

Klozapin Kullanımına Bağlı Kilo Kaybı: Vaka Sunumu



Emre MUTLU¹, Elçin ÖZÇELİK EROĞLU², Yavuz AYHAN³, A. Elif ANIL YAĞCIOĞLU⁴,
M. Kâzım YAZICI⁵

ÖZET

Klozapin, kilo artışı gibi metabolik yan etkilere en çok yol açan ikinci kuşak antipsikotiklerden biridir. Ancak, çok seyrek olmakla birlikte bazı hastalarda klozapin kullanımına bağlı kilo kaybı gelişmektedir. Klozapine bağlı kilo kaybının mekanizması henüz anlaşılamamıştır. Birçok beyin bölgesi, nörotransmitter, nöropeptid ve genetik faktörün kilo kaybında rol oynadığı düşünülmektedir. Klozapin kullanımı ile belirgin kilo kaybı (vücut ağırlığının %13,5-50'si) bildirilen vakalarda kilo kaybını açıklayacak herhangi bir bedensel hastalık bulunamamıştır. Bu durum ruhsal rahatsızlık belirtileri azalan hastaların daha çok egzersiz ve perhiz yapmasına bağlı olabileceği gibi tek başına klozapin kullanımının etkisi ile veya klozapinin mide bağırsak hareketlerini yavaşlatmasına ikincil olarak da ortaya çıkabilir. Ayrıca klozapin tedavisi sırasında meydana gelen kilo kaybının klozapine kötü yanıtın bir işareti olabileceğini ileri süren vaka bildirimleri bulunmaktadır. Klinisyenler klozapin kullanan hastaların bir bölümünün kilo verdiğini akılda tutmalıdır. Bu vaka sunumunda klozapin ile tedavi edilen bir şizofreni hastasında kilo kaybının olası nedenleri ve literatürde daha önce bildirilen vakalardan farklı olarak kilo kaybı ile klozapin dozu arasındaki olası ilişki tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, klozapin, kilo kaybı, tedaviye direnç

SUMMARY

Weight Loss Associated with Clozapine: A Case Report

Clozapine is one of the second generation antipsychotics most commonly associated with serious metabolic side effects including weight gain. Unexpectedly, weight loss can also be seen as a rare side effect of clozapine. The mechanism underlying clozapine induced weight loss is not clearly understood. Several factors including certain brain areas, neurotransmitters, neuropeptides and genetic variants were identified to play a role in weight loss associated with clozapine. In some patients who were reported to have a significant weight loss (13.5-50% of body weight) with clozapine, weight loss might not be associated with any underlying physical disorder. Weight loss may be due to the patients' engagement in diet and exercise after clinical improvement, pharmacodynamic effects of clozapine, or other medical problems such as gastrointestinal tract hypomotility caused by clozapine. Some case reports suggested that clozapine-associated weight loss might be a sign of poor response to clozapine. Clinicians should keep in mind the fact that a specific group of patients may lose weight during clozapine treatment. In this case report, possible causes of weight loss due to clozapine use is discussed. We also discussed the possible relationship between clozapine dose and weight loss which has not drawn attention in previous case reports.

Keywords: Schizophrenia, clozapine, weight loss, treatment resistance

GİRİŞ

Klozapin tedaviye dirençli şizofrenide en etkili tedavi yöntemidir (Chakos ve ark. 2001). Agranülositoz, miyokardit gibi hayatı tehdit edici olabilecek yan etkileri olması, kilo artışı ve metabolik sorunlara yol açması klozapin kullanımının sınırlı olmasına sebep olmaktadır. Diğer antipsikotiklerle karşılaştırıldığında klozapinin daha çok kilo artışına yol açtığı, kilo artışının ilk haftalarda hızlı olduğu 42 ile 46. aylar arasında plato çizdiği bildirilmiştir (Rummel-Kluge ve ark. 2010). Buna karşılık klozapin kullanımına bağlı kilo kaybı nadiren

bildirilen bir yan etkidir. Literatürde klozapine bağlı kilo kaybı geliştiği bildirilen 15 vakaya rastlanmıştır. Bu vaka bildirimlerinde kilo kaybının olası nedenleri üzerinde durulmuştur (Thomas ve ark. 2009, Hanwella ve ark. 2010, Osman ve Devadas 2016, Das ve ark. 2018). Ancak bu yayınlarda klozapine bağlı kilo kaybı ile klozapin dozu arasında ilişki olduğuna dair herhangi bir kayda rastlanmamıştır.

Bu vaka sunumunda, klozapin tedavisi ile kilo kaybeden ve klozapin dozunun azaltılmasıyla kilo kaybı düzelen bir şizofreni hastası tartışılmıştır.

Geliş Tarihi: 18.03.2019, **Kabul Tarihi:** 26.09.2019, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 17.01.2020

¹Uzm., Etimesgut Şehit Sait Ertürk Devlet Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ²Dr. Öğr. Üyesi, ³Doç., ^{4,5}Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ankara.

EM: <https://orcid.org/0000-0001-6604-2105>, **EÖE:** <https://orcid.org/0000-0002-2447-7263>, **YA:** <https://orcid.org/0000-0002-4264-6649>, **EAY:** <https://orcid.org/0000-0002-3269-150X>, **MKY:** <https://orcid.org/0000-0002-0963-2747>

Dr. Elçin Özçelik Eroğlu, e-posta: elcin.ozcelik@hacettepe.edu.tr

OLGU

Elli üç yaşında erkek hasta polikliniğe takip edildiği, vücuduna cihaz yerleştirildiği inancı, televizyonda kendisi hakkında konuşulduğunu düşünme, evden dışarı tek başına çıkamama, ellerinde titreme yakınmalarıyla başvurdu. Öyküden yakınmalarının 25 yaşında isteksizlik, hayattan zevk alamama, ölüm düşünceleri şeklinde başladığı, bir kez ası ile intihar girişiminde bulunduğu, çeşitli antidepresan ilaçlar kullandığı; takip eden süreçte çabuk öfkelenme, hareketlilik, uykusuzluk gibi şikayetlerinin görüldüğü ve bipolar afektif bozukluk tanısı konarak lityum tedavisi başlandığı öğrenildi. Hastalığının ilerleyen dönemlerinde afektif belirtilerine kötülük görme ve alınma sanrılarının eklendiği, geçmişte dört kez hastanede yattığı farklı merkezlerde bipolar afektif bozukluk, şizoafektif bozukluk ve şizofreni gibi farklı tanıları konulduğu, olanzapin, ketiyapin, züklopentiksol depo gibi antipsikotikleri etkili doz ve sürede kullanmasına rağmen psikotik belirtilerinin yatışmadığı, şikayetlerinin ilk başladığı zamanlardan beri lityum tedavisi kullandığı, polikliniğimize başvurusundan bir yıl önce klozapin tedavisine geçildiği ve lityum tedavisine devam edildiği öğrenildi. Ruhsal durum muayenesinde çağrışımlarının kopuk olduğu, düşünce içeriğinde kötülük görme ve alınma sanrılarının bulunduğu saptandı. Korkuları nedeniyle tek başına dışarı çıkamadığı, uzun süredir çalışmadığı, gündelik işlerini yapmakta zorlandığı öğrenildi.

Başvuru tarihinde klozapin 200 mg/gün ve lityum 900 mg/gün kullanan hastanın vücut ağırlığı 75 kg, boyu 168 cm, beden kütle indeksi (BKİ) 26,6 kg/m² idi. Klozapin dozunun bir ay içerisinde tedricen 500 mg/gün'e çıkılması ve uzun süredir lityuma aynı dozda devam edildiği için aynı şekilde devam edilmesi planlandı. Üç ay sonraki muayenesinde klozapin 500 mg/gün ve lityum kullanırken hastalık belirtilerinde düzellemediği, hastanın 66,9 kg'a düştüğü (BKİ=23,7 kg/m²) öğrenildi. Hasta iştahının azaldığını bu süre zarfında ayda bir iki kez kustuğunu ifade etti. Bu dönemde özel bir beslenme programı uygulanmadığı öğrenildi. İlaç serum düzeyleri klozapin: 720 µg/L, norklozapin: 499 µg/L; lityum serum düzeyi: 0,83 mEq/L olarak tespit edildi.

Muayenede tükürük artışı ve kabızlık dışında klozapine bağlı bir yan etki tespit edilmedi. Yutma güçlüğü, yutkunurken takılma hissi, karın ağrısı yoktu. Kilo kaybı ve iştah azlığını açıklayabilecek psikotik veya afektif belirti saptanmadı. Fizik muayenede patolojik bulgu yoktu. Kilo kaybı etiyojisi için endokrinoloji bölümüne danışılan hastada tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, kan lipid profili, açlık kan şekeri, sedimantasyon ve CRP normal sınırlarda, anti-HIV testi non-reaktif idi. Arka-ön akciğer grafisi, ayakta direkt karın grafisi, karın ultrasonografisi ve üst gastrointestinal sistem endoskopisinde patoloji saptanmadı.

Hasta yirmi yılı aşkın süredir aynı dozda lityum kullanmakta olduğundan ani gelişen kilo kaybı lityumla ilişkilendirilmeyip

tedaviye 900 mg/gün dozunda devam edildi. Klozapin dozu 400 mg/gün'e düşürülen hastanın iki buçuk ay sonraki muayenesinde kilo kaybının durduğu (66,5 kg), iştahsızlığının azaldığı, mide bulantısı ve kusma yakınmalarının düzeldiği, televizyondan alınmadığı, tek başına evden dışarı çıkmaya başladığı öğrenildi. Hastanın tedavisine klozapin 400 mg/gün ve lityum 900 mg/gün şeklinde devam edildi.

TARTIŞMA

Bu yazıda psikotik belirtileri uzun süredir devam eden, uygun doz ve sürede çeşitli antipsikotikler kullanmasına rağmen hastalık belirtilerinin düzelmemesi üzerine klozapine geçilen; klozapin doz artışı ile kilo kaybı gelişen ve doz azaltılması ile bu yan etkinin düzeldiği bir vaka sunulmuştur. Klozapin, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında en etkili tedavi seçeneği olmakla birlikte pek çok yan etkiye yol açmaktadır. Kabızlık, tükürük artışı, sedasyon, kilo alımı gibi sık görülen yan etkilerin yanında kilo kaybı gibi çok nadir görülen yan etkileri de vardır. Thomas ve arkadaşları (2009) klozapine yetersiz yanıt veren 5 hastada kilo kaybının tedaviye yanıtızlığın bir göstergesi olabileceğini savunmuştur. Tungaraza'nın 2016 yılında o zamana kadar yayımlanmış 12 vakayı gözden geçirdiği bir çalışmada klozapine bağlı kilo kaybının tedaviye yanıtızlığın yanı sıra, tedaviye iyi yanıt veren hastalarda fiziksel etkinlik artışı veya klozapinin doğrudan etkisine bağlı olabileceğini belirtmiştir. Daha yakın bir tarihte 150 mg/gün klozapin tedavisine bulantı ve kilo kaybı nedeniyle devam edemeyen ve olanzapine geçildikten sonra yakınmaları düzelen bir vaka bildirilmiştir (Singh ve Bhaumik 2018). Bizim hastamızda kilo kaybı klozapin dozunun yükseltilmesiyle başladığı ve doz artışıyla psikotik belirtiler yatıştığı için daha önce bazı vakalarda işaret edilen kilo kaybı ve tedaviye yanıtızlık ilişkisi bu hasta için söz konusu değildir. Klozapin dozunun 400 mg/güne düşülmesinden sonra kilo kaybı durduğu ve hastanın iyilik hali devam ettiği için başka ilaç değişikliği yapılmamıştır.

Klozapin tedavisinin ruhsal belirtileri düzelterek fiziksel etkinlik ve diyet uyumunu artırmak suretiyle kilo vermeyi kolaylaştırdığı öne sürülmüştür (Lally ve McDonald 2011, Appriani ve ark. 2011, Webster ve Ingram 2013, Das ve ark. 2018). Sunulan vakada üç ay gibi kısa bir sürede fiziksel etkinlik artışı veya beslenme tarzında değişiklik olmadan kilo kaybı meydana gelmiştir. Hanwella ve arkadaşlarının (2010) bildirdiği 3 hastada klozapin kullanımı ile kilo kaybının klozapinin etkili olduğu reseptörlerin genetik farklılıklarından kaynaklanabileceği tartışılmış ancak herhangi bir genetik analiz yapılmamıştır. Sunduğumuz hastada kilo kaybı reseptör düzeyindeki genetik farklılıklardan dolayı görülmüş olabilir ancak genetik bir analiz yapılmadığından kesin bir şey söylemek mümkün görünmemektedir.

Klozapin kullanımına bağlı olarak gelişen yutma bozukluğu da kilo kaybına neden olabilir. 2016 yılında yayımlanan bir

vaka bildiriminde klozapinin gastrointestinal sistem hareketlerini yavaşlatması yutma güçlüğüne muhtemel sebepleri arasında sayılmıştır (Osman ve Devadas 2016). Bizim hastamızda yutkunma/yutma bozukluğunu ve bağırsak hareketlerinde yavaşlamayı telkin eden bulgu yoktur.

Klozapinin metabolik yan etkilerinin dozla ilişkili olup olmadığı tartışmalı olmakla birlikte (Simon ve ark. 2009), Subramanian ve arkadaşlarının (2017) yaptığı gözden geçirmede klozapinin çok düşük dozlarda (<150 mg/gün), standart dozlara göre (301-600 mg/gün) daha az kilo aldırıldığı bildirilmiştir. Bu vakada ve daha önce klozapine bağlı kilo kaybı bildirilen diğer vakalarda, klozapin kullanan hastaların çok büyük kısmında görülen kilo artışı yerine kilo kaybı gelişmektedir. Bu hastalarda farklı bir farmakolojik etkiyle ters yönde bir metabolik etkinin ortaya çıktığı düşünülmüştür. Şimdiye kadar yayımlanmış vakalarda ilaç dozuyla kilo kaybı arasında ilişki bildirilmemiştir. Bu hasta bildiğimiz kadarıyla klozapin dozunun azaltılmasıyla kilo kaybı düzelen ilk vakadır.

Klozapin dopamin (D), serotonin (5HT), histamin (H) reseptörleri ile muskarinik (M), glutamaterjik ve adrenerjik reseptörler üzerine etkileri olan bir ikinci kuşak antipsikotiktir. Birden çok reseptör üzerindeki etkisinin klozapinin kendine özgü etki mekanizmasında ve yan etkilerinde rolü olduğu düşünülmektedir (Wenthur ve Lindsley 2013). Dopamin D2, 5HT2C, M3 ve H1 reseptörleri üzerinde güçlü antagonist etkileri olan antipsikotiklerin kilo artışına yol açtığı, bu reseptörlere daha düşük ilgisi olan veya agonist etki gösteren aripiprazol, ziprasidon gibi antipsikotiklerin ise daha az kilo artışına yol açtığı bilinmektedir. Klozapinin 5HT2C, M3 ve H1 reseptörleri üzerindeki antagonist etkisinin klozapine bağlı kilo artışında rolü bulunmaktadır (Volpato ve ark. 2013). Klozapin kullanımına bağlı BKİ değişiminde klozapinin hedefi olan 5HT2C reseptör polimorfizmlerinin rolü olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Vasudev ve ark. 2017, Zhang ve ark. 2016). Klozapinin reseptör düzeyindeki etkilerinde bireye özgü farklılıklar, klozapin kullanan bir grup hastada kilo artışının gözlenmemesinin nedeni olarak düşünülebilir.

Klozapin ve diğer antipsikotiklere bağlı kilo alımında nörotansmitter sistemleri dışında hipotalamusun da rol oynadığı belirtilmiştir (Reynolds ve Kirk 2010). Hipotalamusun kilo üzerindeki denetiminin antipsikotik kullanımına bağlı gelişen leptine duyarsızlık nedeniyle bozulduğu ileri sürülmüştür (Reynolds ve Kirk 2010). Bir çalışmada klozapin başlanan hastaların BKİ'lerinde artış gözlenmiş, klozapine bağlı kilo artışının leptin geni üzerindeki LEP-2548A/G polimorfizmiyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Kang ve ark. 2014). Başka bir çalışmada da LEP-2548A/G polimorfizminin yanı sıra LEPR c.668A>G polimorfizminin de klozapin kullanımına bağlı BKİ değişiminin genetik yordayıcısı olduğu belirtilmiştir (Vasudev ve ark. 2017). Bizim hastamızda genetik inceleme yapılmadığından kilo kaybının olası genetik ilişkisine dair yorum yapılamamıştır.

Sonuç olarak klozapin kilo artışına en çok yol açan antipsikotiklerden biri olarak bilinmesine rağmen, çok az görülen bir durum olsa da bir grup hastanın klozapin başlandıktan sonra kilo verdiği akılda tutulmalıdır. Bu durum klozapine yanıtla ilişkili olabileceği gibi klozapine bağlı gastrointestinal yan etkilere ikincil olarak veya genetik farklılıklar sebebiyle de ortaya çıkabilir. Genetik farklılıkların daha iyi ayrıtılabilmeleri için araştırmalarda klozapin tedavisi ile kilo veren hastalar alt gruba ayrılarak ek analizlerin yapılması önerilebilir. Klozapine bağlı kilo kaybında doz azaltmak etkili bir baş etme yöntemi olabilir.

KAYNAKLAR

- Appriani F, Carroll B, Muñoz C ve ark. (2011) Clozapine-induced weight loss? *Ann Clin Psychiatry* 23:225.
- Chakos M, Jeffrey L, Elaine H ve ark. (2001) Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: A review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 158:518-26.
- Das S, Manjunatha N, Thirthali J (2018) Clozapine-induced weight loss and stuttering in a patient with schizophrenia. *Indian J Psychol Med* 40:385-7.
- Hanwella R, De Silva V, Wijeratne C ve ark. (2010) Clozapine-associated weight loss. *J Psychopharmacol* 24:1127-9.
- Lally J, McDonald C (2011) Dramatic weight loss associated with commencing clozapine. *BMJ Case Rep* 2011: bcr09.2011.4790.
- Kang SH, Lee JI, Han HR ve ark. (2014) Polymorphisms of the leptin and HTR2C genes and clozapine-induced weight change and baseline BMI in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatr Genet* 24:249-56.
- Osman M, Devadas V (2016) Clozapine-induced dysphagia with secondary substantial weight loss. *BMJ Case Rep* 2016: bcr2016216445.
- Reynolds GP, Kirk SL (2010) Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 125:169-79.
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S ve ark. (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123:225-33.
- Simon V, van Winkel R, De Hert M (2009) Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 70:1041-50.
- Singh H, Bhaumik U (2018) Weight loss associated with clozapine: mechanism and review of literature. *Minerva Psichiatr* 59:160-2.
- Subramanian S, Völm BA, Huband N (2017) Clozapine dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (6).
- Thomas N, Ravan J, Jebaraj P ve ark. (2009) Clozapine producing weight loss: A case series with possible clinical implications—A hypothesis. *J Postgrad Med* 55:317.
- Tungaraza TE (2016) Significant weight loss following clozapine use, how is it possible? A case report and review of published cases and literature relevant to the subject. *Ther Adv Psychopharmacol* 6:335-42.
- Vasudev K, Choi YH, Norman R ve ark. (2017) Genetic determinants of clozapine-induced metabolic side effects. *Can J Psychiatry* 62:138-49.
- Volpato AM, Zugno AI, Quevedo J (2013) Recent evidence and potential mechanisms underlying weight gain and insulin resistance due to atypical antipsychotics. *Braz J Psychiatry* 35:295-304.
- Webster A, Ingram L (2013) A weight off the mind: clozapine and profound weight loss. *Aust NZ J Psychiatry* 47:1212-13.
- Wenthur CJ, Lindsley CW (2013) Classics in chemical neuroscience: clozapine. ACS Publications. s. 1018
- Zhang JP, Lencz T, Zhang RX ve ark. (2016) Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 42:1418-37.