

Klozapine Bağlı Gelişen Obsesif-Kompulsif Semptomlar ve Klonazepam ile Güçlendirme Tedavisi: Riskler ve Gerekçeler



Mehmet ÜNLER¹, Sultan Efsun TAMDEMİR², İrem EKMEKÇİ ERTEK³, Zehra ARIKAN⁴

ÖZET

Klozapine bağlı gelişen obsesif-kompulsif semptomlar tedavi uyumunu olumsuz etkilemektedir. Bazı çalışmalarda klonazepamın obsesif-kompulsif bozukluk hastalarında faydalı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, literatürde klozapin ile benzodiazepinlerin birlikte kullanımına bağlı ortaya çıkan yaşamı tehdit eden komplikasyonlara dair olgu raporları bulunmaktadır. Bu yazıda, klozapine bağlı obsesif-kompulsif semptomlar gelişen 2 hastada klonazepam güçlendirme yaklaşımının etkinliği ve güvenliği tartışılmıştır. Hastalarda 2 yıldan uzun süren takipleri boyunca hayatı tehdit eden herhangi bir komplikasyon saptanmamış, hastalar klonazepam eklenmesinden dramatik fayda görmüştür. Atipik antipsikotiklerle ilişkili obsesif-kompulsif semptomların tedavisinde tedaviye dirençli hastalarda yakın takip ile klonazepam kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Atipik antipsikotikler, klonazepam, klozapin, obsesif-kompulsif semptomlar

ABSTRACT

Clozapine-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms and Augmentation with Clonazepam: Risks and Rationales

Obsessive-compulsive symptoms induced by clozapine negatively affect treatment compliance. In some studies, clonazepam was shown to be beneficial in obsessive-compulsive disorder. However, in literature there are case reports of life-threatening complications associated with the combined use of clozapine and benzodiazepines. In this article, the efficacy and safety of the clonazepam augmentation were discussed in two patients who had obsessive-compulsive symptoms induced by clozapine. No life-threatening complications were detected during the follow-up period of more than two years, and the patients benefited dramatically from the addition of clonazepam. In treatment-resistant patients, clonazepam can be used with close monitoring for obsessive-compulsive symptoms associated with atypical antipsychotics.

Keywords: Atypical antipsychotics, clonazepam, clozapine, obsessive-compulsive symptoms

GİRİŞ

Amerikan Psikiyatri Birliği, şizofreni tedavisinde klozapini altın standart olarak kabul etmektedir. Ancak agranülositoz gibi ciddi ve doz bağımsız bir yan etki riski nedeniyle klozapin en az iki antipsikotik tedavisine dirençli seyreden olgularda önerilmektedir (American Psychiatric Association 2021). Klozapine bağlı gelişen obsesif-kompulsif semptomlar (OKS) hastaların tedavi uyumunu olumsuz etkilemektedir. Atipik antipsikotikler içerisinde en sık klozapine bağlı olarak OKS izlenmektedir ve farklı çalışmalarda değişen sıklıkta OKS yaygınlığı bildirilmiştir (Doyle ve ark. 2014, Scheltema Beduin ve ark. 2012, Gahr ve ark. 2014). Atipik antipsikotikler tarafından tetiklenen OKS patogenezi sıklıkla 5-HT-2A ve 5-HT-2C antagonizması ile ilişkilendirilmişse de glutamaterjik

sistemin de etkili olabileceği öne sürülmüştür (Mak ve ark. 2015, Simpson ve ark. 2015).

Klonazepam uzun etkili bir benzodiazepindir ve bazı çalışmalarda obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) hastalarında faydalı olduğu gösterilmiştir (Hewlett ve ark. 1992, Halayem ve ark. 2015). Yakın tarihli bir çalışmada, benzodiazepinlerin en sık anksiyete düzeyi yüksek, daha uzun hastalık süresi olan, tedaviye dirençli, cinsel ve dini obsesyonları olan OKB hastalarında reçete edildiği saptanmıştır (Starcevic ve ark. 2016). Benzodiazepinlerin atipik antipsikotiklere bağlı gelişen OKS üzerine etkilerine dair literatürde herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Öte yandan, klozapin ile benzodiazepinlerin birlikte kullanımına bağlı solunum depresyonu, ani kardiyak ölüm gibi ciddi komplikasyonlar bildiren çeşitli olgu raporları

Geliş Tarihi: 30.11.2021, **Kabul Tarihi:** 04.02.2022, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 23.10.2022

¹Uzm., Gaziantep 25 Aralık Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bl., Gaziantep, ²Asist., ³Dr. Öğr Üyesi, Gazi Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri AD., Ankara, ⁴Prof., Lokman Hekim Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri AD., Ankara.

Dr. Mehmet Ünler, e-posta: unler2706@gmail.com

bulunmaktadır (Borentain ve ark. 2002, Ramaswamy ve ark. 2005).

Bu yazıda, klozapine bağlı OKS gelişen 2 hastada klonazepam kullanımının etkinliği ve güvenliği tartışılmıştır.

OLGU 1

39 yaşında, evli erkek hasta yaklaşık 6 aydır var olan cinsel ve dini takıntılar, uykusuzluk, iştahsızlık, huzursuzluk, suçluluk, hayattan zevk alamama ve insanların kendisine mesaj vermeye çalıştığı düşünceleri ile Haziran 2018'de polikliniğimize başvurdu. Hasta ibadetleri esnasında aklına cinsel içerikli görüntüler ve dini değerlere küfür ve hakaret içeren ifadeler geldiği için çok sıkıntı çektiğini ifade etmekteydi. OKS'ye ikincil olarak depresif ve psikotik belirtilerin ortaya çıktığı öğrenildi. Hastanın öyküsünden ilk şikayetlerinin 17 yaşında çok konuşma, uyku ihtiyacında azalma, çok para harcama, saldırganlık şeklinde başladığı, bipolar bozukluk tanısı ile yatırılarak tedavi gördüğü, sonrasında tekrarlayan manik ve depresif ataklar nedeniyle birçok kez hastane yatışı olduğu öğrenildi. Hızlı döngülü bipolar bozukluk düşünülen ve belirtileri tedaviye dirençli seyreden hastaya 5 yıl önce klozapin başlanmıştı. Tedaviden fayda gören hasta son 4,5 yıldır remisyonunda olup klozapin 100 mg/gün ve lityum karbonat 1500 mg/gün kullanılmaktaydı. Son 6 aydır ortaya çıkan cinsel ve dini takıntılar, uykusuzluk, huzursuzluk, suçluluk gibi şikayetleri nedeniyle hastanın tedavisine dış merkezde 1 ay önce venlafaksin 150 mg/gün eklenmişti, fakat herhangi bir iyileşme olmamıştı.

Ruhsal durum muayenesinde hastanın düşünce içeriğinde referans sınırları, cinsel ve dini obsesyonlar ve suçluluk düşünceleri vardı. Duygudurumu depresifti. Hastanın teyit etirme şeklinde kompulsiyonları mevcuttu. Bilinen herhangi bir hastalığı veya ailesinde psikiyatrik bozukluk öyküsü yoktu. Fizik muayenede belirgin patoloji saptanmadı. Tam kan sayımı, biyokimyasal analiz ve idrarda madde taraması normal aralıktaydı. Plazma lityum düzeyi 0,82 mEq/L idi. Muayene sırasında uygulanan Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) puanı 17, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) puanı 26 ve Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS) puanı 27 olarak derecelendirildi. Hasta, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5 (DSM-5) (American Psychiatric Association 2013) ölçütlerine göre obsesif-kompulsif bozukluk ve bipolar bozukluk, psikotik özellikli majör depresif dönem tanılarıyla ile hastaneye yatırıldı.

İlk olarak hastanın tedavisinde klozapin dozu 150 mg/gün'e ve venlafaksin dozu 300 mg/gün'e kadar artırıldı, lityum karbonat 1500 mg/gün olarak devam edildi. Yatışının ikinci haftasında BPRS puanı 12'ye ve HAM-D puanı 14'e gerilerken Y-BOCS puanı 25 olarak derecelendirildi. Psikotik ve depresif belirtilerindeki kısmen düzelmeye karşın aynı şiddette

seyreden obsesyonların ilk olarak 6 ay önce ortaya çıkması ve hastanın daha önce benzer bir şikâyetinin olmaması nedeniyle var olan obsesif belirtilerin klozapin ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Psikotik ve depresif semptomlardaki iyileşme nedeniyle farklı bir antidepresan sınıfına geçiş düşünülmedi ancak hastanın hem yoğun anksiyete düzeyini azaltmak hem de obsesyonlarına yararlı olacağı da düşünülerek klonazepam başlandı ve 2 mg/gün'e kadar titre edildi. Hastanın vital bulguları olası komplikasyonlar açısından yakın takip edildi ancak herhangi bir komplikasyon saptanmadı. Üçüncü hafta sonunda hastanın obsesyonlarında tam remisyon izlendi (BPRS: 8, HAM-D: 10, Y-BOCS: 12). Hasta 1 ay sonra lityum karbonat 1500 mg/gün, klozapin 150 mg/gün, venlafaksin 300 mg/gün ve klonazepam 2 mg/gün ile taburcu edildi. Takipte herhangi bir komplikasyon saptanmadı.

1 yıl sonra hasta şüphecilik, uyku ihtiyacında azalma, enerji artışı ve saldırganlık ile giden psikotik özellikli manik atak nedeniyle tekrar hastaneye yatırıldı. Yapılan muayenede herhangi bir OKS saptanmadı. Hasta lityum karbonat 1500 mg/gün, venlafaksin 150 mg/gün, klozapin 100 mg/gün, ketiapin 400 mg/gün ve klonazepam 2 mg/gün ile kısmi remisyon ile taburcu edildi. Taburcu olduktan 4 ay sonra psikotik özellikli depresif atak nedeniyle tekrar hastaneye yatırılan hastada yine herhangi bir obsesyon saptanmadı. Tedavisi klozapin 100 mg/gün, lityum karbonat 1500 mg/gün, venlafaksin 450 mg/gün ve klonazepam 2 mg/gün olarak düzenlendi ve kısmi remisyon ile taburcu edildi. Hastanın takibi devam etmekte olup klonazepam ile klozapinin birlikte kullanıldığı 2,5 yıl boyunca herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Obsesyonları halen remisyonudadır.

OLGU 2

36 yaşında, bekar erkek hasta Eylül 2018'de yaklaşık 5 aydır olan öfke patlamaları, insanlardan uzaklaşma, kendi kendine konuşma, görüntüler görme, insanlardan zarar görme düşünceleri ve kendine zarar verme davranışları gibi şikayetlerle polikliniğimize başvurdu. Hastanın ayrıca 2,5 yıldır devam eden başkalarına saldırma ve cinsel sapkın davranışlarda bulunma korkusu gibi şikayetleri de vardı. Hastanın ilk şikayetleri 18 yaşında çok konuşma, uyku ihtiyacında azalma, saldırganlık ve büyüklük sanrıları şeklinde başlamıştı ve bipolar bozukluk tanısı ile yatırılarak tedavi görmüştü. Hastanın benzer şikayetlerle tekrarlayan yatışları olmuştu. Son 2,5 yıldır ise hastanın şikayetlerinde kronikleşme eğilimi ve eskiye göre işlevselliğinde azalma olması nedeniyle hastaya şizoafektif bozukluk tanısı konulmuş ve klozapin tedavisi başlanmıştı. Hasta başvuru esnasında klozapin 600 mg/gün, ketiapin 700 mg/gün, risperidon 6 mg/gün, sodyum valproat 1000 mg/gün, propranolol 40 mg/gün ve flupentiksol dekanat 20 mg/2 hafta almaktaydı.

Ruhsal durum muayenesinde düşünce içeriğinde perseküsyon ve referans sınırları, cinsel ve saldırganlık obsesyonları, suçluluk ve intihar düşünceleri vardı. Algı muayenesinde görsel varsanıları saptandı. Obsesyonları konusunda sürekli teyit ettirme kompulsiyonu mevcuttu. Psikomotor aktivitesi ve konuşma miktarı azalmıştı, duygulanımı künt olarak saptandı. Zaman zaman dezorganize davranışları gözlemlendi. Öz bakımı azalmış olup idrar ve gaita inkontinansı mevcuttu. Hastanın başka bir hastalığı veya madde kullanım öyküsü yoktu. Annesinde bipolar bozukluk tanısı vardı. Fizik muayenede belirgin patoloji saptanmadı. Tam kan sayımı, biyokimyasal analiz ve idrarda madde taraması sonuçları normaldi. Plazma valproat düzeyi 57 µg/ml idi. Muayene esnasında uygulanan Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) puanı 34, Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS) puanı 73 ve Y-BOCS puanı 32 olarak değerlendirildi. Hastaya DSM-5 (American Psychiatric Association 2013) kriterlerine göre obsesif-kompulsif bozukluk ve şizofren bozukluk tanıları konuldu ve hastaneye yatırıldı.

Hastanın tedavisinde sadeleştirme yapılarak ketiapin, risperidon ve flupentiksol dekanat kesildi, klozapin dozu 300 mg/gün'e düşürüldü. Sodyum valproat ve propranolol tedavisine devam edilirken haloperidol oral başlanarak 30 mg/gün'e kadar yükseltildi. Üst ekstremitelerde rijidite saptanması nedeniyle tedaviye biperiden 6 mg/gün eklendi. Ajitasyonları nedeniyle sık sık fiziksel tespit uygulandı. Takibinde hastanın öz bakımı arttı, dezorganize davranışları ve psikotik belirtileri azaldı. Öte yandan hastanın cinsel ve saldırganlık obsesyonları devam etmekteydi ve bu belirtilerden dolayı yoğun bir anksiyetesi mevcuttu. Yatışının ikinci haftasında SAPS puanı 18, SANS puanı 49 ve Y-BOCS puanı 29 olarak saptandı. Klozapin tedavisinin birinci ayında ortaya çıkması ve daha öncesinde benzer bir belirtinin olmaması nedeniyle obsesyonların klozapin tedavisine bağlı olabileceği düşünüldü. Öyküsünden OKS başladıktan 6 ay sonra klozapin dozunun azaltıldığı ve essitalopram eklendiği ancak 3 ay boyunca kullandığı bu tedaviden herhangi bir fayda görmediği öğrenildi. Hastanın hem yoğun anksiyete düzeyini azaltmak hem de obsesyonlarına da yararlı olabileceği düşünülerek tedavisine klonazepam 2 mg/gün eklendi. Olası komplikasyonlar açısından hastanın yakın vital takibi yapıldı. Aynı gün hastada ortostatik hipotansiyon saptandı, ancak hızlı bir şekilde düzeldi. Propranolol, ortostatik hipotansiyona katkıda bulunduğu düşünüldü ve sonrasında başka bir komplikasyon saptanmadı. Yatışının dördüncü haftasında hastanın obsesif-kompulsif semptomlarında tam yanıt izlendi (Y-BOCS: 10). 1,5 ay sonra hasta klozapin 300 mg/gün, haloperidol 30 mg/gün, biperiden 6 mg/gün, sodyum valproat 1000 mg/gün ve klonazepam 2 mg/gün ile taburcu edildi. Taburculuktan 6 ay sonra klonazepam 1 mg/güne düşürüldü, poliklinik takiplerinde obsesyonlarında düzelme devam etmekteydi. Hastanın

takibi devam etmekte olup 3 yıldır klonazepam kullanmaktadır ve herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

TARTIŞMA

Atipik antipsikotiklere bağlı ortaya çıkan OKS'nin en erken tedaviden 1 ay kadar sonra en geç ise 5 yıl kadar sonra başladığı bildirilmiştir (Lykouras ve ark. 2003, Lin ve ark. 2006). İlk hastamızda klozapin başladıktan 4,5 yıl sonra OKS gelişirken, ikinci hastamızda ise 1 ay sonra ortaya çıkmıştır. OKS klozapine bağlı gelişen olguların çoğunda ilk 12 ayda ortaya çıkarken, diğer atipik antipsikotiklerle en sık ilk 4 haftada görülmektedir (Grover ve ark. 2015, Chen ve ark. 2008, Mahendran ve ark. 2007). Bu farkta klozapinin agranülositoz riski nedeniyle önerilen yavaş titrasyonunun veya 5-HT-2C reseptör antagonizmasının etkili olduğu ileri sürülmektedir (Laroche ve Gaillard 2016, Khullar ve ark. 2001). İlk hastamızda klozapin başladıktan 4,5 yıl sonra OKS ortaya çıkmış, bu süre boyunca herhangi bir doz artışı olmamıştır. Ancak hastanın tıbbi kayıtlarından obsesyonlarının ortaya çıktığı dönemde üst solunum yolu enfeksiyonu için 1 hafta boyunca sefuroksim 500 mg/gün aldığı öğrenilmiştir. Sefuroksim gibi nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar diğer ilaçların böbrekten atılımını azaltarak plazma düzeylerini artırabilmektedir (Drugbank Drug Interaction Checker 2022, Yin ve Wang 2016). Dolayısıyla ilk hastamızda plazma klozapin düzeylerinde artışa bağlı OKS ortaya çıkmış olabilir, ancak plazma klozapin düzeylerine bakılmadığı için kesin bir bulguya ulaşmak güçtür. Klozapinin uzun süreli kullanımına bağlı olarak 5-HT-2C reseptörlerinin bloke edilmesiyle bu reseptörlerde hipersensitivite gelişmesine neden olduğu ve bunun da OKS'yi tetiklediği düşünülmektedir (Khullar ve ark. 2001). Dolayısıyla ilk hastamızda OKS'nin beklenenden çok uzun bir süre sonra ortaya çıkması 5-HT-2C hipersensitivitesinin geç gelişmesiyle de ilişkili olabilir. İkinci hastamızda ise klozapin başladıktan 1 ay sonrasında obsesyonlar ortaya çıkmıştır. Hastanın klozapin dozu 1 ay içerisinde 200 mg/gün olacak şekilde hızlı titre edildiği için OKS bu durumla ilişkilendirilmiştir. İlk hastada klozapin 100 mg/gün dozunda, ikinci hastada ise klozapin 200 mg/gün dozunda alınırken OKS ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalarda klozapin dozu ve plazma düzeyleri ile OKS yaygınlığı ve şiddeti arasında ilişki kurulmuşsa da sonraki çalışmalarda benzer ilişki saptanmamıştır (Lin ve ark. 2006, Schirmbeck ve ark. 2011, Doyle ve ark. 2014, Mukhopadhaya ve ark. 2009).

APA, OKS gelişen şizofreni hastalarında tedaviye seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin eklenmesini, serotonerjik antagonizma üzerinde daha az etkili olan diğer antipsikotiklere geçişini ve bilişsel davranışçı terapinin (BDT) uygulanmasını önermektedir (American Psychiatric Association 2007). Ayrıca OKS gelişen hastalarda klozapin doz azaltımı ile de belirtilerde iyileşme bildirilmiştir (Schirmbeck ve Zink

2012, Gahr ve ark. 2014). Bipolar bozukluk tanısı olan ilk hastamızda venlafaksin ve klozapin dozu kademeli olarak artırılmış ve psikotik ve duygudurum belirtilerinde düzelme eğilimi gözlenmiştir, bu nedenle başka bir antidepresana ya da antipsikotiğe geçiş düşünülmemiştir. İkinci hastamızda ise daha önceden klozapin doz azaltımı ve essitalopram eklenmesi gibi çeşitli yaklaşımlar uygulanmış olmasına rağmen herhangi bir düzelme gözlenmemiştir. Ayrıca ciddi psikotik semptomları nedeniyle yatışında klozapin dozu ancak 300 mg'a kadar azaltılmıştır. Her iki hastanın da BDT için uygun olmadığı değerlendirilmiştir. OKB hastalarında Y-BOCS puanlarında tedavi öncesine göre %35 ten daha fazla azalma tam yanıt, total puanın tedavi sonrası 12 ve altında değerlendirilmesi ise remisyon olarak kabul edilmektedir (Lopes ve ark. 2014, Mataix-Cols ve ark. 2016). Yoğun anksiyete belirtilerini azaltmak amacıyla eklenen klonazepam tedavisiyle her iki hastamızda da tam remisyon sağlanmıştır.

Klonazepam merkezi sinir sisteminde GABA aktivitesini artırarak işlev görür ve diğer benzodiazepinlerden farklı olarak serotonerjik etkileri mevcuttur (Halayem ve ark. 2015). OKB tedavisinde etkinliğine dair bulgular ise çelişkilidir. Eski bir randomize kontrollü çift kör çalışmada, klonazepamın en az klomipramin kadar etkili olduğu bulunmuştur (Hewlett ve ark. 1992). Bununla birlikte sonraki çalışmalarda klonazepamın plaseboya karşı ne monoterapi ne de antidepresanlara ekleme tedavisi olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır (Hollander ve ark. 2003, Crockett ve ark. 2004). Yine de klonazepam OKB hastalarında güçlendirme ajanı olarak klinisyenler tarafından halen tercih edilmektedir (Van Ameringen ve ark. 2014).

Klozapinin neden olduğu OKS fenomenolojisinin OKB hastalarında görülen belirtilerden farklı olup olmadığı konusunda bir fikir birliği yoktur. Ancak emin olamama ve sürekli teyit ettirme, saldırganlık veya cinsel içerikli yasak düşünceler, bulaş obsesyonları ve istifleme yaygın olarak bildirilmektedir (Doyle ve ark. 2014, Grover ve ark. 2015, Kim ve ark. 2012). Çalışmamızdaki hastalarda da saptanan cinsel, dini ve saldırganlık içerikli obsesyonlar otojen obsesyonlar olarak adlandırılmaktadır ve diğer obsesyonlardan daha fazla sıkıntıya neden olmaktadır (Lee ve Kwon 2003). Ayrıca her iki hastanın da yoğun anksiyete belirtileri mevcuttu. Bir çalışmada klinisyenlerin özellikle dini ve cinsel obsesyonları olan veya anksiyete düzeyi yüksek olan OKB hastalarında benzodiazepinleri tercih ettikleri bildirilmiştir (Starcevic ve ark. 2016). Bu, benzer reçeteleme eğilimlerinin birçok ülkede ortak olduğunu göstermektedir.

Klozapinin benzodiazepinlerle birlikte kullanımı, solunum depresyonu ve ani ölüm gibi komplikasyonlar bildiren olgu raporları nedeniyle klinisyenler tarafından daha az tercih edilmektedir (Grover ve ark. 2021). Klimke ve Klieser, 43 yaşında, şizofreni tanılı bir erkek hastada, klozapin tedavisinin 17. gününde ajitasyon nedeniyle intravenöz 6 mg/gün

lorazepam verilmesini takiben ani bir ölüm olgusu bildirmiştir (Klimke ve Klieser 1994). Bakıldığında, hastanın klozapin, lorazepam ve flunitrazepam tedavisi aldığı, tedaviyi reddetmesi üzerine intravenöz lorazepam uygulandığı ve klozapin son dozunun ölümünden 35 saat önce alındığı görülmektedir. Benzodiazepinler tek başına intravenöz olarak uygulandığında da solunum depresyonuna neden olabilmektedir (Seelhammer ve ark. 2018). Ayrıca yazarlar, 1986-1991 yılları arasında benzer kombinasyon tedavileri verilen 162 hastada yaşamı tehdit eden herhangi bir komplikasyon saptanmadığını bildirmiştir (Klimke ve Klieser 1994). Bir diğer olgu sunumunda ise 1 yıl süreyle klozapin ve lorazepam alan bir hastada ani kardiyak ölüm bildirilmiştir (Ramaswamy ve ark. 2005). Retrospektif desenli bir çalışmada, klozapin ve benzodiazepinleri birlikte kullanan 152 hastanın hiçbirinde ani ölüm, kardiyak ya da solunum arresti saptanmamıştır (Bitter ve ark. 2008). Ancak bu çalışmada senkop, ani hipotansif ataklar, ataksi ve bilinç kaybı gibi komplikasyonlar ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise ikinci hastamızda klonazepamın ilk dozunu aldığı gün ortostatik hipotansiyon gelişmiştir. Bu durum klozapin-klonazepam birlikte kullanımı ile ilişkilendirilmiş ve bu yan etkiye katkıda bulunabileceği düşünülerek propranolol kesilmiştir, sonrasında ise tekrarlamamıştır.

SONUÇ

Klonazepam, klozapine bağlı gelişen dirençli OKS varlığında faydalı olabilir. Ancak klozapin ve benzodiazepinleri birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır. Klozapin tedavisi başlanırken mümkünse benzodiazepinlerin kesilmesi veya ajitasyon durumunda en düşük dozda kullanılması, titrasyon sırasında düzenli vital takip yapılması, düzenli benzodiazepin tedavisi alanlarda klozapinin daha yavaş titre edilmesi ve özellikle bilişsel bozukluk, karaciğer hasarı ve solunum sistemi hastalığı olanlarda daha dikkatli olunması önerilmektedir (Bitter ve ark. 2008). İki hasta ile olan klinik deneyimize dayanarak, bu sonuçları genellemek güçtür, bu nedenle geniş örneklemli uzunlamasına takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (2007) Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arlington (VA), American Psychiatric Association Publishing, s. 96. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.
- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5[®]). Arlington (VA), American Psychiatric Association Publishing, s. 991.
- American Psychiatric Association (2021) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia third edition. Washington (DC), American Psychiatric Association Publishing, s. 297.
- Bitter R, Demler TL, Opler L (2008) Safety evaluation of the concomitant use of clozapine and benzodiazepines: a retrospective, cross-sectional chart review. *J Psychiatr Pract* 14: 265-70.

- Borentain S, Millet B, Olie JP (2002) Cardiac risk at the onset of treatment in patients treated with benzodiazepines and clozapine. *Eur Psychiatry* 17: 419-20.
- Chen C-H, Chiu C-C, Huang M-C (2008) Dose-related exacerbation of obsessive-compulsive symptoms with quetiapine treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 304-5.
- Crockett BA, Churchill E, Davidson JR (2004) A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 16: 127-32.
- Doyle M, Chorcorain AN, Griffith E ve ark. (2014) Obsessive compulsive symptoms in patients with schizophrenia on clozapine and with obsessive compulsive disorder: a comparison study. *Compr Psychiatry* 55: 130-6.
- Drugbank Drug Interaction Checker (2022) Clozapine-cefuroxim drug interactions. 31.01.2022 tarihinde ulaşıldı. Erişim adresi: <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker#results>
- Gahr M, Rehbaum K, Connemann BJ (2014) Clozapine-associated development of second-onset obsessive compulsive symptoms in schizophrenia: impact of clozapine serum levels and fluvoxamine add-on. *Pharmacopsychiatry* 47: 118-20.
- Grover S, Hazari N, Chakrabarti S ve ark. (2015) Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: a retrospective study from a multispecialty tertiary care centre. *Asian J Psychiatr* 15: 56-61.
- Grover S, Naskar C, Chakrabarti S (2021) Does the starting of clozapine influence coprescription of other medications? A study from India. *J Clin Psychopharmacol* 41: 148-54.
- Halayem S, Othman S, Youssef HB ve ark. (2015) Şiddetli bir çocukluk çağı başlangıçlı obsesif kompulsif bozukluk olgusunda güçlendirme tedavisi olarak klonazepam. *Türk Psikiyatri Derg* 26: 291-4.
- Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS (1992) Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12: 420-30.
- Hollander E, Kaplan A, Stahl SM (2003) A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* 4: 30-4.
- Khullar A, Chue P, Tibbo P (2001) Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): case report and review of atypical antipsychotic-induced OCS. *J Psychiatry Neurosci* 26: 55.
- Kim JH, Ryu S, Nam HJ ve ark. (2012) Symptom structure of antipsychotic-induced obsessive compulsive symptoms in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 39: 75-9.
- Klimke A, Klieser E (1994) Sudden death after intravenous application of lorazepam in a patient treated with clozapine. *Am J Psychiatry* 151: 780.
- Laroche DG, Gaillard A (2016) Induced obsessive compulsive symptoms (OCS) in schizophrenia patients under atypical 2 antipsychotics (AAPs): review and hypotheses. *Psychiatry Res* 246: 119-28.
- Lee H-J, Kwon S-M (2003) Two different types of obsession: autogenous obsessions and reactive obsessions. *Behav Res Ther* 41: 11-29.
- Lin SK, Su SF, Pan CH (2006) Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive/compulsive symptoms. *Ther Drug Monit* 28: 303-7.
- Lopes AC, Greenberg BD, Canteras MM ve ark. (2014) Gamma ventral capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 71: 1066-76.
- Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P ve ark. (2003) Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 333-46.
- Mahendran R, Liew E, Subramaniam M (2007) De novo emergence of obsessive-compulsive symptoms with atypical antipsychotics in asian patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a retrospective, cross-sectional study. *J Clin Psychiatry* 68: 542-5.
- Mak L, Streiner DL, Steiner M (2015) Is serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) allele status a predictor for obsessive-compulsive disorder? A meta-analysis. *Arch Womens Ment Health* 18: 435-45.
- Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Nordsetten AE ve ark. (2016) Towards an international expert consensus for defining treatment response, remission, recovery and relapse in obsessive-compulsive disorder. *World Psychiatry* 15: 80-1.
- Mukhopadhyaya K, Krishnaiah R, Taye T ve ark. (2009) Obsessive-compulsive disorder in UK clozapine-treated schizophrenia and schizoaffective disorder: a cause for clinical concern. *J Psychopharmacol* 23: 6-13.
- Ramaswamy S, Boust SJ, Sattar PS ve ark. (2005) Sudden cardiac death with clozapine and lorazepam combination. *Jefferson Journal of Psychiatry* 19: 6.
- Scheltema Beduin AA, Swets M, Machielsen M ve ark. (2012) Obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia: a naturalistic cross-sectional study comparing treatment with clozapine, olanzapine, risperidone, and no antipsychotics in 543 patients. *J Clin Psychiatry* 73: 1395-402.
- Schirmbeck F, Esslinger C, Rausch F ve ark. (2011) Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Psychol Med* 41: 2361-73.
- Schirmbeck F, Zink M (2012) Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a critical review. *Curr Neuropharmacol* 10: 88-95.
- Seelhammer TG, DeGraff EM, Behrens TJ ve ark. (2018) The use of flumazenil for benzodiazepine associated respiratory depression in postanesthesia recovery: risks and outcomes. *Braz J Anesthesiol* 68:329-35.
- Simpson HB, Kegeles LS, Hunter L ve ark. (2015) Assessment of glutamate in striatal subregions in obsessive-compulsive disorder with proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res* 232: 65-70.
- Starcevic V, Berle D, do Rosário MC ve ark. (2016) Use of benzodiazepines in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 31: 27-33.
- Van Ameringen M, Simpson W, Patterson B ve ark. (2014) Pharmacological treatment strategies in obsessive compulsive disorder: A cross-sectional view in nine international OCD centers. *J Psychopharmacol* 28: 596-602.
- Yin J, Wang J (2016) Renal drug transporters and their significance in drug-drug interactions. *Acta Pharm Sin B*. 6: 363-73.