**OLGU SUNUMU**
*CASE REPORT*

**Türk Psikiyatri Dergisi 2021;32(2):137-141**
https://doi.org/10.5080/u25185

# Klozapin Tedavisi ile Kilo Kaybı Tedaviye Zayıf Yanıtın Göstergesi Olabilir mi?: Olgu Sunumu

Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU[1], Aytül GÜRSU HARİRİ[2]

**ÖZET**

Klozapinin tedaviye dirençli şizofrenide diğer antipsikotiklere göre daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda defalarca gösterilmiştir. Bununla birlikte klozapin, kilo alımı dahil olmak üzere bir dizi yan etki ortaya çıkarmaktadır. Buna karşın, bazı bireylerde klozapin kullanımı, önemli kilo kaybı ile ilişkilidir. Sunulan olguda kilo kaybının tedaviye yanıtta olumsuz prognostik faktör olabileceği tartışılacaktır.

56 yaşında, erkek hasta, 20 yıldır şizofreni tanısı ile takip edilmektedir. Hastanın çoklu antipsikotik kullanımına rağmen pozitif ve negatif belirtileri mevcuttu. Hastanın dirençli şizofreni olduğu tespiti yapılarak klozapine geçiş kararlaştırıldı. Haftalık kontrollerle klozapin dozu aylar içerisinde 500 mg/gün'e çıkarıldı. Hastanın doz artışlarından sonra kilo kaybının da arttığı gözlendi. Hastanın tedavinin başındaki vücut ağırlığının %17,6'sını 7 ay sonra kaybettiği saptandı. Pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANNS) skorunda kayda değer bir azalma saptanmadı.

Literatürde klozapin kullanımının ardından ciddi kilo kaybı bildirilen çok az vaka mevcuttur. Birkaç çalışmada klozapin kullanımının ardından kilo kaybının tedaviye verilen zayıf yanıtla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Kilo kaybı ve trigliserid seviyesinin tedavi sonucu değişmemiş olması, bu iki belirtecin tedaviye zayıf yanıtın işareti olarak yorumlanmasını doğurur. Klozapinin neden olduğu kilo kaybının ve klozapine karşı zayıf yanıtı içeren mekanizmaların anlaşılabilmesi için vaka-kontrol ve preklinik çalışmaların arttırılması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Klozapin, şizofreni, kilo kaybı, tedaviye yanıtsızlık, trigliserid

**SUMMARY**

**Could Weight Loss During Clozapine Therapy be an Indicator of Poor Response?: A Case Report**

Even though effectiveness of clozapine on treatment resistant schizophrenia has been repeatedly demonstrated, it is also associated with many adverse effects including weight gain. Curiously, significant weight loss may occur in some patients. In this case report we discussed whether the observed weight loss could be a negative prognostic factor.

The 56 year-old male patient, followed up with the diagnosis of schizophrenia for 20 years, had persistent positive and negative symptoms despite concurrent use of different antiypsychotics. He was diagnosed with treatment-resistant schizophrenia and started on clozapine with dose titration to 500 mg/day over 3 months. He was observed to have lost 17.6% of his initial body weight after 7 months of therapy. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) score of the patient did not change significantly.

There are a few case reports in the literature on weight loss during clozapine therapy. Some proposed that the weight loss could be a sign of weak response to treatment which is based on the observation that the clinical response might be poor when there is a weight loss and no change in blood triglyceride levels is observed with the treatment.

There is a need for more case-control and preclinical studies to explain the mechanisms underlying weight loss and weak response to clozapine therapy in schizophrenia.

**Keywords:** Clozapine, schizophrenia, weight loss, poor response, triglyceride

## GİRİŞ

Şizofreni hastalarının %20'si ila %33'ünün tedaviye dirençli olduğu tahmin edilmektedir (Lieberman ve ark. 2005, Agid ve ark. 2011). Klinik tedavi rehberleri tedaviye dirençli şizofrenide klozapin kullanımını ilk sırada önermektedir (Warnez ve Alessi-Severini 2014) . Tedaviye dirençli şizofrenide hastaların %32'sinin kısa vadede, %39'unun uzun vadede klozapine yanıt verdiği saptanmıştır (Siskind ve ark. 2017). Pozitif ve negatif sendrom ölçeği'nde (PANSS) %16 oranındaki iyileşme minimum klinik anlamlı fark olarak kabul edilmektedir ve klozapinin PANSS'ta bu orandan daha fazla iyileşim yarattığı tespit edilmiştir (Hermes 2012).

Klozapin de dahil olmak üzere antipsikotik ile indüklenen kilo alımı yaygın sorunlardan biridir. Son yapılan meta-analizlerde;

**Geliş Tarihi:** 16.09.2019, **Kabul Tarihi:** 29.02.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 31.01.2021

[1]Dr. Öğr. Üyesi, Maltepe Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri AD, İstanbul, [2]Prof., Emekli.

**BKK:** https://orcid.org/0000-0003-0632-1617, **AGH:** https://orcid.org/0000-0002-0633-1287

**Dr. Burcu Kök Kendirlioğlu, e-posta:** kokburcu@gmail.com

şizofrenide metabolik sendrom prevelansı %32,5, obezite oranı ise %49,4 olarak saptanmıştır (Dayabandara ve ark. 2017). Klozapin tedavisine başlayan hastaların üçte birinin başlangıçta obez olduğu ve kilo alımına kadınların daha eğilimli olduğu bildirilmektedir (Covell 2004). Antipsikotiklerin metabolik etkileri üzerine yapılan bir değerlendirmede, klozapinin ve olanzapinin diğer antipsikotiklerden 5 kat daha fazla metabolik sendroma neden olduğu gösterilmiştir (Annamalai ve ark. 2017). Bu durumun altında yatan mekanizmanın; pek çok beyin alanını, çeşitli nörotransmitterleri, nöropeptidleri ve genetik faktörleri içerdiği söylense de mekanizma açıkça anlaşılamamıştır (Rummel-Kluge ve ark. 2010). Antipsikotiklerin; iştah ve enerji metabolizmasında görevli nöropeptitlerden özellikle leptin ve adinopektin moleküllerinin seviyelerini etkilediği gösterilmiştir (Dayabandara 2017). Kısa ve uzun süreli olanzapin tedavisinde leptin seviyelerinin arttığı, bununla birlikte adinopektin seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Leptin ve adinopektin seviyelerindeki değişimin, kilo alımına ikincil değişimden ziyade birincil olarak ilaçların direkt etkisi ile meydana geldiği bildirilmiştir (Dayabandara 2017).

Bununla birlikte, az sayıda hasta grubunda klozapin kullanımı %13,5 ila %50 oranında vücut ağırlığının kaybı ile ilişkilidir. Bu hasta gruplarında gözlenen kilo kaybının nedeni altta yatan herhangi bir teşhis edilebilir fiziksel bozukluğa bağlanmamıştır (Tungaraza 2016). Literatürde klozapin kullanımının ardından ciddi kilo kaybının olduğu bildirilen vaka sayısı çok azdır. Makalelerde, kilo kaybına neden olan açıklamalar vakalar arasında değişmiştir. Üç vakada kilo kaybı; iyileşmiş mental durum, daha iyi yan etki yönetimi ve diyet ile egzersize katılımın bir sonucu olarak bildirilmiştir (Lally ve McDonald 2011, Appiani ve ark. 2011, Webster ve Ingram 2013). Klozapin kullanımı sonrası gelişen yutma bozukluğuna ikincil olarak kilo kaybı yaşayan vakaların da olduğu görülmüştür (McCarthy ve Terkelsen 1994). Hanwella ve arkadaşları (2010) tarafından bildirilen üç vakada ise kilo kaybı sadece klozapin almaya atfedilmiş olup; yazarlar, gözlemlenen değişimlere altta yatan genetik neden olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bu vaka sunumunun amacı, klozapin kullanımı sonrası ciddi kilo kaybı yaşanmasının tedaviye cevap için olumsuz prognostik faktör olarak tanımlanabileceğidir.

## OLGU

56 yaşında, evli ve iki çocuk sahibi, malulen emekli, erkek hasta 20 yıldır şizofreni tanısı ile takip edilmektedir. Hastanın başvurusu sırasında son 2 yıldır olanzapin 20 mg/gün, aripiprazol 30 mg/gün, biperiden 4 mg/gün, amisülpirid 400 mg/gün, zuklopentiksol 200 mg/2 hafta ve klonezepam 4 mg/gün kullanmakta olduğu bildirildi. Hastanın ilk şikâyetlerinin; kendisine ve ailesine zarar verileceği düşüncesi ve bu yönde sesler duyması olduğu öğrenildi. Hastanın bu şikâyetleri nedeni ile sosyal olarak kendini kısıtladığı, insanlarla konuşmaktan kaçındığı ve çalışamadığı için emekli edildiği anlatıldı. 20 yıldır klozapin dışında diğer antipsikotikleri içeren çoklu ilaç kullanımı olduğu saptandı. Hastanın iki ay önce yolda giderken bir kişinin tehditkâr söylemlerini üzerine alındığı ve perseküsyon ve referans hezeyanlarının daha da arttığı anlaşıldı. Yapılan görüşmede, bununla birlikte hastanın anhedoni, avolusyon gibi negatif belirtileri de tespit edildi. Ruhsal durum muayenesinde bilinç açık, koopere, oryante, yaşından büyük görünümdeydi. Göz teması kurmaktan kaçınan hastanın duygudurumu disforik, duygulanımı kısıtlı, psikomotor aktivitesi normal, konuşma miktarı normal olmakla birlikte ses tonu monoton idi. Düşünce içeriğinde iç sıkıntısı ve huzursuzluktan yakınmaktaydı. Görüşmede bu huzursuzluğunun, perseküsyon ve referans hezeyanları nedeniyle olduğu anlaşıldı. Hastanın 20 yıldır tedaviye rağmen şikâyetlerinin azalmadığı öğrenildi. Tedaviye dirençli şizofreni tanısı konarak klozapine geçiş kararlaştırıldı. Hasta ve eşine ilaç ile ilgili bilgilendirme yapıldı ve onamları alındı. Hastanın klozapin başlanmadan önce hemogram, biyokimya, lipid profili ve tiroit fonksiyon testleri istendi. Vücut ağırlığı ölçüldü ve beden-kitle indeksi hesaplandı. Haftalık ruhsal durum muayenesi, aile görüşmesi ve hemogram kontrolleriyle klozapin dozu 3 ay içerisinde 500 mg/gün'e çıkıldı.

Tedavi sürecinde yan etki olarak hipersalivasyon ve konstipasyon ile birlikte kilo kaybı olduğu bildirildi. Tedavinin başlangıcında vücut ağırlığı (VA) 85 kg, beden-kitle endeksi 29 kg/m² iken; 7 ay sonunda VA 70 kg'ye (ilk VA'nın %17,6'sı) ve beden-kitle endeksi 24 kg/m²'ye düştü (Tablo 1). Özgeçmişinde herhangi bir fiziksel rahatsızlığı olmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde patolojik bulgu tespit edilmedi. Dahiliye birimine konsülte edilen hastanın detaylı kan tetkiklerinin (CRP, sedimantasyon, biyokimya, hemogram, tümör belirteçleri), akciğer grafisinin ve abdominal ultrasonografisinin değerlendirildiği ve kilo kaybını açıklayacak patoloji saptanmadığı bildirildi. Kilo kaybının yanında ara ara baş dönmesi de olan hasta nöroloji kliniğine konsülte edildi ve çekilen manyetik rezonans görüntülemesi sonrasında mevcut belirtilerini açıklayacak nörolojik bir patolojinin olmadığı öğrenildi. Mevcut kilo kaybı herhangi bir obsesif düşünce ya da kompulsif bir eyleme (sürekli egzersiz yapma, laksatif kullanımı vb.) bağlı değildi.

Ayrıca hastanın tedaviye cevabını değerlendirmek için yapılan ruhsal muayeneler ile aile görüşmeleri sonucunda pozitif ve negatif belirtilerinin devam ettiği bunun yanında işlevselliğinin de düzelmediği görüldü. Tedavi başlangıcı ile yedi ay sonraki PANSS toplam puanı arasında 5 puan (%6,7) azalma saptandı (Tablo-1).

Hastanın tedaviye yanıtsız olduğu görülünce doz artışı planlandı ancak hasta her doz artışından sonra daha fazla kilo kaybettiğini belirtti ve doz artırılmasını kabul etmedi. Takipte klozapinin yanına hastalığının ilk döneminde kısmi fayda gördüğünü belirttiği amisülpirid 400 mg/gün eklendiği,

**Tablo 1.** Hastanın Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

| | Tedavi Öncesi | Tedaviden 7 ay sonra |
|---|---|---|
| Kolesterol (mg/dL) | 225 | 242 |
| LDL (mg/dL) | 149 | 162 |
| HDL (mg/dL) | 35 | 38 |
| Trigliserid (mg/dL) | 202 | 206 |
| Açlık Kan Glukozu (mg/dl) | 100 | 102 |
| T3 (pg/mL) | 2.91 | 2.93 |
| T4 (ng/dL) | 0,98 | 0,96 |
| TSH (uIU/mL) | 1,81 | 1,79 |
| WBC (K/ul) | 12900 | 9370 |
| Vücut Ağırlığı (kg) | 85 | 70 |
| Beden-Kitle Endeksi (kg/m2) | 29 | 24 |
| PANSS* | P: 18<br>N: 23<br>G: 33 | P: 16<br>N: 21<br>G: 32 |

*: Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği
P: Pozitif Ölçek, N: Negatif Ölçek, G: Genel Psikopatoloji Ölçeği, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin, TSH: Tiroit uyarıcı hormon, WBC: Beyaz küre

dozun 800 mg/gün'e kadar çıkıldığı ancak hastanın mevcut pozitif ve negatif belirtileri ile vücut ağırlığında herhangi bir değişim olmadığı öğrenildi.

## TARTIŞMA

Bu vaka çalışmasının en dikkat çekici yanı, klozapin kullanımı ile nadir de olsa yaşanabilen kilo kaybının tedaviye zayıf yanıtla muhtemel ilişkisidir. Klozapin ile kilo alım mekanizması belirsizdir ancak bir takım farklı etki mekanizmalarının katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Klozapinin reseptörleri incelendiğinde, H1 (histamin 1) ve 5-HT2C (5-hidroksitriptamin/serotonin 2C) reseptör afinitesi; D2 (dopamin 2), 5-HT1A (serotonin 1A) ve α-2 (alfa adrenarjik 2) reseptör afinitesine kıyasla kilo artışı ile daha yakından ilişkilidir.

Klinik çalışmalar, 5-HT2C reseptör gen promotor bölgesi polimorfizminin antipsikotik ilaca bağlı kilo alımı ile ilişkili olduğunu ve klozapine klinik cevabın kısmen 5-HT2A ve 2C reseptör alt tiplerinin polimorfizmi ile ortaya çıktığını göstermektedir (Lally ve McDonald 2011). Ayrıca preklinik araştırmalar, 5-HT2C reseptörü nakavt edilmiş farelerin hiperfajiye sahip olduğunu ve önemli bir kilo artışı yaşadıklarını göstermiştir. Buna ek olarak, bir 5-HT2A/2C reseptörü kısmi agonisti olan fenfluramin ilacının, hipofaji ve kilo kaybı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca gen yapısında ve promotor bölgesinde bulunan serotonin reseptör polimorfizminin hem klinik etkinlik hem de kilo kaybından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Nasrallah 2008). Antipsikotik ilaçların H1 reseptör antagonizması, iştahın artmasında rol oynayabilir ve bu durum antipsikotik ilaçların reseptör afinitesi ile ilişkilidir. Şizofreni hastalarında H1 ve H2 reseptörleri için 568 promotor gen varyantının araştırılması, farklı histamin reseptör alt tiplerinin klinik yanıt ve kilo değişimindeki farklı etkilerini desteklemektedir (Stanton 1995, Czobor ve ark. 2002). Bu bağlamda mevcut vakada muhtemel bir serotonin veya histamin reseptör polimorfiziminin varlığından şüphe edilebiliriz. Genetik araştırma yapılmamış olması vakayı bu açıdan değerlendirmede kısıtlılık yaratmaktadır.

Procyshyn ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışmada, yüksek trigliserid seviyesi ve kilo alımı ile klozapine iyi yanıt arasında ilişki olduğu düşünülmüştür. Klozapine cevap vermeyenlerde trigliserid seviyesinin artmadığı saptanmıştır (Procyshyn ve ark. 2007). Mevcut vakada tedavi yanıtı için olumlu prognostik faktör olarak ileri sürülen yükselmiş trigliserid seviyesinin saptanmamasının bu zayıf yanıta neden olduğunu öne sürülebiliriz.

Melkersson ve Dahl'ın (2003) yayınladıkları çalışmada; terapötik dozlarda klozapin kullanan hastalarda leptin, insülin, trigliserid seviyelerinde artış ile insülin direnci belirtileri tespit edilmiştir. Bununla birlikte insülin ve trigliserid düzeyleri ile serum klozapin konsantrasyonu arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Yazarlar insülin ve trigliserid seviyelerindeki artışın, serum klozapin konsantrasyonundaki artış nedeni ile olduğu sonucuna varmışlardır (Melkersson ve Dahl 2003). Klozapin kullanan hastalarda saptanan leptin seviyesindeki artışı da hiperinsülinemi ile açıklamışlar ama leptin ile klozapin arasında doğrudan bir ilişki tespit etmemişlerdir. Klozapin ortalama 400 mg/gün kullanılmış ama tedaviye yanıt hakkında bilgi verilmemiştir. Mevcut olguda trigliserid seviyesinde artış olmaması, muhtemel serum klozapin seviyesinde yeterli artışın gerçekleşmemiş olması ile açıklanabilir ve bunun sonucunda da tedaviye yanıtsızlık gözlenmiş olabilir. Vakayı değerlendirmede serum klozapin konsantrasyonunun ölçülmemesi kısıtlılık oluşturmaktadır.

Klozapin kullanımının trigliserid ile leptin seviyesini ve kilo alımını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca klinik etkinliği gösteren PANSS toplam puanındaki azalma ile leptin seviyesindeki artış arasında ilişki tespit edilmiştir (Atmaca ve ark. 2003). Mevcut vakada tedavinin başlangıcı ile yedinci ayın sonunda PANSS toplam puanı arasında 5 puan diğer bir deyişle %6,7 azalma saptanmıştır ve bu azalma %16 olan (Hermes 2012) minimum yanıt ölçütünü karşılamamıştır. Hastanın klozapin tedavisi sonucunda kilo alımının olmaması, trigliserid seviyesinin artmaması ve PANSS skorunda klinik anlamlı yanıt olmaması birlikte değerlendirildiğinde, serum leptin seviyesi bilinmemekle beraber leptin mekanizmasında bir bozukluk olabileceğini varsayılabiliriz. Terapötik yanıtı saptayabilmek için serum leptin ölçümünden de faydalanabileceğimizi öne sürebiliriz.

Czobor ve arkadaşları (2002) klozapin ve olanzapin tedavisine verilen terapötik yanıtın kilo alımı ile korele olduğunu

bununla birlikte risperidon ve haloperidolün terapötik cevabı ile kilo alımının korele olmadığını bildirmişlerdir. Klozapine terapötik yanıtın kilo alımı ile ilişkili olabileceği varsayıldığında, mevcut vakanın tedaviye yanıt vermemesi bu ilişkinin sağlanamadığının göstergesi olabilir.

Thomas ve arkadaşları (2009), tedaviye dirençli şizofreni tanısı nedeni ile klozapin tedavisi başlanan beş hastalık vaka serisi sunmuşlardır. Bu hastaların hepsinde, 400 veya 500 mg/gün klozapin tedavisi sonrası çeşitli şiddetlerde kilo kaybı görüldüğü bildirilmiştir. Klozapin kullanımı sonucu ortaya çıkan kilo kaybının, tedaviye verilen zayıf yanıtla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu cevapsızlığın da genetik mekanizmalarla açıklanabileceği yorumunda bulunmuşlardır (Thomas ve ark. 2009). Mevcut vakada klozapin tedavisine başlandıktan sonra yedi ay içerisinde ciddi kilo kaybı yaşayan hastanın pozitif ile negatif semptomları devam etmiş ve işlevselliği düzelmemiştir. Vakayı, literatür ile birlikte değerlendirdiğimizde klozapin kullanımı sonrası kilo kaybının tedaviye zayıf yanıtın bir işareti olabileceği yorumunu yapılabiliriz.

Mutlu ve arkadaşları (2020) ise; kilo kaybının tedaviye yanıtsızlıkla ilişkisinin gözlenmediği bir vaka bildirmişlerdir. Bildirilen vakada; klozapin dozu 500 mg/gün'e kadar çıkılmış, hastada kilo kaybı görülünce doz 400 mg/gün'e düşülmüştür. Mevcut düşülen dozda hastanın iyilik halinin devam ettiği ve kilo kaybının da durduğu tespit edilmiştir. Yazarlar bu durumun klozapine yanıtla ilişkili olabileceği gibi klozapine bağlı gastrointestinal yan etkilere ikincil olarak veya genetik farklılıklar sebebiyle de ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir (Mutlu ve ark. 2020). Ayrıca dozun azaltılmasını, kilo kaybı ile baş etme yöntemi olarak önermişlerdir. Mevcut olgumuzda ise tedaviye yanıtsızlık gözlendiği için dozun azaltılması düşünülmemiştir.

Tungaraza'nın (2016) vakasında; dirençli şizoafektif bozukluk tanılı hastaya klozapin başlanıp 500 mg/gün dozuna çıkılmış, ancak tedavi süresince hastanın vücut ağırlığının %26'sını kaybettiği gözlenmiştir. Hastanın psikotik semptomları devam ettiği halde klozapin başladıktan sonra bilişsel yeteneğinin iyileştiği ve buna uygun olarak planlama-yürütme kabiliyetinde artış saptandığı anlatılmıştır. Hasta bu nedenle daha önce isteyip de yapamadığı besin alımını kısıtlamayı başarmış ve kilo kaybı meydana gelmiştir. Tungaraza'nın vakasında hastanın klozapin kullanımı ile psikotik belirtileri devam etmesine rağmen işlevselliğinde artış saptanmış, tedaviye amisulpirid eklendikten sonra hem psikotik belirtileri hem de kilo kaybı düzelmiştir. Mevcut olguda ise hastanın kendi isteği ile besin alımını kısıtlaması ya da mevcut psikotik belirtilerinin besin alımını kısıtlayıcı etkisi bulunmamaktadır.

Disfaji hem tipik hem de atipik antipsikotiklerle tedavide bir yan etki olarak ortaya çıkabilir ve bu belirti de kilo kaybına neden olabilir. Yan etki bildirim raporlarında antipsikotiklere bağlı disfaji oranları %0,43 ila %2,08 olarak belirtilmiştir (Crouse Ericka ve ark. 2017). Klozapin tedavisine bağlı kilo kaybının olası bir diğer nedeni olarak yutma bozukluğunu gösteren vaka sunumları da mevcuttur. McCarthy ve Terkelsen'in (1994) yayınladıkları bir vakada şizoafektif bozukluk tanısı ile klozapin başlanan hastanın tedavi dozu 5 hafta içinde 450 mg/gün'e çıkılmış ve bu dozda hastada yutma zorluğu meydana gelmiştir. Hasta yutma bozukluğundan sonra beslenme alışkanlıklarını kendi isteği ile yumuşak ve sıvı yiyecekler yönünde değiştirince; 6 ay içinde 13,5 kg kilo kaybı yaşadığı saptanmıştır. Bu vakada özofagus kaynaklı herhangi bir patoloji saptanmamış ve klozapin 350 mg/gün'e düşülünce şikâyetleri ortadan kalkmıştır. Hastanın tedaviye yanıtı ile ilgili herhangi bir bilgi verilmemiştir (McCarthy ve Terkelsen 1994). Genel olarak antipsikotiklerin neden olduğu yutma bozukluğunun ve buna bağlı kilo kaybının mekanizması olarak tardif diskinezi, parkinsonizm ve ilaçların antikolinerjik yan etkileri sorumlu tutulmuştur. Klozapinle ilgili de özellikle doz artışı sonrası artan alfa-1 adrenerjik ve muskarinik asetilkolinerjik reseptör duyarlılığının yutma bozukluğuna neden olabileceği bildirilmiştir (McCarthy ve Terkelsen 1994). Osman ve Devadas'ın (2016) yayınladıkları vaka bildiriminde de; yutma güçlüğünün olası nedenleri arasında klozapinin gastrointestinal sistem hareketlerini yavaşlatması gösterilmiştir. Mevcut vakada ise hasta yutma zorluğu tarif etmemiş olup; herhangi bir kolinerjik belirti gözlenmemiştir.

Mevcut vakanın yönetiminde bazı kısıtlılıklar da mevcuttur. Klozapin tedavisine yanıtsızlık söz konusu olduğunda maksimum dozun 600 mg/gün ile 900 mg/gün arasında arttırılabileceği farklı kaynaklarda belirtilmiştir (Subramanian ve ark. 2017). Mevcut olguda klozapinin etkisinin gösterildiği maksimum dozuna çıkılamaması, tedavideki etkinliğini tam olarak değerlendirmemizde engel olmaktadır. Aynı şekilde serum klozapin seviyesine de bakılmaması etkinliği nesnel olarak değerlendirmemizi etkilemektedir. Literatüre baktığımızda etkin serum klozapin seviyesinin 350–504 ng/mL olduğu görülmektedir (Perry 2001). Kilo kaybı yaşayan vakalar gözden geçirildiğinde vakaların birçoğunda serum seviyesi bakılmadığı görülmektedir. Mevcut vakada hastanın serum klozapin seviyesi etkin seviyeye ulaşamadığı için de tedavi etkinliği görülmediği yorumu yapılabilir.

Genellikle kilo alımı ile ilişkili olsa da, klinisyenlerin klozapin kullanımından sonra bazı hastalarda ciddi kilo kaybının da olabileceğini bilmeleri gerekir. Ayrıca, izlenen vücut ağırlığının ve trigliserid seviyesinin terapötik yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Leptin seviyesinin ölçümü de bu konuda yardımcı olabilir. Klozapinin neden olduğu kilo kaybının ve klozapine karşı zayıf yanıtı içeren mekanizmaların anlaşılabilmesi için vaka-kontrol çalışmaları ile birlikte preklinik çalışmaların da arttırılması gerekmektedir. Yoksa kilo alımı klozapin ile iyileşmenin kaçınılmaz bir sonucu mudur?

## KAYNAKLAR


Agid O, Arenovich T, Sajeev G ve ark. (2011) An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. J Clin Psychiatry 72:1439–44.

Annamalai A, Kosir U, Tek C (2017) Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. World J Diabetes 8:390–96.

Appiani F, Carroll BT, Muñoz C ve ark. (2011) Clozapine-induced weight loss? Ann Clin Psychiatry 23:225.

Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E ve ark. (2003) Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 64:598-604.

Covell N, Weissman E, Essock S (2004) Weight gain with clozapine compared to first generation antipsychotic medications. Schizophr Bull 30:229–40

Crouse Ericka L, Alastanos JN, Bozymski KM ve ark. (2017) Dysphagia with second-generation antipsychotics: A case report and review of the literature. Mental Health Clinician: Vol. 7, pp. 56-64.

Czobor P, Volavka J, Sheitman B ve ark. (2002) Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. J Clin Psychopharmacol 22:244-51.

Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S ve ark. (2017) Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. Neuropsychiatr Dis Treat 13:2231–41.

Hanwella R, de Silva V, Wijeratne C ve ark. (2010) Clozapine-associated weight loss. J Psychopharmacol 24:1127–9.

Hermes ED, Sokoloff D, Stroup TS ve ark. (2012) Minimum clinically important difference in the positive and negative syndrome scale with data from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). J Clin Psychiatry 73:526-32.

Lally J, McDonald C (2011) Dramatic weight loss associated with commencing clozapine. BMJ Case Rep. 8.

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP ve ark. (2005) Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 353:1209-23.

McCarthy RH, Terkelsen KG (1994) Esophageal dysfunction in two patients after clozapine treatment. J Clin Psychopharmacol 14:281-3.

Melkersson KI, Dahl ML (2003) Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. Psychopharmacology (Berl) 170:157-66. Epub

Mutlu E, Özçelik Eroğlu E, Ayhan Y ve ark. (2020) Klozapin kullanımına bağlı kilo kaybı: vaka sunumu. Türk Psikiyatri Derg 2020:31.

Nasrallah HA (2008) Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. Mol Psychiatry 13:27–35

Osman M, Devadas V (2016) Clozapine-induced dysphagia with secondary substantial weight loss. BMJ Case Rep 2016: bcr2016216445

Perry PJ (2001) Therapeutic Drug Monitoring of Antipsychotics. Psychopharmacol Bull 35:19-29.

Procyshyn RM, Wasan KM, Thornton AE ve ark. (2007) Clozapine and Risperidone Enhancement Study Group. Changes in serum lipids, independent of weight, are associated with changes in symptoms during long-term clozapine treatment. J Psychiatry Neurosci 32:331-8.

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.

Siskind D, Siskind V, Kisely S (2017) Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis. Can J Psychiatry 62:772–7.

Stanton JM (1995) Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. Schizophr Bull 21:463-72.

Subramanian S, Völlm BA, Huband N (2017) Clozapine dose for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 6.

Thomas N, Ravan JR, 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.

Warnez S and Alessi-Severini S (2014) Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. BMC Psychiatry 14:102.

Webster A, Ingram L (2013) A weight off the mind: clozapine and profound weight loss. Aust NZ J Psychiatry 47:1212–13.