

# Klozapin Kullanımına Bağlı EEG Değişiklikleri ve EEG Değişikliklerinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu

Hülya Karataş<sup>1</sup>, Neşe Dericioğlu<sup>2</sup>, Erdem Karabulut<sup>3</sup>, A. Elif Anıl Yağcıoğlu<sup>4</sup>, Aylin Uluşahin<sup>4</sup>, Serap Saygı<sup>1</sup>, Abdurrahman Ciğer<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD<sup>1</sup>, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü<sup>2</sup>, Biyoistatistik ABD<sup>3</sup>, ve Psikiyatri ABD<sup>4</sup>, ANKARA

## ÖZET

**Bilimsel Zemin:** Klozapin ülkemizde son 10 yıldır tedaviye dirençli şizofreni hastalarında artan sıklıkla kullanılmaktadır. Klozapinin epileptik nöbetleri tetikleyebildiği ve EEG değişikliklerine yol açabildiği bilinmektedir.

**Amaç:** Bu retrospektif çalışmada, HÜTF Psikiyatri Bölümünde, son 10 yılda tedaviye dirençli şizofreni-bipolar affektif bozukluk tanısıyla klozapin başlanan ve EEG'si çekilen 37 hastanın; EEG ve dosya kayıtlarını ayrıntılı olarak inceleyip, bulguların klinik değişkenlerle korelasyonunu araştırdık.

**Materyal ve Metod:** Hastaların (19 K, 18 E, yaş ortalaması 31.2) ortalama klozapin dozu 550 (200-900 mg) mg/gündü.

**Bulgular:** Tedavi sırasında hastaların % 7.1'i nöbet geçirmiş (jeneralize tonik-klonik ve/veya myoklonik) ve tümünde nöbetler klozapin dozunun azaltılması ve/veya valproate eklenmesiyle kontrol altına alınmıştı. İncelenen 100 EEG'den 86'sı tedavi sırasında çekilmişti ve bunların sadece % 14'ü normaldi. Patolojik EEG'lerde en sık gözlenen anormallik zemin aktivitesinde jeneralize yavaşlamaydı (% 60.5). Jeneralize epileptiform anomali traselerin 1/3'ünde görüldü. Dört hastada (% 10.8) fotik uyarı sırasında epileptik deşarjlar gözlemlendi. Yüksek dozlarda (>400 mg/gün) EEG'lerin patolojik olma olasılığı daha fazlaydı (p<0.05). Patolojik EEG'ler nöbet gelişimini öngörmezken psikiyatrik tablonun remisyonunda olmasıyla ilişkiliydi (p=0.032).

**Sonuç:** Klozapin, doza bağlı olarak EEG değişikliklerine neden olmaktadır. Tedavi sırasında EEG'nin bozulması psikiyatrik açıdan olumlu prognoz göstergesiyyken nöbet gelişimini öngörmemektedir. Tedavi sırasında oluşan nöbetler, klozapin dozunun azaltılması ve/veya VPA eklenmesi ile kolaylıkla kontrol altına alınabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** EEG, epileptik nöbet, klozapin, psikotik bozukluk

**Yazışma Adresi:** Hülya Karataş Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Nöroloji AD A Katı Sıhhiye, Ankara  
Tel: 0312 305 18 09 Faks: 0312 309 34 51 hulyakaratas@tnn.net.tr

*Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.08.2003*  
*Revizyon İstenme Tarihi: 23.09.2003*  
*Kesin Kabul Tarihi: 11.11.2003*

## ABSTRACT

### Clozapine Induced EEG Changes

**Background:** Clozapine has been used with increasing frequency over the last decade in our country. It's known to induce epileptic seizures and cause various EEG changes.

**Objective:** In this retrospective study we included patients (n=37) followed in the Psychiatry Department of our hospital in the last decade due to psychosis or bipolar affective disorder, who were taking clozapine and had at least one EEG recorded. We reviewed the EEG changes in detail and investigated how they were influenced by the clinical characteristics of the patients.

**Material and Methods:** Mean clozapine dosage of the patients (19 F, 18 M; mean age 31.2 years) was 550 (200-900 mg) mg/day.

**Findings:** While being treated with clozapine 7.1 % of the patients had seizures (generalized tonic clonic and/or myoclonic) that were controlled by reduction in dose of clozapine and/or addition of valproate. Hundred EEGs were reviewed. Eighty-six were recorded during therapy and only 14 % of these were normal. The most common finding in pathological EEGs was generalized slowing in background activity (60.5 %). Epileptic abnormalities were detected in 1/3 of the tracings. Epileptic discharges were seen during photic stimulation in 4 (10.8 %) patients. EEGs recorded during high doses (>400 mg/day) of treatment tended to be more pathological (p<0.05). Pathological EEGs did not predict seizure occurrence, however they were correlated with remission in the psychiatric disorder (p=0.032).

**Conclusion:** Clozapine leads to EEG changes depending on dosage. Pathological EEGs do not predict seizure occurrence, but are correlated with remission in the psychiatric disorder. Epileptic seizures can occur during clozapine treatment, but they are easily controlled by reduction in dose or addition of valproate.

**Key words:** EEG, epileptic seizures, clozapine, psychotic disorder

Bu çalışma 38. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster sunumu olarak tebliğ edilmiştir.



## GİRİŞ

Klozapin (clozapine, leponex®), tedaviye dirençli şizofreni hastalarında kullanılan bir dibenzodiazepin türevidir.<sup>(1)</sup> Ülkemizde de son 10 yıldır şizoaffektif ve bipolar bozukluğun dirençli olgularının tedavisinde artan sıklıkla klozapin kullanılmaktadır. Dopamin D2 reseptörlerine yüksek ilgisi olan tipik nöroleptiklerin aksine klozapinin, D2 reseptörlerinin % 38-50'sini kapladığı ve deneysel araştırmalarda D1, D3, D4, serotonin, muskarinik ve norepinefrin alfa 2 reseptörlerini de en az D2 reseptörleri kadar bloke ettiği gösterilmiştir 2,3,4. Bu reseptör seçiciliği klozapinin etkinliğini ve ekstrapiramidal yan etkilerinin göreceli olarak az oluşunu açıklayabilir. Klozapinin önemli yan etkilerinden biri, muhtemelen antikolinergik etkisiyle, epileptik nöbetleri tetikleyebilmesidir<sup>5</sup>. EEG değişikliklerine yol açtığı da bilinmektedir.<sup>(6,7,8,9,10)</sup> Bu nedenle klozapin kullanan hastalara takip sırasında çoğu kez EEG çekimi yapılmaktadır. Ancak EEG bulgularının klozapin dozu ve hastaların klinik parametreleriyle (nöbet gelişimi, psikiyatrik tablonun remisyonu vb.) olan ilişkisi tartışmalıdır. Bu retrospektif çalışmada, klozapin kullanan ve EEG'si çekilen psikiyatri hastalarında EEG değişikliklerini ayrıntılı olarak inceleyip, bulguların klinik değişkenlerle korelasyonunu araştırmayı amaçladık.

## METOD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Bölümünde, 1992-2002 yılları arasında tedaviye dirençli şizofreni veya bipolar affektif bozukluk tanısı ile takip edilen ve klozapin kullanan 98 hastanın kayıtlı olduğu görüldü. Bu hastalardan, Nöroloji Bölümü EEG laboratuvarında EEG'si çekilen 37 hastanın EEG ve dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. EEG kayıtları, uluslararası 10/20 sistemine göre yerleştirilen 21 elektrot kullanılarak, 8 kanallı Grass EEG kayıt cihazlarında bipolar ve referans montajlar kullanılarak elde edildi. Tüm traseler uyanıklık sırasında çekildi. Yirmi dakika süren kayıtlar sırasında hiperventilasyon (HPV) ve 5,10,15 ve 20 Hz frekanslarında intermittan fotik stimülasyon (IFS) uygulandı. Tüm EEG'ler deneyimli nörofizyologlar tarafından değerlendirildi.

Dosya kayıtlarından hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık başlangıç yaşı, daha önce kullanılan antipsikotik ilaçlar, maksimum klozapin dozu, klozapin kullanım süresi, klozapin kullanımı öncesi nöbet öyküsü, ailede nöbet öyküsü, tedavi sırasında nöbet geçirilip geçirilmediği, nöbetin tipi, nöbet geçirildiğinde tedavi yaklaşımı, EEG çekiminin hangi dozda

yapıldığı ve o sırada nöbet ve psikoz açısından hastanın ne durumda olduğu hakkında veriler elde edildi. EEG kayıtları normal ve patolojik olarak ayrıldı. Patolojik EEG'ler ayrıca zemin aktivitesinde yavaşlama, paroksizmal bozukluk ya da epileptiform anomali görülüp görülmemesine göre gruplandırıldı. Patolojik bulguların belli bir lokalizasyonda (hemisferlerin anterior, posterior veya sentral kesimleri) hakimiyet gösterip göstermediklerine bakıldı.

Hiperventilasyon ve İFS'a duyarlılık ayrıca not edildi. Klozapin dozunun EEG'deki patolojik aktivitenin hakimiyet gösterdiği lokalizasyonla ilişkili olup olmadığı (Fisher'in kesin ki-kare testi) ve klozapin miktarının EEG'de HPV ve İFS'a duyarlılığı arttırıp arttırmadığı (Pearson ki-kare testi) istatistiksel olarak test edildi.

Klozapin dozu ile EEG bulguları arasında bir ilişki bulunup bulunmadığını saptamak amacıyla tedavi sırasında çekilen EEG'ler, hastanın almakta olduğu klozapin dozuna göre ( $\leq 400$  mg ve  $> 400$  mg olarak) 2 gruba ayrıldı. Daha önce Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Bölümü'nde izlenen ve klozapin kullanan hastalarla yapılan bir çalışmada ortalama 368 mg/gün dozunda klozapin kullanıldığının saptanması üzerine sınır değer olarak 400 mg seçildi<sup>(11)</sup>. Her iki grupta normal ve patolojik EEG'lerin dağılımına bakıldı ve gruplar arasındaki fark Pearson ki-kare testi ile analiz edildi. EEG bulgularının (normal veya paroksizmal-epileptik), hastanın çekim sırasındaki psikiyatrik tablosu ile ilişkili olup olmadığına bakıldı. Bu amaçla Klinik Genel İzlem Düzeltme Ölçeği (Clinical Global Impression Scale-Improvement/ CGI-I) kullanılarak klozapin tedavisine yanıt saptandı<sup>(12)</sup>. Dosyalardaki klinik izlemlerde hastaların pozitif ve negatif belirtilerinin tanımları ve tariflenen düzeylerinden yararlanılarak 1-7 şiddetindeki değerlendirme yapıldı.

Tedavinin başlangıcındaki pozitif ve negatif belirtilerin tam veya tama yakın düzelmesi 1 (çok belirgin), 2 ve 3 kısmi düzelme, 4 belirtilerde hiç değişiklik olmaması olarak derecelendirildi. Paralelinde klinikteki bozulma 5-7 derecelendirilmesi ile tarif edildi. Kısmi düzelme gösteren hastalar (CGI-I 2 ve 3) değerlendirme dışında bırakıldı. İstatistiksel analiz belirtilerinde çok belirgin düzelme (CGI-I 1) ve düzelme olmayan hastalar (CGI-I 4,5,6 ve 7) arasında yapıldı (pearson ki-kare testi). EEG çekimi sırasında, hastaların psikoz açısından tam veya kısmi remisyonda oldukları veya remisyona girmedikleri saptandı. Klozapin tedavisinden kısmi yarar gören hastaların pratikte ne şekilde değerlendirilebileceğini kestirmek güç olduğundan, istatistiksel analiz sadece tam remisyona giren ve tedavi ile hiç remisyona girmeyen hastalar arasında yapıldı (Pearson ki-kare testi). Ayrıca hastaların EEG çekimi sırasındaki



psikiyatrik tablosunun klozapin dozu ile de ilişkili olması beklendiğinden EEG bulguları, klozapin dozu ve psikiyatrik tablo arasındaki ilişki loglineer modeller ile incelendi. Hastalarda klozapin sonrası nöbet gelişiminin, EEG bulguları ve klozapin dozu ile ilişkili olup olmadığı ayrıca incelendi (Pearson ki-kare testi). Klozapin kullanım süresi ile EEG değişikliklerinin ilişkisi ise Mann Whitney U testi ile incelendi.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 37 hastanın (19 K, 18 E) yaş ortalaması 31.2 (20-57) idi. Hastaların 33'ü kronik şizofreni, 4'ü bipolar affektif bozukluk tanısı ile izlenmekteydi. Hastalık başlangıç yaşı ortalama 19.5 (13-33) idi.

Hastaların tümü geçmişte en az iki tipik veya atipik antipsikotik ilaç kullanmış, tedavi başarısızlığı veya ekstrapiramidal sistem yan etkileri nedeniyle ilaçları kesilmiş ve tedaviye dirençli olarak kabul edilip klozapin tedavisi başlanmıştı. EEG çekimi sırasında hiçbir hasta başka tipik veya atipik antipsikotik ilaç kullanmıyordu. Klozapin dozu ortalama 550 mg/gün (200-900 mg/gün) idi. İlaç kullanım süresi ortalama 34.5 ay (3-120 ay) olarak saptandı.

Tedavi öncesinde 2 hastanın özgeçmişinde nöbet öyküsü vardı. Bu hastalardan biri çocukluğunda ateşli havale geçirmişti. Diğer hastanın myoklonik nöbetleri vardı. Her ikisi de anti-epileptik ilaç kullanmıyordu. İki hastanın ise soygeçmişinde (bir hastanın kardeşinde SSPE, diğer hastanın özgeçmişinde miyoklonik nöbet olan annesinde miyoklonus) nöbet öyküsü saptandı.

Nöbet sıklığına bakıldığında, kayıtlı 98 hastadan 7 tanesinin (7/98 = % 7.1) tedavi sırasında nöbet geçirdiği saptandı (hastaların klinik özellikleri için bkz (Tablo 1). Tedavi

sırasında nöbet geçiren tüm hastaların en az bir EEG'si (tedavi öncesi veya sonrası) çekilmişti. İki hastada jeneralize tonik-klonik nöbet (JTKN), 2 hastada myoklonik nöbet ve diğer 3 hastada hem myoklonik hem JTKN meydana gelmişti. Hastaların nöbet geçirdikleri sırada aldıkları ilaç dozu 150-550 mg/gün arasında değişmekteydi. İki hastanın nöbet sonrası kraniyal MRG incelemesi yapılmış ve birinde sağ hippokampus atrofi, diğerinde kortikal atrofi saptanmıştı. Nöbet geçiren tüm hastalarda klozapin dozunun azaltılması ve/veya anti-epileptik ilaç (Valproik asit=VPA) eklenmesi ile nöbetler kontrol altına alınmıştı. Nöbet gözlenmediği halde, EEG'sinde jeneralize epileptiform anormali saptanan 3 hastadan birine, izleyen psikiyatrist hekimin önerisiyle, VPA başlanmış ve diğer ikisinin klozapin dozu azaltılmıştı.

Hastaların toplam 100 EEG'si (1-10 EEG/hasta) ayrıntılı olarak incelendi. On dört EEG (n=14 hasta) tedavi öncesi çekilmişti. Bu EEG'lerin 11 tanesi (% 78.6) normal iken 3 hastanın 3 EEG'sinde ön-orta kesimlerde paroksizmal bozukluk görülmüştü. Tedavi öncesi çekilen ve patolojik olan 3 EEG'den ikisi tedavi sırasında nöbet geçiren 2 hastaya aitti. Normal EEG'si olan hastalardan ise sadece bir tanesi tedavi sırasında nöbet geçirmişti.

Tedavi sırasında çekilen 86 EEG'nin 12'si (% 14) normaldi. Normal EEG'ler çekildiği sırada kullanılan klozapin dozu 25-700 mg/gün idi. Patolojik olan 74 EEG'de en sık gözlenen anormallik zemin aktivitesinde yavaşlamaydı (% 60.5). Azalan oranlarda jeneralize paroksizmal bozukluk (% 36) (Şekil 1) ve jeneralize epileptiform anormali (% 32.6) (Şekil 2) saptandı. Tedavi sırasında en az bir EEG'si normal olan 12 (% 32.4) hasta, en az bir EEG'sinde zemin aktivitesinde yavaşlama gözlenen 23 (% 62.2) hasta, en az bir EEG'sinde paroksizmal bozukluk saptanan 12 (% 32.4) hasta ve yine en az bir EEG'sinde epileptiform anormali saptanan 13 (% 35.1) hasta vardı. Nöbet geçirmeyen 30 hastanın ise % 26.6'sında (8/30) en az bir epileptiform anormali gösteren EEG gözlemlendi.

En az bir EEG'sinde HPV ile paroksizmal veya epileptiform anomalinin şiddetinde artış saptanan hasta oranı % 56.7 (21/37) idi. Dört hastada (4/37, % 10.8) İFS sırasında epileptik deşarjlar gözlemlendi (bkz Tablo 2, Şekil 3). Jeneralize EEG anormalliklerinin (paroksizmal veya epileptiform) saçlı deride dağılımına bakıldığında traselerin çoğunda (% 39.5) orta hatta hakimiyet saptandı. Diğer bir deyişle sentro-

**Şekil 1.** Tedavi öncesi EEG'si normal olan hastanın 700 mg/gün klozapin kullanırken çekilen EEG'de zemin aktivitesinde yavaşlama, verteks ve temporal bölgelerde belirgin paroksizmal aktivite.



Tablo 2. IFS duyulduğu olan hastaların özellikleri

Hasta No	Yaş Cins	Tedavi öncesi EEG	Tedavi sırasında EEG	İlaç doz aralığı (mg/gün)	EEG no, bulgu	MRG
1	25 y. E	P3-C3	P3-C3	550	EEG'de 2. IFS duyulmuş ve 2. IFS duyulmuş	A1-F3
2	44 y. K	P3-O1	P3-O1	550	EEG'de 2. IFS duyulmuş ve 2. IFS duyulmuş	A1-E3
3	28 y. K	Fp2-F4	Fp2-F4	250	EEG'de 2. IFS duyulmuş ve 2. IFS duyulmuş	A1-O1
4	28 y. K	F4-C4	F4-C4	400	EEG'de 2. IFS duyulmuş ve 2. IFS duyulmuş	A2-F4
5	37 y. E	C4-P4	C4-P4	550	EEG'de 2. IFS duyulmuş ve 2. IFS duyulmuş	A2-C4
6	21 y. E	P4-O2	P4-O2	400	EEG'de 2. IFS duyulmuş ve 2. IFS duyulmuş	A2-P4
7	22 y. K	P4-O2	P4-O2	500	EEG'de 2. IFS duyulmuş ve 2. IFS duyulmuş	A2-O2

Şekil 2. Jeneralize diken-dalga komplekslerinden oluşan epileptiform anormali

Şekil 3. IFS sırasında her iki oksipital bölgede diken-dalga aktivitesi

Tablo 1. Tedavi sırasında nöbet geçiren hastaların özellikleri

Hasta no	Yaş/ Cinsiyet	Nöbet öyküsü	Klozapin öncesi EEG	Nöbet tipi	İlaç dozu (mg)	Uygulanan tedavi	EEG özelliği
1	44/K	Yok	Normal	Myoklonik+JTKN	550	Klozapin dozu ↓	Jeneralize ZA yavaşlığı, jeneralize epileptiform anormali, FS ve HPV(+)
2*	28/K	Yok	Yok	Myoklonik+JTKN	250	Klozapin dozu ↓ ve VPA başlanmıştır	Arka kesimlerde hakim ZA yavaşlığı, epileptiform anormali, IFS ve HPV(+)
3	24/K	Yok	Yok	Myoklonik	150	VPA başlanmıştır	Önlerde hakim epileptiform anormali, HPV(+)
4*	28/K	Var (myoklonik)	Orta hatta paroksizmal bozukluk	JTKN	400	Klozapin dozu ↓ ve VPA başlanmıştır	Jeneralize ZA yavaşlığı, önlerde hakim epileptiform anormali
5	37/E	Yok	Yok	JTKN	550	Klozapin dozu ↓	Jeneralize ZA yavaşlığı, orta hatta epileptiform anormali, HPV(+)
6	21/E	Yok	Orta hatta Paroksizmal bozukluk HPV(+)	Myoklonik	400	VPA başlanmıştır	Yok
7	22/K	Yok	Yok	JTKN	500	VPA başlanmıştır	Jeneralize epileptiform anormali, HPV(+)

\* Kraniyal MRG: 2.hasta sağ MTLs ve 4. hasta kortikal atrofi

JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet; HPV: Hiperventilasyon; AEI: Antiepileptik ilaç; VPA: Valproik asit

IFS: İntermittan Fotik stimülasyon; ZA: Zemin aktivitesi

**Tablo 2.** IFS duyarlılığı olan hastaların özellikleri

Hasta No	Yaş, Cins	Tedavi öncesi nöbet öyküsü	Tedavi öncesi EEG	Tedavi sırasında nöbet gelişimi	ilaç doz aralığı (mg/gün)	EEG no, bulgu	MRG
1	25 y, E	—	—	—	700	1 EEG, ZA jeneralize yavaşlama, jeneralize epileptiform anomali, IFS ile oksipital diken	—
2	44 y, K	—	Normal	Miyoklonik+JTKN	400-550	8 EEG, 5'i IFS (+), IFS ile önlerde rudimenter diken, jeneralize epileptiform anomali şiddetinde artma	—
3	28 y, K	—	—	Miyoklonik+JTKN	250-400	4 EEG 3'ü IFS (+), oksipital diken, epileptiform anomali şiddetinde artma	Sağ hipokampal atrofi
4	28 y, K	Miyoklonik	Temporal paroksizmal bozukluk	Miyoklonik+JTKN	25-400	4 EEG 1'i IFS (+), jeneralize epileptiform anomali şiddetinde artma	Kortikal atrofi

temporal bölgelerde deşarjların amplitüdü daha yüksekti. Hemisfer arka kesimlerinde (% 25.6) ve ön kesimlerinde (% 15.1) hakimiyet daha seyrekkti. Dağılımdaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Klozapin dozu ile EEG bulguları arasındaki ilişkiye bakıldığında >400 mg/gün dozunda çekilen EEG'lerde paroksizmal veya epileptiform anomali ortaya çıkma olasılığı daha fazlaydı (p=0.039). Klozapin miktarı ile HPV (p=0.142) veya IFS'a (p=0.85) duyarlılık arasında ilişki saptanmadı (p>0.05). Klozapin dozunun £400 mg olduğu sırada çekilen EEG'lerde paroksizmal bozukluk hemisferlerin arka kesimlerinde daha belirgindi (p=0.016).

EEG bulgularıyla hastaların psikopatoloji şiddetindeki düzelme arasındaki ilişkiye bakıldığında farkın anlamlı düzeyde olduğu görüldü (p=0.032). CGI-I ölçeğine göre 1 puan alan hastalarda EEG daha fazla patolojik olma eğilimindeydi.

Klozapin dozu, psikopatoloji şiddetindeki düzelme ve EEG bulguları birlikte incelendiğinde geriye dönük eleme yöntemi ile elde edilen modelde "ilaç dozu X psikoz durumu" ve "ilaç dozu X EEG bulguları" etkileşimlerinin bulunduğu modelin veriye en uygun model olduğu saptandı [ki kare (likelihood ratio) =4.48; p=0.344]. Klozapin dozu ile psikoz durumu ve klozapin dozu ile EEG bulguları birbiri ile ilişkili bulundu. Ancak dozun etkisi ortadan kaldırıldığında psikoz durumu ile EEG bulgularının birbirinden bağımsız olduğu

saptandı.

EEG bulguları ile yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, klozapin kullanım süresi ve nöbet gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Klozapin dozu ile nöbet geçirme arasındaki ilişki de anlamlı düzeye ulaşmadı.

## TARTIŞMA

Günümüzde klozapin, dirençli şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bipolar affektif bozukluğun tedavisinde kullanılan atipik nöroleptiklerin başında gelmektedir<sup>11</sup>. Ancak agranülositoz, sedasyon, hipotansiyon, hepatotoksisite gibi önemli yan etkileri bulunmaktadır<sup>13</sup>. Nörolojik açıdan dikkati çeken özelliği ise nöbetlere ve EEG değişikliklerine neden olmasıdır.<sup>(14,15)</sup> Doğal olarak nöbet gelişimi antipsikotik tedavinin istenmeyen bir yan etkisidir. Fakat nöbetlerle psikoz arasında biyolojik bir antagonizma bulunmaktadır. Motor dışı sistemlerde klozapinin meydana getirdiği merkezi uyarı ilacın tedavi edici etkisiyle ilişkilidir. Nöbetlerin ise bu bölgelerden motor alanlara olan yayılım sonucunda geliştiği düşünülmektedir<sup>16</sup>.

Yaptığımız çalışmada, klozapinin % 7.1 oranında miyoklonik ve/veya JTKN'e neden olduğunu saptadık. Nöbet gelişimi kullanılan dozdan bağımsızdı. Tüm hastalarda nöbetler klozapin doz azaltılması/VPA eklenmesi ile kontrol altına alınmıştı. Literatürde klozapine bağlı nöbet gelişimi % 1.1-20 arasında bildirilmektedir.<sup>(6,7,13,18,19,20)</sup> EEG'de fokal



bulgular ve temporal tipte kompleks parsiyel nöbetler bildirilmişse de klozapine sekonder gelişen nöbetler genellikle miyoklonik veya JTKN şeklinde olmaktadır.<sup>(21)</sup> Klozapin dozu ile nöbet gelişimi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Kimi araştırmacılar doz arttıkça nöbet riskinin de arttığını bildirmekte<sup>(14,22,23)</sup>, diğer bir çalışmada ise bu görüş desteklenmemektedir.<sup>(18)</sup> Bu çelişkinin olası nedenlerinden biri, belli bir dozdaki klozapinin farklı plazma düzeyleri ile ilişkili olabilmesidir<sup>(24)</sup>. Nöbetler genellikle klozapin dozunun azaltılması veya antiepileptik ilaç (DPH, PHB, VPA, Klonazepam) eklenmesi ile kontrol altına alınabilmekte ve hastaların % 78'i klozapin tedavisine devam edebilmektedir.<sup>(18)</sup> EEG bulguları ve nöbet özellikleri nedeniyle hastalara VPA başlanmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir. VPA ayrıca, klozapin metabolizmasını diğer hepatik enzim indükleyici antiepileptik ilaçlara kıyasla daha az etkilemektedir. Özgeçmişinde nöbet öyküsü olan hastalarda klozapin dozunun daha yavaş titre edilmesi önerilmektedir<sup>(17)</sup>.

Çalışmamızda klozapin tedavisi sırasında (25-900 mg/gün) çekilen EEG'lerin sadece % 14'ü normaldi. En sık rastlanan EEG bozukluğu zemin aktivitesinde yaygın yavaşlamaydı ve hastaların % 62.2'sinde gözlenmişti. Jeneralize epileptiform anomali hastaların % 35.1'inde ortaya çıkmıştı. Bugüne kadar yapılan çalışmalar hastaların % 53-100'ünde EEG bozukluğu olduğunu bildirmektedir.<sup>(7,13,15,19,20,25)</sup> En sık gözlenen bulgu zemin aktivitesinde yavaşlama şeklindedir. Epileptiform aktivite daha az oranda, hastaların % 18-70'inde gözlenmektedir. Malow ve arkadaşları inceledikleri 10 hastanın 7'sinde gözlenen epileptiform anomalinin bilateral diken-dalgı deşarjları (kimi zaman anterior, kimi zaman posterior bölgelerde belirgin) şeklinde olduğunu ve dalgınlıkla deşarj sıklığının arttığını bildirmektedir.<sup>(15)</sup>

Klozapin dozu ile EEG bulguları arasındaki ilişkiye baktığımızda, yüksek dozda (>400 mg/gün) çekilen EEG'lerde paroksizmal veya epileptiform anomali saptanma olasılığının daha fazla olduğunu gördük. Literatürde de genellikle doz arttıkça EEG'nin daha patolojik olduğu bildirilmektedir<sup>(6,7,19,20)</sup>. Centorrino ve arkadaşlarının tipik ve atipik antipsikotiklerle yaptıkları çalışmada, EEG değişikliklerinin antipsikotik dozundan bağımsız olduğu öne sürülmektedir<sup>10</sup>. Haring ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise EEG değişikliklerinin klozapin dozu ile değilse de plazma düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(24)</sup>

Yaptığımız çalışmada HPV'nin hastaların % 56.7'sinde paroksizmal anomalinin şiddetini arttırdığı saptandı. Dört hastada (% 10.81) ise İFS sırasında epileptiform anomalinin ortaya çıktığı gözlemlendi. Bu 4 hastanın 3'ü tedavi sırasında

hem miyoklonik hem JTKN geçirmişti. Epileptiform anomali (keskin dalga veya diken) 2 hastada oksipital, bir hastada frontal bölgelerde hakimdi. Daha önce, HPV ve İFS gibi aktivasyon yöntemlerinin EEG üzerine olan etkisine sadece bir çalışmada değinilmiştir. Malow ve arkadaşlarının<sup>(10)</sup> hasta üzerinde yaptıkları retrospektif incelemede HPV'un<sup>(3)</sup> hastada epileptiform anomalinin şiddetini arttırdığı bildirilmiştir. Fotik uyarıyla bir hastada fotoparoksizmal yanıt (miyoklonik sıçrama) gözlenirken, bir diğer hastada posterior yerleşimli diken aktivitesi gözlenmiştir<sup>(15)</sup>.

Çalışmamızdan elde edilen bir diğer sonuç EEG değişikliklerinin hastanın psikopatoloji şiddetindeki düzelme ile ilişkili olmasıdır. Psikiyatrik açıdan remisyona giren hastalarda EEG daha fazla patolojik olma eğilimi göstermektedir. Ancak klozapin dozu dikkate alınarak istatistiksel testler tekrarlandığında hem EEG bulguları hem de hastanın psikopatoloji şiddetindeki düzelmenin klozapin dozu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu ilişki daha önce de bazı çalışmalarda ele alınmıştır. Onbir hastalık serilerinde Treves ve Neufeld, klozapine iyi yanıt veren hastaların EEG'lerinde patolojik bulguların daha sık olduğunu ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığını bildirmektedir.<sup>(13)</sup> Risby ve arkadaşlarının 16 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, psikiyatrik tabloda olumlu gelişmelerin gözlemlendiği hastalarda EEG bozukluğunun daha belirgin olduğu ifade edilmektedir<sup>8</sup>. Antipsikotik ilaçlarla (tipik ve atipik) EEG bulguları arasındaki ilişkiyi inceleyen Centorrino ve arkadaşları, EEG bulgularının hastanın taburculuğu sırasındaki psikiyatrik tablosu ile ilişkili olmadığını belirtmektedir.<sup>(10)</sup> Ancak bu çalışmada, sadece klozapin kullanan hastalardaki durumdan ayrıca bahsedilmemektedir.

Çalışmamızdan elde edilen veriler EEG'de gözlenen epileptiform deşarjların nöbet gelişimini öngörmediğini göstermektedir. Bu bulgu daha önce yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiş ve aksini iddia eden bir araştırmaya rastlanmamıştır.<sup>(6,13,20)</sup>

Bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı tarafı retrospektif yapılmış olmasıdır. EEG çekimi belli bir protokol çerçevesinde gelişmediğinden her hastanın tedavi öncesi EEG'sini elde etmek mümkün olamamıştır. Her hastaya ilaç dozu değişikliğinde EEG çekilmemiştir. Ancak bu kısıtlamalara rağmen, çalışmamızdan elde edilen veriler literatürdeki verilerle büyük bir uyum içindedir. Bu çalışmada ayrıca, daha önce literatürde pek söz edilmeyen fotosensitivitenin de hastaların yaklaşık % 10'unda görülebileceği (çoğunda nöbet eşlik etmektedir) saptanmıştır. Ülkemizde son yıllarda giderek daha fazla sayıda hastaya klozapin tedavisi uygulanmaktadır. Bu hastaların EEG'lerini değerlendiren



veya nöbet nedeniyle takip eden nörologların sayısı da her geçen gün artmaktadır. Fakat bu konuda kendi literatürümüzde daha önce yayınlanmış geniş kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, kendi merkezimizde izlenen hastalardan elde ettiğimiz tecrübeyi aktarmayı ve klozapin kullanan hastalarda EEG çekiminin önemini vurgulamayı amaçladık.

Sonuçta, klozapin doza bağlı olarak EEG değişikliklerine neden olmaktadır. Tedavi sırasında (remisyona giren) hastalarda EEG bulguları daha fazla patolojik olmay eğilimindedir. EEG'de epileptiform anomali görülmesi nöbet gelişimini öngörmemektedir. Tedavi sırasında ortaya çıkan nöbetler, klozapin dozunun azaltılması ve/veya VPA eklenmesi ile kolaylıkla kontrol altına alınabilmektedir. Özgeçmiş veya soygeçmişinde nöbet öyküsü olan ve tedavi öncesi EEG'de anormallik saptananlarda doz artırımının yavaş ve düşük dozlarla yapılması ve sık EEG kontrolü uygun olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Baldessarini R.J., Frankenburg F.R. Clozapine: a novel antipsychotic agent. *New Engl J Med*. 1991;324:746-754.
2. Ackenheil M. Clozapine-Pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man. *Psychopharmacology* 1989; 99: 532-537.
3. Squires RF, Saederup E. A review of evidence for GABAergic predominance/glutamatergic deficit as a common etiological factor in both schizophrenia and affective psychoses: More support for a continuum hypothesis of "functional" psychosis. *Neurochem Res* 1991; 16: 1099-1111.
4. Seeman P. Schizophrenia as a brain disease. The dopamine receptor story (review). *Arch Neurol* 1993; 50: 1093-1095.
5. Naber D, Leppig M, Grohmann R, et al. Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia: a retrospective study of 387 patients. *Psychopharmacology* 1989;99:73-76.
6. Günther W., Baghai T., Naber D., et al. EEG alterations and seizures during treatment with clozapine. A retrospective study of 283 patients. *Pharmacopsychiatry* 1993;26:69-74.
7. Welch J., Manschreck T., Redmond D. clozapine-induced seizures and EEG changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:250-256.
8. Risby E.D., Epstein C.M., Jewart R.D., et al. Clozapine-induced EEG abnormalities and clinical response to clozapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:466-470.
9. Joutsiniemi S.L., Gross A., Appelberg B. Marked clozapine-induced slowing of EEG background over frontal, central, and parietal scalp areas in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001;18(1):9-13.
10. Centorrino F., Price B.H., Tuttle M., et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 109-115.
11. Anil E.A., Turgut İ.T., Kabakçı E., et al. Klozapin tedavisi alan hastaların özellikleri, tedaviye yanıtı, başvuru alanı, güçlendirme yöntemleri, tedavi emniyeti ve ek ilaç kullanımı: Geriye dönük dosya analizi bulguları. *3P Dergisi* 2002;10(2):129-140.
12. Guy W. *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology* (1976), CDHEW No. 76-338, US Department of Health, Education and Welfare, Rockville, MD:217-22.
13. Treves L.A., Neufeld M.Y. EEG abnormalities in clozapine-treated schizophrenic patients. *European Neuropsychopharmacology* 1996;6:93-94.
14. Devinsky O., Honigfeld G., Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology* 1991;41:369-371.
15. Malow B.A., Reese K.B., Sato S., et al. Spectrum of EEG abnormalities during clozapine treatment: Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1994;91:205-211.
16. Stevens J.R., Denney D., Szot P. Sensitization with clozapine: Beyond the dopamine hypothesis. *Biol Psychiatry* 1997;42:771-780.
17. Sajatovic M., Meltzer H.Y. Clozapine-induced myoclonus and generalised seizures. *Biol Psychiatry* 1996;39:367-370.
18. Pácia S., Devinsky O. Clozapine-related seizures: Experience with 5629 patients. *Neurology* 1994;44:2247-2249.
19. Freudenhreich O., Weiner R.D., McEvoy J.P. Clozapine-induced electroencephalogram changes as a function of clozapine serum levels. *Biol Psychiatry* 1997;42:132-137.
20. Chung S.J., Jeong S.H., Ahn Y.M., et al. A retrospective study of clozapine and electroencephalographic abnormalities in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(1):139-144.
21. Silvestri R.C., Bromfield E.B., Khoshbin S. Clozapine-induced seizures and EEG abnormalities in ambulatory psychiatric patients. *Ann Pharmacother* 1998; 32 (11): 1147-1151.
22. Haller E., Binder R.L. Clozapine and seizures. *Am J Psychiatry* 1990;147:1069-1071.
23. Baker R.W., Conley R.R. Seizures during clozapine therapy (letter). *Am J Psychiatry* 1991;148: 1265-1266.
24. Haring C., Fleischhacker W.W., Schett P., et al. Influence of patient-related variables on clozapine plasma levels. *Am J Psychiatry* 1990;147:1471-1475.
25. Schulz A., Kühn M., Haack M., et al. A comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the EEG in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:109-111.