

Şizofreni Hastalarında Klozapin Kullanımının COVID-19 Riski ve Sonuçlanımı Üzerine Etkisi

The Impacts of Clozapine Use on the Risk and Outcomes of COVID-19 Disease in Patients with Schizophrenia

Mustafa ÖZDEMİR¹, Yusuf Ezel YILDIRIM², Ayşegül KART²

¹Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Klozapin, antienflamatuvar ve immünosupresan etkileri nedeniyle şiddetli COVID-19 enfeksiyonunun sonuçlanımını etkileyebilir. Bu çalışma, klozapin kullanan şizofreni hastalarında COVID-19 riskinin değişip değişmediğini araştırmayı ve klozapin kullanan hastaları, diğer antipsikotikleri kullananlarla COVID-19 şiddeti açısından karşılaştırmayı amaçlamıştır.

Yöntem: Çalışmaya şizofreni tanısı ile kayıt ve takibi yapılan toplam 732 hasta dâhil edildi. Bu hastaların sosyodemografik verileri, sigara içme durumu, ilaçları, komorbiditeleri, COVID-19 PCR sonuçları ve COVID-19 sonuçları (yatarak tedavi, yoğun bakım ünitesine kabul, ölüm) geriye dönük olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dâhil edilen 732 hastanın 177'si klozapin kullanıyordu. Yedi yüz otuz iki hastanın 96'sına COVID-19 teşhisi kondu

ve bunlardan 34'ü klozapin ile tedavi edilmekteydi. Klozapin kullanımının COVID-19 pozitifliği (OR=1,81 %95 Güven Aralığı [GA]=1,13-2,90), yatarak tedavi başvurusu (OR=3,01, %95 GA=1,12-8,06) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulduk.

Sonuç: Çalışmamızda klozapin kullanımı artmış COVID-19 pozitifliği ve yatarak tedavi riski ile ilişkilendirilmiştir; ancak, yoğun bakım ünitesine kabul veya ölüme ilişkili bulunmamıştır. Klozapin kullanan hastaların daha sık takip edilmesi ve klozapinin edimsel bağışıklık üzerindeki etkileri sebebiyle, bu hastalarda COVID-19 sıklığı ve/veya saptanması artmış olabilir. COVID-19 enfeksiyonu sürecinde oluşan klozapin toksisitesi, granülositopeni veya agranülositoz bu hastaların hastaneye yatış sıklığını artırmış olabilir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, klozapin, şizofreni

ABSTRACT

Introduction: Clozapine may affect the outcome of severe COVID-19 infection due to its anti-inflammatory and immunosuppressant effects. This study aimed to investigate whether the risk of COVID-19 changed in schizophrenic patients using clozapine and to compare patients using clozapine with other antipsychotics in terms of COVID-19 severity.

Methods: A total of 732 patients who were registered and followed up with a diagnosis of schizophrenia were included in the study. These patients' sociodemographic data, smoking status, medications, comorbidities, COVID-19 PCR results, and COVID-19 outcomes (inpatient care admission, intensive care unit admission, death) were retrospectively analyzed.

Results: Of the 732 patients included in our study, 177 were using clozapine. Ninety-six of 732 patients were diagnosed with COVID-19,

and 34 of these were being treated with clozapine. We found that clozapine use was an independent risk factor for COVID-19 positivity (OR=1.81 95% CI=1.13-2.90), inpatient care admission (OR=3.01, 95% CI=1.12-8.06).

Conclusion: In our study, clozapine use was associated with an increased risk of COVID-19 positivity and inpatient care admission; however, it was not associated with ICU admission or death. Due to the frequent follow-up of patients using clozapine and the effects of clozapine on immunity, the frequency and/or identification of COVID-19 may be increased in these patients. Clozapine toxicity, granulocytopenia or agranulocytosis during the COVID-19 infection may have increased these patients' hospitalisation frequency.

Keywords: Clozapine, COVID-19, schizophrenia

Cite this article as: Özdemir M, Yıldırım YE, Kart A. Şizofreni Hastalarında Klozapin Kullanımının COVID-19 Riski ve Sonuçlanımı Üzerine Etkisi. Arch Neuropsychiatry 2023;60:99–103.

GİRİŞ

Klozapin tedaviye dirençli şizofreni için en etkili ilaçtır ve birçok şizofreni hastası için tek etkili tedavidir (1). Klozapin kullanan hastalarda nötropeni, agranülositoz, geçici eozinofili, sitokin salınımı ve ateş gibi yan etkiler görülebilir (2). Klozapin kullanımı diyabet, kilo alımı ve özellikle hipersalivasyona bağlı aspirasyon pnömonisi gibi etkenlere bağlı olarak pnömoni riskini iki katına çıkarmaktadır (3–4). Diğer antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığında klozapin adaptif bağışıklığı baskılar ve immunoglobulin

G (IgG), immunoglobulin A (IgA) ve immunoglobulin M (IgM) düzeylerini önemli ölçüde düşürür (5).

Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu 2 (SARS-CoV-2) koronavirüsü, Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (SARS-CoV) koronavirüsü ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) koronavirüsüyle aynı aileden gelen yeni bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür ve Ocak 2020'de

Öne Çıkan Noktalar

- Klozapin, şizofreni tanılı hastalarda COVID-19 sebepli hastane yatışını artırmıştır.
- Klozapin, şizofreni tanılı hastalarda COVID-19'a bağlı yoğun bakım yatışlarını artırmaz.
- Klozapin kullanımı şizofreni tanılı hastalarda COVID-19'a bağlı ölümleri artırmaz.

pnömoni salgınının etkeni olarak ilan edilmiş, daha sonra bir pandemiye neden olmuştur (6). Koronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19) başlangıcı ve prognozu yaş gruplarına göre önemli ölçüde değişmekte ve ölüm riski yaşla birlikte artmaktadır (7). Diyabet, kalp-damar hastalıkları ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda ölüm oranları artmaktadır (8).

Literatürdeki birkaç çalışmada klozapin kullanımı ile COVID-19 riski arasındaki ilişki araştırılmıştır (9-12). Govind ve ark. (2020), klozapin kullanımı ve COVID-19 riskini araştırmışlar, klozapin kullanımının COVID-19 pozitifliği riskini 1,76 kat artırdığını bulmuşlardır (9). Ohlis ve ark. (2021), antipsikotik kullanan 8.223 hastayı kapsayan çalışmalarında, klozapin kullanımının COVID-19 prognozunu etkilemediğini saptamışlardır (10). Çok yakın tarihli bir çalışmada, Govind ve ark. (2022), 28 günlük takip süresi boyunca COVID-19 teşhisi konulan, şizofreni spektrum bozukluğu tanılı 157 hastayı takip etti ve klozapin tedavisi almanın, diğer antipsikotiklere kıyasla COVID-19 sonuçlanımını önemli ölçüde kötüleştirdiğine dair hiçbir kanıt bulamadılar (11). Osimo ve ark. (2022), antipsikotik kullanan 13726 hasta ile yaptıkları çalışmada, klozapin kullanımının COVID-19 pozitifliği riskini 1,99 kat artırdığını; ancak sadece şizofreni hastaları karşılaştırıldığında klozapin kullanımının COVID-19 riskini artırmadığını saptamışlardır (12).

Şizofreni hastalarında klozapin kullanımının COVID-19 hastalığının risk ve sonuçları üzerindeki etkilerini araştıran birkaç çalışma vardır. Hâlihazırda klozapin kullanan şizofreni hastalarında COVID-19 pozitifliği, hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ve ölüm oranlarını araştırmayı ve diğer antipsikotik ilaçları kullanan şizofreni hastalarıyla karşılaştırmayı amaçladık. Bu çalışmada klozapin kullanımının COVID-19'un sonuçlanımını üzerinde etkisi olmadığı hipotezi sınanı.

YÖNTEM

Araçlar ve Etik

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) elektronik kayıtlarının ve hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu'ndan 27.02.2021 tarih ve T14412 sayısıyla çalışma izni alınmıştır. HSYS, pandemi sürecinde PCR testi yapılan hastaların test sonuçlarının, COVID-19 tanısı alan hastalara verilen ilaçların ve COVID-19'un klinik seyrinin (hastaneye yatış, yoğun bakıma yatış, ölüm vb.) kayıt altına alındığı elektronik kayıt sistemidir (13). Hastaların Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) sonuçları ve COVID-19 tanısı konan hastaların klinik seyri, HSYS'den retrospektif olarak kayıt edildi. Hastaların ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar hasta dosyalarından elde edildi. Bu araştırma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.03.2021 tarihinde 2021/134 protokol no ile onay alınmıştır.

Örneklem Seçimi

Çalışmaya hastanemize bağlı Toplum Ruh Sağlığı Merkezinde izlenen, düzenli ilaç kullanan ve üç ayda bir düzenli olarak klinik görüşmeye gelen

732 hasta dâhil edildi. Dâhil edilme kriterleri 1) ICD-10'a göre şizofreni tanısı olması ve 2) Mart 2019 ile Mart 2021 arasında düzenli antipsikotik kullanımı olarak belirlendi. Dışlama kriterleri 1) Mart 2020 ile Mart 2021 arasında COVID-19 dışındaki nedenlerle hastaneye yatış (psikiyatrik yatışlar dâhil), 2) huzurevleri gibi COVID-19 bulaşma riski yüksek yerlerde yaşamak ve 3) valproik asit, lityum veya karbamazepin kullanımınıydı.

COVID-19 sonuçlarının değerlendirilmesi için sadece PCR pozitifliği ile tanısı doğrulanan hastalar çalışmaya alındı. Bilgisayarlı Tomografi (BT) sonucu, COVID-19 ile uyumlu olan ve PCR testi negatif olan hastalar çalışmaya alınmadı. COVID-19 tanısı ile hastaneye, yoğun bakıma yatırılan veya COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden hastaların kayıtları HSYS kullanılarak elde edildi.

COVID-19 enfeksiyonu tarihinden en az 12 ay önce düzenli olarak klozapin tedavisi gören hastalar, maruz kalan grup olarak tanımlandı. Bu dönemde klozapin dışında herhangi bir antipsikotik veya antipsikotik kombinasyon tedavisi alanlar, maruz kalmayan grubu oluşturdu.

Ana Sonuç Ölçütleri

Çalışmamızın odak noktasında şu sonuçlar yer aldı: 1) COVID-19 PCR pozitifliği, 2) COVID-19 ile ilişkili hastane yatışı, 3) COVID-19 ile ilgili YBÜ'ye yatış ve 4) COVID-19 sebebiyle ölüm. Bu veriler hastane kayıtları, hasta dosyaları ve HSYS kayıtları kullanılarak derlendi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler, Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 22.0 kullanılarak analiz edilmiştir. İlk olarak frekans dağılımı gibi betimsel analizler yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Klozapin kullanımının COVID-19 üzerindeki etkisini öngörebilmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Klozapin kullanımı dışında literatürde COVID-19 ile ilişkili olduğu belirlenen değişkenler (yaş, cinsiyet, eşlik eden kronik hastalıklar ve sigara içme durumu) regresyon modeline dâhil edildi. Model uyumunu değerlendirmek için Homer-Lemeshow uyum iyiliği testi kullanıldı. İstatistiksel önemi anlamak için %5 tip-1 hata seviyesi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza klozapin kullanan 177 hasta ve klozapin dışı antipsikotik kullanan 555 hasta dâhil edildi. Klozapin kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında cinsiyet, hastalık süresi, çalışma ve sigara içme durumu açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak klozapin alanların almayanlara göre anlamlı olarak daha genç olduğu saptandı ($t=2,94$, $p<0,05$) (Tablo 1).

Katılımcıların eşlik eden kronik hastalıkları incelendiğinde klozapin kullanan grupta diyabetes mellitusun daha yaygın olduğu ($\chi^2=9,62$, $p=0,002$), ancak hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı ve kanser açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi. Herhangi bir ek hastalık açısından değerlendirildiğinde, klozapin kullananlarda ek hastalıkların daha yaygın olduğu görüldü. ($\chi^2=6,48$, $p=0,011$) (Tablo 1).

Klozapin alan ve almayanlar COVID-19 ile ilişkili parametreler açısından değerlendirildiğinde, klozapin kullanan hastalarda daha yüksek COVID-19 pozitifliği ($\chi^2=7,60$, $p=0,006$) ve yatarak tedavi başvurusu ($\chi^2=4,13$, $p=0,042$) tespit edildi. Ancak yoğun bakıma yatış ve ölüm açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Klozapin kullanımının COVID-19 üzerine etkileri; yaş, cinsiyet, ek hastalıklar ve sigara içme durumunun etkisi çıkarıldıktan sonra lojistik

Tablo 1. Klozapin kullanan ve kullanmayan grupların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Klozapin (n=177)	Diğer antipsikotikler (n=555)	t, c ²	p
		n (%), Ort ± SS	n (%), Ort ± SS		
Cinsiyet (kadın)		49 (27,7)	183 (33,0)	1,743	0,18
Yaş (yıl)		43,7±11,5	46,7±11,8	2,942	0,003
Hastalık süresi (yıl)		20,5±9,9	19,0±9,6	-1,811	0,071
Medeni durumu	Bekâr	134 (75,7)	361 (65,0)	8,027	0,018
	Evlî	23 (13,0)	122 (22,0)		
	Boşanmış/Dul	20 (11,3)	72 (13,0)		
Mesleki durum	İşsiz	151 (85,3)	437 (78,7)	3,671	0,16
	Çalışıyor	8 (4,5)	37 (6,7)		
	Emekli	18 (10,2)	81 (14,6)		
Eğitim durumu	İlkokul	81 (45,8)	325 (58,6)	9,126	0,010
	Lise	70 (39,5)	162 (29,2)		
	Üniversite	26 (14,7)	68 (12,3)		
Sigara (evet)		96 (54,2)	314 (56,6)	0,298	0,58
Kronik hastalıklar	Diyabet	56 (31,6)	113 (20,4)	9,613	0,002
	Hipertansiyon	47 (26,6)	126 (22,7)	1,103	0,294
	Kardiyovasküler hastalık	11 (6,2)	33 (5,9)	0,017	0,89
	Kronik akciğer hastalığı	11 (6,2)	29 (5,2)	0,254	0,61
	Kanser	0 (0,0)	5 (0,9)	1,606	0,20
	Toplam	78 (44,1)	186 (33,5)	6,483	0,011
COVID-19 sonuçlanımı	COVID-19 (pozitif)	34 (19,2)	62 (11,2)	7,609	0,006
	Hastane yatışı	8 (4,5)	10 (1,8)	4,133	0,042
	YBÜ yatışı	4 (2,3)	7 (1,3)	0,904	0,34
	Ölüm	4 (2,3)	5 (0,9)	2,041	0,15

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019; Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi.

Tablo 2. Diğer antipsikotiklerle tedaviye kıyasla klozapin tedavisi alan hastalarda, COVID-19 sonuçlanımının lojistik regresyon analizinde düzeltilmiş ve düzeltilmemiş olasılık oranları

COVID-19 sonuçlanımı	Örneklem			
	Bütün hastalar (n=732)		COVID-19 pozitif (n=96)	
	Düzeltilmemiş OR (%95 GA)	Düzeltilmiş OR (%95 GA)*	Düzeltilmemiş OR (%95 GA)	Düzeltilmiş OR (%95 GA)*
COVID-19 (pozitif)	1,892 (1,196-2,988)	1,818 (1,137-2,907)	-	-
Hastane yatışı	2,580 (1,002-6,641)	3,014 (1,127-8,061)	1,600 (0,564-4,536)	1,764 (0,558-5,576)

*Yaş, cinsiyet, eşlik eden kronik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, kanser) ve sigara içme durumuna göre düzeltilmiştir.

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019; GA: Güven Aralığı; OR: Olasılık Oranları

regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm hastaları içeren modelde klozapin kullanımının, COVID-19 pozitifliği (Olasılık oranı [OR]=1,81 %95 Güven Aralığı [GA]=1,13-2,90) ve yatarak tedavi başvurusu (OR=3,01, %95 GA=1,12-8,06) için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulundu. Ancak sadece COVID-19 pozitif hastalar dâhil edildiğinde klozapin kullanımının yatan hasta yatışına etkisinin anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 2).

TARTIŞMA

Klozapin kullanan ve klozapin dışında herhangi bir antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında klozapin kullanımının COVID-19 risk ve sonuçları üzerine etkisini araştırdık. Bulgularımız şizofreni hastalarında klozapin kullanımının COVID-19 pozitifliği ve COVID-19 nedeniyle yatış için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Klozapin kullanan şizofreni spektrum bozukluğu olan hastalarda, COVID-19 pozitifliği riskinin arttığı literatürde gösterilmiştir. Osimo ve arkadaşlarının (2022) yapmış olduğu çalışmada, klozapin alan hastaların; ancak şizofreni tanısı alanlar çalışmaya dâhil edilmediğinde, COVID-19 testinin pozitif çıkma olasılığının, klozapin kullanan hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (12). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamız şizofreni hastalarında COVID-19 pozitifliği riskinin arttığını

saptadı. Klozapin kullanımının yatarak tedaviyi artırdığını; ancak klozapin kullanımının yoğun bakım ve ölümü etkilemediğini bulduk. Şizofreni spektrum bozukluğu olan hastaların dâhil edildiği çalışmalarda klozapin kullanımı ile COVID-19 prognozu (yatarak tedavi, yoğun bakıma yatış ve ölüm) arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamız klozapin kullanıcılarının yatarak tedavi bakımlarının arttığını göstermesi nedeniyle diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir.

COVID-19 sırasında ikincil enfeksiyonlar, COVID-19'un prognozunu olumsuz etkiler (14). Klozapinin agranülositoz, granülositopeni, siyalore ve ek hastalıklar nedeniyle pnömoni riskini diğer antipsikotiklere göre daha fazla artırdığı bilinmektedir (3-4). Klozapin kullanan hastalarda yan etkiler nedeniyle COVID-19 sürecinde ortaya çıkan sekonder enfeksiyonlar artmış olabilir, bu da bu hastaların COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışlarında artışa neden olabilir. Birden fazla çalışma, klozapin kullanan hastalarda beyaz kan hücresi sayısının COVID-19 enfeksiyonu sırasında azaldığını ortaya koymuştur (15-16). Bu çalışmaların kısıtlılıkları, örneklem gruplarının az olması ve kontrol grubu içermemesidir. Çalışmamızda bu konuda veri yoktur; ancak klozapin kullanan hastalarda granülositopeni, agranülositoz veya sekonder enfeksiyonlar bu hastalarda artan hastaneye yatış sıklığını etkileyen bir başka faktör olabilir.

COVID-19 enfeksiyonunun erken evrelerinde interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) interferon-g ve tümör nekroz faktörü-a gibi proenflamatuvar sitokinler enfeksiyonu önler (17). Klozapinin başlangıçta IL-1, IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerini artırmasına karşın, tedavinin ilerleyen aşamalarında IL-6 ve IL-8 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (18). Klozapin kullanıcılarında proenflamatuvar sitokinlerin baskılanması nedeniyle COVID-19 enfeksiyonuna karşı savunma mekanizması bozulabilir ve bunun sonucunda COVID-19 riski artabilir.

Klozapin kullanan hastaların daha sık takip edilmesi COVID-19 semptomlarının tespit edilmesini kolaylaştırabilir. Bununla birlikte, daha sık takipler, bu hastalar arasında artan temas nedeniyle maruziyeti artırabilir ve bu da klozapin kullanımı ile COVID-19 riski arasındaki ilişkiyi karıştırabilir. Osimo ve ark. (2022) tarafından yapılan bir çalışmada, klozapin kullanan hastalarda daha fazla COVID-19 testi yapıldığı saptanmıştır (12). Çalışmamızın COVID-19 test sayısı ile ilgili bir verisi yoktur; ancak klozapin kullanan hastalarda COVID-19 test sayısının artması, bu hastalarda COVID-19 pozitifliğini artırabilir.

Enfeksiyonlar Sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) enzim sistemini inhibe ederek klozapin düzeylerini artırabilir ve klozapin toksisitesine neden olabilir (19). Klozapin toksisitesinde; sıklıkla sedasyon, bilinç dalgalanmaları, fekal inkontinans, hipersalivasyon, miyoklonus ve epileptik nöbetler görülür (20). COVID-19 enfeksiyonu sebebiyle hastaneye yatırılan hastalarda klozapin toksisitesine bağlı nörolojik belirtilerin görüldüğüne dair birkaç vaka bildirimi vardır (21-23). Bazı durumlarda bu semptomlar COVID-19 semptomları ile karıştırılabilir. Klozapin toksisitesi, klozapin kullanan hastalarda artan hastaneye yatış sıklığını artırabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızda COVID-19 ve klozapin arasındaki olası ilişkiyi etkileyecek faktörleri en aza indirmeye çalıştık; ancak kaç kişiyle yaşadıkları, hastaların temas kurduğu kişi sayısı gibi faktörleri ortadan kaldırmadık. Metabolik sendrom, COVID-19 için bir risk faktörüdür (24). Hasta dosyalarından ve elektronik kayıtlardan metabolik sendrom tanısı için gerekli verilere ulaşamadığımız için klozapin kullanan grup ve klozapin dışı antipsikotik kullanan grupta metabolik sendromun dağılımı bilinmemektedir. Klozapin kullanımı ile komorbidite geliştirme riskinin diğer antipsikotiklere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (25). Çalışmamızda klozapin kullanan hastaların ek hastalıklarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Komorbiditeler COVID-19 riskini artırmakta ve COVID-19'un prognozunu kötüleştirmektedir (8). Klozapin kullanımı ile artan COVID-19 riski, klozapin kullanan hasta grubunda komorbidite sayısının daha fazla olması ile açıklanabilir.

Klozapin kullanımı ile COVID-19 enfeksiyonu arasındaki ilişki karmaşık ve çok faktörlüdür. Diyabet, alkol ve madde kötüye kullanımı, sigara, yetersiz beslenme, sedanter yaşam tarzı, siyalore, agranülositoz ve klozapine bağlı antikor eksikliği gibi nedenlerle klozapin kullanan hastalarda enfeksiyon riski artmaktadır (26-27). Klozapin kullanımı, altta yatan bu özellikler nedeniyle COVID-19 enfeksiyonu riskini artırabilir. Klozapin enfeksiyon riskini artırsa da, klozapin kullanan hastalarda yoğun bakıma yatış veya COVID-19 kaynaklı mortalitenin daha yüksek olmaması dikkat çekicidir.

Diğer çalışmalarda klozapinin COVID-19 riskini artırdığı bulunmuştur ancak bu çalışmalar şizofreni spektrum bozukluğunda araştırılmıştır. Çalışmamız özellikle şizofreni tanısı ile klozapin kullanan hastaları incelemektedir. Klozapin, tedaviye dirençli şizofreni için altın standart tedavidir; verilerimiz, COVID-19 enfeksiyonları sırasında kullanımının daha dikkatli izlemeyi gerektirdiği, ancak klozapin kullanımının kısıtlanmaması gerektiği görüşünü desteklemektedir. COVID-19 ve klozapin arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha geniş hasta gruplarıyla büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar sonucunda klinisyenler açısından klozapin kullanımının yarar-zarar dengesi değişebilir ve tedavi kılavuzları güncellenebilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15 Mart 2021 tarih ve 2021/134 protokol numarası ile etik onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Author Contributions: Fikir- MÖ, YEY, AK; Tasarım- MÖ, YEY, AK; Denetleme- AK; Kaynaklar- (-); Malzemeler- (-); Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- MÖ, YEY; Analiz ve/veya Yorum- MÖ, YEY, AK; Literatür Taraması- MÖ, YEY; Yazıyı Yazan- MÖ, YEY, AK; Eleştirel İnceleme- MÖ, YEY, AK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir özel hibe almamıştır.

KAYNAKLAR

- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine V. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016;209:385-392. [\[Crossref\]](#)
- Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang SB, Rao WW, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med*. 2020;50:583-594. [\[Crossref\]](#)
- Kuo C-J, Yang S-Y, Liao Y-T, Chen WJ, Lee W-C, Shau W-Y, et al. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39:648-657. [\[Crossref\]](#)
- Gurrera RJ, Perry NL. Clozapine-associated aspiration pneumonia: case series and review of the literature: reply. *Psychosomatics*. 2019;60:103. [\[Crossref\]](#)
- Ponsford M, Castle D, Tahir T, Robinson R, Wade W, Steven R, et al. Clozapine is associated with secondary antibody deficiency. *Br J Psychiatry*. 2019;214:83-89. [\[Crossref\]](#)
- Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020;395:1225-1228. [\[Crossref\]](#)
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323:1775-1776. [\[Crossref\]](#)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus. Human coronavirus types. Atlanta, GA. CDC; 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
- Govind R, de Freitas DF, Pritchard M, Hayes RD, MacCabe JH. Clozapine treatment and risk of COVID-19 infection: retrospective cohort study. *Br J Psychiatry*. 2021;219:368-374. [\[Crossref\]](#)
- Ohlis A, Wallin AS, Sarafis A, Sjöqvist H, MacCabe JH, Ahlen J, et al. Clozapine treatment and risk of severe COVID-19 infection. *Acta Psychiatr Scand*. 2022;145:79-85. [\[Crossref\]](#)
- Govind R, de Freitas DF, Pritchard M, Khondoker M, Teo JT, Stewart R, et al. COVID-related hospitalization, intensive care treatment, and all-cause mortality in patients with psychosis and treated with clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022;56:92-99. [\[Crossref\]](#)
- Osimo EF, Lewis J, Cardinal RN, Khandaker GM. Clozapine treatment and risk of COVID-19. *BJPsych Open*. 2022;8:e131. [\[Crossref\]](#)
- Halk Sağlık Yönetim Sistemi. <https://hsys.saglik.gov.tr/Account/Login?ReturnUrl=http%3A%2F%2Fhsys.saglik.gov.tr%3A8080%2F>
- Feldman C, Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia (Nathan)*. 2021;13:5. [\[Crossref\]](#)
- Ramli FF, Ali A, Syed Hashim SA, Kamisah Y, Ibrahim N. Reduction in absolute neutrophil counts in patient on clozapine infected with COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:11289. [\[Crossref\]](#)
- Vallecillo G, Marti-Bonany J, Robles MJ, Fortuny JR, Lana F, Pérez V. Transient drop in the neutrophil count during COVID-19 regardless of clozapine treatment in patients with mental illness. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2021;15:134-137. [\[Crossref\]](#)
- Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T Cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. [\[Crossref\]](#)
- Chen M-L, Tsai T-Z, Wang L-K, Lin Y-Y, Tsai Y-M, Lee M-C, et al. Clozapine inhibits Th1 cell differentiation and causes the suppression of IFN- γ production in peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012;34:686-694. [\[Crossref\]](#)
- de Leon J, Diaz FJ. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:1059-1063. [\[Crossref\]](#)

20. Clark SR, Warren NS, Kim G, Jankowiak D, Schubert KO, Kisely S, et al. Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review. *Schizophr Res.* 2018;192:50–56. [\[Crossref\]](#)
21. Cranshaw T, Harikumar T. COVID-19 infection may cause clozapine intoxication: case report and discussion. *Schizophr Bull.* 2020;46:751. [\[Crossref\]](#)
22. Tio N, Schulte PFJ, Martens HJM. Clozapine intoxication in COVID-19. *Am J Psychiatry.* 2021;178:123–127. [\[Crossref\]](#)
23. Sagué-Vilavella M, López-Pelayo H, Arbelo N, Cámara M, Gomes S, Madero S, et al. Clozapine toxicity and coronavirus disease 2019: a case report. *Schizophr Res.* 2022;240:184–185. [\[Crossref\]](#)
24. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, de Souza RG, Duarte Gondim RS, Barroso WA. Metabolic syndrome and COVID-19: an update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:809–814. [\[Crossref\]](#)
25. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD006633. [\[Crossref\]](#)
26. Hung GC-L, Liu H-C, Yang S-Y, Pan C-H, Liao Y-T, Chen C-C, et al. Antipsychotic reexposure and recurrent pneumonia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2016;77:60–66. [\[Crossref\]](#)
27. Leung JG, Hasassri ME, Barreto JN, Nelson S, Morgan 3rd RJ. Characterization of admission types in medically hospitalized patients prescribed clozapine. *Psychosomatics.* 2017;58:164–172. [\[Crossref\]](#)