uykusuzluk için ketiapin 100 mg/gün başlandı; sinirlilik ve çabuk öfkelenme gibi şikâyetlerine yönelik risperidon 1 mg/gün tedaviye eklendi. Uygulanan tedavinin etkileri ve olası yan etkileri ile ilgili olarak hasta ve yakınları bilgilendirildi. Bu tedavi değişikliğinden üç gün sonraki CBC'de WBC değeri  $3.9 \times 10^9/L$ , nötrofil sayısı (NEU)  $2.1 \times 10^9/L$  olarak belirlendi. Diğer CBC parametreleri yaşına göre normal sınırlardaydı. Takip eden dördüncü (WBC  $3.5 \times 10^9/L$ , NEU  $2.1 \times 10^9/L$ ) ve beşinci (WBC  $2.9 \times 10^9/L$ , NEU  $1.9 \times 10^9/L$ ) günlerdeki CBC incelemelerinde WBC ve NEU'nun düşmeye devam ettiği görüldü. Venlafaksin uzun süreden beri kullandığı bir ilaç olduğu için bu durum daha çok risperidon ve/veya ketiapin kullanımına atfedildi. İç hastalıkları bölümü ilacın kesilmesini, günlük CBC kontrollerine devam edilmesini ve kontrollerdeki CBC değerlerine göre ileri inceleme yapılmasını önerdi. İlaç kesilmesinin 36 saat sonrasındaki WBC değeri  $3.6 \times 10^9/L$ , NEU değeri  $2.1 \times 10^9/L$ , iki gün sonrasındaki WBC değeri  $3.9 \times 10^9/L$ , NEU değeri  $2.6 \times 10^9/L$  olarak belirlendi. Üçüncü günün sonunda WBC değeri  $4.3 \times 10^9/L$  ve NEU  $2.9 \times 10^9/L$ 'di. Venlafaksin 225 mg/gün ve risperidon 2 mg/gün dozunda hastanın intihar düşünceleri ortadan kayboldu ve vejetatif belirtileri kısmi olarak düzeldi. Yatarak tedavinin on beşinci gününde WBC değeri  $7.8 \times 10^9/L$ , NEU  $4.2 \times 10^9/L$  olarak belirlendi ve hasta kısmi remisyonda taburcu edildi. Taburculuk sonrası ikinci ayın sonundaki ayaktan takibinde intihar düşüncesi yoktu, MDB ile ilişkili belirtilerinde belirgin iyileşme vardı. Naranjo'nun ilaç yan etki olasılığı skalası (NADRPS) 5 puan (ilaç ile yan etki arasında "muhtemel" bir ilişki) olarak belirlendi (7). Hasta ve yakınlarından hastalıkları ile ilgili verilerin kullanılmasına dair aydınlatılmış onam alındı.

## SONUÇ

Bu olgu sunumu ketiapin kullanım öyküsü olmayan MDB tanılı bir erkek hastada ilaç başlandıktan kısa bir süre sonra lökopeni, özellikle nötropeni, ortaya çıkmasını ve ilaç kesilmesi ile hematolojik bozukluğun ortadan kaybolmasını işlemiştir. Hastanın başka bir ilaç kullanmaması, ek hastalığının olmaması, ilaç kullanımı ve kesilmesi ile yan etki arasında bulunan zamansal bir ilişki bulunması, bu yan etkinin ketiapin kullanımı ile ilişkili olabileceğinin

düşünülmesine neden olmuştur. NADRPS skoru, ilaç ile yan etki arasında muhtemel bir ilişkiyi göstermiştir (7). Kullanılan venlafaksin dozunun artırılmasının da lökopeni ile ilişkisi olabileceği göz önünde bulundurulmuştur (8). Literatür incelendiğinde ketiapin kullanımına bağlı lökopeni olgu bildirimlerinin daha fazla olduğu görülmektedir. Bu yüzden öncelikle ketiapinin kesilmesi; ketiapin ile olası ilişkinin dışlanması durumunda venlafaksin kullanımı ile olası ilişki üzerine odaklanması uygun görülmüştür. Ketiapin kullanımı ile ilişkili lökopeni daha yaygın görülmesine rağmen, nötropeni daha az bildirilmiştir (4). Croarkin and Rayner (9), Cowan ve Oakley (10), Tang ve Chung (11) ve Landau ve ark. (4)'ünün bildirdiği çeşitli vakalar bulunmaktadır. Ketiapine bağlı nötropenin başlangıç zamanı olgular arasında değişkenlik göstermektedir. 2007 tarihli Avustralya Yan Etki Reaksiyonları Danışma Komitesinin raporuna (12) göre nötropeni ilaç başlandıktan sonraki bir hafta ile bir yıl arasında ortaya çıkabiliyor. Bununla birlikte literatürde ilaç sonrası ikinci günde yan etki ortaya çıkan vaka bulunmaktadır (9). Bu da komite raporundan bile daha geniş bir aralık olduğunu düşündürmektedir. Yine bu rapora göre ketiapine bağlı nötropeni bildirilen vakalarda yan etki ortaya çıkaran ilaç dozu 50 mg/gün ile 1000 mg/gün arasında değişmektedir. Bazı yazarlar bildirdikleri vakalarda kullanılan ilaç dozu ile yan etki arasında bir ilişki olabileceğini vurgularken (1), bazıları yan etkinin ilaç dozundan bağımsız olduğunu belirtmiştir (4). Düşük WBC sayısı, ilaca bağlı kan diskrazisi öyküsü, ileri yaş ve düşük vücut ağırlığının bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (1). Bizim hastamızda bu risk faktörleri bulunmadığı ve kullanılan ketiapin dozu nispeten düşük olduğu halde yan etki ortaya çıkmıştı. Bu durum bize ketiapine bağlı lökopeni ve/veya nötropeni durumunun hastanın tanısı, biyolojik yapısı, ek hastalıkları, kullandığı diğer ilaçları gibi birçok faktörden etkilendiğini düşündürmüştür. Çalışmalar ketiapin kullanımı yanında kullanılan özellikle benzer reseptör profiline sahip (klozapin, olanzapin gibi) ek ilaçların yan etki ortaya çıkma ihtimalini artırabileceğini göstermiştir (9, 13, 14). Bizim hastamızda ketiapine benzer başka bir ilaç bulunmamaktaydı. Bu yan etki ortaya çıktığında başlanacak yeni ilaçların, ilaç kombinasyonlarının bu yan etki açısından daha fazla risk oluşturacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Ketiapine bağlı lökopeninin nedeni tam olarak açıklanamamış olsa da tartışmalarda daha çok ketiapinin klozapine benzerliği ve

klozapinin agranülositoz oluşturma mekanizması üzerinde durulmaktadır. İlaç kullanımına bağlı kemik iliği baskılanması, direkt toksisite, immün sistem aracılı hücre yıkımı bu mekanizmalardan bazılarıdır (14).

Dünya Sağlık Örgütü, şüpheli bir yan etkinin "muhtemel" (probable/likely) olarak değerlendirilmesinin şartlarını şu şekilde tanımlamıştır (15): Laboratuvar testi anormalliği dâhil olmak üzere, ilaç kullanımı ile yan etki arasında zamansal bir ilişkinin bulunduğu, eş zamanlı hastalıklar, başka ilaçlar veya kimyasallarla açıklanamayan, ilaç kesilmesi ile semptomatik iyileşmenin görüldüğü klinik bir olaydır. Bu kritere göre, bizim hastamızdaki ketiapin kullanımı ile ilişkili nötropeni gelişmesi ve ilaç kesilmesi ile hızlı bir iyileşmenin görülmesi olayında bu durumdan muhtemelen ketiapin sorumludur.

Sonuç olarak; ketiapin kullanan hastaların bu konuda herhangi bir rehber bulunmasa da lökopeni ve nötropeni gibi yan etkiler açısından klinik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile yakından takip edilmesinin önemli olduğu, buna dikkat edilmesinin hastanın tedaviye uyumunu artıracığı düşünülmektedir (16). Klinisyenlerin bu, nadir ama hayatı tehdit edici yan etki açısından dikkatli olmaları gerekmektedir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.560304>

#### KAYNAKLAR

1. Aydın E, Şenormancı Ö, Altınbaş K, Kurt E. Leucopenia due to quetiapine abuse and combination with olanzapine: A case report. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2010; 23: 219-22.
2. El-Saifi N, Jones C, Moyle W. Quetiapine adverse events in older adults in Australia. *Australas J Ageing* 2016; 35: 281-4.
3. Ozen ME, Orum MH, Kalenderoglu A, Egilmez OB. Quetiapine-induced priapism. *Medicine Science* 2018; 7: 426-7.
4. Landau J, Lu K, Choo C, Greenberg P. Neutropenia with quetiapine. *Aust Prescr* 2008; 31: 10-1.
5. Pick AM, Nystrom KK. Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: could medications be the culprit? *J Pharm Pract* 2014; 27(5): 447-52.
6. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC: Author.

7. Kose S, Akin E, Cetin M. Adverse drug reactions and causality: The Turkish version of Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 2017; 27: 205-6.
8. Lucht MJ, Kleinschmidt R, Maier W, Rietschel M. Agranulocytosis during treatment with mianserin and venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(4): 490-1.
9. Croarkin P, Rayner T. Acute neutropenia in a patient treated with quetiapine. *Psychosomatics* 2001; 42: 368.
10. Cowan C, Oakley C. Leukopenia and neutropenia induced by quetiapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 292-4.
11. Tang HC, Chung KH. Quetiapine-induced neutropenia in a bipolar patient with hepatocellular carcinoma. *Int J Psychiatry Med* 2014; 47: 255-61.
12. Information from ADRAC database, the Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC), Therapeutic Goods Administration. 2007 Nov.
13. Kara MZ, Orum MH. Atomoxetine use may cause leukopenia. *Psychiatry and Behavioral Sciences* 2018;8(3):145-6.
14. Shewmaker J. Quetiapine-induced leukopenia and neutropenia in an intensive care unit patient with delirium. *J Pharm Technol* 2013; 29: 9-12.
15. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Causality assessment of suspected adverse reactions. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22682> [cited 2008 Jan 11].
16. Ozen ME, Orum MH, Kalenderoglu A. Difficult patient in psychiatry practice: A case-control study. *Adiyaman Üni Sağlık Bilimleri Derg* 2018; 4: 1064-73..