

Klozapin serum düzeylerinin cinsiyet, sigara içme ve belirti şiddeti ile ilişkisi

Klozapin serum düzeylerinin cinsiyet, sigara içme ve belirti şiddeti ile ilişkisi

Eren Yıldızhan¹, Eda Uzun², Nesrin Buket Tomruk¹

¹Uzm. Dr., ²Dr. Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 14.Psikiyatri, İstanbul, Türkiye
https://orcid.org/0000-0002-5348-5326, https://orcid.org/0000-0002-7446-5367, https://orcid.org/0000-0002-1889-7608

ÖZET

Amaç: İlaç metabolizmasına etkisi olan değişkenler olan cinsiyet ve sigara içme durumunun klozapin serum düzeylerine etkisini psikotik bozukluğu olan hastalarda incelenmeyi planladık. **Yöntem:** Toplum Ruh Sağlığı Merkezimizde (TRSM) şizofreni ve ilişkili psikotik bozukluklar tanıları olan hastaların dosyaları klozapin serum düzeyleri ve klinik özellikler açısından geriye dönük olarak incelendi. Klozapin düzeyi bakıldığı zamanki belirti şiddeti, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ), UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU) ile; işlevsellik Kişisel ve Sosyal Performans Ölçeği (BSPÖ) ile değerlendirildi. Sigara içme durumu ve cinsiyete göre, günlük klozapin dozu, klozapin düzeyi, UKU, KPDÖ ve BSPÖ sonuçları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Cinsiyete göre klozapin dozları, klozapin düzeyleri, KPDÖ, UKU ve BSPÖ puanları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Erkeklerde sigara içme oranı kadınlardan daha yüksekti ($p=0,008$). Sigara içen hastaların ortalama klozapin dozlarının $310,0 \pm 146,53$ mg/gün, içmeyenlerin $360,0 \pm 142,98$ mg/gün olduğu ($p>0,05$) görüldü. Sigara içen hastaların klozapin düzeyleri ($384,4 \pm 226,80$ ng/mL), içmeyenlerden ($835,6 \pm 444,95$ ng/mL) daha düşüktü ($p=0,003$). Klozapin düzeylerinin içilen sigara miktarı ile negatif korelasyonu, günlük klozapin dozu ile pozitif korelasyonu olduğu saptandı. Klinik ölçek puanlarından sadece KPDÖ'nün aktivasyon alt ölçeği ile klozapin düzeyleri arasında korelasyon saptandı. **Sonuç:** Klozapin düzeylerinin sigara içen hastalarda terapötik dozun altında, içmeyenlerde ise güvenli dozun üstünde olması olasılığı dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Klozapin, şizofreni, serum düzeyi, sigara, cinsiyet, tedaviye direnç

SUMMARY

Objective: We planned to analyze the variations in clozapine levels with regard to gender and smoking which are variables with effects on drug metabolism in patients with psychotic disorders. **Method:** The records of patients with the diagnosis of schizophrenia and related psychotic disorders, who were attending the Community Mental Health Center (CMHC) were investigated retrospectively for clozapine serum levels and clinical features. Symptom severity at the time of the clozapine level detection was evaluated by Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), UKU side effects rating scale (UKU) and Personal and Social Performance Scale (PSP). Clozapine daily dose, clozapine levels, and the scores of BPRS, UKU and PSP scales were compared according to smoking habits and gender. **Results:** There was no significant difference in clozapine dose, clozapine level and the scales of BPRS, UKU and PSP for the comparison of gender. Smoking was more frequent in males ($p=0.008$). Mean clozapine doses of the smoking patients were 318.1 ± 154.72 mg/day and non-smoking patients were 360.0 ± 142.98 mg/day ($p>0.05$). Clozapine levels of smoking patients (384.4 ± 226.80 ng/mL) were lower than non-smoking patients (835.6 ± 444.95 ng/mL) ($p=0.003$). The only clinical scale score which was correlated with the clozapine levels was the activation subscale of BPRS. **Conclusion:** The possibility of clozapine levels being lower than the therapeutic dose in smoking patients and higher than safety limits in non-smoking patients should be taken into consideration.

Key Words: Clozapine, schizophrenia, serum levels, smoking, gender, treatment resistance

(*Klinik Psikiyatri Dergisi* 2022;25:155-167)

DOI: 10.5505/kpd.2022.56688

GİRİŞ

Şizofreni; bireylerin günlük yaşam faaliyetlerini, iş- eğitim ve sosyal hayatlarını olumsuz yönde etkileyen, yaşam boyu yaygınlığı %0,30-%0,66 olan süregelen ve ilerleyici bir psikiyatrik bozukluktur (1,2,3). Tedavisinde; semptomların ve hastaneye yatışların azaltılması gibi klinik olarak iyileşmenin yanında, kişiler arası ilişkilerin geliştirilmesi, sosyalleşme becerilerinin, hobilere ve çalışmaya olan ilginin artırılması da hedeflenmektedir (4). Klozapinin günümüzde tedaviye dirençli şizofrenide kullanılması Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmektedir ve prolaktin düzeylerini yükseltmemesi, tardiv diskinezi gibi hareket bozukluklarına çok daha az neden olması, psikotik belirtiler ile birlikte suicidal davranışları azaltmadaki etkinliği avantajlarıdır (5,6,7). Agranülositoz gibi nadir fakat ciddi yan etkilerinin görülebilmesi sebebiyle tedavide ilk sırada önerilmemekte ve izlemde hemogram kontrollerinin yapılması zorunlu tutulmaktadır (8,9).

Klozapinin yarı ömrü 12-16 saattir ve hepatik sitokrom p450 enzim sistemleriyle iki ana metaboliti olan klozapine-N-oksit ve norklozapine metabolize olur (10). Terapötik konsantrasyonlarda asıl olarak Cyp1A2 tarafından metabolize edilirken daha yüksek konsantrasyonlarda Cyp3A4 ile metabolize edilir (11). Kandaki düzeyi ise yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, birlikte kullanılan ilaçlar, kilo gibi bireysel farklılıklara ve özellikle de metabolize olduğu Cyp450 enzimlerinin aktivitelerinin genetik değişkenlik göstermesine bağlı olarak verilen doza göre oldukça değişkenlik gösterir (12,13,14). Klozapinin farmakokinetiğindeki bu geniş bireysel farklılıklar, klozapin kullanımını optimize etmek ve ciddi yan etkilerden kaçınmak için plazma seviyelerini izlemenin olası faydalarına dikkat çekmiştir (15,16). Yapılan çalışmalarda etkinliğin kan düzeyi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (17-21). Elde edilen verilere göre, yan etkiler açısından en güvenilir olan optimum terapötik serum düzeyi aralığının 350-600ng/mL olduğu düşünülmektedir (22) ve bu ikinci kuşak antipsikotikler arasında en dar terapötik aralıktır (23). Yan etki açısından güvenli düzey üst sınırı ise 1000ng/mL olarak bildirilmiştir (22). Hastaların yaklaşık %10'unda klozapin düzeyinin >1000ng/mL saptandığı bir çalışmada ise hastalarda belirgin bir yan etkinin gözlemlenmediği bildirilmiştir ve henüz bu konunun yeterince

anlaşılmadığını söylemek mümkündür (23,24).

Bütün bu veriler ışığında, hastanemize bağlı olarak hizmet vermekte olan Toplum Ruh Sağlığı Merkezi (TRSM) bünyesinde klozapin düzeyi bakılmış hastaların tıbbi kayıtlarını gözden geçirerek, birincil olarak serum düzeylerinde cinsiyet ve sigara içme durumuna göre görülen farklılıkları incelemeyi, ikincil olarak da ölçeklerle kaydedilmiş olan klinik şiddet parametreleri ile klozapin düzeyi arasında ilişki var ise bunu ortaya çıkarmayı planladık. Ülkemizde klozapin serum düzeylerinin tetkiki henüz yaygınlaşmamıştır ve bu konuda nadir sayıda çalışma bulunmaktadır.

YÖNTEM

Çalışmamızda klozapin serum düzeylerini etkileyebilecek değişkenlerin ilaç düzeyine ve dolaylı olarak da klinik duruma etkisinin incelenmesi planlandı. Çalışmada hipotezlerimiz; erkek hastalarda klozapin düzeylerinin daha düşük olacağı, sigara içen hastalarda klozapin düzeylerinin daha düşük olacağı ve klozapin düzeyleri daha düşük olan hastalarda psikotik belirti şiddetinin daha yüksek olacağıydı.

Olgu örneklemi, İstanbul Bağcılar Meydan Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'nde 01.09.2019-01.09.2020 tarihleri arasındaki 1 yıllık dönemde, klozapin tedavisi ile takip edilmekte olan şizofreni ve ilişkili diğer psikotik bozukluklar tanılı hastaların oluşturması planlandı. Klozapin kullanan hastalardan klozapin düzeyi tetkik edilenlerin mevcut tedavi sırasında ilk tespit edilen ilaç düzeylerinin cinsiyet, sigara içme durumu ve diğer klinik özelliklere göre nasıl değiştiği retrospektif olarak incelendi. Araştırmayı yapabilmek için etik kurulundan onayı alındı. Çalışmaya katılma kriterlerine uyan hastaların tıbbi kayıtları incelendi. Tıbbi kayıtlarda eksik ya da şüpheli olan veri olması durumunda hastanın kendisi, bakım vereni ya da danışmanı ile görüşülerek kontrol edildi.

Çalışmaya katılma kriterleri, psikiyatri ünitemize bağlı TRSM'de takipli olmak, şizofreni spektrumu ve kapsamındaki diğer psikotik bozukluklar tanısı ile klozapin kullanıyor olmak ve klozapin düzeyinin uygun koşullarda tetkik edilmiş olmasıydı. Çalışmadan dışlama kriterleri, bipolar bozukluk tanısı ile klozapin kullanıyor olmak ve klozapin başlanmasından önce konulmuş olan epilepsi ya da diğer nörolojik komorbidite bulunmasıydı. Klozapin kullanımı sonrası EEG'de tespit edilmiş

biyoelektriksel aksama hali nedeni ile antiepileptik kullanmakta olan hastalar dışlanmadı.

İlacın kandaki kararlı durum konsantrasyonunun ölçülmesi amaçlandığı için kan örnekleri, sabah saatlerinde, ilk dozdan önce, son dozdan 12 saat sonra alınmıştı. Klozapin düzeyi bakıldığı sıradaki klinik durumun değerlendirilmesinde, klozapin düzeyi bakıldığı gün tıbbi dosyalara kaydedilmiş olan klinik ölçeklerden yararlanıldı. Klozapin düzeylerinin tespitinde yüksek performanslı likid kromatografi (high performance liquid chromatography- HPLC) yöntemi kullanıldı, sonuçlar ng/mL ünitesi ile verildi. Ülkemizde klozapin üretimi için lisansı olan iki farklı firma olmasına karşın, çalışmanın yapıldığı dönemde eczanelerde ulaşılabilir olarak klozapinin tek bir farmasötik markası bulunmaktaydı ve bütün hastalar, ülkemizde bu dönemde mevcut olan aynı firma tarafından üretilen bu molekülü kullanmaktaydı. Bunlara ek olarak, kararlı durum konsantrasyonuna ulaşılmasının sağlanmış olması için, son doz artışı ya da azaltılışından itibaren en az 4 hafta geçmiş olması da çalışmamızda klozapin düzeyi tetkikinden önce olmazsa olmaz bir şart olarak uygulanmıştır.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik veri formu: Hastaların demografik bilgileri, hastalık öyküsü ve tedavi ile ilgili verilerin kaydedildiği, her TRSM başvurusunda kontrol edilen ve güncellenen formdur.

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ): Temel olarak psikotik belirti şiddetini puanlayan yarı yapılandırılmış bir ölçek olmasının yanında depresyon, anksiyete ve ajitasyon ile ilgili puanlamaya da imkân verir (25,26).18 maddeden oluşan ölçek 0-6 arasında puanlanarak kullanılmış olup, çalışmamızda toplam puan üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser) Yan Etki Derecelendirme Ölçeği (UKU): Psikolojik, nörolojik, otonom sistem ve genel yan etkileri değerlendirilir. 48 maddeden oluşur. Her bir madde 4 seçenekli olup "0" yan etki olmadığını, "3" ise şiddetli olduğunu gösterir (27). Ülkemizde yapılan çalışmada değerlendiriciler arası güvenilirlik korelasyon katsayısının Türkçe çevirisi için 0,76 ($p<0,001$) olduğu bildirilmiştir (28).

Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (BSPÖ):

Şizofreni gibi ağır ruhsal bozukluklarda işlevselliğin global değerlendirilmesi için geliştirilmiş bir ölçek olup, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda yapılmıştır (29, 30). Dört farklı alandaki işlevselliği değerlendirir: 1-sosyal açıdan yararlı aktiviteler, çalışma ve öğrenim görmek, 2-kişisel ve sosyal ilişkiler, 3-öz-bakım, 4- rahatsız edici ve agresif davranışlar. Sonuçta ise toplam puan üzerinden yorumlanır ve hasta ile ilgili genel bir izlenim sunar. Sosyal aktiviteler, çalışma ve öğrenim 0-100 arası puanlanır, 100 en iyi işlevsellik düzeyini gösterir, 71-100 arası hafif güçlükler, 31-70 arası değişen düzeydeki yetersizlikler, 0-30 arası ise yoğun destek ve gözlem gerektiren kötü işlevsellik olarak derecelendirilir.

İstatistiksel Analiz

Çalışma örnekleminin sosyodemografik ve klinik özellikleri tanımlayıcı istatistiklerle, normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama ve standart sapma ile, normal dağılıma uymayan veriler ise median ve IQR(interquartile range) ile incelendi. İkili grup karşılaştırmasında normal dağılım gösteren sayısal verilerde Student-t testi, normal dağılmayan verilerde Mann-Whitney U testi ve kategorik verilerde Kikare testi yapıldı. Sigara içme ve cinsiyet değişkenleri sabit değişken olarak alınarak, günlük klozapin dozu, klozapin serum düzeyi, UKU, KPDÖ, BSPÖ sonuçları Spearman'ın veya Pearson'ın bağıntı analizi ile analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmamızın kaynaklandığı, hastanemize bağlı TRSM'de iki uçlu bozukluk, şizofreni ve bu iki bozukluğun spektrumu dahilinde bulunan tanıları olan 466 hasta takip edilmekteydi. Bu hastaların 197'si (%42,3) iki uçlu bozukluk, 171'i (%36,7) şizofreni açılımı kapsamında bulunan diğer psikotik bozukluklar, 85'i (%18,2) şizofreni, 13'ü (%2,8) ise şizoafektif bozukluk tanısı ile takip edilmekteydi.

Klozapin kullanan toplam 50 hasta bulunmaktaydı. Değerlendirilen hastalarda klozapin kullanım süresinin minimum 6 ay, maksimum 84 ay, ortalama $34,6 \pm 16,77$ ay olduğu görülmüştür. Bu hastalardan 20'si şizofreni tanısıyla, 23'ü diğer psikotik bozukluklar tanısıyla, 4'ü şizoafektif bozukluk tanısıyla, 3'ü ise iki uçlu bozukluk tanısıyla takip

edilmekteydi. Klozapin kullanan hastaların 35'inin klozapin düzeyi tetkik edilmişti. Klozapin düzeyi bakılmış olan 2 hasta psikotik bozukluk öncesinde konulmuş epilepsi tanısı bulunduğundan, 1 hasta ise iki uçlu bozukluk tanısı ile klozapin kullanmakta olduğundan dışlama kriterleri dolayısıyla çıkarıldıktan sonra, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar tanısı ile klozapin kullanmakta olan ve klozapin düzeyi tetkik edilmiş olan 32 hastanın kayıtları, analizimize temel oluşturdu.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı $23,8 \pm 6,63$; hastalık süresi $11,9 \pm 6,96$ (yıl); yaşam boyu hastaneye yatış sayıları ise $5 \pm 5,75$ olarak saptandı. 4 hastanın (%12,5) son 6 ay içinde hospitalizasyonu olmuştu. Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri ile klozapin düzeylerinin tetkik edilme nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hasta kayıtlarının geriye dönük incelenmesinden oluşan naturalistik çalışmamızda, hastalar klozapin dışında ilaçlar da kullanmaktaydılar. Buna göre valproik asit (n=12), paliperidon (n=7), sertralin (n=6), amitriptilin (n=6), aripiprazol (n=5), ziklopentiksol (n=5), haloperidol (n=4), biperiden (n=4), ketiyapin (n=3), lityum (n=3), risperidon (n=1), mirtazapin (n=1), modafinil (n=1), propranolol (n=1), lorazepam (n=1) kullanmakta olan hastalar mevcuttu.

Tablo 1. Klozapin Düzeyi Bakılan Şizofreni Spektrumundaki Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Demografik Özellikler (N=32)	N	%
Cinsiyet		
Kadın	14	43,8
Erkek	18	56,3
Medeni hal		
Bekar	21	65,6
Evlü	6	18,8
Boşanmış	3	9,4
Dul	2	6,3
Eğitimi		
Yok	2	6,3
Okuryazar	3	9,4
İlkokul	19	59,4
Lise	5	15,6
Üniversite	3	9,4
Mesleki İşlevsellik		
Çalışıyor	28	87,5
Çalışıyor	4	12,5
Klinik Özellikler	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	35,7	9,10
Hastalık başlangıç yaşı	23,8	6,63
Hastalık süresi (yıl)	11,9	6,96
Yaşam boyu hastaneye yatış	5,0	5,75
Günlük tüketilen sigara sayısı (sigara içenlerde)	27,36	16,22
Klozapin kullanımı sırasındaki olaylar	N	%
Son 6 ay içinde hastaneye yatış		
Var	4	12,5
Yok	28	87,5
Klozapin düzeyinin tetkik edilme nedeni		
Tedaviye yetersiz yanıt	18	56,3
Yan etkiler	4	12,5
İlaç uyumu kontrolü	10	31,3

Cinsiyete göre yapılan karşılaştırmalarda ortalama klozapin dozları için kadınlar ve erkekler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Klozapin düzeyi ise kadınlarda $683,8 \pm 454,92$ mg/gün, erkeklerde $423,0 \pm 230,00$ mg/gün olarak saptandı, ortalama değerlerin kadınlarda daha yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. KPDÖ, UKU ve BSPÖ puanları için kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmadı. Sigara içen 22 hastanın 16'sı (%72,7) erkekti. Sigara içmeyen 10 hastanın 8'i (%80) kadındı. Kadın ve erkekler arasında sigara içme durumuna göre anlamlı farklılık vardı (p=0,008). Kadın ve erkekler arasındaki sigara içme durumuna göre karşılaştırma yapılırken günde 10 adetten az sigara kullanımı olan (günde 2 ve 5 adet sigara kullanan iki hasta) analizlerden çıkarıldığında da anlamlı farklılık vardı (p=0,004). Ayrıca kadın ve erkeklerde sigara içme durumu ve miktarı arasındaki farklar göz önüne alındığında sigaranın cinsiyet anlamında klozapin düzeyine etkisini değiştirebileceği düşünülmüş ancak kovaryasyon analizi için gerekli olan hata varyanslarının eşit dağılımı ilkesi sağlanamadığından (Levene testi p=0.041) ileri analizlerin yapılması mümkün olmamıştır. Cinsiyete göre karşılaştırmalar Tablo 2'te gösterilmiştir.

Sigara içmeye göre yapılan karşılaştırmalar, minimal yani günde 10 adetten az sigara kullanımı olan hastalar (günde 2 ve 5 adet sigara kullanan iki hasta), karıştırıcı rolü olabileceğinden analizden çıkarılarak yapıldı ve klozapin dozu sigara içen-

Tablo 2. Cinsiyete Göre Klozapin Dozu ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

	Kadın (N=14)	Erkek (N=18)	Z
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
Klozapin kullanım süresi (ay)	37,0 ± 19,61	32,7 ± 14,51	0,779 ^a -0,305
Klozapin günlük dozu (mg)	335,7 ± 163,42	327,7 ± 143,71	1,0 ^a 0,020
Klozapin düzeyi	683,8 ± 454,92	423,0 ± 230,00	0,077 ^a -1,786
Belirti şiddeti (KPDÖ) toplam puanı	23,3 ± 11,42	19,7 ± 10,76	0,419 ^a -0,818
Yan eki (UKU) toplam puanı	10,0 ± 6,36	8,4 ± 3,41	0,587 ^a -0,581
İşlevsellik (BSPÖ) toplam puanı	55,0 ± 17,06	53,5 ± 17,14	0,750 ^a -0,324
Günlük Sigara Miktarı	11,2 ± 19,30	24,7 ± 15,72	0,011 [#] -2,555
	N (%)	N (%)	
Sigara İçme			
Var	6 (27,3)	16 (72,7)	0,008 [#] -
Yok	8 (80,0)	2 (20,0)	

KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, BSPÖ: Bireysel ve Sosyal Performans

Ölçeği, UKU: Udvål for Kliniske Undersøgelser Yan Etki Derecelendirme Ölçeği.

^a: Mann - Whitney U Testi, Z: Standardize test istatistiği, [#]: Fisher's Exact Testi

Tablo 3. Sigara İçme Durumuna Göre Klozapin Dozu ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

	Sigara İçme		p	Z
	Var [#] (N=20)	Yok (N=10)		
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.		
Klozapin kullanım süresi (ay)	33,4 ± 15,37	37,7 ± 21,04	0,912	-0,110
Klozapin günlük dozu (mg/gün)	310,0 ± 146,53	360,0 ± 142,98	0,272	-1,098
Klozapin düzeyi (ng/mL)	384,4 ± 226,80	835,6 ± 444,95	0,003	-2,838
Belirti şiddeti (KPDÖ)	19,8 ± 10,39	21,7 ± 10,84	0,559	-0,617
Yan etki (UKU)	7,8 ± 4,64	9,9 ± 3,54	0,131	-1,523
İşlevsellik (BSPÖ)	54,1 ± 17,81	54,7 ± 16,58	0,914	-0,132

KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, BSPÖ: Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği

UKU: Udvälj for Kliniske Undersøgelser Yan Etki Derecelendirme Ölçeği

p: Mann - Whitney U Testi anlamlılık değeri, Z: Standardize test istatistiği

*: Minimal (Günde 2 ve günde 5 adet) sigara kullanımı olan 2 hasta analizden çıkarılmıştır.

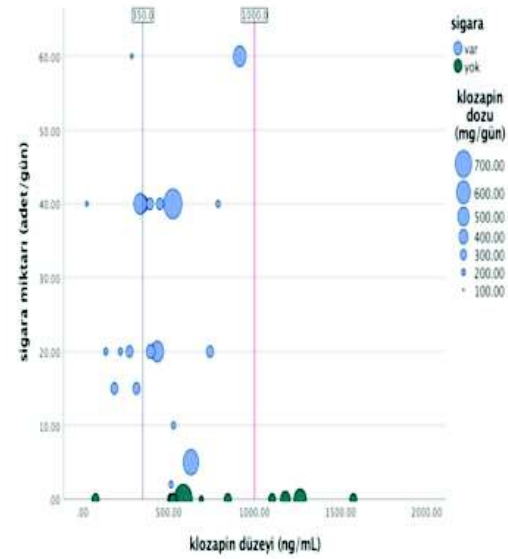
lerde $310,0 \pm 146,53$ mg/gün, içmeyenlerde $360,0 \pm 142,98$ mg/gün olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Klozapin düzeyi sigara içenlerde ($384,4 \pm 226,80$) içmeyenlere göre ($835,6 \pm 444,95$) anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0,003$). Sigara içme durumunda göre KPDÖ, UKU ve BSPÖ puanları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sigara içme durumuna göre olan karşılaştırmalar Tablo 3'te gösterilmiştir.

11 hastada klozapin düzeyinin önerilen terapötik düzeyin (350 ng/mL) altında, 4 hastada ise toksik sınırın (1000 ng/mL) üstünde olduğu saptandı. Klozapin düzeyi sigara içmeyen hastaların sadece birinde terapötik düzeyin altında çıkmıştır. Klozapin düzeyi 75 ng/mL çıkan bu hastanın düzey düşük çıktıktan sonra yapılan görüşmede düzenli ilaç kullanımında sorun olduğu tespit edilmiştir. Klozapin düzeyi toksik sınırın üstünde olan hastaların (4 hasta) hiçbirinin sigara kullanımı yoktur. Sigara kullanan 22 hastanın 10'unda klozapin düzeyinin terapötik sınırın altında olduğu görülmüştür. Saptanmış olan klozapin düzeyleri grafikte işaretli olarak Şekil 1'de gösterilmiştir.

İlaç düzeyi tetkik nedeni yetersiz yanıt olan 18 hastanın 7'sinde klozapin düzeyi terapötik düzeyin altındaydı, 3'ünde ise güvenli düzeyin üzerindedi. İlaç düzeyi tetkik nedeni yan etki olan 4 hastanın hepsinde klozapin düzeyi terapötik sınırlar içindedi. Tetkik nedeni ilaç uyumu kontrolü olan 10 hastanın 4'ünde klozapin düzeyi terapötik düzeyin altında, bir hastada ise güvenli düzeyin üzerindedi.

Klozapin düzeyinin ve Sigara Kullanımının klinik

Şekil 1. Sigara içme miktarına göre klozapin düzeylerinin grafiği



Bir hastaya ait günlük sigara içme miktarı (y eksen) ve klozapin düzeyine (x eksen) göre konumlanmış olan her daire bir hastayı temsil etmektedir (Scatter Plot). Dairelerin çaplarının büyüklüğü günlük klozapin dozu ile orantılıdır. Klozapin düzeyi için terapötik düzeyin alt sınırı 350 ng/mL, toksik düzey sınırı 1000 ng/mL referans çizgileri ile işaretlenmiştir.

parametreler ile ilişkisi, sayısal dağılıma uygun olan Spearman korelasyon analizi ile incelendi ve klozapin düzeyi ile KPDÖ puanları, UKU puanları ya da BSPÖ puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). Klozapin düzeyi ve sigara kullanım miktarı ve arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı ($\rho = -0,382$; $p = 0,03$). Klozapin düzeyi ve klozapin dozu arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($\rho = 0,412$; $p = 0,01$) Klozapin Dozu ve KPDÖ aktivasyon alt ölçeği arasında ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($\rho = 0,412$; $p = 0,01$). Korelasyon analizi sonuçları tablo 4'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çoğunluğu sürekli bir işi olmayan, ilkökul mezunu olan, ortalama hastalık süresinin $11,9$ yıl ve hastaneye yatış sayısının 5 olduğu çalışma örneklemimizde, sigara içen hastalarda ortalama klozapin düzeylerinin daha düşük olduğu ve terapötik doz altında klozapin düzeyinin sigara içen hastalarda daha sık olduğu sonucu önem arz etmektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar, rutin klinik pratik sırasında gerekli olduğu takdirde klozapin düzeyi bakılmış olan hastaların sonuçlarıydı, buna göre klozapin düzeyinin tetkik edilme nedenleri de heterojendi. Tedaviye yetersiz yanıt ($n = 18$) başlıca neden olmakla birlikte bunu ilaç uyumunun kontrol edilmesi ($n = 10$) niyeti ile tetkik yapılan hastalar izlemekteydi, 4 hastada da yan etkiler

Tablo 4. Klozapin Düzeyi, Dozu, Kullanım Süresi ve Sigara Miktarı ile Klinik Ölçek Puanlarının Karşılaştırılmasında Spearman (rho) Korelasyon Değerleri

	Sigara Miktarı	Klozapin Süresi	Klozapin Dozu	Klozapin Düzeyi	
Sigara miktarı	1.000				
Klozapin kullanım süresi	-.006	1.000			
Klozapin dozu	-.091	.065	1.000		
Klozapin düzeyi	-.382*	-.023	.412*	1.000	
Yan Etkiler (UKU)	Rühsal	-.237	-.013	-.115	-.028
	Norolojik	-.269	.078	.007	.308
	Otonomik	-.182	-.094	.212	.157
	Kilo artışı	.274	-.103	-.058	-.334
	Cinsel	-.084	.126	-.184	-.171
	Diğer	.302	-.259	.007	-.175
	Toplam	-.247	-.067	.072	.087
Belirti Şiddeti (KPDÖ)	Duygulanım	.310	-.002	.147	.047
	Pozitif belirtiler	-.239	-.096	.263	.192
	Negatif belirtiler	-.104	-.330	-.262	-.024
	Direnç	-.194	.008	.076	.185
	Aktivasyon	-.068	.069	.412*	.198
	Toplam	-.069	-.074	.146	.048
	İşlevsellik (BSPÖ)	-.148	-.192	.088	.015

KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, BSPÖ: Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği, UKU: Udvalg for Kliniske Undersogelser Yan Etki Derecelendirme Ölçeği. *: tek yönlü anlamlılık p<0.05

nedeni ile klozapin düzeyinin tetkiki yapılmıştı. 11 hastada klozapin düzeyinin önerilen terapötik aralığın altında olduğu, 4 hastada ise güvenli aralığın üstünde olduğu saptanmıştı. Klozapin yeni başlandığında veya doz değişikliği yapılacağı zamanlarda rutin olarak kan düzeyinin bakılmasını öneren uzmanlar mevcuttur (22). Bunun dışında hastanın tedaviye uyumundan emin olunamaması, beklenen klinik düzelmeyen olmaması, sürdürüm tedavisi altında relaps olması, etkileşim olabileceği düşünülen farklı bir ilaç başlanılmış olması, yan etki gözlenmesi, hastanın farklı etnik kökenli olması, kilonun çok düşük veya çok yüksek olduğu durumlar, hastanın gebe veya emziren olması, akut veya kronik enfeksiyonların eşlik etmesi, emilimi etkileyecek sindirim sistemi hastalarının eşlik ettiği durumların olması, hastanın yaşlı (>65yaş) veya çocuk olması gibi özel durumlarda da kan düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir (22). Çalışmamızda klozapin düzeyi tetkikinin, düzeyi terapötik aralığın dışında olan hastaların ilaç dozlarının düzenlenebilmesine imkân verdiği görülmektedir.

Analizlerimizde klozapin düzeyleri ile KPDÖ ile ölçülmüş olan pozitif veya negatif belirti şiddeti, Afektif belirtiler, direnç ve toplam belirti şiddeti arasında korelasyon saptamadık. KPDÖ'nün sadece aktivasyon alt ölçeği ile klozapin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. Klozapin düzeyi ile yan etki şiddeti (UKU) arasında da korelasyon

yoktu, bu sonuç hem toplam puanlar için hem de UKU'nun alt ölçekleri için geçerliydi. Yazında klozapin düzeyleri ile etkinliği ve yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olan çalışmalar mevcuttur (20,31,32). Antipsikotiklerin kandaki düzeylerinin beyindeki konsantrasyonu ile korele olduğu gösterilmiş olsa da (27), kan-beyin bariyerini yalnızca serbest maddelerin geçebildiği ve klozapinin plazma proteinlerine bağlanma oranının %50-60 olması göz önüne alındığında, plazmadaki ilaç konsantrasyonu direkt olarak beyindeki konsantrasyonu yansıtmıyor olabilir (32). Serebrospinal sıvıda klozapin düzeyinin ölçüldüğü tek bir çalışma vardır ve bu çalışmada incelenen 9 hastanın serum klozapin düzeyi ile serebrospinal sıvıdaki düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır (32,33). Elde edilen çelişkili sonuçlar sebebiyle klozapin düzeyinin ölçülmesinin klinik anlamda kullanışlı ve gerekli olmadığını düşünen araştırmacılar vardır (34,35). Klozapin düzeyindeki %40 düşüşü, relaps olasılığında artış ile ilişkili bulan bir çalışmada relaps KPDÖ'nün psikoz itemlerinde 3 puan veya daha çok artış olarak tanımlanmıştır (36). Bu tür dizaynı olan çalışmalarda hastaların remisyon halindeki bazal ölçümlerinin olması, sonuçları yorumlamak için önem arz etmektedir: Ellison ve arkadaşları, akut alevlenme nedeni ile hospitalize edilen hastalarında klozapin düzeylerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir, bu duruma, hospitalizasyon öncesindeki akut alevlenmenin başlangıç döneminde, tedavi amaçlı olarak klozapin düzeylerinin artırılmış olması ile açıklık getirmişlerdir (37). Bizim çalışmamız için de psikomotor aktivasyonu aşırı yüksek olan hastalarda, klinik durum nedeni ile klozapin dozlarının yüksek tutulması ve bu nedenle klozapin düzeyleri ile aktivasyon alt ölçeği arasında pozitif korelasyon saptanması, olası bir açıklamadır. Çalışmamızdaki hastaların remisyon halindeki klozapin düzeylerini rutin olarak ölçmemiş olduğumuzdan, klinik ölçek puanları ve klozapin düzeylerinin ilişkisini belirlemede kısıtlılığımız mevcuttur. Hastalar remisyon halinde iken klozapin düzeylerinin ölçümü, gelecekteki akut alevlenme döneminde referans noktası olarak kullanılabilirliğinden oldukça değerlidir (38).

Yanıt alınamayan hastalarda klozapin dozunu, klozapin düzeylerini tetkik etmeksizin gereğinden fazla artırmak, başta antikolinerjik yan etkilerde artış olmak üzere yarardan çok zarar ile sonuçlan-

abilir. Liu ve arkadaşları, 700 ng/mL'nin üzerindeki klozapin düzeylerinde yanıt oranının artmaya devam etmediğini bildirmişlerdir (39). 500-600 mg/gün'ü geçen yüksek dozlarda epileptik nöbet riskinin arttığı bilinmektedir (40). Buna karşın istisnai durumlar ile karşılaşılabilmektedir: Klozapin düzeyinin 700 mg/gün dozu ile 357-986 ng/mL aralığında seyrettiği bir hastada, rutin kontrol sırasında tetkik edilen kan düzeyi 1192 ng/mL olarak saptandığı, fakat hastada herhangi bir toksite belirtisi gözlenmediği, sonrasında klozapin dozu 50 mg azaltıldığında ise bunu hastaneye yatış ile sonuçlanan akut alevlenmenin izlediği bildirilmiştir (41). Remington ve arkadaşları, 1960-2011 arasındaki 70 makaleyi inceledikleri derlemelerinde, klozapin düzeyini terapötik üst eşik değerinin (iki farklı çalışmada 600 ve 838 ng/mL olarak bildirilmiş) daha üzerine çıkarmanın klinik yanıtta düzelmeye neden olmadığı ve klozapin düzeyinin, bizim çalışmamızda da olduğu gibi klinik yanıt ya da yan etkilerden çok klozapin dozu ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (40).

Klozapin düzeyinin tetkiki, klinik karar vermede arada kalan durumlarda klinisyen için yol gösterici olabilir. Örneğin, bazı durumlarda hem hasta ısrarla ilaç dozunun azaltılmasını istemekte, hem de psikotik belirtiler halen belirgin biçimde varlığını sürdürmektedir. Böyle olgularda, klozapin düzeyi tetkiki ile terapötik düzeyin mevcut olduğu görüldüğünde, klozapin dışı ya da klozapine ek tedavi stratejilerine geçiş için yönlendirici olabilir, klozapin düzeyi terapötik düzeyin çok altında ise, hastanın yararı için dozun daha da artırılmasına ihtiyaç olduğu görülür ve bu durum ilaç düzeyi sonuçları da sunulur hasta ile tartışılabilir. Yetersiz yanıt ya da ilaç uyumu kontrolü nedeni ile yaptığımız ilaç düzeyi tetkiklerinde, terapötik aralığın altında düzeylere rastladığımız gibi, klozapin düzeyinin güvenli sınırın üzerinde olduğu hastaları da saptamış olmamız, klozapin düzeyi tetkikinin klinik uygulamada işe yararlığında dair bir göstergedir.

Çalışmamızda klozapin düzeylerinin kadın ve erkeklerde benzer olduğunu gördük. Her iki grupta da klozapin günlük dozları birbirine çok yakındı. Ortalama klozapin düzeyi ise kadınlarda 683,8 ng/mL erkeklerde 423,0 ng/mL olmasına karşın, aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p>0,05$). Klozapin serum düzeyi üzerinde cinsiyetin etkili olduğunu gösteren birçok çalışmada,

doz ve kilo ayarlanmasından sonra bile kadınlarda daha yüksek düzeyler saptanmıştır (23,42-47). Bu durum, kadınlarda, klozapin klirensinin (48) ve cyp1A2 aktivitesinin daha düşük olması ile ilişkili olabilir (49,50,51). Vücuttaki yağ oranının ilaç plazma düzeyi üzerine etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Daha yüksek yağ hacmi, daha yüksek dağılım hacmiyle ilişkilendirilebilir ve dolayısıyla kadınlarda klozapin yarılanma ömrü artmıştır (49,52). Bu, klozapinin tepe ve en düşük konsantrasyonları arasındaki farkı düşürür ve kadınlarda en düşük klozapin düzeyi erkeklerle oranlara daha yüksek olurken, kararlı durum konsantrasyonlarının benzer seviyede olması ile sonuçlanabilir (49). Yapılan sistematik bir inceleme göre kadınlar, erkeklerdeki klozapin kararlı durum konsantrasyonu/günlük doz oranının 0,84 üne sahip olma eğilimindedir (53). Fakat cinsiyet ve klozapin düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (23,24,54-56). Ayrıca bazı çalışmalarda cyp1A2 aktivitesinin cinsiyetler arasındaki farklılığı doğrulanmamıştır (57). Kadınlarda ve erkeklerde klozapin dozlarının birbirine çok yakın olmasına karşın, cinsiyete göre klozapin düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamış olmamıza, örneklemimizin yeterince büyük olmaması yol açmış olabilir. Buna ek olarak, klozapin düzeyi tetkik edilmiş olan kadınlarda sigara içme oranının erkeklerden daha düşük olması, cinsiyete dayalı farkı gölgeleyici rol oynamıştır.

Şizofreni tanı hastalarda sigara içme oranının yüksek olduğu bilinmektedir (58). Bizim örneklemimizde de sigara içen hastalar çoğunlukta idi (%68,8) ve erkek hastaların %88,9'u sigara içmekte iken bu oran kadınlarda %42,9'du, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). Sigara içen hastaların klozapin serum düzeylerinin daha düşük olduğunu gördüğümüz çalışmamızdaki 13 hastada klozapin düzeyi terapötik düzey olarak önerilen 350-600ng/mL aralığının altındaydı, bu hastaların 10'u sigara içen hastalardı. 4 hastada ise klozapin düzeyi güvenli üst sınır olan 1000ng/mL'nin üzerindeydi, bu hastaların arasında ise sigara içen yoktu. Sigara içme alışkanlıklarındaki bireysel farklılıklar ve sigaranın cyp1A2 enziminin potent bir indükleyicisi olması sigara tüketiminin klozapinin farmakokinetiği üzerine yapılan çalışmaların önemini arttırmıştır (59). Klozapinin kandaki düzeyinin, sigaradaki aro-

matik polisiklik hidrokarbonların cyp 1A2 enzimini indüklemesi yoluyla belirgin şekilde azaldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (23,60-70). Ayrıca sigaranın bırakılması sonrasında klozapin toksisitesi bildirilen vakalar da vardır ve hastanın sigarayı bırakmasından sonra da klozapin düzeyinin tetkik edilmesi önerilmektedir (66,71,72). Klozapin metabolizmasının maksimum indüksiyonu için günlük 7 ile 12 adet arasında sigara tüketiminin yeterli olabileceği düşünülmektedir (64). Sigaranın gastrointestinal sistemdeki nikotinik reseptörler aracılığıyla ilaç emilimini etkileyebileceğine yönelik varsayımlar olmakla birlikte (73,74), nikotin replasman tedavisinin kandaki klozapin düzeyini etkilemediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (61,62,69). Belirtmek gereklidir ki; çalışmamızda cinsiyete göre klozapin düzeyleri arasında anlamlı fark olmamasına karşın, erkeklerde ortalama klozapin düzeyini daha düşük saptamış olmamız ve sigara içenlerin arasında erkeklerin oranının daha yüksek olması, sigara içenlerde düşük bulduğumuz klozapin düzeylerinde, erkek cinsiyetin de katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Plazma klozapin düzeyi ve 'kandaki konsantrasyon/verilen doz' oranı hastaya özgü tedavi stratejilerini belirleme konusunda hekime yardımcı olabilir (75,76). Klozapin düzeyinin ölçülmesi başka hastalıkların eşlik ettiği, hepatik ve renal fonksiyonların bozulduğu durumlarda, gebelik, sigara bırakma gibi hallerde ve özellikle yüksek dozların (>600mg/gün) kullanıldığı durumlarda hastayı toksik etkilerden korumak ve tedavi sürecinin olumlu ilerlemesini sağlamak açısından avantaj sağlar (63,77-81). Enfeksiyon durumlarında klozapin düzeyinin ölçülmesinin önemi üzerinde durulmuş, artan sitokin salınımının p450 aktivitesini inhibe etmesi sonucunda, klozapinin kanda toksik düzeylere ulaşabildiği bildirilmiştir (81-83). Doz artırımında klozapin ile indüklenebilen epileptik nöbetleri önleme konusunda EEG ile birlikte yapılan düzey ölçümlerinin faydalı olabileceği önerilmiştir (77,84).

İlaç uyumunun kontrolü, tedaviye yetersiz yanıtın ardından tetkik nedenleri arasında sıklık olarak ikinci sıradaydı. Şizofreni tanılı hastalarda klozapin ile yapılan sürdürüm tedavisi sırasında, özellikle kötü ilaç uyumu başta olmak üzere, kandaki klozapin düzeyinin çeşitli sebeplerle %40'ı kadar

(85) ya da 200-250 ng/mL'nin altına düşmesi (86,87) psikotik bulguların yinelemesi ile ilişkili bulunmuştur (88). Bununla ilgili olarak idame tedavi sırasında klozapin düzeyinin takip edilmesi tedavi uyumsuzluğu olan hastaların tespit edilmesinde (28,74), relapsların ve hastaneye yatışların öngörülerek önlenmesinde faydalı olabilir (63,73,88). Çalışmamızdaki bir hastada tetkik sonrasında klozapin düzeyinin beklenenin çok altında (24,5 ng/mL) gelmesi üzerine yapılan yüzleştirmede, ilaç uyumunda ciddi sorun olduğu ve hastanın önerilenden farklı olarak kendi müdahalesi ile 50 mg/gün dozunda klozapin almakta olduğu anlaşılmıştır. Sigara kullanımı olmayan hastalardan sadece birinde klozapin düzeyinin terapötik düzeyin altında (75 ng/mL) olduğu saptanmış, bu hastanın da düzenli ilaç kullanımında sorun olduğu tetkik sonrası yapılan görüşmelerde anlaşılmıştır. Klozapin düzeyinin ölçülmesinin, tedavi uyumsuzluğu nedeni ile terapötik düzeyin sağlanamadığı hastaların klozapine yanıtız olarak değerlendirilmesini (pseudo-direnç) önlemek ve tedaviye cevabı öngörmek gibi faydaları olabilir (28,89).

Çalışmamızdaki hastaların klozapin dışında ilaçlar da kullanmakta olması potansiyel bir karıştırıcı faktör olarak çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Çalışmamızdaki 12 hasta valproik asit kullanmaktadır. Valproik asit, epileptik nöbet profilaksisi amacı ile nöbet eşliğini yükseltilmesi ya da eşlik eden duygudurum belirtilerinin tedavisi amacı ile klozapin tedavisine eklenebilmektedir. Psikotik bozukluk başlangıcından önce epilepsi tanısı almış olmak çalışmamızın dışlama kriterlerindedir, fakat, klozapinin yüksek dozlara çıktığı bazı durumlarda tedaviye epileptik nöbet profilaksisi için valproik asit eklenmesi durumu, dışlama kriterlerimizden değildir. Yazında valproik asit kullanımının klozapin metabolizması üzerine etkilerine dair, etkisi olmadığı (86,90), hafif inhibisyon (32) ya da hafif indüksiyon (91-93) yaptığı gibi çalışma dizaynına göre değişiklikler gösteren sonuçlar mevcuttur. 151 hastanın verilerini içeren çalışmalarında Diaz ve arkadaşları, valproik asitin klozapin metabolizmasını indükleyici bir rolü olabileceği ve bu etkinin sigara kullanımını kontrol edildiğinde dahi klozapin düzeylerini düşürücü yönde etki yapabileceğini sonucunu saptamışlar ve valproik asitin klozapin metabolizması için sigara içmeyen hastalarda inhibitör, sigara içen hastalarda

ise indüktör rol yapıyor olabileceği yorumunu yapmışlardır (94). Sitokrom enzimleri üzerindeki bu göreceli ve karmaşık etkinin doz bağımlı olabileceği de öne sürülmüştür ve bu durum sadece valproik asit – klozapin etkileşimine özgü değildir: örneğin topiramet, düşük dozlarda valproat metabolizmasını indüklemekte, yüksek dozlarda ise inhibe edebilmektedir (95). Söz konusu ilaç etkileşimleri, ilgili hastalarda klozapin düzeylerinin tetkikinin öneminin altını çizmektedir. Klinik pratikte çoklu ilaç kullanımı, rehberler tarafından önerilmemesine karşın, monoterapi ile beklenen düzelenin sağlanmadığı hastalar için nadir görülen bir uygulama değildir. Klozapin düzeyi ve psikotik belirti ya da yan etki puanları arasında ilişki saptamamış olmamızda, polifarmasinin etkisi söz konusu olabilir. Beden kitle endeksi ve enfeksiyonlar gibi faktörler de klozapin metabolizmasına etki edebilir ve bu değişkenlerin analiz edilmemiş olması kısıtlılıklardandır. Bu konu ile ilgili monoterapi alan ve homojen özellikleri olan hastaları değerlendiren çalışmalar, ya da daha büyük örneklemler ve karıştırıcı faktörlerin etkisinin daha etkin biçimde dışlanabildiği çalışmalar daha güçlü kanıtlar sunabilecektir.

Çalışmamız dahilindeki imkanlarımızın kısıtlılığı nedeniyle, klozapin düzeylerine ek olarak norklozapin düzeylerinin tetkiki gerçekleştirilememiştir. Norklozapin, klozapinin N-demetilasyonu sonucu oluşan aktif metabolitidir (96). Yazında fluvoksamin gibi ajanlar kullanılarak klozapinin norklozapine dönüşümünün azaltılması ve dolayısıyla klozapin/norklozapin oranının artırılması vasıtasıyla, sedasyon ve kilo alımı gibi yan etkilerin azaltılarak etkinliğin artırılacağı öne sürülmüştür (97). Ülkemizden bir çalışmada, klozapinle tetiklenen obsesif-kompulsif belirtilerin görülmesinin genetik varyasyonlar gibi birçok değişken tarafından belirlendiği, fakat bir kez ortaya çıktığında, bu belirtilerin şiddetinin klozapin ve norklozapin düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (98). Yan etkiler ile ilaç düzeyinin ilişkisi incelenirken de norklozapin düzeylerinin tetkiki fayda sağlayabilir: Yan etkiler ile klozapin düzeyleri arasında ilişki saptamayan bir çalışmada, baş dönmesi yan etkisi ile plazma norklozapin düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (99). Klozapin düzeyi ve klinik sonuçlarla ilişkisini belirlemeye yönelik gelecekteki araştırmalarda, norklozapin düzeyi ve

klozapin/norklozapin oranının da analiz edilen parametreler arasında bulunması yararlı olacaktır (100).

Örneklem sayımızın kısıtlı olması, sigara içme durumu ve cinsiyetin etkisini ayırtıracak analizler yapmamızı engellemiştir, bu nedenle daha büyük örneklemlerle çalışmalarla klozapin düzeyleri ile cinsiyet ve sigara içme arasındaki ilişkinin araştırılmasını önermekteyiz. Bununla birlikte küçük ölçekli ve retrospektif yapıdaki çalışmamız, ülkemizden klozapin düzeyleri ile ilgili nadir sistematik bildirimlerden biri olması yönü ile önem arz etmektedir.

SONUÇ

Güncel Birleşik Krallık rehberlerinde, klozapin kan düzeyini artıracak ilaç kullanımı ya da ağır enfeksiyon varlığında veya toksisite ya da yavaş metabolizasyon şüphesi var ise klozapin düzeylerinin tetkiki önerilmektedir (101). Bunlara ek olarak, sigarayı bırakan ya da elektronik sigaraya geçen hastalarda da klozapin düzeyi kontrolü yapılması tavsiye edilmektedir (101). Biz de ülkemizden veriler sunduğumuz çalışmamızın sonuçları ışığında, klozapin tedavisinde günlük hedef dozun hastanın cinsiyetine ve sigara içme durumuna göre farklı olarak belirlenmesinin klinik açıdan önemli olduğunu hatırlatmakta ve sigara kullanan hastalarda özellikle yetersiz yanıt varlığında, sigara kullanan hastalarda ise toksisiteden şüphelenildiğinde klozapin düzeyinin tetkik edilmesinde fayda olacağını belirtmekteyiz.

Yazışma Adresi: Eren Yıldızhan, Uzm. Dr., Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 14.Psikiyatri Servisi, 34147, Zuhuratbaba, Bakırköy/İstanbul Türkiye, erenyildizhan@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008; 30: 67-76
2. Karow A, Moritz S, Lambert M, Schottle D, Naber D. Remitted but still impaired? Symptomatic versus functional remission in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2012;27:401-5.
3. Boyer L, Richieri R, Guedj E, Faget-Agius C, Loundou A, Llorca PM, Auquier P, Lançon C. Validation of a functional remission threshold for the functional remission of general schizophrenia (FROGS) scale. *Compr Psychiatry.* 2013;54(7):1016-1022.
4. Bridges JF, Beusterien K, Heres S, Such P, Sánchez-Covisa J, Nylander AG, Chan E, de Jong-Laird A. Quantifying the treatment goals of people recently diagnosed with schizophrenia using best-worst scaling. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:63-70.
5. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C, Altamura AC. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update, 2014; 1163-1191.
6. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: A review and analysis. *Hist. Psychiatry.* 2007;18:39-60.
7. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60:82-91.
8. Piotr Stepnicki, Magda Kondej, Agnieszka A. Kaczor. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules.* 2018: 2087.
9. Brenner G.M., Stevens C. Brenner and Stevens' Pharmacology.
10. Ismael Olmos , Manuel Ibarra , Marta Vázquez , Cecilia Maldonado , Pietro Fagiolino, Gustavo Giachetto. Population Pharmacokinetics of Clozapine and Norclozapine and Switchability Assessment between Brands in Uruguayan Patients with Schizophrenia. *Biomed Res Int.* 2019 Mar 6;2019: 3163502.
11. Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. *Acta Pharm* 2014 Dec;64(4):387-401.
12. Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology* 1989;99:538-40.
13. Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin pharmacol.* 2000;49:303-312.
14. Kurz M, Hummer M, Kemmler G, Kurzthaler I, Saria A, Fleischhacker WW. Long-term pharmacokinetics of clozapine. *Br J Psychiatry.* 1998;173:341-344.
15. Masellis M, Basile VS, Ozdemir V, Meltzer HY, Macciardi FM, Kennedy JL. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine. *Biol. Psychiatry,* 2000; 47:252-266.
16. Freeman DJ, Oyeuwumi LK. Will routine therapeutic drug monitoring have a place in clozapine therapy? *Clin Pharmacokinet.* 1997;32:93-100.
17. Diaz FJ, de Leon J, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Plasma clozapine concentration coefficients of variation in a long-term study. *Schizophr Res* 2005; 72:131-135.
18. Palego L, Biondi L, Giannaccini G, Sarno N, Elmi S, Ciapparelli A, Cassano GB, Lucacchini A, Martini C, Dell'Osso L. Clozapine, norclozapine plasma levels, their sum and ratio in 50 psychotic patients: Influence of patient-related variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 473-480.
19. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 231-235.
20. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1579-1584.
21. Wohkittel C, Gerlach M, Taurines R, Wewetzer C, Unterecker S, Burger R, Schreck D, Mehler-Wex C, Romanos M, Egberts K. Relationship between clozapine dose, serum concentration, and clinical outcome in children and adolescents in clinical practice. *J Neural Transm (Vienna)* 2016; 123: 1021-1031.
22. Heimke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9-62.
23. Leon J, Schoretsanitis G, Kane MJ, Ruan CJ. Using therapeutic drug monitoring to personalize clozapine dosing in Asian. *Asia Pac Psychiatry.* 2019.
24. Simpson GM, Josiassen RC, Stanilla JK, de Leon J, Nair C, Abraham G, Odom-White A, Turner RM. Double blind study of clozapine dose response in chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry.* 1999; 156, 1744-1750.
25. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep.* 1962;10:189-812.
26. Bech P, Malt UF, Denker SJ, Ahlfors UG. Scales for assessment of diagnosis and severity of mental disorders. *Acta Psychiatr Scand,* 1993;87(Suppl 372):1-87.
27. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. 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.* 1987;334:1-100.
28. Kostakoğlu AE ve Alptekin K, Kıvrıkcı BB, Kabakçı E, Tunca Z, Göğüş A. Şizofrenik hastalarda olanzapine ve klorpromazin etki ve güvenliğinin karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri*

Derg 2001;12:3-16.

29. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV social and occupational functioning assessment scale (SOFAS) to assess routine functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:323-329.

30. Aydemir Ö, Üçok A, Esen-Danacı A, Canpolat T, Karadayı G, Emiroğlu B, Sarıöz F. The validation of Turkish version of personal and social performance scale (PSP). *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2009;19:93-100.

31. Olesen OV, Thomsen K, Jensen PN, Wulff CH, Rasmussen NA, Refshammer C, Sørensen J, Bysted M, Christensen J, Rosenberg R. Clozapine serum levels and side effects during steady state treatment of schizophrenic patients: a cross-sectional study. *Psychopharmacology* 1995;117: 371-378.

32. Wong JO, Leung SP, Mak T, Ng RM, Chan KT, Hon-Kee Cheung H, Choi WK, Lai J, Wai-Kiu Tsang A. Plasma clozapine levels and clinical response in treatment-refractory Chinese schizophrenic patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:251-264.

33. Nordin C, Alme B, Bondesson U. CSF and plasma concentrations of clozapine and its demethyl metabolite: a pilot study. *Psychopharmacology* 1995;122:104-7.

34. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G; Arbeitsge-meinschaft für neuropsychopharmakologie und pharmakopsychiatrie. AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37:243-265.

35. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Gaertner I, Rao ML, Eckermann G, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Riederer P, Zernig G. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs: An outline of the AGNP-TDM expert group consensus guideline. *Ther Drug Monit* 2004;26:167-170.

36. Paz Bouzas L, Hermida J, Brenlla J, Tutor JC. Evaluation of three dosing models for the prediction of steady-state trough clozapine concentrations. *Clin Biochem*. 2008;41(7-8):603-606.

37. Ellison JC, Vesner AL, Price C, Dufresne RL. Serum clozapine levels: what's their function? An exploratory study of the clinical utility of serum clozapine levels and their association with outcomes and adverse effects. *J Pharm Pract*. 2014;27: 310.

38. Ellison JC, Dufresne RL. A review of the clinical utility of serum clozapine and norclozapine levels. *Mental Health Clinician* 2015;5:68-73.

39. Liu HC, Chang WH, Wei FC, Lin SK, Lin SK, Jann MW. Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Ther Drug Monit*. 1996;18:200-207.

40. Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225:505-518.

41. Greenwood-Smith C, Lubman DI, Castle DJ. Serum clozapine levels: a review of their clinical utility. *J Psychopharmacol*. 2003;17(2):234-238.

42. Schaber G, Schaber G, Stevens I, Gaertner HJ, Dietz K, Breyer-Pfaff U. Pharmacokinetics of clozapin and its metabolites in psychiatric patients: plasma protein binding and renal clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:453-459.

43. Jerling M, Merlé Y, Mentré F, Mallet A. Population pharmacokinetics of clozapine evaluated with the nonparametric maximum likelihood method. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44:447-453.

44. Haring C, Fleischhacker WW, Schett P, Humpel C, Barnas C, Saria A. Influence of patient-related variables on clozapine plasma levels. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1471-1475.

45. Perry PJ, Bever KA, Arndt S, Combs MD. Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations: a dosing nomogram. *Biol Psychiatry*. 1998;44:733-738.

46. Lane HY, Jann MW, Chang YC, Chiu CC, Huang MC, Lee SH, Chang WH. Repeated ingestion of grapefruit juice does not alter clozapine's steady-state plasma levels, effectiveness, and tolerability. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:812-817.

47. Kuss H. TDM of clozapine: influence of co-medication, Proceedings of VII World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Florence 15-20 July, Italy, 2000. Blackwell Science, Oxford. p. 108.

48. Lane HY, Chang YC, Chang WH, Lin SK, Tseng YT, Jann MW. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: Analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:36-40.

49. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:70-78.

50. Tantcheva-Poór I, Zaigler M, Rietbrock S, Fuhr U. Estimation of cytochrome P-450 CYP1A2 activity in 863 healthy Caucasians using a saliva-based caffeine test. *Pharmacogenetics*. 1999;9:131-144.

51. Relling MV, Lin JS, Ayers GD, Evans WE. Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52:643- 658.

52. Tang YL, Mao P, Li FM, Li W, Chen Q, Jiang F, Cai ZJ, Mitchell PB. Gender, age, smoking behaviour and plasma clozapine concentrations in 193 Chinese inpatients with schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:49-56.

53. Ruan CJ, Zang YN, Wang CY, Cheng YH, Sun C, Spina E, de Leon J. Clozapine metabolism in east Asians and Caucasians: a pilot exploration of the prevalence of poor metabolizers and a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39:135-144.

54. Diaz FJ, Santoro V, Spina E, Cogollo M, Rivera TE, Botts S, de Leon J. Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41:81-91.

55. Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13:383-390.

56. Raedler TJ, Hinkelmann K, Wiedemann K. Variability of the

- in vivo metabolism of clozapine. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31:347-352.
57. Welfare MR, Aitkin M, Bassendine MF, Daly AK. Detailed modelling of caffeine metabolism and examination of the CYP1A2 gene: lack of a polymorphism in CYP1A2 in Caucasians. *Pharmacogenetics.* 1999;9:367-375.
58. Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res.* 1992;8:93-102.
59. Carrillo JA, Benitez J. Caffeine metabolism in a healthy Spanish population: N-acetylator phenotype and oxidation pathways. *Clin Pharmacol Therap.* 1994;55:293-304.
60. Seppälä NH, Leinonen EV, Lehtonen ML, Kivistö KT. Clozapine serum concentrations are lower in smoking than in non-smoking schizophrenic patients. *Pharmacol Toxicol.* 1999;85: 244-246.
61. Cormac I, Brown A, Creasey S, Ferriter M, Huckstep B. A retrospective evaluation of the impact of total smoking cessation on psychiatric inpatients taking clozapine. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121: 393-397.
62. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monit.* 2010;32:438-447.
63. Greenwood-Smith C, Lubman DI and Castle DJ. Serum clozapine levels: a review of their clinical utility. *Journal of Psychopharmacology.* 2003; 17: 234-238.
64. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:1049-1053.
65. McKean A, Vella-Brincat J and Begg E. Prescribing and monitoring clozapine in Christchurch. *Australasian Psychiatry.* 2008; 16: 263-267.
66. Meyer JM. Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: Results and a predictive model. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2001; 21: 569-574.
67. Ozdemir V, Kalow W, Posner P, Collins EJ, Kennedy JL, Tang BK, Albers LJ, Reist C, Roy R, Walkes W, Afra P. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite norclozapine steady-state concentration in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21:398-407.
68. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T, Jakovljević M. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub.* 2009;21:371-375.
69. Sandson NB, Cozza KL, Armstrong SC, Eckermann G, Fischer BA, Phillips B. Clozapine case series. *Psychosomatics.* 2007;48:170-175.
70. Taylor D. Pharmacokinetic interactions involving clozapine. *British Journal of Psychiatry.* 1997; 171: 109-112.
71. Bondolfi G, Morel F, Crettol S, Rachid F, Baumann P, Eap CB. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 cyp1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit.* 2005;27:177-193.
72. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17:141-143.
73. Bell R, McLaren A, Galanos J, Copolov D. The clinical use of plasma clozapine levels. *Aust N Z J Psychiatry.* 1998; 32:567-574.
74. Mennicken S, Sobarzo A, Vega M, de Diego M, Godoy G, Rioseco P, Saavedra L. Determination of clozapine in serum of patients with schizophrenia as a measurement of medication compliance. *Int J Psychiatry in Clin Pract.* 2010;14:41-46.
75. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl ML. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69: 25-32.
76. Jönsson AK, Spigset O, Reis M. A compilation of serum concentrations of 12 antipsychotic drugs in a therapeutic drug monitoring setting. *Ther Drug Monit.* 2019; 41:348-356.
77. Khan AY, Preskorn SH. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Parct.* 2005;11: 289-301.
78. Wallerstedt SM, Lindh JD. Prevalence of therapeutic drug monitoring for antidepressants and antipsychotics in Stockholm, Sweden: a longitudinal analysis. *Ther Drug Monit.* 2015;37:461-465.
79. Castberg I, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Acta Psychiatr Scand.* 2017; 1-10.
80. Clark RS, Warren NS, Kim G, Jankowiak D, Schubert KO, Kisely S, Forrester T, Baune BT, Siskind DJ. Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review. *Schizophr Res.* 2018;192:50-56.
81. Wong J, Delva N. Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2007; 52:457-463.
82. Haack MJ, Bak ML, Beurskens R, Maes M, Stolk LM, Delespaul PA. Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13:381-385.
83. Pfuhlmann B, Hiemke C, Unterecker S, Burger R, Schmidtke A, Riederer P, Deckert J, Jabs B. Toxic clozapine serum levels during inflammatory reactions. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29:392-394.
84. Bolu A, Akarsu S, Pan E, Aydemir E, Oznur T. Low-dose clozapine-induced seizure: a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017; 15:190-193.
85. Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R, Dietz K. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21:305-310.
86. Ulrich S, Baumann B, Wolf R, Lehmann D, Peters B, Bogerts B, Meyer FP. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse- a retrospective study of routine clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003;41:3-13.
87. Xiang YQ, Zhang ZJ, Weng YZ, Zhai YM, Li WB, Cai ZJ, Tan QR, Wang CY. Serum concentrations of clozapine and norclozapine in the prediction of relapse of patients with

- schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;83:201-210.
88. Stieffenhofer V, Saglam H, Schmidtman I, Silver H, Hiemke C, Konrad A. Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44:55-59.
89. Oyewumi LK, Freeman DJ, Vollick D. Can low-dose clozapine pharmacokinetics predict steady-state plasma concentration? *Therapeutic Drug Monitoring.* 1995; 17:137-141.
90. Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando J, Frankenburg FR, Volpicelli SA, Puopolo PR, Flood JG. Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiatry.* 1994;151:123-125.
91. Finley P, Warner D. Potential impact of valproic acid therapy on clozapine disposition. *Biol Psychiatry.* 1994;36:487-488.
92. Longo LP, Salzman C. Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and norclozapine. *Am J Psychiatry.* 1995;152:650.
93. Conca A, Beraus W, König P, Waschler R. A case of pharmacokinetic interference in comedication of clozapine and valproic acid. *Pharmacopsychiatry.* 2000;33:234-235.
94. Diaz FJ, Eap CB, Ansermot N, Crettol S, Spina E, de Leon J. Can valproic acid be an inducer of clozapine metabolism?. *Pharmacopsychiatry,* 2014;47:89-96.
95. Vucićević K, Miljković B, Pokrajac M, Prostran M, Martinović Z, Grabnar I. The influence of drug-drug interaction and patients' characteristics on valproic acid's clearance in adults with epilepsy using nonlinear mixed effects modeling. *Eur J Pharm Sci.* 2009;38:512-518.
96. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;100:4-22.
97. Légaré N, Grégoire CA, De Benedictis L, Dumais A. Increasing the clozapine: norclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Med Hypotheses.* 2013 Jun;80(6):689-691.
98. Gürcan G, Hun Şenol Ş, Anıl Yağcıoğlu AE, Ertuğrul A. Clinical risk factors, phenomenology and the impact of clozapine induced obsessive compulsive symptoms. *Psychiatr Res.* 2021;296:113665.
99. Gürcan G, Hun Şenol Ş, Anıl Yağcıoğlu AE, Karahan S, Ertuğrul A. Klozapine bağlı sık görülen yan etkiler ve metabolik sendrom: klinik değişkenlerle ve yetiyetimiyle ilişkisi. *Türk Psikiyatr Derg.* 2021;32:87-99.
100. Hun Şenol Ş, Gürcan G, Ertuğrul A, Karahan S, Anıl Yağcıoğlu AE. Şizofrenide klozapine yetersiz yanıt nedeniyle tedavi güçlendirme: güçlendirme yapılan ve yapılmayan hastaların karşılaştırılması. *Türk Psikiyatr Derg.* 2021;32:1-7.
101. NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre. How to manage patients on clozapine during the COVID-19 pandemic. <https://oxfordhealthbrc.nihr.ac.uk/our-work/oxppl/covid-19-and-mental-health-guidance/>. Erişim tarihi: 01.Mays.2021.