

Klozapine Bağlı Sialorenin Patofizyolojisi ve Güncel Tedavi Seçenekleri

Sema Yeşilyurt¹, İmer Aras²,
Kürşat Altınbaş¹,
Murat İlhan Atagün¹,
Erhan Kurt³

¹Uzman Dr., ²Asistan Dr., ³Doç. Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Raşit Tahsin Duygudurum ve Psikotik Bozukluklar Merkezi

DOI: 10.5350/DAJPN2010230408

ÖZET

Klozapine bağlı sialorenin patofizyolojisi ve güncel tedavi seçenekleri

Klozapin yaklaşık 40 yıldır şizofreni tedavisinde kullanılmaktadır ve kayda değer yan etkileri bulunmasına rağmen, tedaviye dirençli şizofrenide halen altın standarttır. Klozapin tedavisinde sık karşılaşılan ve hastaların yaşam kalitesini önemli düzeyde etkileyebilen bir yan etki de sialoredir. Klozapinin belirgin antikolinergik yan etkilerine karşın, halen hangi mekanizmayla sialoreye neden olduğu net biçimde bilinmemektedir. Sık karşılaşılmamasına ve yaşam kalitesini belirgin biçimde etkileyebilmesine rağmen, sialorenin tedavisinde halen mevcut seçeneklerin başarı oranı kısıtlıdır. Bu yazıda, klozapine bağlı gelişen sialorenin patofizyolojisi ve tedavi seçenekleri güncel bilgiler ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Klozapin, sialore, patofizyoloji, tedavi seçenekleri

ABSTRACT

Pathophysiology of clozapine induced sialorrhea and current treatment choices

Clozapine has been used for approximately 40 years and it is still the gold standard for treatment resistant schizophrenia even though it may cause considerable side effects. One of the common side effects during the treatment with clozapine is sialorrhea. Although clozapine has anticholinergic side effects, pathogenesis of sialorrhea is still unclear. Despite sialorrhea is quite common and might influence quality of life, treatment choices and their efficacy for this side effect is limited. Thus, in this article, pathophysiology and treatment of clozapine induced sialorrhea is reviewed.

Key words: Clozapine, sialorrhea, pathophysiology, treatment choices

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Uzm. Dr. Sema Yeşilyurt, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Raşit Tahsin Duygudurum ve Psikotik Bozukluklar Merkezi, 34747 Bakırköy İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1106

Elektronik posta adresi / E-mail address:
yesilyurtsema@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
18 Ekim 2010 / October 18, 2010

GİRİŞ

Klozapin, antipsikotik ilaç olarak 1959 yılında keşfedilmesine rağmen, klinikte yaygın olarak kullanılmaya yaklaşık yirmi yıl sonra başlanmıştır. Klozapinin tedaviye dirençli şizofrenide diğer antipsikotiklere üstünlüğü bilinmektedir (1). Özellikle klasik antipsikotiklerden daha etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiş; özkıyım eğilimli hastalarda, duygudurum bozukluklarında, agresyonu kontrol etmede ve bazı nörolojik bozukluklarda yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (2,3). Bu etkililiğe rağmen, ölümcül olabilen agranülositoz ve görece daha hafif epileptik nöbet, ortostatik hipotansiyon, sedasyon, kilo alımı ve sialore gibi potansiyel yan etkilerin varlığı klozapinin yaygın kullanımını sınırlandırmaktadır. Klozapin ile ortaya çıkan sialorenin %30 gibi bir oranda görüldüğünü bildiren kaynaklar olmakla birlikte (4,5), literatürde bu aralığın %10-80 gibi geniş bir dağılım gösterdiği dikkat çekmektedir (6). Bu oran agranülositoz görülme sıklığının yaklaşık 100 katıdır. Pek çok tedavi olasılığı bulunsa

da, sialore, mevcut tedavilerin sınırlı etkinliği ve istenmeyen yan etkileri nedeni ile yeterli oranda tedavi edilememektedir (7). Bu konudaki çalışmalar vaka bildirimleri veya küçük örneklemlerle çalışmalarda sınırlıdır (8).

Sialorenin Klinik Özellikleri ve Olası Komplikasyonları

Sialore, klozapin tedavisinin erken döneminde gelişen, oldukça rahatsızlık veren bir yan etkidir. Tükürük fazlalığı ağız boşluğunda göllenmeye ve bu salyanın dışarı akmasına neden olur. Tüm gün olabilir, sıklıkla uyku esnasında ortaya çıkabilir (9). Hastalar genelde ıslak bir yastıkla uyanmaktan yakınır. Boğuluyor hissi ile gece uykudan uyanabilirler. Bazı olgularda aspirasyon gelişebilmektedir (10) ve çalışmalarda aspirasyon pnömonisi riskinin arttığı da bildirilmiştir (11). Vokal kordların proksimalinde tükürük göllenmesi, sesin kalitesinde değişiklik yaratarak ses kabalaşması ve disfoniyeye neden olurken, vokal kordların distalinde gelişen göllenme kronik öksürüğe neden olabilmektedir (12).

Klozapin ile gelişen siyalore genellikle dozla ilişkili bir seyir izler, doz arttıkça siyalore artış gösterirken azalan dozlar ile siyalore azalır (13-15). Bu yan etkiye tolerans genellikle gelişmez (16), yıllar boyu sürebilir (17).

Klozapin ile gelişen siyalorenin tıbbi ve psikososyal sonuçları mevcuttur. Devam eden siyalore hastaların çene bölgesi ve ağız çevrelerinin irite olmasına ve hassaslaşmasına neden olur. Sedasyonun eşlik ettiği siyalore, farinks ve özofagus peristaltizminin azalması ile aspirasyona neden olup, öksürüğe ve boğulma gibi hayatı tehdit edici durumlara neden olabilmektedir (11). Nokturnal tükürük birikimi kronik uyku bozukluklarına neden olabilmektedir. Hastalar, boğazlarını temizlemek için geceleri düzenli olarak uyanabilecekleri için, bu durum gündüzleri yorgunluk ve sersemliğe neden olabilir. Komplikasyonlar, ileri veya çok genç yaşlarda ya da ağır debil hastalarda genellikle daha ağır yaşanır. Tükürük ile her defasında belli miktar hava yutulması semptomatik aerofaji oluşturabileceğinden gaz şişkinliği ve ağrıya neden olabilir (12). Vasile ve Steingard (17), klozapin tedavisi alan dört hastada, günler içinde kendiliğinden gerileyen geçici tükürük bezi şişmesi bildirmişlerdir. Bu durum siyalore ile ilişkili olmasa da, benzer patofizyolojiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Hipoteze göre, taş oluşumu kanal tıkanıklığına ve şişmeye neden olmakta, taş geçtikten sonra gerilemektedir. Parotit ve tükürük bezlerinin ağırlı şişliği de klozapin tedavisini takiben gelişebilmektedir (18).

Sürekli ıslaklığa ve kötü kokmaya neden olan siyalore, sosyal stigmatizasyon ile kişiler arası ilişkilerde utanma sonucu sosyal geri çekilmeye, öz güven azalmasına neden olabilir. Çevrede bulunan elektronik cihazlar, hasar görecektir boyutta ıslanabilmektedir (19). Ciddi boyutta olan siyalore durumlarında hastalar peçete taşımaktadırlar (12). Bu durum hastaların ciddi biçimde sosyal geri çekilmesine ve bazen tedaviyi bırakmalarına bile neden olabilmektedir (20).

Patofizyolojisi

Patofizyolojisini açıklayacak tek bir mekanizma yoktur. Ancak tükürük akımının temel olarak parasempatik (kolinerjik) kontrol altında olduğu (21) ve sempatik (adrenerjik) sistemin tükürük salgılamasının

kontrolünde daha az bir role sahip olduğu bilinmektedir. Hipersalivasyon klozapinin paradoksik bir yan etkisidir; çünkü klozapin güçlü alfa-2 antagonistik (22), M4-muskarinik agonistik (M1, M2, M3 ve M5) aktivitelere sahiptir (23).

Adrenerjik alfa-2 antagonizması: Bir alfa-2-adrenoreseptör antagonisti olan yohimbin, insanlarda tükürük miktarını artırmaktadır (24). Klozapin, alfa-1 ve alfa-2 reseptörlerinin her ikisinde de antagonistik etkiye sahiptir. Her iki reseptör de tükürük bezinde bulunmaktadır ve blokları sonucu tükürük bezinde kan akımı artmakta ve tükürük akımını da artırmaktadır (25). Rogers ve Shramko'ya (4) göre klozapinin alfa-adrenoreseptör blokajı tükürük bezinde beta-adrenoreseptörleri baskıdan nispeten kurtarmakta ve beta-adrenoreseptörlerin de ayrıca uyarımı, yarattığı denge bozumu ile hipersalivasyona neden olmaktadır. Alfa-2 adrenoreseptör antagonizmasının klozapin ile oluşan siyaloreye neden olduğu hipotezine karşıt olarak, klozapinden daha yüksek afinite ile alfa-2 adrenoreseptörlere bağlanan mianserin hipersalivasyona yol açmaması ve tükürük salgılamasında azalmaya neden olması gösterilebilir (26-28). Ayrıca atipik bir antipsikotik olan remoksiprid, olağanüstü derecede düşük afinite ile alfa-2 adrenoreseptör bağlanma özelliği gösterirken hipersalivasyon yan etkisine sahiptir (28).

Muskarinik M4 agonizması: Klozapin, M3 ve M5 muskarinik reseptör alt gruplarında antagonistik etkiye sahiptir, in vitro bulgularda, M4 muskarinik reseptörlere tam agonist (23,29) ya da parsiyel agonist (30) özellik gösterdiği bildirilmiştir. M1 ve M2 muskarinik reseptörlere antagonist ya da parsiyel agonist özellik göstermediği net değildir (29). Tükürük bezlerindeki M4 muskarinik reseptörlerin seçici uyarılması ile sekresyonlarda artış olduğu bildirilmiştir (23). Sanchez ve Lembol tükürük bezinde muskarinik uyarımın ana olarak M3 reseptörleri tarafından düzenlenmekte olduğunu, tükürük bezinde baskın olarak bu reseptör alt grubunun bulunduğunu ve pirenzepin tarafından etkinliğinin azaldığını bildirmişlerdir (31). Klozapin kullanan bazı hastalarda M4 muskarinik reseptör uyarımı, M3 reseptör blokajını arttırarak siyaloreye neden olabilir. Klozapin ile gelişen siyalorede muskarinik reseptörlerin rolü karmaşıktır.

Larinks peristaltizminin azalması ve yutma refleksinin kaybolması: İnsanlarda günlük 3.5 litre tükürük, tükürük bezleri tarafından üretilmektedir (32). Yutma mekanizmasında herhangi bir problem olmadığında, bu yüksek miktarda sıvı sürekli olarak gastrointestinal sisteme gönderilmekte ve emilmektedir (12). Terry ve arkadaşları (33), klozapin kullanan hastalarda tükürük akımında herhangi bir fark saptamamışlar, klozapinin etkisini farenks ve yutma refleksinden sorumlu kaslardaki hedef hücrelerde gösterdiğini bildirmişlerdir. Klozapin ile hipersalivasyon izlenen hastanın baryum yutma testi sonucunda larinks peristaltizminde azalma saptanmıştır (34). Baldessarini ve arkadaşları (35), sinir sistemindeki yutma merkezinden sorumlu ana nörotansmitterlerden olan asetilkolin, norepinefrin, dopamin ve serotoninin tümünün hedef hücrelerinin klozapin tarafından bloke edilebileceğini bildirmişlerdir. Bu bağlamda, klozapin, ağız boşluğundan beyne giden normal uyarıları etkileyebileceği gibi, karakteristik yutmadan sorumlu kraniyal sinirlere de etki gösterebilmektedir. Her ne kadar klozapinin tükürük miktarını arttırdığı gösterilememişse de, hastalar özellikle gece boğulma hissine neden olacak kadar fazla tükürük miktarından yakınmaktadırlar (6,26). Klozapinin M2 ve M3 reseptörlerinde antimuskarinik etkileri (23), farinks ve özefagus düz kas peristaltizmini bozarak ağız boşluğunda tükürüğün temizlenememesine neden olmaktadır. Siyalore genelde gece olmaktadır ve gece siyaloresinin mekanizmasının sirkadiyen ritim ile bağlantılı olabileceğini öne süren yayınlar bulunmaktadır (6).

Tedavi Seçenekleri

Nonfarmakolojik stratejiler: Daha hafif olgular da uygulanacak bu yöntemler ile özellikle hastaların eğitilmesi, adolesan ve genç hastalarda ortaya çıkacak korku ve utanmanın önüne geçebilmektedir. Gün içinde şekersiz sakız çiğnenmesi bazı hastalara yardımcı olabilmektedir. Bourgeois ve arkadaşları (31) şekersiz sakız kullanan hastalarda salya akımının %60 azaldığını bildirmişlerdir. Boğulma hissi ile gece uykudan uyanan hastalara birden fazla yastıkla yatmaları önerilebilir. Siyaloresi derin olan hastalara lateral dekübit pozisyon da yatmaları önerilerek aspirasyonun önüne geçilebilir

(11). Yastığın üzerine havlu yerleştirilmesi ıslaklık açısından yardımcı olabilir (3). Çene çevresine yerleştirilecek özel ufak bir kupa özellikle kendi bakımlarını fazla sağlayamayan çocuk, yaşlı ve kronik hastalarda salya akması engellenebilir.

Farmakolojik stratejiler: Klozapin ile gelişen siyalore tedavisinde, ilaç kullanımına başlanmazdan önce belirtilen önlemler alınmalıdır. Klozapin tedavisine başlarken hızlı titrasyondan kaçınılması siyalore ve ortostatik hipotansiyon riskini azaltmaktadır (5). Çok etkin olmamakla birlikte, eğer klinik olarak mümkünse klozapin dozunu azaltmak denenebilir (36).

Klozapin ile gelişen siyalore tedavisinde kullanılan ajanlar alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri, antimuskarinik ajanlar ve diğer ajanlar olmak üzere gruplandırılırlar.

Merkezi etkili alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri

Bu sınıflandırma klonidin, lofeksidin, guanafasin, guanabenz, alfa-metildopa ve moksonidini içermektedir. Antihipertansif ajan olarak geliştirilmiş klonidin ve diğer 'klonidin benzeri' ilaçlar merkezi etkili alfa-2 adrenoseptör agonistleridir. Antihipertansif etki alfa-2 adrenoseptörleri kadar imidazolin I1 reseptörleri üzerinden ayarlanıyor olsa da, tükürük salınımının inhibisyonu alfa-2 adrenoseptör stimülasyonu ile gerçekleşmektedir.

Klonidin: Klozapin ile oluşan siyalorede klonidin kullanımı ilk kez Grabowski (20) tarafından bildirilmiştir. İdameli salınımına sahip haftalık 0.1-0.2 mg/gün klozapin ile iki hastanın siyaloresinde belirgin düzelme, bir diğerinde siyalorede azalma tesbit edilirken, dört hastada değişiklik saptanmamıştır. Transdermal bant olarak uygulanan ilacın oranının sabit seviyeye ulaşması için 3-4 gün gerekmektedir. Bant alındıktan sonra 8 saat süreyle sabit ilaç konsantrasyonu devam eder ve günler içinde azalır (37). Klonidin bantları sağlanamazsa, oral klonidin de 50-100 mikrogram/gün (uykudan önce) şeklinde kullanılabilir (38). Her iki yöntemin eş zamanlı kullanımı kan basıncı üzerinde yoğun etki gösterir ve ortostatik hipotansiyona bağlı düşmelere sebep olabilir. Bu bakımdan kan basıncı takibi önemlidir.

Klonidin, norepinefrin salınımına sebep olarak var olan depresyonun kötüleşmesine ve psikozun artmasına sebep olabilir (4). İlaça tolerans gelişmesi uzun süreli kullanımını engellemektedir (20).

Lofeksidin: Opioid çekilme tedavisinde bazı ülkelerde kullanılan bu ajan bir alfa-2 adreseptör agonistidir. Bir olguda, 0.2 mg günde iki doz şeklindeki tedavi klozapin ile gelişen siyalorede iyi sonuç sağlamıştır (22).

Guanfasin: Guanfasin, klonidin ile kıyaslandığında, alfa-2 reseptör alt grubuna nispeten seçici özellik gösteren bir ajan olduğundan sedasyon yapmaz (37). Webber ve arkadaşları (39), klozapin ile siyalore gelişmiş bir hastayı 1 mg guanfasin ile tedavi etmiş ve 4 gün içinde etkili sonuçlar bildirmişlerdir.

Antikolinergik (antimuskarinik) ilaçlar

Bu sınıflandırma içinde seçici (örn: pirenzepin) ve seçici olmayan (örn: atropin, triheksifenidil, benztropin, prosiklidin) muskarinik reseptör antagonistleri yer almaktadır. Tüm bu ilaçlar, klozapinin antikolinergik yan etkilerini (örn: kabızlık, idrar retansiyonu, görmede bulanıklık) arttırır ve dar açılı glokom ve prostat hipertrofisi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pirenzepin: Seçici bir M1, M4 muskarinik reseptör antagonisti olan pirenzepin, kan beyin bariyerini geçmediğinden nadir antikolinergik yan etki profiline sahiptir. Peptik ülser tedavisinde günde bir ila üç kez 25-50 mg kullanılmaktadır. Klozapin ile gelişen siyalorede etkinliği tartışmalıdır. Fritze ve Elliger (40) günde 25-100 mg pirenzepin ile 120 hastada siyalorede gerileme bildirmişlerdir. Karşıt görüş, Bai ve arkadaşlarının (41), 20 hastanın dahil edildiği çift kör, plasebo kontrollü, 8 hafta süren çalışmalarından gelmiş ve hiçbir etkinlik bulunmamıştır. Benzer bir çalışma, Schneider ve arkadaşları (42) tarafından 29 hastada yapılmış ve etkinlik saptanmamıştır.

Benzotropin mesilat: Parkinson tedavisinde kullanılan bu ajan, nonselektif yarışmalı bir muskarinik reseptör antagonistidir. Bourgeois ve arkadaşları (31), 1-2 mg/gün benztropin uyguladıkları tek vakada etkinlik bildirmişlerdir.

Triheksifenidil (Benzheksol): Merkezi etkili M1 antagonistisi olan bu ajan, parkinsonizm tedavisinde kullanılmaktadır. Spivak ve arkadaşları (43) klozapin

ile siyaloresi olan kronik şizofren 14 hastayı, 5-15 mg triheksifenidil ile 15 gün süresince tedavi etmişler ve %44 oranında bir iyileşmeyi hipersalivasyon skalasında bildirmişlerdir.

Biperiden: Parkinsonizm tedavisinde kullanılan bu ajan, merkezi etkili antimuskarinik etkinliğe sahiptir. Richardson ve arkadaşları (44) bir olguda, 6 mg/gün biperiden sonrası siyalorede gerileme bildirmişlerdir.

Propantelin: Merkezi antikolinergik yan etkileri azdır. Rogers ve Schramko (4), 7.5 mg gece alınan propantelin ile klozapine bağılı siyalorede gerileme bildirmişlerdir. Propantelin ile astemizol ve plasebonun karşılaştırıldığı iki çalışmada, hipersalivasyonda anlamlı bir fark bildirilmemiştir (45). Propantelin (30-120 mg/gün), difenhidramin (50-200 mg/gün) veya doksepin (25 mg/gün) ile karşılaştırıldığında hipersalivasyon azalmasında anlamlı bir fark bildirilmemiştir (46).

Hiyosin (Skopolamin): Antikolinergik etkili bu ajan, bilişsel bozukluklara yol açabilir. Gece alınacak 300 mikrogram (gerektiğinde 900'a çıkılabilir) hiyosin hidrobromür tabletleri, klozapin ile oluşan siyalore tedavisinde Maudsley Prescribing Yönergesinde ilk sırada yer almıştır (15). McKane ve arkadaşları (47) klozapin ile gelişmiş ağır ve hastayı zorlayan dört siyalore vakasında, kulak arkasına yerleştirilmiş hiyosin bantlarını kullanmış ve olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Yan etki açısından bant formunun daha uygun olduğu belirtilmiştir.

Atropin: Merkezi etkili antimuskarinik bir ajan olan atropin, cerrahi müdahale sırasında tükürük salgılanması ve solunum yolu sekresyonlarının önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (48). Gece dilatı uygulanan atropin solüsyonları hipersalivasyona anında olumlu yanıt vermiştir, fakat kısa yan etkiye sahip bu ilaçla günün erken saatlerinde rebound siyalore oluştuğu da bilinmelidir (49). Hyson ve arkadaşları (50) parkinsona sekonder siyalorede dilatı atropini başarıyla kullanmışlardır. Atropine benzer etkinliği olan belladonna, atropinum hiyosiyamin ve hiyosin ile de yapılan çalışmalar vardır (51).

İpratropium: İpratropium bromür atropin ile yapısal ilişkili, merkezi sinir sistemi penetrasyonu bulunmayan ve oral alım sonrası zayıf absorpsiyona uğrayan bir antikolinergik ajandır. Alerjik rinit, rinore ve kronik obstruktif akciğer hastalığında intranasal yol ile günde

4 sefere kadar endikasyonu mevcuttur (52). İntranazal uygulamada sistemik absorpsiyonu %10'un altındadır. Calderon ve arkadaşları (53) benzatropin veya klonidine yanıt vermeyen klozapin ile gelişmiş 10 siyalore olgusunda intranazal ipratropiumu denemiş ve sekiz olguda siyalorede hafif gerileme izlemişlerdir. Hastalar dilaltı kullanım yönünde eğitilmelidir, zira göz ile teması sonucunda glokom atağı tetiklenebilmektedir.

Amitriptilin: Tersiyer amin yapılı bir trisiklik anti-depresan olan amitriptilin, norepinefrin ve serotonin geri alımını ve nöranal "uptake"i bloke eder. Alfa-2 adrenerjik reseptör antagonizması, M4 muskarinik reseptör agonizması ve larinks peristaltizmini azaltma etkinliğini göstermektedir. Copp ve arkadaşları (54), yatarken alınan 87-100 mg amitriptilin ile, klozapin ile siyalore gelişmiş 4 hastada başarılı sonuç elde etmişlerdir. Praharaj ve arkadaşları (55), 35 yaşında, tedaviye dirençli erkek paranoid şizofreni hastasının 400 mg/gün klozapin tedavisi sonrasında, özellikle geceleri artan siyalore ve enürezis noktürna geliştirdiğini ve hastaya 25 mg/gün amitriptilin verilmesi sonrasında, öncelikle enürezis sorununun tamamen ve siyalorenin kısmen çözümlendiğini belirtmişlerdir. Siyalore tedavisinde amitriptilin yüksek dozlarda kullanılabilir (100 mg/gün). Ayrıca klozapine bağlı enürezis oluşumunda da farklı mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Tedavide amitriptilin kullanılabilir (55).

Teorik olarak, diğer trisiklik ajanların da (örn. imipramin) benzer etkinlik göstermesi beklenilebilir.

Diğer ajanlar

Beta-adrenoreseptör blokerleri (örn: propranolol): Klozapinin tükürük bezlerindeki alfa-adrenoreseptör blokajı nedeni ile beta-adrenoreseptörler baskıdan kurtulur ve hipersalivasyona neden olur (4). Bu ajanlar, tükürük sekresyonlarının kıvamında bir azalmaya sebep olurlarken, miktarında pek değişiklik yapmazlar (56). Dikkat edilmesi gereken bir husus, bu ajanlarla gelişebilecek aşırı hipotansiyondur.

Difenhidramin: Merkezi sinir sistemi üzerine etkili bir H1 histamin reseptör antagonisti olan bu ajan, antimuskarinik etkileri ile klozapin ile gelişen siyaloreye etkili olabilir (4). Difenhidramin ve plasebonun karşıla-

tırıldığı bir çalışmada, difenhidramin (50 mg) ile hipersalivasyonun daha az izlendiği bildirilmiştir (57,58).

Botulinum toksini enjeksiyonu: Parkinson, motor nöron hastalığı (59,60) ve serebral palsi (61) gibi nörolojik bozukluklarda siyalore tedavisi için parotis bezlerine botulinum toksini enjeksiyonu etkin görülmektedir. Kahl ve arkadaşları (62), klozapin ile siyalore gelişmiş bir hastada botulinum toksin-A enjeksiyonuna (her parotis bezine 150 IU) çok iyi yanıt aldıklarını bildirmişlerdir. Bu etki 12 hafta kadar sürmektedir.

Sülpirid: Antipsikotik olarak kullanılan ilacın hipersalivasyon tedavisinde kullanılmasına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Kreinin ve arkadaşları (8), 18 tedaviye dirençli şizofreni hastasında gelişen siyalore tedavisinde, ortalama 150-300 mg/gün doz aralığında sülpirid kullanmışlar ve hastaların takiplerinde siyalorede azalma olduğunu belirtmişlerdir. Sülpirid ya da amisülpirid nonantikolinergik ve nonadrenolitik bir ajandır. Siyalore tedavisinde etki mekanizmasının daha çok periferik sinir sistemi üzerinden olabileceği belirtilmiştir.

Geleneksel bir Çin ilacı olan suo quan wan ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, plaseboya oranla suo quan wan kullanan hastalarda hipersalivasyon yan etkisinin daha az izlendiği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda astemizol, propantelin ile karşılaştırma yapılmış ve daha az yan etki bildirilmiştir (63). Yine çalışmalarda huang yuan san ve wu don san adlı geleneksel iki çin ilacının plasebo ile karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık belirtilmemiştir (64,65). Pirinç kabuğundan elde edilen orizanol ya da orizanolum adlı antimuskarinik etkili yağların 30-60 mg/gün dozunda kullanıldığı 92 hastada olumlu sonuçlar elde edilmiştir (66,67).

SONUÇ

Klozapin ile gelişen siyalorenin patofizyolojisi multifaktoriyel olup bireyden bireye farklılık gösterdiği için, tedavilere de hastalar arasında farklı yanıtlar oluşmaktadır. Çalışmaların çoğu, gerek küçük bir örneklem grubu gerekse kontrol grubunun yokluğu ve kısa takip sürelerinin varlığı nedeni ile sınırlı kalmıştır. İleri çalışmaların varlığı gereklidir. Klinik pratikte yaygın kullanılan amitriptilin, sülpirid/amisülpirid ve biperiden gibi ajanların klozapine bağlı siyaloreyi kontrol altına almakta sıklıkla

yetersiz olduğu bilinmektedir. Şu an için mevcut ilaçların etkinlik yönünden birbirine üstünlüğü olmasa da; pirenzepin, transdermal hiyosin, intranasal ipratropium ve sublingual atropin solüsyonu gibi yeni tedavi seçeneklerinin klozapin ile birlikte kullanımında ek bir yan

etki profilinin yokluğu bu ilaçların güvenli kullanımına olanak vermektedir. Moleküler ve genetik çalışmalar sayesinde klozapinle gelişen sialorenin patofizyolojisinin anlaşılabilmesi ve spesifik ilaçların keşfi mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozaril Collaborative Group: Clozapine for treatment resistant schizophrenia: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psych* 1988; 45:789-796.
- Wagstaff A, Perry C. Clozapine: in prevention of suicide in patients with schizophrenia or schizo-affective disorder. *CNS Drugs* 2003; 17:273-280.
- Van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-dopamine antagonists (atypical or second generation antipsychotics): In Sadock BJ, Sadock VA (editors). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*, vol. 2. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, 2914-2938.
- Rogers D, Shramko J. Therapeutic options in the treatment of clozapine-induced sialorrhoea. *Pharmacotherapy* 2000; 20:1092-1095.
- Cree A, Mir S, Fahy T. A review of the treatment options for clozapine-induced hypersalivation. *Psychiatr Bull* 2001; 25:114-116.
- Ben-Areyh H, Jungeman T, Szargel R, Klein E, Laufer D. Salivary flow-rate and composition in schizophrenic patients on clozapine: subjective reports and laboratory data. *Biol Psychiatry* 1996; 39:946-949.
- Gaftanyuk O, Trestman RL. Scolopolamine patch for clozapine-induced sialorrhoea. *Psychiatr Serv* 2004; 55:318.
- Krein A, Novitski D, Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross over study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21:99-103.
- Safferman A, Liberman J, Kane JM, Szymanski S, Kinon B. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1991; 17:247-261.
- Young CR, Bowers MB, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1998; 24:381-390.
- Hinkes R, Quesada TV, Currier MB, Gonzalez-Blanco M. Aspiration pneumonia secondary to clozapine-induced sialorrhoea. *Br J Psychiatry* 1996; 169:390-391.
- Boyce HW, Bakheet MR. Sialorrhoea: a review of a vexing, often unrecognized sign of oropharyngeal and esophageal disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:89-97.
- Reinstein MJ, Sirotovskaya LA, Chasanov MA, Jones LE. Comparative efficacy and tolerability of benzotropine and terazosin in the treatment of hypersalivation secondary to clozapine. *Clin Drug Investig* 1999; 17:97-102.
- Freudenreich O, Beebe M, Goff DC. Clozapine-induced sialorrhoea treated with sublingual ipratropium spray: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:98-100.
- Syed R, Au K, Cahill C, Duggan L, He Y, Udu V, Xia J. Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3:CD005579.
- Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q* 1992; 63:51-70.
- Vasile JS, Steingard S. Clozapine and the development of salivary gland swelling: a case study. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:511-513.
- Brodkin ES, Pelton GH, Price LH. Treatment of clozapine induced parotid gland swelling. *Am J Psychiatry* 1996; 153:445.
- Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M. Treatment of sialorrhoea with glycopyrrolate: a doubleblind, dose-ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:1214-1218.
- Grabowski J. Clonidine treatment of clozapine-induced hypersalivation. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12:69-70.
- Carlson GW. The salivary glands. Embryology, anatomy, and surgical applications. *Surg Clin North Am* 2000; 80:261-273.
- Corrigan FM, MacDonald S. Clozapine-induced hypersalivation and the alpha 2 adrenoceptor. *Br J Psychiatry* 1995; 167:412.
- Zorn SH, Jones SB, Ward KM, Liston DR. Clozapine is a potent and selective muscarinic M4 receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1994; 269:R1-R2.
- Chatelut E, Rispaill Y, Berlan M, Montastruc JL. Yohimbine increases human salivary secretion. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28:366-368.
- Mandel ID, Zengo A, Katz R, Wotman S. Effect of adrenergic agents on salivary composition. *J Dent Res* 1975; 54:27-33.
- Rabinowitz T, Frankenburg F, Centorrino F, Kando J. The effect of clozapine on saliva flow rate: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1996; 40:1132-1134.
- Ogura C, Kishimoto A, Mizukawa R. Comparative study of the effects of 9 antidepressants on several physiological parameters in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 1987; 17:139-144.
- Szabadi E. Clozapine-induced hypersalivation and the alpha-2 adrenoceptor. *Br J Psychiatry* 1996; 169:380-381.
- Ichikawa J, Dai J, O'Laughlin IA, Fowler WL, Meltzer HY. Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26:325-339.
- Michal P, Lysikova M, El-Fakahany EE, Tucek S. Clozapine interaction with the M2 and M4 subtypes of muscarinic receptors. *Eur J Pharmacol* 1999; 376:119-125.
- Bourgeois JA, Drexler KG, Hall MJ. Hypersalivation and clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1991; 42:1174.

32. Pitcher JL. Safety and effectiveness of the modified Sengstaken-Blakemore tube: a prospective study. *Gastroenterology* 1971; 61;291–298.
33. Terry R, Frances RF, Franca C, Judith K. The effect of clozapine on saliva flow rate: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1996; 40;1132–1134.
34. Pearlman C. Clozapine, nocturnal sialorrhea, and choking. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14;283.
35. Baldessarini RJ, Huston-Lyons D, Campbell A, Marsh E, Cohen BM. Do central antiadrenergic actions contribute to the atypical properties of clozapine? *Br J Psychiatry* 1992; 160;12–16.
36. Davydov L, Botts SR. Clozapine-induced hypersalivation. *Ann Pharmacother*, 2000; 34:662–665
37. Nemeroff CB, Putnam JS. α 2-Adrenergic receptor agonists: clonidine and guanfacine: In Sadock BJ, Sadock VA (editors). Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, vol. 2. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, 2718–2722.
38. Praharaj SK, Verma P, Roy D, Singh A. Is clonidine useful for treatment of clozapine-induced sialorrhea? *J Psychopharmacol* 2005; 19;426–428.
39. Webber MA, Szwast SJ, Steadman TM, Frazer A, Malloy FW, Lightfoot JD, Shekhar A. Guanfacine treatment of clozapine induced sialorrhea. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24;675–676.
40. Fritze J, Elliger T. Pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation. *Lancet* 1995; 346;1034.
41. Bai YM, Lin CC, Chen JY, Liu WC. Therapeutic effect of pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21;608–611.
42. Schneider B, Weigmann H, Hiemke C, Weber B, Fritze J. Reduction of clozapine-induced hypersalivation by pirenzepine is safe. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37;43–45.
43. Spivak B, Adlersberg S, Rosen L, Gonen N, Mester R, Weizman A. Trihexyphenidyl treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12;213–215.
44. Richardson C, Kelly DL, Conley RR. Biperiden for excessive sweating from clozapine. *Am J Psychiatry* 2001; 158;1329–1330.
45. Lin H. A double blind control study of propantheline and placebo in the treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Chinese Journal of Nervous Mental Disorders* 1999; 25;316–317.
46. Gong GQ, Yuan LX, Tan D, Li HJ, Zhao LX, Hu CF, Yang XT, Li XW, Lu CJ, Chen HM, Liu G, Yi WZ, Zhou SC, Zheng LB. Effectiveness of diphenhydramine, propantheline, hismanal and placebo in the treatment of clozapine-induced hypersalivation: A double blind control study. *Clinical Journal of Psychiatry* 1998; 31;138.
47. McKane JP, Hall C, Akram G. Hyoscine patches in clozapine induced hypersalivation. *Psychiatr Bull* 2001; 25;277.
48. Thorburn JR, James MF, Feldman C, Moyes DG, Du Toit PS. Comparison of the effects of atropine and glycopyrrolate on pulmonary mechanics in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Anesth Analg* 1986; 65;1285–1289.
49. Tessier P, Antonello C. Clozapine and sialorrhea: update. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26;253.
50. Hyson HC, Johnson AM, Jog MS. Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study. *Mov Disord* 2002; 17;1318–1320.
51. Li Y. Effectiveness of oryzanol in the treatment of clozapine-induced salivation reaction. *Journal of Nursing Science* 2004; 19;72–73.
52. Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988; 319;486–494.
53. Calderon J, Robin E, Sobota WL. Potential use of ipratropium bromide for the treatment of clozapine induced hypersalivation: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15;49–52.
54. Copp PJ, Lament R, Tennent TG. Amitriptyline in clozapine induced sialorrhea. *Br J Psychiatry* 1991; 159;166.
55. Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology* 2006; 185;265–273.
56. Newall AR, Orser R, Hunt M. The control of oral secretions in bulbar ALS/MND. *J Neurol Sci* 1996; 139 (Suppl.1);43–44.
57. Lu XB, Xue SJ, Yang BZ. A double-blind comparative study of diphenhydramine and placebo in the treatment of sialorrhea caused by clozapine. *Sichuan Mental Health* 1998; 11;35–37.
58. Yang MZ, Zue SJ, Wen QQ. Effectiveness of diphenhydramine and propantheline in treatment of clozapine-induced hypersalivation: A double blind control study. *GuangDong Medicine* 1997; 18;731.
59. Lipp A, Trottenberg T, Schink T, Kupsch A, Arnold G. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology* 2003; 1;1279–1281.
60. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Nappi G, Pacchetti C. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord* 2003; 18;685–688.
61. Suskind DL, Tilton A. Clinical study of Botulinum-A toxin in the treatment of sialorrhea with children with cerebral palsy. *Laryngoscope* 2002; 112;73–81.
62. Kahl KG, Hagenah J, Zapf S, Trillenber P, Klein C, Lencer R. Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine induced hypersalivation. *Psychopharmacol* 2004; 173;229–230.
63. Kang B, Liu YC, Zhang YP, Han Y, Fan LZ, Zhou J. Effect of suo quan pill for reducing clozapine induced salivation. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih* 1993; 13;347-348.
64. Yuan CM, Zhao XY, Han QY. A control study of the effectiveness of SuoQuanWan and doxepin in the treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Chinese Journal of Psychiatry* 2000; 33;206.
65. Fan QZ, Zhang LY, Duan H, Yu SW, Bu CG, Zhao HQ. Effectiveness of HuangYuanSan in the treatment of clozapine induced hypersalivation: A control study. *Sichuan Mental Health* 1996; 9; 169–170.
66. Li Y. Effectiveness of oryzanol in the treatment of clozapine induced salivation reaction. *Journal of Nursing Science* 2004; 19;72–73.
67. Ren QT, Zhao CL, Ma XQ. The therapeutic efficacies of oryzanol and doxepin on salivation caused by clozapine. *Practical Clinical Medicine* 2001; 2;31–32.