

# Klozapine Bağlı Sık Görülen Yan Etkiler ve Metabolik Sendrom: Klinik Değişkenlerle ve Yetiyitimiyle İlişkisi



Gamze GÜRCAN<sup>1</sup>, Şevin HUN ŞENOL<sup>2</sup>, A. Elif ANIL YAĞCIOĞLU<sup>3</sup>,  
Sevilay KARAHAN<sup>4</sup>, Aygün ERTUĞRUL<sup>5</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Klozapine bağlı sık görülen yan etkiler tedavi sürecini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu çalışmada klozapin kullanan şizofreni hastalarında sık görülen yan etkilerin değerlendirilmesi, metabolik sendrom yaygınlığının saptanması, klinik değişkenlerle ilişkisinin ve yetiyitimine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya DSM-IV'e göre şizofreni tanısı konulan, klozapin kullanmakta olan 122 hasta dahil edilmiştir. Hastadan ve hastane dosyasından alınan bilgiler doğrultusunda klinik bilgiler değerlendirilmiş, bedensel ölçümler ve laboratuvar değerleri kaydedilmiştir. Hastalara DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu, UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser) Yan Etki Değerlendirme Ölçeği, Dünya Sağlık Örgütü-Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi II, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Global Değerlendirme Ölçeği, Klinik Global İzlenim Ölçeği uygulanmıştır.

**Bulgular:** Sık bildirilen yakınmalar salya artışı, yorgunluk, sedasyon, kabızlık olarak saptanmış, kabızlık ile klozapin dozu, baş dönmesi ile norklozapin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Metabolik sendrom yaygınlığı %50 bulunmuş, metabolik sendrom olanların yaş ortalamasının daha yüksek, yaşam boyu sigara kullanımı miktarının daha fazla olduğu görülmüştür. Yetiyitimi şiddetinin psikopatoloji şiddeti ve yan etki sayısı ile pozitif, hastalık başlangıç yaşıyla negatif korelasyon gösterdiği, yetiyitimi şiddetini yan etki sayısı ve psikopatoloji şiddetinin yordadığı saptanmıştır.

**Sonuç:** Klozapinin geniş bir yan etki profili bulunmakta, hastaların yarısında metabolik sendrom görülmektedir. Klozapine bağlı sık görülen yan etkilerin ele alınması, yetiyitiminin azaltılması açısından önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Klozapin, şizofreni, yan etki, metabolik sendrom

## SUMMARY

### Common Side Effects and Metabolic Syndrome due to Clozapine: Relationship with the Clinical Variables and Disability

**Objective:** Common side effects of clozapine may affect the treatment process negatively. In this study, we aimed to assess the common side effects and the prevalence of metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with clozapine, and to study their relationship with clinical variables and disability.

**Method:** One hundred and twenty two patients who met DSM-IV criteria for schizophrenia, and were on clozapine treatment were included in the study. Clinical status was evaluated through a clinical interview and review of the medical records, and physical measures and laboratory tests were recorded. Patients were assessed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser) Side Effect Rating Scale, World Health Organization (WHO)-Disability Assessment Schedule II, Positive and Negative Syndrome Scale, Global Assessment Scale, Clinical Global Impression Scale.

**Results:** Common side effects of clozapine were hypersalivation, fatigue, sedation and constipation. The relationship between constipation and clozapine dose, and dizziness and norklozapine plasma levels were significant. The prevalence of metabolic syndrome was 50%, and patients with metabolic syndrome had higher means of age and lifetime cigarette consumption. Disability was positively correlated with the severity of psychopathology and the number of side effects, and negatively correlated with the age at onset of illness. Severity of the psychopathology and the number of side effects predicted the severity of the disability.

**Conclusion:** Clozapine was associated with various side effects and half of the patients had metabolic syndrome. Assessment of common side effects due to clozapine is important for reducing disability.

**Keywords:** Clozapine, schizophrenia, side effect, metabolic syndrome

**Geliş Tarihi:** 21.05.2020, **Kabul Tarihi:** 16.07.2020, **Çevrimiçi Tarihi:** 26.10.2020

<sup>1</sup>Uzm., Yozgat Akdağmadeni Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kl., Yozgat, <sup>2</sup>Uzm., Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kl., Şanlıurfa, <sup>3,5</sup>Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., <sup>4</sup>Dr. Öğr. Üyesi, Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Biyoistatistik AD., Ankara.

**GG:** <https://orcid.org/0000-0001-9896-8869>, **ŞHŞ:** <https://orcid.org/0000-0001-6825-2501>, **AEAY:** <https://orcid.org/0000-0002-3269-150X>, **SK:** <https://orcid.org/0000-0002-8692-7266>, **AE:** <https://orcid.org/0000-0001-9885-9849>

**Dr. Gamze Gürcan, e-posta:** [gamzebostankolu@hotmail.com](mailto:gamzebostankolu@hotmail.com)

## GİRİŞ

Klozapin, antipsikotik tedaviye yeterli yanıt vermeyen şizofreni hastalarında üstün etkisi gösterilmiş bir antipsikotik olup, geniş bir yan etki profili bulunmaktadır (Remington ve ark. 2016). Agranulositoz gibi tedaviye bağlı ciddi yan etkiler sebebiyle, klozapin mevcut antipsikotik tedaviler içerisinde ilk tercih olarak kullanılmamaktadır (Solmi ve ark. 2017). Salya artışı, uykuya eğilim, kilo alma, kan basıncında düşme ya da nadiren yükselme, nabız hızlanması, baş dönmesi, halsizlik, kabızlık, ateş, nokturnal enürezis gibi yan etkiler de klozapin kullanımı sırasında sıklıkla gözlenebilmektedir (Taylor ve ark. 2015).

Klozapine bağlı gelişen yan etkilerden hastaları koruyabilmek için tedavinin belli dönemlerinde hastalar değerlendirilmeli, laboratuvar ve bedensel ölçümleri takip edilmelidir (Bleakley ve Taylor 2013, Taylor ve ark. 2015). Bu ölçümler içerisinde klozapin plazma düzeylerinin takibi, tedavi uyumunun sağlanması, tedavi etkinliğinin artırılması ve yan etkilerin azaltılmasında etkili bir araçtır (De Berardis ve ark. 2018). Klozapin CYP450 1A2 ve daha az olarak 3A4, 2D6, 2C9 ve 2C19 ile metabolize edilerek aktif metaboliti olan N-dezmetilklozapine (norklozapin) dönüşür (de Leon ve ark. 2005). Klozapin dozu, klozapin ve norklozapin plazma düzeyleri, klozapin/norklozapin oranının yan etkilerle ilişkisine dair ise çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (Bleakley ve Taylor 2013, Remington ve ark. 2013).

Klozapine bağlı salya artışının %30-80 oranları arasında görüldüğü bildirilmiştir (Prahara ve ark. 2006, Syed ve ark. 2008). Genellikle tedavinin erken döneminde başladığı, tedavi boyunca devam edebildiği ve geceleri yakınmanın arttığı gözlenmektedir. Maher ve arkadaşları (2016) ise klozapin kullanan hastaların (n=98) %91,8'inin bu yan etkiyi deneyimlediğini belirtmiş, gece görülen siyalorenin hastaların %15,3'ünde gözlenmezken, %53,1'inde hafif, %15,3'ünde orta, %16,3'ünde ağır şiddette; gündüz görülen siyalorenin ise hastaların %52'sinde gözlenmezken, %16,3'ünde hafif, %13,3'ünde orta, %18,4'ünde ağır şiddette olduğunu bildirmiştir. Siyalore sosyal izolasyona, uyku bozukluklarına, tükürük bezleri ve parotis bezinin şişmesine, deri irritasyonu ve enfeksiyonlarına, bu sorunlar nedeniyle tedavinin erken bırakılmasına neden olabilmektedir (Sackalingam ve ark. 2007).

Antipsikotiklerle sedasyon sık gözlenen bir yan etki olup, ikinci kuşak antipsikotikler arasında klozapin bu yan etkinin en çok bildirildiği ilaçtır (Asenjo ve ark. 2010, Leucht ve ark. 2013). Klozapin tedavisi alan hastaların %45'inde sedasyon ve uyku miktarında artış görülmektedir (McEvoy ve ark. 2006). Sedasyonun sıklıkla tedavinin ilk haftalarında ortaya çıktığı ve 2-3 ay sonra bu yan etkiye tolerans geliştiği belirtilmiştir (Miller 2000). Lameh ve arkadaşları (2007) klozapine bağlı sedasyonun klozapin dozuyla ilişkili

olabileceğini belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada hastaların (n=133) %64,7'sinin günde en az 9 saat uyuduğu, uyku miktarıyla norklozapin düzeyinin korele olduğu, klozapin ile metaboliti olan norklozapinin reseptör bağlanma afinitelerindeki farklılıkların bu sonuca neden olabileceği bildirilmiştir (Ramos Perdigues ve ark. 2016).

Yorgunluk hastaların öz bildirimine dayanan, kas-iskelet yakınmaları, dikkat ve konsantrasyon sorunları, baş ağrısı, uyku sorunları gibi bileşenleri barındıran kalıcı bir tükenmişlik ve zayıflık hali olarak tanımlanmıştır (Fukuda ve ark. 1994). Çalışmalarda yorgunluk sadece tek başına değil, sedasyon ve uykululuk yan etkileriyle birlikte bir başlık altında değerlendirilebilmektedir (Citrome 2017). Klozapin tedavisi alan hastalar sıklıkla yorgunluk bildirmektedirler (Taylor ve ark. 2015). İlacın etkisinin yanı sıra şizofreniye bağlı negatif belirtilerin yorgunluk yakınmalarıyla ayrıştırılamamasının da bu bildirimde etkili olabildiği düşünülmektedir (Waters ve ark. 2013). Kishi ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada klozapin tedavisi alan şizofreni hastaları (N=38) değerlendirilmiş, %79'unda yorgunluk saptanmıştır.

Klozapine bağlı kabızlık %14-60 oranında görülmektedir (Palmer ve ark. 2008). Ağır kabızlık nedeniyle gelişen barsak tıkanıklığı, toksik megakolon, nekrotizan kolit, kolon perforasyonu, barsak enfarktüsü gibi gastrointestinal sorunlar ve bu sorunlara ikincil kusma sonucu aspirasyona bağlı gelişen hasta ölümleriyle ilgili vaka bildirimleri mevcuttur; klinisyenlerin bu komplikasyonlara karşı dikkatli olması gerektiği vurgulanmıştır (De Hert ve ark. 2011, WHO 2011). Kabızlık tedavinin herhangi bir döneminde gözlenebilse de, kabızlığa bağlı gelişen komplikasyonların görülme riski tedavinin ilk dört ayında daha yüksektir (Palmer ve ark. 2008). Bir meta-analizde klozapine bağlı kabızlık yaygınlığı %31,2 olarak saptanmış, yaş, cinsiyet, tanı, sigara kullanımı, tedavi süresi, klozapin doz ve plazma düzeylerinin kabızlığı yordamadığı belirtilmiştir (Shirazi ve ark. 2016). Klozapine bağlı kabızlığın dozla ilişkili olabileceğini (De Hert ve ark. 2011), dozdan ziyade klozapin ve norklozapin düzeyleriyle (De Leon ve ark. 2003) veya reseptör bağlanma farklılıkları nedeniyle norklozapin düzeyiyle ilişkili (Olianas ve ark. 2009) olabileceğini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır.

Klozapine bağlı üriner inkontinans nadir olmayan bir yan etki olup, sıklıkla geceleri görülmektedir. Klozapine bağlı üriner inkontinansın %44,3 oranında deneyimlendiği, hastaların %25'inde bu yan etkinin kalıcı olduğu belirtilmiştir (Lin ve ark. 1999). Diğer bir çalışmada klozapine bağlı gece idrar kaçırma %20,7 oranında saptanmış, bu oran olanzapin, ketiapin ve risperidon tedavisi gören diğer hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Harrison-Woolrych ve ark. 2011). Klozapinin kolinerjik sisteme etkileri ile detrüör kasılmasını inhibe ederek idrar retansiyonuna ve taşmasına neden olduğu düşünülmektedir (Harrison-Woolrych ve ark. 2011).

Ortostatik hipotansiyon klozapinin sık görülen bir yan etkidir (De Berardis ve ark. 2018), bu etki  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptör blokajına bağlıdır (Gugger ve Ehret 2016). CATIE (Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness) çalışmasının 3. fazında klozapin kullanan hastalar (n=270) değerlendirilmiş, %24'ünde ortostatik hipotansiyona bağlı baygınlık belirtilmiştir (Stroup ve ark. 2009). Hafif ortostatik hipotansiyonu olan hastalar baş dönmesinden yakınırken, şiddetli olgularda sersemlik, bilişsel bozukluk ve senkop görülebilmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu'nun verilerine göre senkop görülme sıklığı klozapin kullanan hastalarda %6 oranında görülmektedir, sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda 25 mg klozapin verildikten sonra deneklerin üçte ikisinde ortostatik hipotansiyon görüldüğü bildirilmiştir (Mackin 2008). Klozapinin antikolinergik etkilerine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen taşikardinin (>100 atım/dk) ise klozapin kullanan hastaların %54'ünde gözlemlendiği (Rostagno ve ark. 2011), atipik antipsikotikler içinde en sık klozapinle görüldüğü (Mackin 2008, Raedler 2010) ve doza bağlı bir yan etki olduğu bildirilmiştir (Mackin 2008, Anıl Yağcıoğlu ve Ertuğrul 2011). Klozapinin ender görülen ancak ölümcül olabilen diğer kardiyovasküler yan etkileri ise miyokardit ve kardiyomiyopati (Raedler 2010).

Klozapine bağlı kilo alımı sık gözlenen bir yan etki olup, diğer antipsikotiklerle karşılaştırıldığında ortalama kilo alımının en fazla klozapin tedavisinde olduğu saptanmıştır (Leucht ve ark. 2013). Genel olarak antipsikotik tedaviyle kilo alımının en hızlı tedavinin ilk 3-4 ayında olduğunu ve uzun süreli kullanımda platoya ulaştığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Rummel-Kluge ve ark. 2010, Wetterling 2001). Bununla birlikte platoya ulaşma süresinde antipsikotik tedavileri arasında farklar olabilmekte ve klozapin kullanımında kilo alımı yıllar boyunca devam edebilmektedir (Rummel-Kluge ve ark. 2010, Henderson ve ark. 2000). Bu çalışmalar klozapin tedavisiyle kilo alımının dört yıl ve üzerinde sürelerde platoya ulaştığını göstermektedir. Klozapine bağlı kilo alımının dozla ve plazma düzeyleriyle ilişkili olduğu bildirilse de bu konuyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (Citrome ve ark. 2016, Simon ve ark. 2009).

Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 DM riskinde artma ile ilişkili faktörlerin kümelenmesi olarak tanımlanan kompleks bir bozukluktur (Cornier ve ark. 2008). Metabolik sendrom ölçütleri için farklı tanımlamalar yapılmıştır. En sık kullanılan tanımlar NCEP ATP III (Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Protokolü, Adult Treatment Protocol of the National Cholesterol Education Program) (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001), ATP IIIA (Uyarlanmış, Adapted) (Grundy ve ark. 2004) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) (International Diabetes Federation 2005) ölçütleridir. Bu tanımlamalara göre kan basıncı, açlık trigliserit, HDL

kolesterol seviyeleri için aynı, açlık kan şekeri ve karın çevresi için farklı eşik değerler belirlenmiştir. ATP III ve ATP IIIA kriterleri beş klinik ölçütten en az üçünün karşılanması, IDF kriteri ise karın çevresi ölçütü ile birlikte en az iki ölçütün daha bulunması olarak tanımlanmaktadır. İkinci kuşak antipsikotik tedavileri, özellikle olanzapin ve klozapin tedavisi alan hastalarda daha sık metabolik sendrom gözlenmektedir (Papanastasiou 2013). Klozapine bağlı ortaya çıkan metabolik etkiler Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturmaktadır (Hirsch ve ark. 2017). Klozapin alan hastaların yaklaşık yarısının (%53,8) metabolik sendrom tanı ölçütlerini karşıladığı bildirilmiştir (Lamberti ve ark. 2006). Yazıcı ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladığı çalışmada kliniğimizde 319 şizofreni hastası metabolik sendrom açısından değerlendirilmiş, yaygınlığı ATP-III ölçütlerine göre %34,2, ATP-IIIA ölçütlerine göre %37, IDF ölçütlerine göre %41,7 olarak bildirilmiştir; bu hastalardan %32,6'sının klozapin kullandığı saptanmıştır. Bu çalışmanın devamı niteliğinde bir diğer çalışmada da bu hastaların arasından 149 şizofreni hastası ortalama 8 yıl sonra tekrar değerlendirilmiştir (Yoca ve ark. 2019). Farklı antipsikotiklerin kullanımı sırasında bu hastalardaki metabolik sendrom yaygınlığının ATP-III ölçütlerine göre %35,6'dan %44,3'e, ATP-IIIA ölçütlerine göre %38,9'dan %53'e, IDF ölçütlerine göre %43,6'dan %55,7'ye artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu hastalardan 106'sının (%73,1) klozapin ya da olanzapin kullandığı saptanmış, metabolik sendrom varlığı ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (Yoca ve ark. 2019).

Şizofreni, düşünce, duygulanım, algı ve bilişsel işlevler alanında yaygın belirtilerle seyreden, kişinin işlevsellik düzeyinde belirgin bozulmanın gözlemlendiği bir hastalık olup, yetiyitiminin başlıca nedenlerinden birisidir (WHO, 2011). Şizofreni hastalarının günlük işlevlerde birçok alanda kayıpları mevcut olup, hastaların %80'inden fazlasında kalıcı yetiyitimi geliştiği gözlenmektedir (Zipursky ve ark. 2013). İkinci kuşak antipsikotiklerin yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran çalışmaların başında tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapinle yapılan çalışmalar yer almaktadır. Klozapinin birinci kuşak antipsikotiklere göre yaşam kalitesi puanlarını daha fazla yükselttiği görülmüştür (Naber ve ark. 2001). Klozapinin hastalık belirtileri üzerine olumlu etkilerinin yanında, ilaca bağlı gelişen yan etkilerin olumsuz etkileri hastalarda yetiyitimi açısından farklı sonuçlar doğurabilmektedir. Tedavi sırasında gelişebilecek agranüloitoz, miyokardit gibi ciddi ve hayatı tehdit edebilecek yan etkiler nedeniyle tedavi sonlandırılmakta, öte yandan klozapine bağlı sık görülen yan etkilerin tedavi sürecine ve yetiyitimine etkisi göz ardı edilebilmektedir. Klozapin kullanan hastalarda klinik belirteçlerin sık görülen yan etkilerle ilişkisi değerlendirilerek, yetiyitimine neden olabilecek etkenlerin belirleneceği çalışmalara bu nedenle ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada şizofreni tanısıyla izlenen ve klozapin kullanan hastalarda ilaç yan etki yaygınlığını yan etki şiddetleriyle birlikte değerlendirmek, klozapine bağlı yan etkilerin klinik değişkenlerle ilişkilerini incelemek, hastaların yan etkileri değerlendirilirken öznel olarak en çok yakındığı yan etkileri belirlemek, hastaların bedensel ve laboratuvar ölçümleri yapılarak metabolik sendrom yaygınlığını ve metabolik sendrom gelişiminde klinik değişkenlerin etkisini saptamak, mevcut yan etkilerin yetiyitimine etkisini değerlendirmek hedeflenmiştir. Klozapine bağlı yan etki bildiren hastalar yan etki şiddetine göre gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir. Literatürde yan etki ve şiddetlerinin klozapin doz ve düzeylerinin de dahil olduğu klinik değişkenlerle ilişkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

## YÖNTEM

### Araştırmanın Örneklemi

Klozapin kullanan şizofreni hastalarını değerlendiren bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalar kesitsel olarak değerlendirilmiştir. DSM-IV (Amerikan Psikiyatri Birliği-APA 1994) tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısını karşılayan, 18-65 yaş arasında ve en az 6 haftadır klozapin tedavisi kullanan hastalar çalışmaya davet edilmiş ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmanın amacı ve deseni Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda değerlendirilmiş ve kurul onayı alınmıştır (Etik Kurul No: GO15-4801).

Toplam 147 hastaya ulaşılmış, 13 hasta çalışmaya katılmayı reddetmiş, tanı doğrulaması için uygulanan SCID-I görüşmesi sonrası 11 hasta şizoafektif bozukluk tanısı konulmuş olduğu için ve 1 hasta Parkinson Hastalığı nedeniyle klozapin kullandığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Böylece toplam 122 hasta araştırmaya alınmıştır.

### Klinik Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler

Hasta ve yakınlarından alınan öykü, dosya incelemesi ve klinik görüşme ile önceden hazırlanan değerlendirme formu kapsamında sosyodemografik ve klinik bilgileri değerlendirilmiş, hastalara klinik ölçekler uygulanmıştır. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I), UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği, Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi (WHO-DAS-II), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (pozitif, negatif, genel psikopatoloji alt puanları), Global Değerlendirme Ölçeği (GDÖ), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) (hastalık şiddeti, yan etki şiddeti) uygulanarak yan etkiler, klinik durum ve işlevsellik düzeyleri değerlendirilmiştir.

Sosyodemografik ve Klinik Bilgiler Formu: Hastaların sosyodemografik ve klinik bilgileri "Sosyodemografik ve klinik bilgiler formu" kapsamında kaydedilmiş, hastalık sürecinde farklılık gösterebilecek değişkenler klozapin öncesi ve klozapin sonrası olarak ayrıca sorgulanmıştır. Kullanılan UKU yan etki değerlendirme ölçeği dışında, hastanın öznel olarak en çok yakındığı yan etkilerin hangileri olduğu kaydedilmiştir.

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders- SCID-I): Sağlıklı ve hasta kişilerde, "şu anki durum" ve "yaşam boyu" özellikler göz önüne alınarak DSM-IV'e göre Eksen I tanısının varlığını araştıran yapılandırılmış klinik görüşme çizelgesidir. Tanı ölçütlerinin varlığı belirtilerin eşik şiddetini geçmesine bağlıdır. First ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilmiş, Türkçe çevirisi ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Özkürkçügil ve ark. 1999).

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale- PANSS): PANSS, Kay ve arkadaşları tarafından 1987 yılında öncelikle şizofreni hastalarında pozitif ve negatif belirtileri değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. Yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeği olan PANSS 30 madde ve her madde için 7 puan üzerinden şiddet değerlendirmesi içermektedir. Ölçek Türkçeye çevrilerek geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Kostakoğlu 1999).

Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression Scale-CGI): Guy ve arkadaşları (1976) tarafından, her yaşta ve tüm psikiyatrik bozukluklarda, hastaların değerlendirilmesi ve izlem sırasındaki değişiklikleri gözlemlemek amacıyla geliştirilmiştir. CGI, üç boyutlu bir ölçektir; hastalık şiddeti, bir önceki değerlendirmeye göre durumu (düzelmeye) ve yan etki şiddeti değerlendirilir. Çalışmamızda hastalık şiddeti ve yan etki şiddeti bölümleri kullanılmıştır.

Global Değerlendirme Ölçeği (The Global Assessment Scale-GAS): GAS hastalık belirtileri, sosyal ve mesleki işlevler ve sorunlarla baş edebilme gibi değişkenleri kullanarak hastanın genel iyilik ve işlevselliğinin değerlendirildiği bir ölçektir (Endicott ve ark. 1976). Psikiyatrik hastaların sağlık-hastalık düzeyini içeren değerlendirmeler derecelendirilir. Değerlendirme görüşmeye, öyküye ve hasta yakınlarından alınan bilgiye dayanarak yapılır. Bu ölçekte 1 ile 100 arasında puan verilir; 100 puan en sağlıklı birey, 1 puan ise en hasta birey anlamına gelmektedir. Çalışmamızda hastalar değerlendirilirken puan aralıkları kullanılmıştır. GDÖ puanına göre gruplandırılan hastaların dağılımı Tablo 2'de 20 puan aralıkları ile gösterilmiştir, korelasyon analizinde hastaların iyilik halinin düzeyi 10 puan aralığına göre değerlendirilmiştir.

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU Side Effect Rating Scale-UKU): UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser-The Committee on Clinical Investigations-Klinik Araştırmalar

Komitesi) Yan Etki Değerlendirme Ölçeği psikotrop ilaç kullananları değerlendirmek ve antipsikotik ilaç kullananlarda yan etkileri tarayabilmek için geliştirilmiştir (Lingjaerde ve ark. 1987). Ruhsal, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkileri içeren ve 48 maddeden oluşan bir ölçektir. Son 72 saatte mevcut olan belirtiler değerlendirilmektedir ve belirtiler şiddetine göre 0-3 arası puanlanmaktadır. Çalışmamızda yan etki yok (0 puan), hafif şiddette (1 puan), orta şiddette (2 puan) ve ağır şiddette (3 puan) olarak gruplandırılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü-Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi (World Health Organization Disability Assessment Schedule-II - WHO-DAS-II): Dünya Sağlık Örgütü- Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi (WHO-DAS-II) 36 maddelik yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (WHO, 1999). Tıbbi tanıdan bağımsız olarak, bireyin faaliyet düzeyinde ve topluma katılımında olan kısıtlılıkları belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Bu araç birçok kültürde ortak olarak önemli sayılan faaliyetleri içeren 6 farklı alandan oluşmaktadır. Bunlar 1) anlama ve iletişim kurma, 2) hareket etme ve bir yerden bir yere gitme, 3) kendine bakım, 4) insan ilişkileri, 5) yaşam faaliyetleri, 6) toplumsal yaşama katılım başlıkları altında toplanmıştır. Tüm bu alanlarla ilgili sorularda kişinin son bir ayda o faaliyet sırasında ne kadar güçlük çektiği sorulmakta, hiç, hafif, orta derecede, çok fazla, aşırı/hiç yapamıyorum şeklinde alınan cevaplar sırasıyla 1-5 arasında puanlanmaktadır. WHO-DAS-II'nin toplam puanına 6 farklı alandan alınan puanların soru sayısına göre ağırlıklı olarak hesaplanmasını sağlayan özel bir formülle ulaşılmakta, toplam DAS puanı 100 üzerinden değerlendirilmektedir. Bu formül çizelgenin yönergesinde yer almaktadır. WHO-DAS-II'nin şizofreni hastalarında geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Uluğ ve ark. 2001).

### Bedensel Ölçümler ve Laboratuvar İncelemeleri

Hastaların bedensel ölçümleri klinik değerlendirmeye eş zamanlı olarak tek sorumlu hemşire tarafından yapılmıştır. Vücut ağırlığı (kg), boy (cm), kan basıncı (en az 15 dakika istirahat sonrasında sol kol kalp seviyesindeyken standart tansiyon alet ile ölçülen, sistolik ve diastolik mm Hg olarak), bel çevresi (hasta aç ve ayakta iken mümkün olan en ince kıyafetlerle, iliak kemik çıkıntısı ve en alt kaburga arasındaki orta noktadan yere paralel, çevre ölçümü, cm olarak) ölçümleri kaydedilmiştir.

Hastaların lipid profili, açlık kan şekeri, klozapin ve norklozapin plazma düzeyleri not edilmiştir. Kan klozapin düzeyi son ilaç dozu alındıktan 12 saat sonra vadi konsantrasyonu (trough concentration) yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High Performance Liquid Concentration- HPLC) yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca [minimum – maksimum] değerler ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler bakımından iki bağımsız grup arası farklılıklar, parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi, sağlanmaması durumunda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki denli fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında, parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon katsayısı ile araştırılmıştır. WHO-DAS-II skorunu etkileyen klinik ölçekler çoklu doğrusal regresyon analizi (hiyerarşik model) ile belirlenmiştir. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alınmıştır.

### BULGULAR

#### Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya HÜTF Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran klozapin kullanan 122 şizofreni hastası dahil edilmiştir. Yüz yirmi iki hastanın 57'si (%46,7) kadın, 65'i (%53,3) erkektir. Hastaların yaş ortalaması  $41,4\pm10,65$  olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların medeni durumu incelendiğinde 86'sının (%70,5) bekâr, 23'ünün (%18,9) evli, 13'ünün (%10,7) boşanmış olduğu görülmüştür. Ortalama eğitim süresi  $11,59\pm3,56$  yıldır. Klinik özelliklere baktığımızda hastalığın başlangıç yaşı ortalaması  $21,79\pm6,23$ ; hastalık süresinin ortancası 17,5 yıl; klozapin kullanım süresinin ortancası 96 ay olarak hesaplanmıştır. Hastalık başlangıcından klozapin tedavisi başlanmasına kadar geçen sürenin ortalaması  $118,31\pm92,74$  ay; ortancası 98 ay olarak saptanmıştır. Ortalama klozapin dozu  $381,35\pm163,69$  mg; klozapin plazma düzeyi  $828,11\pm445,5$  ng/mL; norklozapin plazma düzeyi  $364,66\pm200,17$  ng/mL; klozapin/norklozapin oranı  $2,45\pm0,89$  olarak hesaplanmıştır (Tablo 1). Hastaların metabolik kan değerleri ve bedensel ölçümleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Hastalar klinik ölçeklerle değerlendirilmiş olup, ortalama PANSS puanı  $58,56\pm17,52$ ; ortalama WHO-DAS-II puanı  $27,95\pm19,37$ ; ortalama UKU yan etki belirti sayısı  $8,7\pm0,45$ ; KGI hastalık şiddeti ortancası 3 ve yan etki şiddeti ortancası 2; GDÖ puan aralıkları 21-40 aralığı %9, 41-60 aralığı %54,1, 61-80 aralığı %30,4, >80 %6,6 olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Çalışmamızda hastalardan 47'sinin (%38,5) sigara kullandığı, kullanmayan 75 (%61,5) hastanın 20'sinin ise geçmişte

**Tablo 1.** Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri (N = 122)

|                                             | N (%)         |         |
|---------------------------------------------|---------------|---------|
| Cinsiyet                                    |               |         |
| Kadın                                       | 57 (%46,7)    |         |
| Erkek                                       | 65 (%53,3)    |         |
| Medeni durum                                |               |         |
| Bekâr                                       | 86 (%70,5)    |         |
| Evli                                        | 23 (%18,9)    |         |
| Boşanmış                                    | 13 (%10,7)    |         |
| Sigara kullanımı                            |               |         |
| Yok                                         | 75 (%61,5)    |         |
| Var                                         | 47 (%38,5)    |         |
| Yaşam boyu sigara kullanımı                 |               |         |
| Yok                                         | 55 (%45)      |         |
| Var                                         | 67 (%55)      |         |
|                                             | Ortalama±SS   | Ortanca |
| Yaş                                         | 41,4±10,65    |         |
| Eğitim süresi (yıl)                         | 11,59±3,56    |         |
| Hastalık başlangıç yaşı (ay)                | 21,79±6,23    |         |
| Hastalık süresi (yıl)                       | 19,61±8,84    | 17,5    |
| Klozapin başlanmasına kadar geçen süre (ay) | 118,31±92,74  | 98      |
| Klozapin kullanım süresi (ay)               | 110,08±66,74  | 96      |
| Klozapin dozu (mg)                          | 381,35±163,69 | 350     |
| Klozapin düzeyi* (ng/mL)                    | 828,11±445,5  |         |
| Norklozapin düzeyi (ng/mL)                  | 364,66±200,17 |         |
| Klozapin/norklozapin                        | 2,45±0,89     |         |
| Metabolik kan değerleri                     |               |         |
| Toplam kolesterol (mg/dL)                   | 222,59±48,16  |         |
| HDL (mg/dL)                                 | 49,54±14,65   |         |
| LDL (mg/dL)                                 | 152,61±37,4   |         |
| Trigliserid (mg/dL)                         | 201,49±109,95 |         |
| VLDL (mg/dL)                                | 40,3±21,96    |         |
| Kolesterol/HDL                              | 4,74±1,22     |         |
| Açlık kan şekeri (mg/dL)                    | 105,25±29,71  |         |
| Bedensel ölçümler                           |               |         |
| Beden kitle indeksi                         | 30,75±6,46    |         |
| Kan basıncı- sistolik (mmHg)                | 117,85±11,25  |         |
| Kan basıncı- diyastolik (mmHg)              | 77,15±9,13    |         |
| Bel çevresi (cm)                            | 106,76±14     |         |

N: sayı, SS: standart sapma, \*2 hastanın klozapin düzeylerine bakılamamıştır.

sigara kullanımı olduğu saptanmıştır. Yaşam boyu sigara kullanan hastalarda ortalama paket/yıl sayısı 23,3±2,34 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda sigara kullanan ve kullanmayan hastalar iki gruba ayrılmış, gruplar arasında klozapin dozu, klozapin ve norklozapin düzeyi, klozapin/norklozapin oranı karşılaştırılmıştır. Klozapin plazma düzeylerinde sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanırken, sigara kullanan grupta günlük klozapin dozunun istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p=0,02) olduğu görülmüştür.

Hastaların 35'i klozapin monoterapisi alırken, 31'inin ek antipsikotik, 62'sinin ek antidepresan, 10'unun ek benzodiazepin ve 16 hastanın ek duygudurum düzenleyici ilaç/antiepileptik ilaç tedavisi aldığı saptanmıştır.

**Tablo 2.** Klinik Ölçek Puanları (N = 122)

|                        | Ortalama±SS | Ortanca |
|------------------------|-------------|---------|
| PANSS                  |             |         |
| Pozitif                | 12,31±5,01  |         |
| Negatif                | 18,93±7,99  |         |
| Genel psikopatoloji    | 27,48±7,5   |         |
| Toplam                 | 58,56±17,52 | 56      |
| WHO-DAS-II             | 27,95±19,37 | 23,96   |
| KGI                    |             |         |
| Hastalık şiddeti       | 3,56±1,08   | 3       |
| Yan etki şiddeti       | 2,17±0,72   | 2       |
| UKU-YEÖ belirti sayısı | 8,7±0,45    | 8       |
|                        | N (%)       |         |
| GDÖ                    |             |         |
| 21-40                  | 11 (%9)     |         |
| 41-60                  | 66 (%54,1)  |         |
| 61-80                  | 37 (%30,4)  |         |
| >80                    | 8 (%6,6)    |         |

N: sayı, SS: standart sapma, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, WHO-DAS-II: Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi, KGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği, UKU-YEÖ: UKU Yan Etki Ölçeği, GDÖ: Global Değerlendirme Ölçeği

### Klozapine Bağlı Yan Etkiler

Hastalar UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiş; salya artışı (%87,7), yorgunluk (%70,5), sedasyon (%61,5), kabızlık (%56,6), işeme sorunları (%37,7), baş dönmesi (%35,3), çarpıntı/taşikardi (%24,6) ve bulanık görme (%18,8) yakınmalarının sıklıkla bildirildiği görülmüştür. Sık görülen yan etkiler Tablo 3'te yan etki şiddetlerine göre sınıflandırılmış şekilde yer almaktadır. Yan etkilerin düzeyi UKU yan etki şiddeti puanına göre (0 puan=yok; 1 puan=hafif şiddette; 2-3 puan=orta/ağır şiddette) gruplandırılmış, gruplar ile klozapin kullanım süresi, klozapin dozu, klozapin plazma düzeyi, norklozapin plazma düzeyi, klozapin/norklozapin oranı arasındaki ilişkiye bakılmıştır (Tablo 4). Salya artışı, yorgunluk, sedasyon, kabızlık, işeme sorunları bildiren hastalar yan etki yok, hafif şiddette, orta/ağır şiddette olarak üç grupta değerlendirilmiştir. Baş dönmesi, bulanık görme ve çarpıntı/taşikardi yakınmalarında orta/ağır düzeyde şiddet bildiren hasta sayısı az olduğu için bu yan etkiler yan etki var/yok olarak gruplandırılmıştır. Kabızlık ile klozapin dozu, baş dönmesi ile norklozapin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken diğer yan etkiler ile klinik değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hastadan alınan bilgiler ve dosya notlarından hastaların klozapine geçilmeden önceki vücut ağırlığı ile şu anki vücut ağırlığı arasındaki farka bakılmış, elde edilen fark klozapine bağlı kilo alım miktarı olarak belirtilmiştir. Kesin kilo değeri ile ilgili geçmişe dönük hatırlama güçlüğü veri kesinliğini etkileyebileceğinden, hastaların aldıkları kilo miktarı belli aralıklar belirlenerek gruplandırılmıştır. Sonuçlara göre hastaların %25,8'inde kilo alımı olmadığı; %15,7'sinde 1-5 kg

**Tablo 3.** Sık Görülen Yan Etkilerin\* Dağılımı ve Şiddeti (N = 122)

| Yan Etkiler        | Yok        | Sayı (%)             |            |            |             |
|--------------------|------------|----------------------|------------|------------|-------------|
|                    |            | Var                  |            |            |             |
|                    |            | UKU yan etki şiddeti |            |            |             |
|                    |            | 1- Hafif             | 2- Orta    | 3- Ağır    | Toplam      |
| Salya artışı       | 15 (%12,3) | 59 (%48,4)           | 19 (%15,6) | 29 (%23,8) | 107 (%87,7) |
| Yorgunluk          | 36 (%29,5) | 57 (%46,7)           | 24 (%19,7) | 5 (%4,1)   | 86 (%70,5)  |
| Sedasyon           | 47 (%38,5) | 47 (%38,5)           | 16 (%13,1) | 12 (%9,8)  | 75 (%61,5)  |
| Kabızlık           | 53 (%43,4) | 45 (%36,9)           | 15 (%12,3) | 9 (%7,4)   | 69 (%56,6)  |
| İşeme sorunları    | 76 (%62,3) | 35 (%28,7)           | 5 (%4,1)   | 6 (%4,9)   | 46 (%37,7)  |
| Baş dönmesi        | 79 (%64,7) | 39 (%32)             | 3 (%2,5)   | 1 (%0,8)   | 43 (%35,3)  |
| Çarpıntı/taşikardi | 92 (%75,4) | 25 (%20,5)           | 5 (%4,1)   | 0 (%0)     | 30 (%24,6)  |
| Bulanık görme      | 99 (%81,2) | 22 (%18)             | 1 (%0,8)   | 0 (%0)     | 23 (%18,8)  |

\*Klozapin tedavisiyle nedensel ilişkisi kuvvetli olan yan etkiler değerlendirilmiş, bildiren hasta sayısı >20 olan yan etkiler yer almaktadır, kilo artışına ayrıca yer verilmiştir.

**Tablo 4.** Yan Etkilerin Şiddeti ile Klinik Değişkenler Arasındaki İlişki (N = 122)

|                    | Klozapin kullanım süresi (ay) | Klozapin dozu (mg) | Klozapin düzeyi (ng/mL) | Norklozapin düzeyi (ng/mL) | Klozapin/norklozapin |
|--------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------|
| Salya artışı       |                               |                    |                         |                            |                      |
| Ortalama±SS (N)    |                               |                    |                         |                            |                      |
| Yok                | 132,73±68,24 (15)             | 340±171,34 (15)    | 622,36±383,31 (14)      | 337,89±245,62 (14)         | 2,02±0,81 (14)       |
| Hafif              | 104,07±59,14 (58)             | 396,19±183,17 (59) | 863,61±430,25 (58)      | 380,06±193,98 (58)         | 2,51±0,95 (58)       |
| Orta/Ağır          | 110,27±74,41 (48)             | 376,04±134,08 (48) | 845,23±472,15 (48)      | 353,88±196,23 (48)         | 2,51±0,85 (48)       |
| p*                 | 0,336                         | 0,478              | 0,181                   | 0,697                      | 0,154                |
| Yorgunluk          |                               |                    |                         |                            |                      |
| Ortalama±SS (N)    |                               |                    |                         |                            |                      |
| Yok                | 110,34±63,67 (36)             | 363,19±168,98 (36) | 789,42±373,64 (36)      | 388,78±200,25 (36)         | 2,22±0,72 (36)       |
| Hafif              | 107,95±61,97 (56)             | 354,3±169,5 (57)   | 808,96±424,05 (56)      | 351,52±197,88(56)          | 2,54±1,04 (56)       |
| Orta/Ağır          | 113,9±80,36 (29)              | 378,45±147,86 (29) | 916,16±562,77 (28)      | 359,97±209,05 (28)         | 2,59±0,74 (28)       |
| p*                 | 0,928                         | 0,671              | 0,484                   | 0,681                      | 0,163                |
| Sedasyon           |                               |                    |                         |                            |                      |
| Ortalama±SS (N)    |                               |                    |                         |                            |                      |
| Yok                | 110,45±66,99 (47)             | 394,68±176,46 (47) | 900,86±496,06 (46)      | 389,96±191,14 (46)         | 2,35±0,78 (46)       |
| Hafif              | 112,35±70,99 (46)             | 403,72±166,16 (47) | 796,55±407,01 (46)      | 348,03±198,7 (46)          | 2,55±1,01 (46)       |
| Orta/Ağır          | 105,75±61,06 (28)             | 321,43±122,8 (28)  | 760,44±416,03 (28)      | 350,45±219,42 (28)         | 2,47±0,89 (28)       |
| p*                 | 0,919                         | 0,084              | 0,352                   | 0,555                      | 0,548                |
| Kabızlık           |                               |                    |                         |                            |                      |
| Ortalama±SS (N)    |                               |                    |                         |                            |                      |
| Yok                | 102,4±68,89 (53)              | 325,47±145,98 (53) | 787,59±431,94 (53)      | 346,19±211,12 (53)         | 2,51±0,88 (53)       |
| Hafif              | 113,11±65,85 (44)             | 437,78±165,8 (45)  | 887,62±428,95 (43)      | 383,64±190,44 (43)         | 2,54±1,05 (43)       |
| Orta/Ağır          | 121,5±64,16 (24)              | 398,96±162,6 (24)  | 811±508,31 (24)         | 371,47±193,44 (24)         | 2,18±0,57 (24)       |
| p*                 | 0,477                         | 0,020              | 0,541                   | 0,652                      | 0,244                |
| İşeme sorunları    |                               |                    |                         |                            |                      |
| Ortalama±SS (N)    |                               |                    |                         |                            |                      |
| Yok                | 107,71±65,18 (76)             | 399,34±169,66 (76) | 849,17±456,33 (74)      | 373,45±203,07 (74)         | 2,49±0,95 (74)       |
| Hafif              | 107,79±61,78 (34)             | 375±159,62 (35)    | 817,89±424,21 (35)      | 360,61±194,09 (35)         | 2,44±0,81 (35)       |
| Orta/Ağır          | 133,55±91,28 (11)             | 277,27±84,75 (11)  | 718,97±461,66 (11)      | 318,5±211,55 (11)          | ,22±0,88 (11)        |
| p*                 | 0,471                         | 0,065              | 0,659                   | 0,694                      | 0,642                |
| Baş dönmesi        |                               |                    |                         |                            |                      |
| Ortalama±SS (N)    |                               |                    |                         |                            |                      |
| Yok                | 113,05±68,95 (78)             | 373,73±170,26 (79) | 792,44±414,91 (78)      | 336,18±183,67 (78)         | 2,53±0,92 (78)       |
| Var                | 104,7±62,99 (43)              | 395,35±151,8 (43)  | 894,35±495,83 (42)      | 417,57±220,3 (42)          | 2,31±0,84 (42)       |
| p**                | 0,512                         | 0,488              | 0,234                   | 0,033                      | 0,189                |
| Çarpıntı/taşikardi |                               |                    |                         |                            |                      |
| Ortalama±SS (N)    |                               |                    |                         |                            |                      |
| Yok                | 108,07±68,12 (91)             | 384,78±161,55 (92) | 838,58±484,26 (90)      | 357,93±201,05 (90)         | 2,5±0,89 (90)        |
| Var                | 116,2±63,1 (30)               | 370,83±172,47 (30) | 796,69±305,58 (30)      | 384,87±199,52 (30)         | 2,32±0,93 (30)       |
| p**                | 0,565                         | 0,687              | 0,581                   | 0,526                      | 0,342                |
| Bulanık görme      |                               |                    |                         |                            |                      |
| Ortalama±SS (N)    |                               |                    |                         |                            |                      |
| Yok                | 109,74±70,14 (98)             | 367,42±157,85 (99) | 826,8±462,42 (97)       | 367,52±208,08 (97)         | 2,45±0,87 (97)       |
| Var                | 111,57±51,05 (23)             | 441,3±178,16 (23)  | 833,63±374,77 (23)      | 352,64±166,21 (23)         | 2,48±1,03 (23)       |
| p**                | 0,906                         | 0,051              | 0,948                   | 0,750                      | 0,857                |

\*Varyans analizi (ANOVA) \*\*İlişkiz örneklem için t-testi Yan etkilerin düzeyi UKU yan etki şiddeti puanına göre (0 puan=yok; 1 puan=hafif şiddette; 2-3 puan=orta/ağır şiddette) gruplandırılmıştır. N: sayı, SS: standart sapma

**Tablo 5.** Metabolik Sendrom Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Karşılaştırılması (N = 122)

|                                           |                   |     | ATP-III |        |        |       | ATP-IIIa |        |        |       | IDF   |        |        |       |
|-------------------------------------------|-------------------|-----|---------|--------|--------|-------|----------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-------|
|                                           |                   |     | N       | Ort.   | SS     | p*    | N        | Ort.   | SS     | p*    | N     | Ort.   | SS     | p*    |
| Yaş                                       | METABOLİK SENDROM | Yok | 68      | 40,12  | 11,21  | 0,136 | 61       | 39,39  | 10,51  | 0,037 | 56    | 39,75  | 10,66  | 0,115 |
|                                           |                   | Var | 54      | 43,02  | 9,79   |       | 61       | 43,41  | 10,51  |       | 66    | 42,80  | 10,54  |       |
| Hastalık süresi (yıl)                     |                   | Yok | 68      | 19,49  | 9,32   | 0,866 | 61       | 18,78  | 8,64   | 0,359 | 56    | 19,00  | 7,77   | 0,487 |
|                                           |                   | Var | 54      | 19,76  | 8,27   |       | 61       | 20,34  | 9,04   |       | 66    | 20,12  | 9,68   |       |
| Klozapin kullanım süresi (ay)             |                   | Yok | 67      | 103,88 | 63,06  | 0,257 | 60       | 104,18 | 63,09  | 0,336 | 56    | 103,04 | 58,53  | 0,261 |
|                                           |                   | Var | 54      | 117,78 | 70,90  |       | 61       | 115,89 | 70,20  |       | 66    | 115,96 | 72,81  |       |
| Klozapin dozu (mg)                        |                   | Yok | 68      | 370,59 | 137,2  | 0,435 | 61       | 375,41 | 138,33 | 0,690 | 56    | 387,50 | 141,82 | 0,704 |
|                                           |                   | Var | 54      | 394,91 | 192,45 |       | 61       | 387,3  | 186,62 |       | 66    | 376,14 | 181,1  |       |
| Klozapin düzeyi (ng/mL)                   |                   | Yok | 66      | 831,11 | 450,22 | 0,935 | 59       | 843,72 | 461,85 | 0,707 | 56    | 844,99 | 463,02 | 0,709 |
|                                           |                   | Var | 54      | 824,45 | 443,87 |       | 61       | 813,01 | 432,42 |       | 66    | 814,30 | 433,74 |       |
| Norklozapin düzeyi (ng/mL)                |                   | Yok | 66      | 343,3  | 179,49 | 0,197 | 59       | 342,46 | 378,17 | 0,234 | 56    | 334,85 | 179,25 | 0,141 |
|                                           |                   | Var | 54      | 390,79 | 221,79 |       | 61       | 386,15 | 218,71 |       | 66    | 389,07 | 214,05 |       |
| Klozapin/<br>norklozapin                  |                   | Yok | 66      | 2,54   | 0,90   | 0,256 | 59       | 2,57   | 0,93   | 0,171 | 56    | 2,64   | 0,93   | 0,035 |
|                                           |                   | Var | 54      | 2,35   | 0,89   |       | 61       | 2,34   | 0,96   |       | 66    | 2,30   | 0,85   |       |
|                                           |                   |     |         |        |        |       | p**      |        |        |       |       | p**    |        |       |
| WHO-DAS-II                                |                   | Yok | 68      | 26,19  | 16,68  | 0,663 | 61       | 26,73  | 17,11  | 0,916 | 56    | 26,24  | 16,58  | 0,809 |
|                                           | Var               | 54  | 30,20   | 22,28  | 61     |       | 29,20    | 21,48  | 66     |       | 29,42 | 21,5   |        |       |
| PANSS toplam                              | Yok               | 68  | 59,97   | 15,25  | 0,438  | 61    | 57,18    | 15,86  | 0,525  | 56    | 57,09 | 15,85  | 0,473  |       |
|                                           | Var               | 54  | 60,57   | 19,99  |        | 61    | 59,95    | 19,08  |        | 66    | 59,82 | 18,86  |        |       |
| Sigara kullanımı (Yaşam boyu, paket/ yıl) | Yok               | 68  | 12,59   | 20,65  | 0,157  | 61    | 11,33    | 19,99  | 0,058  | 56    | 9,23  | 15,33  | 0,017  |       |
|                                           | Var               | 54  | 13,49   | 15,50  |        | 61    | 14,64    | 16,85  |        | 66    | 16,17 | 20,36  |        |       |

\* İlişkisiz örneklem için t-testi \*\*Mann-Whitney U testi N: sayı, Ort.: ortalama, SS: standart sapma ATP III: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Protokolü; ATP IIIa: Uyarlanmış Erişkin Tedavi Protokolü; IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu, WHO-DAS-II: Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

alımı, %23,6'sında 6-10 kg alımı, %16,9'unda 11-15 kg alımı, %14,6'sında 16-20 kg alımı, %29,2'sinde >20 kg alımı olduğu saptanmıştır.

Hastaların yan etkileri değerlendirilirken öznel olarak en çok yakındığı üç yan etki sırasıyla sorgulanmıştır. Hastaların 71'i salya artışını, 39'u kabızlığı, 33'ü sedasyonu, 32'si yorgunluğu en çok yakındığı üç yan etkinin içinde belirtirken; hastalarda kilo artışı gözlenmesine rağmen hastaların 6'sı bu yan etkiden rahatsızlık duyduğunu bildirmiştir.

### Metabolik Sendrom

Hastaların bedensel ölçümleri yapılmış, metabolik kan değerlerine bakılmış ve psikotrop dışında ilaç kullanımı sorgulanmıştır. Elde edilen bilgiler ışığında hastaların farklı tanı kriterlerine göre (ATP-III, ATP-IIIa, IDF) metabolik

sendrom tanı ölçütlerini karşılayıp karşılamadığına bakılmıştır. Metabolik sendrom oranı ATP-III ölçütlerine göre %44,3, ATP-IIIa ölçütlerine göre %50, IDF ölçütlerine göre %54,1 olarak hesaplanmıştır. Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar, yaş, hastalık süresi, klozapin kullanım süresi, klozapin dozu ve düzeyleri, WHO-DAS-II ve PANSS toplam puanı açısından karşılaştırılmış; ATP-IIIa ölçütlerine göre tanı konulan grubun yaş ortalamasının daha yüksek olduğu (p=0,037), IDF ölçütlerine göre tanı konulan grupta ise klozapin/norklozapin oranının daha düşük olduğu (p=0,035) saptanmıştır. Yaşam boyu sigara kullanımı olan hastalar değerlendirildiğinde IDF ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı konulan grupta paket/yıl miktarının daha yüksek (p=0,017) olduğu görülmüştür, diğer klinik değişkenlerle metabolik sendrom olan ve olmayan gruplar arasında fark saptanmamıştır (Tablo 5).

**Tablo 6.** Yeti Yitimini (WHO-DAS-II) Yordayan Değişkenler için Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi

|                         | B     | SH    | $\beta$ | t      | p      |
|-------------------------|-------|-------|---------|--------|--------|
| UKU-YEÖ belirti sayısı  | 0,959 | 0,25  | 0,244   | 3,826  | <0,001 |
| PANSS toplam            | 0,728 | 0,72  | 0,658   | 10,181 | <0,001 |
| Hastalık başlangıç yaşı | 0,254 | 0,186 | 0,082   | 1,395  | 0,175  |

$R^2 =$  %59,8;  
 $F=58,555$ ;  
 $p<0.001$

WHO-DAS-II: Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi, UKU-YEÖ: UKU Yan Etki Ölçeği, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, SH: Standart hata,  $\beta$ : Standardize B katsayısı,  $R^2$ : Determinasyon katsayısı

Çalışmamızda hastaların psikiyatri dışı ilaç kullanımları da sorgulanmış, 122 hastadan 13 hastanın antidiyabetik/insülin, 7 hastanın antihipertansif, 3 hastanın antilipidemik ilaç kullandığı öğrenilmiştir.

### Yetiyitimi Bulguları

Hastaların yetiyitimi WHO-DAS-II ile değerlendirilmiş, WHO-DAS-II puanı ile hastalık başlangıç yaşı, klozapin başlanmasına kadar geçen süre (ay), klozapin kullanım süresi (ay), UKU Yan Etki Ölçeği belirti sayısı, GDÖ ve PANSS toplam puanı arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelenmiştir. UKU Yan Etki Ölçeği belirti sayısındaki artış ile yetiyitiminde ağırlaşma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ( $r=0,523$ ;  $p<0,001$ ). Yetiyitiminin ağırlığı ile PANSS toplam puanlarının pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $r=0,697$ ;  $p<0,001$ ). Diğer klinik özelliklere bakıldığında, yetiyitiminin ağırlığı ile hastalık başlangıç yaşının ( $r=-0,197$ ;  $p=0,030$ ) ve GDÖ'nün ( $r=-0,548$ ;  $p<0,001$ ) negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Yetiyitimi yordayan etmenleri değerlendirmek için UKU Yan Etki Ölçeği belirti sayısı, PANSS toplam puanı, hastalık başlangıç yaşı dahil edilerek çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmış; WHO-DAS-II puanını PANSS toplam puanı ve UKU Yan Etki Ölçeği belirti sayısının (hastadaki ilaca bağlı yan etki sayısı) yordadığı saptanmıştır (Tablo 6).

### TARTIŞMA

Çalışmamızda sık görülen yan etkilerin salya artışı (%87,7), yorgunluk (%70,5), sedasyon (%61,5), kabızlık (%56,6), işeme sorunları (%37,7), baş dönmesi (%35,3), çarpıntı/taşikardi (%24,6) ve bulanık görme (%18,8) yakınmaları olarak sıralandığı görülmüştür. Klozapine bağlı yan etkiler yaygın ( $\geq 1/100$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ) ve seyrek ( $\geq 1/10000$ )

olarak sınıflandırdığında, yaygın olarak görülen yan etkilerin salya artışı, sedasyon, kabızlık, kilo alımı, noktürnal enürezis, hipotansiyon, baş dönmesi, taşikardi, bulanık görme, bulantı, nöbetler, hipertansiyon, gastroözofageal reflü, iyi huylu ateş, kan diskrazileri, dizartri olduğu belirtilmiştir (De Berardis ve ark. 2018). Çalışmamızda ilaç yan etkilerini incelerken yan etki şiddetinin değerlendirilmesinin de önemli olacağı, yan etkilerin sadece var/yok şeklinde ele alınmaması gerektiği düşünülmüştür.

Klozapine bağlı salya artışı görülme oranının %30-92 arasında değiştiği bildirilmiştir (Maher ve ark. 2016, Praharaj ve ark. 2006, Syed ve ark. 2008). Çalışmamızda bu oran %87,7 olarak tespit edilmiş olup, %91,8 olarak bildiren Maher ve arkadaşlarının (2016) bulgularıyla uyumludur. Hastalarımızın %48,4'ü bu yan etkiyi hafif, %15,6'sı orta, %23,8'i ise ağır şiddette yaşadıklarını belirtmişlerdir. Hasta grubumuzda ağır şiddette siyalore oranı ise %16,3-18,4 olarak bildiren Maher ve arkadaşlarının (2016) çalışmasına göre daha yüksektir. Çalışmamızda hastaların %61,5'inde sedasyon bildirilmiş, %23'ü bu yan etkinin orta/ağır şiddette, %38,5'i ise hafif şiddette olduğunu belirtmişlerdir. Ramos Perdigues ve arkadaşları (2016) hastaların çalışmamıza yakın bir oranda %64,7'sinin günde 9 saat ve üzeri uyuduğunu saptamıştır. Yorgunluk hastalarımızın %70,5'i tarafından bildirilmiştir, bu oran Kishi ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada %79 olarak hesaplanmıştır. Yorgunluk belirtisi sedasyon ve uykululuk yan etkileriyle birlikte de değerlendirilebilmektedir (Citrome 2017), nitekim çalışmamızda yorgunluk ve sedasyon bildirimi yakın oranlarda saptanmıştır. Kabızlık hastalarımızın %56,6'sında gözlenirken, %36,9'u bu yan etkiyi hafif şiddette, %19,7'si ise orta/ağır şiddette yaşadıklarını belirtmişlerdir. Shirazi ve arkadaşlarının (2016) yayınladığı meta analizde klozapine bağlı kabızlık yaygınlığı %31,2 olarak saptandığı dikkate alındığında, hasta grubumuzda kabızlığın nispeten yüksek olduğu söylenebilir. İşeme sorunları ise hastalarımızın %37,7'sinde gözlenmiş olup, çoğunluğunda bu yan etkinin hafif şiddette olduğu saptanmıştır. Literatürde klozapine bağlı gece idrar kaçırma %20,7 (Harrison-Woolrych ve ark. ve ark. 2011), sebat eden üriner inkontinans %25 oranında bildirilmiş (Lin ve ark. 1999), çalışmamızda tespit edilen daha yüksek oranların işeme sorunlarının genel bir başlık altında değerlendirilmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Hastalarımızın %35,3'ünde baş dönmesi, %24,6'sında çarpıntı/taşikardi saptanmış, hastaların büyük çoğunluğu her iki yan etkiyi de hafif şiddette yaşadıklarını belirtmişlerdir. Bizim bulgularımızdan farklı olarak, CATIE çalışmasının 3. fazında klozapin kullanan hastaların %24'ünde ağır derecede ortostatik hipotansiyona işaret eden baygınlık bildirilmiştir (Stroup ve ark. 2009). Taşikardinin ( $>100/dk$ ) ise klozapin kullanan hastaların yaklaşık yarısında gözlemlendiği yönünde çalışmalar mevcuttur (Rostagno ve ark. 2011). Ortostatik hipotansiyon

ve taşikardi çalışmamızda hastaların baş dönmesi ve çarpıntı şeklinde olan öznel yakınması olarak kaydedilmiştir, bulgular arasındaki farklılıkların bir nedeni bu olabilir.

Ağır şiddette yaşanan yan etkilere baktığımızda salya artışı, sedasyon ve kabızlık dikkati çekmektedir. Bu aynı zamanda hastaların öznel olarak yakındığı yan etkiler içerisinde. Hastaların 71'i (%58,2) (35'i ilk sırada) salya artışını, 39'u (%32) (29'u ilk sırada) kabızlığı, 33'ü (%27,1) (12'si ilk sırada) sedasyonu, 32'si (%26,2) (12'si ilk sırada) yorgunluğu en çok yakındığı üç yan etkinin içinde belirtmiştir. Yan etkinin şiddeti arttıkça hastaların yan etkiyi daha fazla bildirdiği ve bu yan etkiyi tolere etmekte daha fazla güçlük yaşadığı düşünülmüştür.

Yan etkilerin düzeyi UKU yan etki şiddeti puanına göre gruplandırılarak gruplar arasında klozapin kullanım süresi, klozapin dozu, klozapin düzeyi, norklozapin düzeyi, klozapin/norklozapin oranı açısından farklılıklara bakılmıştır. Kabızlık şiddeti ile klozapin dozu arasında ve baş dönmesi ile norklozapin plazma düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Salya artışı, yorgunluk, sedasyon, işeme sorunları, çarpıntı/taşikardi, bulanık görme yan etkilerinin şiddeti ile klozapin kullanım süresi, klozapin dozu, klozapin plazma düzeyi, norklozapin plazma düzeyi, klozapin/norklozapin oranı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

De Hert ve arkadaşlarının (2011) çalışmalarında klozapine bağlı kabızlığın dozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir, çalışmamızda da benzer sonuca ulaşılmıştır. Klozapin plazma düzeyleri ile tedaviye yanıt ve yan etkileri inceleyen 69 çalışmanın değerlendirildiği bir gözden geçirme yazısında (Remington ve ark. 2013), klozapin plazma düzeyleri ile yan etkilerin ilişkisine 8 çalışmada bakıldığı saptanmış, bunlardan 4'ünde anlamlı ilişki saptanmamış, sadece 1 çalışmada sık görülen yan etkilerin şiddetlerine göre değerlendirildiği görülmüştür (Yusufoğlu ve ark. 2007). Yüz üç hastanın değerlendirildiği bu çalışmada hastalar klozapin plazma düzeyi 250 ng/mL altı ve üstü olarak gruplandırılmış, klozapin plazma düzeyinin 250 ng/mL üzerinde olması ile hastaların bir ya da daha fazla orta/ağır şiddette nörolojik olmayan yan etki bildirmesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır, klozapin dozu ile bakılan korelasyonda anlamlı ilişki saptanmamıştır, ancak yan etkiler ayrı ayrı ele alınmamıştır. Ayrı ayrı ele alınan yan etkilerin şiddeti ile klozapin dozu ve plazma düzeylerinin karşılaştırılması bakımından çalışmamızın sonuçlarının literatüre katkısı önemli görülmektedir.

Bu çalışmada metabolik sendrom oranı ATP-III ölçütlerine göre %44,3, ATP-IIIa ölçütlerine göre %50, IDF ölçütlerine göre %54,1 olarak hesaplanmıştır. Klozapin kullanan hastaların yaklaşık yarısının (%53,8) metabolik sendrom tanı kriterlerini karşıladığı bildirilen çalışmayla (Lamberti ve ark. 2006) çalışmamızın bulguları paralellik göstermektedir. Farklı

antipsikotikler kullanan 149 şizofreni hastasının (106'sının klozapin ya da olanzapin kullanmakta) değerlendirildiği kliniğimizde yapılan bir metabolik sendrom izlem çalışmasında metabolik sendrom yaygınlığı ATP-III ölçütlerine göre %44,3, ATP-IIIa ölçütlerine göre %53 ve IDF ölçütlerine göre %55,7 olarak, oldukça benzer oranlarda bildirilmiştir (Yoca ve ark. 2019). Bizim çalışmamız sadece klozapin kullanan hastaların değerlendirilmesi açısından bu sonuçlara katkıda bulunmuştur.

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar yaş, hastalık süresi, klozapin kullanım süresi, klozapin dozu ve düzeyleri, WHO-DAS-II ve PANSS toplam puanları, yaşam boyu sigara kullanımı açısından karşılaştırılmış; ATP-IIIa ölçütlerine göre tanı konulduğunda yaş, IDF ölçütlerine göre tanı konulduğunda klozapin/norklozapin oranı ve yaşam boyu sigara kullanımı (paket/yıl) istatistiksel olarak farklı çıkmıştır. Örneklemin %23'ünün klozapin tedavisi aldığı bir çalışmada sigara kullanımı varlığının (Schorr ve ark. 2009); örneklemin %73'ünün klozapin/olanzapin tedavisi aldığı ve kliniğimizde tamamlanan bir diğer çalışmada ise (Yoca ve ark. 2019) yaşam boyu sigara kullanımının (paket/yıl) metabolik sendrom gelişiminde çalışmamızdan farklı olarak etkisinin olmadığı saptanmıştır. Her iki çalışmada da metabolik sendrom varlığı ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamıza sadece klozapin tedavisi alan hastalar dahil edilmiş olup, klozapine bağlı metabolik sendrom gelişiminde klozapin doz ve düzeylerinin, hastalık süresi, klozapin kullanım süresi gibi klinik değişkenlerin anlamlı etkisinin olmadığı görülmektedir. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom gelişiminde ilacın tek başına etkisinden ziyade bireysel farklılıklar, hastalığın tedavisinin getirdiği toplam yük, kendine bakımın azalması, kötü beslenme, egzersiz yokluğu ve sigara kullanımı gibi birden çok etkenin rol aldığı düşünülmektedir (Zhu ve ark. 2004).

Çalışmamızda hastaların psikiyatri dışı ilaç kullanımları da sorgulanmış, 122 hastadan 13 hastanın antidiyabetik/insülin, 7 hastanın antihipertansif, 3 hastanın antilipidemik ilaç kullandığı öğrenilmiştir. Metabolik sendrom oranının %50'lerle olmasına rağmen bu açıdan tedavi kullanımının düşük olduğu dikkati çekmektedir. Bu sonuçlar hastaların yeteri kadar sağlık hizmetlerinden yararlanamadığını düşündürmüştü ve ülkemizdeki geçmiş çalışmalarla bu açıdan benzerlik saptanmıştır (Yazıcı ve ark. 2011, Yoca ve ark. 2019).

Şizofreni, düşünce, algı, duygu ve davranışlar gibi birçok alanda yıkımla seyreden ve ağır yetiyitimine neden olan heterojen bir ruhsal hastalıktır. Literatürde klozapinin sık görülen yan etkileriyle yetiyitimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda yetiyitimindeki artış tedaviye bağlı yan etki sayısının, psikopatoloji şiddetinin artmasıyla ve hastalığın erken yaşta

başlaması ile ilişkili bulunmuş, yetiyitimi yan etki sayısının ve psikopatoloji şiddetinin yordadığı saptanmıştır. Ertuğrul ve Uluğ'un (2002) çalışmasında şizofreni hastaları (N=60) WHO-DAS-II ile değerlendirilmiş, bizim çalışmamıza benzer şekilde hastalık şiddeti ile yetiyitimi arasında anlamlı ilişki bulunurken, hastalık şiddetinin yetiyitimi düzeyini yordadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda yan etki sayısı arttıkça yetiyitiminin ağırlaştığı gözlenmiştir. Şizofreni hastalarının yaşadığı psikososyal güçlükleri değerlendiren 104 çalışmanın incelendiği sistematik bir gözden geçirmede, çalışmaların %36,5'inde yetiyitimi ve işlevselliğin, %23,1'inde yaşam kalitesi ve iyilik halinin değerlendirildiği, psikososyal güçlüklerin şiddeti ve seyrini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde ise çalışmaların %55,8'inin tedavi yöntemleriyle ilişkili olduğu görülürken, tedaviye bağlı yan etkilerle ilgili çalışma sayısının %6,7 olduğu belirtilmiş, bu alanda yeterli sayıda çalışma bulunmadığı vurgulanmıştır (Switaj ve ark. 2012). Klozapinin hastalık belirtileri üzerine olumlu etkilerinin yanında, ilaca bağlı gelişen yan etkilerin olumsuz etkileri hastalarda yetiyitimi açısından farklı sonuçlar doğurabilmektedir. Tedaviye dirençli olgularda klozapin tedavisine geçilerek hastalığın şiddetinin azaltılması ve beraberinde yetiyitiminde azalmanın gözlenmesi beklenirken, klozapine bağlı gelişen yan etkilerin varlığı da yetiyitimi ağırlaştırabilmektedir. Antipsikotik tedaviyle hastaların belirtilerinde iyileşme hedeflenirken, tedaviye bağlı metabolik yan etkiler, sedanter yaşam şekli ve günlük fiziksel aktivitede yetersizlik hastalığı olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Harvey ve ark. 2019). Şizofreni hastalarında antipsikotik tedaviye yetersiz yanıt ve tedaviye direnç ile yetiyitimi her ne kadar ilişkilendirilse de, klozapin tedavisiyle yetiyitiminde azalmayı işaret eden veriler umulduğu gibi net değildir, birçok çalışma hastaneye yatış sayısı ve saldırganlıkta azalmaya odaklanırken yetiyitimi yeterince değerlendirilmemiştir (Harvey ve ark. 2019). Bu anlamda, klozapin tedavisi ve yetiyitimi arasındaki ilişkiyi daha açık değerlendirebilmek için gelecekte diğer antipsikotiklerle karşılaştırma ve izlem çalışmalarının yapılması önemli görünmektedir. Çalışmamızda WHO-DAS-II puanı ile GDÖ'nün negatif ilişki gösterdiği saptanmış, yetiyitimi ağırlaştıkça hastaların genel iyilik hallerinin ve işlevselliğinin bozulduğu görülmüştür. Şizofreni hastalarında yetiyitimi ile günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi arasında güçlü bir bağlantı olduğu bilinmektedir (McKibbin ve ark. 2004).

Çalışmanın kesitsel ve geriye dönük özellikte olması, klinik özellikler incelenirken hatırlamada ve dosya notlarına ulaşmada güçlüklerin bulunması, diğer antipsikotikleri kullanan hastalardan oluşan bir kontrol grubunun olmaması, hastaların klozapin tedavisine ek başka psikotrop kullanımlarının da bulunması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Şizofreni hastalarında klozapine bağlı sık görülen yan etkilerin klozapin doz ve düzeyleriyle ilişkisini inceleyen kısıtlı

sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalar yan etki sayısına odaklanmaktadır. Her bir yan etkinin ayrı ayrı değerlendirilmesinin ve bu değerlendirmelerde yan etki şiddetinin, gözlem ya da hasta bildirimi dışında nesnel ölçümlere dayanandırılmasının önemli olacağı düşünülmektedir. Şizofreni hastalarının taramalarının yapılması ve sağlık hizmetlerine ulaşımının sağlanması için hastaların tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir, klozapinin hastaların yetiyitimi ve işlevselliği üzerine olan olumlu etkisinin devamı için yan etkilerin saptanması önemli görülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Anıl Yağcıoğlu AE, Ertuğrul A (2011) Antipsikotik ilaçların kardiyovasküler yan etkileri. *Psikiyatride Güncel* 1:251-65.
- Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C ve ark. (2010) Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD006633.
- Bleakley S, Taylor D (2013) *The Clozapine Handbook*. 1. ed. Warwickshire, Lloyd-Reinhold Communications LLP s. 36 -119.
- Citrome L (2017) Activating and sedating adverse effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: absolute risk increase and number needed to harm. *J Clin Psychopharmacol* 37:138-47.
- Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR (2016) Guide to the management of clozapine-related tolerability and safety concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 10:163-77.
- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL ve ark. (2008) The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 29:777-822.
- De Berardis D, Rapini G, Olivieri L ve ark. (2018) Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Ther Adv Drug Saf* 9:237-56.
- De Hert M, Hudyana H, Dockx L ve ark. (2011) Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* 26: 34-44.
- De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL (2005) The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics* 46:262-73.
- De Leon J, Odom-White A, Josiassen RC ve ark. (2003) Serum antimuscarinic activity during clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 23:336-41.
- Endicott J, Spitzer R, Fleiss J ve ark. (1976) The global assessment scale. *Arch Gen Psychiatry* 33:766-71.
- Ertuğrul A, Uluğ B (2002) The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 105:196-201.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive summary of the third report of the National Cholesterol education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-97
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1997) DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I/CV) (Çev.: A. Çorapçıoğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1999.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I ve ark. (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 121:953-9.
- Grundy SM, Brewer B, Cleeman JL ve ark. (2004) Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109:433-8

- Gugger JJ, Ehret MJ (2016) Chapter 4 - Orthostatic Hypotension. Life-threatening effects of antipsychotic drugs, 1. Baskı, Manu P, Flanagan RJ, Ronaldson KJ (Ed), San Diego, Academic Press, s. 81 - 101.
- Guy, W. (1976) ECDEU assessment manual for psychopharmacology-revised (DHEW Publ No ADM 76-338), MD, US Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, Rockville, 1076, s. 217-22.
- Harrison-Woolrych M, Skegg K, Ashton J ve ark. (2011) Nocturnal enuresis in patients taking clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine: comparative cohort study. *Br J Psychiatry* 199:140-4.
- Harvey PD, Strassnig MT, Silberstein J (2019) Prediction of disability in schizophrenia: Symptoms, cognition, and self-assessment. *J Exp Psychopathol* 10:1-20
- Henderson DC, Cagliero E, Gray C ve ark. (2000) Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 157:975-81.
- Hirsch L, Yang J, Bresee L ve ark. (2017) Second generation antipsychotics and metabolic side effects: a systematic review of population-based studies. *Drug Saf* 40:771-81.
- International Diabetes Federation (2005) The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. International Diabetes Federation, Brussels
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261-75.
- Kishi T, Fujita K, Furukawa O ve ark. (2013) Efficacy and tolerability of clozapine in Japanese patients with treatment resistant schizophrenia: results from a 12-week, flexible dose study using raters masked to antipsychotic choice. *Asian J Psychiatr* 6:200-7
- Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 14:23-32.
- Lamberti JS, Olson D, Crilly JF ve ark. (2006) Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 163:1273-6.
- Lameh J, Burstein ES, Taylor E, ve ark. (2007) Pharmacology of N-desmethylozapine. *Pharmacol Ther* 115:223-31.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L ve ark. (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 382:951-62.
- Lin CC, Bai YM, Chen JY (1999) A retrospective study of clozapine and urinary incontinence in Chinese in-patients. *Acta Psychiatr Scand* 100:158-61.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P ve ark. (1987) The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 334:1-100.
- Mackin P (2008) Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 23 (Suppl. 1):3-14.
- Maher S, Cunningham A, O'Callaghan N ve ark. (2016) Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life. *Ther Adv Psychopharmacol* 6:178-84.
- McEvoy JB, Lieberman JA, Stroup TS ve ark. (2006) CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 163:600-10.
- McKibbin C, Patterson TL, Jeste DV (2004) Assessing disability in older patients with schizophrenia: results from the WHODAS-II. *J Nerv Ment Dis* 192:405-13.
- Miller DD (2000) Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl. 8):14-7.
- Naber D, Moritz S, Lambert M ve ark. (2001) Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 30;50:79-88.
- Olianas MC, Dedoni S, Ambu R ve ark. (2009) Agonist activity of n-desmethylozapine at  $\delta$ -opioid receptors of human frontal cortex. *Eur J Pharmacol* 607:96-101.
- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12:233-6.
- Palmer SE, McLean RM, Ellis PM ve ark. (2008) Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 69:759-68.
- Papanastasiou E (2013) The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Psychopharmacol* 3:33-51.
- Praharaj SK, Arora M, Gandotra S (2006) Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology (Berl)* 185:265-73.
- Raedler TJ (2010) Cardiovascular aspects of antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 23:574-81.
- Ramos Perdigues S, Sauras Quecuti R, Mané A ve ark. (2016) An observational study of clozapine induced sedation and its pharmacological management. *Eur Neuropsychopharmacol* 26:156-61.
- Remington G, Agid O, Foussias G, ve ark. (2013) Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)* 225:505-18.
- Remington G, Lee J, Agid O ve ark. (2016) Clozapine's critical role in treatment resistant schizophrenia: ensuring both safety and use. *Expert Opin Drug Saf* 15:1193-203.
- Rostagno C, Domenichetti S, Pastorelli F ve ark. (2011) Usefulness of NT-pro-BNP and echocardiography in the diagnosis of subclinical clozapine-related cardiotoxicity. *J Clin Psychopharmacol* 31:712-6.
- 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.
- Schorr SG, Sloof CJ, Bruggeman R ve ark. (2009) The incidence of metabolic syndrome and its reversal in a cohort of schizophrenic patients followed for one year. *J Psychiatr Res* 43:1106-11
- Shirazi A, Stubbs B, Gomez L ve ark. (2016) Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 17:863.
- 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.
- Sockalingam S, Shammi C, Remington G (2007) Clozapine-induced hypersalivation: a review of treatment strategies. *Can J Psychiatry* 52:377-84.
- Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I ve ark. (2017) Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag* 13:757-77.
- Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP ve ark. (2009) Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 107:1-12.
- Switaj P, Anczewska M, Chrostek A ve ark. (2012) Disability and Schizophrenia: A Systematic Review of Experienced Psychosocial Difficulties. *BMC Psychiatry* 12:193.
- Syed R, Au K, Cahill C, Duggan L ve ark. (2008) Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation. *Cochrane Database Syst Rev* 16:CD005579.
- Taylor D, Paton C, Kapur S (2015) Maudsley Prescribing Guidelines. 12. ed. Oxford, Wiley-Blackwell. s. 165-81
- Uluğ B, Ertuğrul A, Göğüş A, Kabakçı E (2001) Yetiştirme değerlendirme çizelgesinin (WHO-DAS-II) şizofreni hastalarında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 12:121-30.
- Waters F, Naik N, Rock D (2013) Sleep, fatigue, and functional health in psychotic patients. *Schizophr Res Treatment* 2013: 425826.
- Wetterling T (2001) Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf* 24:59-73.
- World Health Organization (2011) Clozapine and life-threatening gastrointestinal hypomotility. *WHO Drug Information* 25:29-30.
- World Health Organization (2011) World report on disability 2011. 10 Mayıs 2020'de [https://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/report.pdf](https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf) adresinden indirilmiştir.

Yazıcı MK, Anıl Yağcıoğlu AE, Ertuğrul A ve ark. (2011) The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 261: 69-78.

Yoca G, Anıl Yağcıoğlu AE, Eni N ve ark. (2019) A follow-up study of metabolic syndrome in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 27 Nisan 2019, çevrimiçi yayın.

---

**Teşekkür:** Araştırmamız sırasındaki katkılarından dolayı hemşire Nurbayat Eni'ye teşekkür ederiz.

Yusufi B, Mukherjee S, Flanagan R ve ark. (2007) Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration. Int Clin Psychopharmacol 22:238-43

Zhu S, St-Onge MP, Heshka S ve ark. (2004) Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. Metabolism 53:1503-11.

Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM (2013) The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. Schizophr Bull 39:1363-72.