

# Klozapin ve Şizofreni Sağaltımındaki Yeri

F. Mükerrerem GÜVEN\*, Sunar BİRSÖZ\*\*

## ÖZET

Antipsikotik ilaçların şizofreni tedavisinde kullanımı sayesinde, 20. yüzyılın ikinci yarısında şizofreni hastalarının çoğunluğu yaşamlarını hastaneler yerine toplum içinde sürdürebilir hale gelmiştir. Geleneksel antipsikotiklerden üstün olduğu gösterilen ilk ilaç "Klozapin" olmuştur. Atipik antipsikotikler ekstrapiramidal sistem yan etkilerine yol açmaksızın, bilişsel yetilerde ve negatif belirtilerde düzelme sağlamışlardır. Klozapinin klinik kullanımı, şizofreni tedavisinin etkinliğinin artmasına, şizofreni hastalarının yaşam niteliklerinin düzelmesine, yeni atipik antipsikotik ilaçların gelişimine ve şizofreni patofizyolojisinin aydınlanmasına yol açacak bir kaynak oluşturmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Şizofreni, klozapin, atipik antipsikotikler.

KLİNİK PSİKIYATRİ 2001;4:124-128

## SUMMARY

### Clozapine and Place of It in Schizophrenia

Thanks to the use of antipsychotic drugs in the treatment of schizophrenia in the second half of the 20th century, a majority of the schizophrenia patient have been able to lead their lives in society instead of hospitals. The first drug proved to be superior from the traditional antipsychotics is "Clozapine". Atypical antipsychotics have obtained the improvement at cognitive abilities and negative symptoms without leading to extrapyramidal symptoms. Using clozapine at practice has become a resource at optimizing effectiveness in the treatment of schizophrenia, improving quality of life in patients with schizophrenia, develop-

ing novel atypical antipsychotics and illuminating the pathophysiology of schizophrenia.

**Key Words:** Schizophrenia, clozapine, atypical antipsychotics.

## GİRİŞ

Şizofreni genç yaşlarda başlayıp kronik gidiş göstermesi, ileri derecede yeti yitimine yol açması, kanserden daha fazla tedavi giderine ve iş gücü kaybına sebep olması nedeniyle en ciddi birey ve toplum ruh sağlığı sorunlarının başında yer almaktadır. Bu hastalarda genel topluma göre beklenen yaşam süresi %20 kısadır ve özkıyım %10 oranındadır (Breier ve Buchanan 1996). İnsanlığı, Kazanılmış Bağışıklık Eksikliği Sendromundan (AİDS) bile kötü etkileyen bir hastalık olduğu bildirilmektedir (Carpenter ve Buchanan 1995).

1952 yılında klorpromazinin antipsikotik etkisinin anlaşılması, şizofreni sağaltımında bir çığır açmıştır. Klorpromazin ve onu izleyen antipsikotikler hasta ve hasta ailelerinin yükünü hafifletmiş, hastaneye yatış süre ve gereğini büyük ölçüde azaltmıştır. Bu sayede, şizofreni hastalarının %95'i yaşamlarını hastaneler yerine toplum içinde sürdürebilir hale gelmiştir.

Antipsikotik ilaç tedavileri plasebodan üstün, ancak "ideal tedavi" olmaktan uzaktır. Hastaların yalnızca %15'inde belirtilerde tam düzelme ve hastalık öncesi işlevsellik düzeyine dönme, yaklaşık %70'inde belirtilerde yatışma, kısmi düzelme sağlanabilir; tedaviye yanıt %85 oranındadır. Şizofrenlerin %15'inin tedaviye

\* Uz. Dr., Akdeniz Üniversitesi Rektörlüğü Sağlık, Kültür ve Spor Dairesi, \*\* Prof. Dr., Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANTALYA

dirençli olduğu bilinmektedir (Breier ve Buchanan 1996).

Nörolojik yan etkileri nedeniyle, antipsikotik ilaçlar yerine "nöroleptikler" deyimini ilk kez 1955'de Delay tarafından kullanılmıştır. İlk zamanlar ekstrapiramidal sistem belirtilerinin (EPS) ortaya çıkması güçlü antipsikotik etkinin göstergesi sayılmıştır (Casey 1995). Sonraki yıllarda, tedavi süresi uzadıkça hastaların tedaviye uyumunun azalmasında, içgörü kaybı gibi hastaya ait etkenler kadar, bu yan etkilerin de tedaviyi kısıtlayıcı ve uyumu azaltıcı olduğu görülmüştür. Bu ilaçlardan yarar gören kronik şizofreni hastalarının yalnızca %30-40'ının düzenli olarak ilaçlarını kullandığı bildirilmektedir (Naber 1995). EPS yakınmaları olan bir hasta grubunda tedaviye uyum %20 iken, EPS olmayanlarda %80'in üzerindedir (Van Putten 1974).

İdeal antipsikotik ilaç geliştirme çalışmalarında önceleri yalnızca psikotik belirtileri düzeltme amaçlanırken, zaman içinde ilaçların negatif belirtiler, yaşam niteliği ve bilişsel işlevler üzerine olan etkileri de hesaba katılır olmuştur. Geleneksel antipsikotiklere üstünlüğü gösterilen ilk ilaç klozapindir ve 1990'lı yıllarda bu ilacın kullanımının yaygınlaşması şizofreni tedavisinde devrim yaratmıştır. Klozapin tedavisine geçince "nöroleptiklere bağlı defisit belirtiler" dramatik şekilde düzelebilmektedir. Hastalar bu durumu "bir uyanış" olarak nitelerler (Lindström 1994).

### Klozapinin Öyküsü

Klozapin, 1958 yılında (Bern, İsviçre) imipramin benzeri olarak sentez edilmiş tetrasiklik bir bileşiktir, daha sonra bu adı almıştır. Hayvan deneylerinde ortaya çıkan "ilaca bağlı katalepsi", antipsikotik etkinliğin ve bazal gangliadaki antidopaminerjik tutulumun göstergesidir. Bu bileşik katalepsiye yol açmadan güçlü antikolinergik ve santral antiadrenergik etki sağlamıştır. İlerleyen çalışmalarla apomorfin benzeri etkisi ve antipsikotik özelliği olduğu fark edilmiştir (Sramek ve ark. 1997).

Klozapin klinik denemelerde alınan olumlu sonuçlarla, Avrupa'da 1960'lı yıllarda psikotik hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, 1975 yılında onüç Finli hastada agranülositoz gelişmesi ve sekizinin ikincil enfeksiyonlardan ölmesi nedeniyle, bu ilaç klinik uygulamadan büyük ölçüde geri çekilmiştir. Sonraki on yıl içinde Avrupa'da klozapin kullanımı, seçilmiş olgularda devam etmiş ve ilacın klasik antipsikotik ilaçlara oranla üstün klinik et-

kisinin olduğu, ekstrapiramidal yan etki oluşturmadığı, agranülositoz riskinin %1-2 arasında olup ilacın kesilmesiyle beyaz küre sayısının normale döndüğü bildirilmiştir (Naber ve ark. 1992). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kronik ve tedaviye dirençli 268 hastada elde edilen olumlu sonuçlar (Kane ve ark. 1988) ve 1990 yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı almasıyla, kullanımı belli kurallara bağlanmış ve dünyada yaygın olarak kullanılabilir hale gelmiştir (Van Kammen ve Marder 1995).

### Farmakolojik Özellikleri

Klozapinin formülü, 8-kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-H-dibenzodiazepindir. Nöroleptiklere göre, dopamin tip 2 (D<sub>2</sub>) reseptörlerine zayıf (%30-60) antagonist etki gösterirken, dopamin tip 1 (D<sub>1</sub>), dopamin tip 3 (D<sub>3</sub>), dopamin tip 4 (D<sub>4</sub>), 5-hidroksi-triptamin tip 2 (5-HT<sub>2</sub>), asetilkolin, histamin, α<sub>1</sub> ve α<sub>2</sub> adrenergik reseptörlerde daha güçlü blokaj yaptığı saptanmıştır. Sigma reseptörlerine ilgisi haloperidolden daha azdır.

Yalnızca oral preparatı mevcuttur (25-100 mg tablet), alındıktan sonra 1-4 saat içinde plazma düzeyi doruğa ulaşır. Plazma proteinlerine %50-60 oranında bağlanır. İki ana metaboliti N-desmetil ve N-oksit, düşük farmakolojik aktiviteyi ve kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Verilen klozapinin %80'i metabolitlerine dönüşerek idrar ve dışkı ile, %5'inden daha azı idrarla değişmeden atılır (Van Kammen ve Marder 1995).

Yarılanma ömrü 10-16 saattir, hastanın ilacın istenmeyen etkilerine katlanmasını kolaylaştırmak için günlük ilaç dozu ikiye veya üçe bölünerek verilir, günlük doz 900 mg'ı aşmamalıdır deniyor. ABD'de ortalama 600-900 mg/gün, Batı Avrupa ülkelerinde 200-600 mg/gün dozda uygulanmaktadır (Fleischhacker ve ark. 1994). Bu farklılığın hasta seçiminden kaynaklandığı sanılmaktadır.

Plazma klozapin düzeyi 350 ng/ml üzerinde ise daha iyi yanıt alınabildiği (Perry 1991), 450 ng/ml plazma düzeyi sağlandıktan sonra 4 hafta içinde %60 düzelme olduğu bulunmuştur. Günde kilograma 5 mg doz uygulamasıyla 200-400 ng/ml plazma klozapin düzeyi sağlanabilmektedir (Van Kammen ve Marder 1995). Yine de, klozapinin etkili doz aralığı ve plazma düzeyi konusunda fikir birliği sağlanmış değildir.

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından bildirilen 100 mg klorpromazine eşdeğer klozapin dozu 50 mg'dır (APA 1997). Kademeli doz arttırımı ile klinik

yanıt ve yan etkiler izlenerek, her hasta için uygun dozun belirlenmesi önerilmektedir.

#### **Klozapin tedavisi hangi hastalara uygulanmalıdır?**

En az iki farklı farmakolojik gruptan klasik anti-psikotiğe yanıt vermeyen, antipsikotiklerin yan etkilerini tolere edemeyen şizofreni ve şiddetli "geç diskinizi" olguları klozapin tedavisi endikasyonlarıdır.

Klozapin öncelikle yatan hastalarda, daha sonra ayaktan izlenen hastalarda denenmiş ve tedavinin ayaktan uygulanmasının sakıncalı olmadığı anlaşılmıştır (Breier ve ark. 1994).

Tedaviye dirençli şizofrenide 6 hafta ile bir yıl süreli klozapin tedavisiyle %30-62 oranında klinik düzelme sağlanmaktadır (Buchanan 1995). Klinik yanıtların %95'inin tedavinin ilk 4 ayında alındığı gözlenmiştir (Breier ve ark. 1993). İlk yayınlarda yanıtın bir yıla kadar uzayabildiği, tedavinin erken terk edilmemesi bildirilirken; son yayınlarda, agranülositoz riski ve kan kontrolleri nedeniyle maliyeti yüksek olan bu tedaviye 2-4 ay içinde yanıt alınmamışsa tedavinin hemen kesilmesi veya en fazla 6. aya kadar yanıtın beklenmesi önerilmektedir (Meltzer 1995).

Hafif belirtilerle seyreden şizofreni ve diğer psikotik hastalıklarda bu tedavinin denenmesinin doğru olup olmadığı tartışılmaktadır. Bu ilacın daha geniş bir uygulama alanı olması gerektiği görüşünü destekleyen çalışma sonuçları vardır:

1. Remisyonda olan ve ayaktan izlenen kronik şizofreni hastalarına 6 hafta süreyle flufenazin tedavisi uygulandıktan sonra, 10 hafta süreyle çift kör olarak klozapin (400 mg/gün) ve haloperidol (20 mg/gün) uygulanmış ve hastalar bir yıl süreyle izlendiğinde, pozitif belirtiler ve hostilite ölçümlerinde klozapinin haloperidolden üstün olduğu görülmüştür (Breier ve ark. 1993). Bu sonuç, geniş bir hasta grubu oluşturan kronik ve stabil şizofrenilerin klozapin tedavisinden yoksun kalmalarının doğru olmadığını düşündürmektedir.
2. Tedaviye dirençli çocukluk şizofrenisinde klozapin kullanılabilmesine ilişkin yayınlar vardır. Çocuklarda klozapin kullanımı FDA onayı almıştır (Turgay 1994).
3. Tedaviye dirençli iki uçlu duygulanım bozukluğunda klozapin kullanılmış, kronik şizofrenlere göre, bu olgularda belirtilerin daha etkileyici bir şekilde düzeldiği gözlenmiştir (Suppes ve ark. 1992). Klozapinin enjektabl formunun olmamasına rağmen,

tedaviye dirençli mani ve saldırgan hastaların tedavisinde etkili olduğu, sürdürüm tedavisinde özkıyım riskini azalttığı bildirilmektedir (Meltzer 1995, Schizophrenia Resarch Group 1996).

4. Parkinson hastalığında dopaminerjik tedaviye bağlı psikoz gelişebilir. Bu durumda nöroleptiklerin pek yararı olmaz çünkü, L-Dopa ve benzer dopaminerjik ilaçlarla nöroleptiklerin etkinliği azalır. Düşük doz klozapinin (25-75 mg/gün) dopaminerjik tedaviyi engellemeden psikotik belirtilerde düzelme sağlaması, bazal gangliada D<sub>2</sub> reseptörlerine düşük oranda bağlanması ile açıklanabilir.

Klozapin tedavisine iyi yanıt göstergeleri olarak, şizofreninin iyi prognoz göstergeleri, geç başlangıç, kısa hastalık süresi, kadın cinsiyet ve paranoid tip şizofreni, ek olarak, ekstrapiramidal yan etkilere aşırı duyarlılık bildirilmiştir (Meltzer 1995, Pickar ve ark. 1994).

Şizofrenideki yetiyitiminin en önemli nedenleri, negatif belirtilerdir. Klasik antipsikotiklerin bu belirtiler üzerindeki etkisi sınırlıyken, klozapin negatif belirtilerde düzelme sağlar. Ancak, negatif belirtileri baskın pozitif belirtileri silik olan (tip II şizofreni) hastalarda negatif belirtilerdeki düzelme sınırlı kalmaktadır. Bir çalışmada haloperidol tedavisiyle negatif belirtilerde minimal artış; klozapin tedavisi ile negatif belirtilerde minimal azalma saptanmıştır (Meltzer 1995). Bu yüzden, klozapinin kalıcı negatif belirtileri değil, depresyon, EPS ve psikoza ikincil gelişen negatif belirtileri düzelttiği fikri kabul görmektedir.

İki yıl süreli klozapin tedavisiyle, hastalığıdaki alevlenmeler ve hastaneye yatış oranı azalır, böylece yüksek olan tedavi giderlerinde düşme gözlenir; ayrıca hastaların %40'ı eğitimine veya iş yaşamına dönebilmektedir (Lindström 1994).

Yan etkiler (%8.6-13) ve tedaviye yetersiz yanıt (%13-36) nedeniyle tedaviyi bırakma oranları, nöroleptiklerden düşüktür (Naber ve ark. 1992). Tedaviye uyum gösterebilecek hastaların seçilmiş olması ve düzenli aralıklarla kontrol zorunluluğu, hasta hekim işbirliğine olumlu katkıda bulunmaktadır.

Klozapin klasik antipsikotiklere göre daha az (%4-7) oranda ekstrapiramidal yan etkiye yol açmaktadır (Sramek ve ark. 1997). Bunun yanı sıra klozapinin önemli yan etkileri vardır:

#### **Agranülositoz Sıklığı ve Göstergeleri**

Dört buçuk yıl süreli klozapin tedavisiyle kümülatif

agranülositoz sıklığı %0.8 oranında bulunmuştur (Alvir ve ark. 1993). Ayrıca agranülositoz olgularının %95'inin tedavinin ilk yılında ortaya çıktığı, ikinci yılda bu riskin fenotiazinlerle (%0.04-0.5) eşit duruma geldiği bildirilmektedir.

Nötropeni gelişme oranı %3'tür, bunların 10.000'de biri (%0.0003) ölümlle sonuçlanmaktadır. Agranülositoz riski yaşla artar, 20-30 yaşlara göre 50-60 yaşlarda 10-15 kat sık görülmektedir. Kadınlar agranülositoza erkeklerden daha yatkındır (Atkin ve ark. 1996).

Klozapin tedavisi kesilince tüm hastalarda beyaz küre sayısının normale döndüğü, gelişebilecek ikincil komplikasyonları önlemede de "granülosit-koloni uyarıcı faktör" (G-CSF) uygulamasının etkili olduğu gösterilmiştir (Oren ve ark. 1993).

#### Diğer Yan Etkiler

Agranülositoz dışındaki yan etkiler doza bağlıdır. Yan etkiler tedavinin başlangıcında ortaya çıkma eğilimindedirler ve yavaş doz arttırımı ile iyi tolere edilirler. Sık görülen yan etkiler arasında sedasyon (%40), hipersalivasyon (%30) ve kilo alımı (%27) sayılabilir. Dört yıllık bir izlem çalışmasında, klozapinin en sık yan etkisinin taşikardi (%67) ve hipotansiyon (%29) olduğu bildirilmiştir (Marinkovic ve ark. 1994). Baş dönmesi, bulantı, kusma, konstipasyon ve enürezis ortaya çıkabilir.

Tedavinin ilk haftalarında hastaların %10-20'sinde geçici hipertermi olur. Genellikle hipertermi benign ve kendini sınırlayıcıdır. Yine de, ayırıcı tanıda nötropeniye ikincil enfeksiyon ve malign nöroleptik sendrom gözardı edilmemelidir.

Epileptik nöbet (%6-8) riski arttığı için, 600 mg/gün ve üzerinde ilaç dozu verilecekse, EEG çekilmeli, paroksizmal bozukluk saptanırsa, nöbetin ortaya çıkması beklenmeden tedaviye valproik asit veya fenitoin eklenmelidir (Karbamazepin gibi kemik iliğinde baskılanmaya yol açan ilaçların klozapinle birlikte kullanılması sakıncalıdır).

Taşikardi gelişirse düşük doz beta bloker, siyalore ve

enüreziste antikolinergik ilaçlar önerilse de, mümkün olduğunca ek ilaç kullanımından kaçınmak gerekir, çünkü ilaç kombinasyonları ile yan etki sıklığı ve şiddetinin arttığı bilinmektedir (Naber ve ark. 1992).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, antipsikotik tedaviye dirençli 37 hastaya 175-550 mg/gün doz aralığında klozapin tedavisi verilerek, 1-42 ay süreyle etki ve yan etkiler izlenmiş ve bir durum saptaması yapılmıştır. Tedavinin ilk 4 ayında hastaların %46'sında (SANS ve SAPS toplam puanlarında en az %30 azalma olması temelinde) tedaviye yanıt alınırken; etkisizlik ve yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı %24'tür. Sık görülen yan etkiler sedasyon (%46), kilo artışı (%43), hipersalivasyon (%40), halsizlik (%30), konstipasyon (%30) ve idrar inkontinansdır (%21). Epileptik atak (%5), akatizi (%5) gibi tedaviyi aksatan yan etkilere sık rastlanmadığı ve tedaviye devam edenlerle tedavi dışı kalanların yan etki dağılımları arasında bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (Güven ve ark. 1998).

#### SONUÇ

Klasik antipsikotiklere %50'den fazla olguda tam yanıt alınmadığı ve olguların %15'inin tedaviye dirençli olduğu düşünülmektedir, ayrıca nörolojik yan etkileri tedaviyi bırakma nedeni olmaktadır. Bu nedenle klozapinin psikofarmakolojik üstünlüğünün saptanması, yıllardır süren şizofreni araştırmalarında önemli bir aşamadır.

Atipik antipsikotik diye adlandırılan klozapin, aslında antipsikotiklerde aranan tipik özelliklere sahiptir. Bu nedenle, ideal antipsikotik ilaç geliştirme çalışmalarında, model olan klorpromazin ve haloperidolün yerini klozapin almıştır. Klozapinin model kabul edildiği çalışmalarda, serotonin ve dopamin blokajı yapan (SDA) yeni ve güvenilir antipsikotikler geliştirilmiştir.

Klozapinin klinik kullanımı yeni atipik antipsikotik ilaçların gelişimine, şizofreni tedavisinin etkinliğinin artmasına ve şizofreni patofizyolojisinin aydınlanmasına yol açacak bir kaynak oluşturmıştır.

#### KAYNAKLAR

Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ ve ark. (1993) Clozapine-induced agranulocytosis: Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*, 329: 162-167.

American Psychiatric Association (1998) Practise guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154(Suppl 4): 10-25.

Atkin K, Kendall F, Gould D ve ark. (1996) Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry*, 169: 483-488.

Breier A, Buchanan RW, Irish D ve ark. (1993) Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: Soutcome and long-term response patterns. *Hosp Community Psychiatry*, 44: 1145-1149.

- Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B ve ark. (1994) Effects of clozapine on negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151: 20-26.
- Breier A, Buchanan RW (1996) Clozapine: Current status and clinical applications. *The New Pharmacotherapy of Schizophrenia*. A Breier (Ed), Washington, The American Psychiatric Association, s.1-15.
- Buchanan RW (1995) Clozapine: Efficacy and safety. *Schizophr Bull*, 21(4): 579-591.
- Carpenter WT, Buchanan RW (1995) Schizophrenia, in comprehensive textbook of psychiatry. HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), 1. Cilt, 6. Baskı, Baltimore, Williams & Wilkins, s.889.
- Casey DE (1995) Motor and mental aspects of extrapyramidal syndroms. *Int Clin Psychopharmacol*, 10(Suppl 3): 105-114.
- Fleischhacker WW, Hummer M, Kurz M ve ark. (1994) Clozapine dose in the united states and europe: Implications for therapeutic and adverse effects. *J Clin Psychiatry*, 55(Suppl 9B): 78-81.
- Güven FM, Erengin N, İpekçi S ve ark. (1998) Clozapine: Efficacy and side effects in treatment-resistant schizophrenic patient. 5. World Congress on "Innovations in Psychiatry": 19-22 Mayıs; Londra (Serbest Bildiri), Abstracts; 38.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J ve ark. (1988) Clozapine for treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 789-796.
- Lindström LH (1994) Long-term clinical and social outcome studies in schizophrenia in relation to the cognitive and emotional side-effects of antipsychotic drugs. *Acta Pschiatr Scand*, 89(Suppl 380): 74-76.
- Marinkovic D, Timotijevic I, Babinski T ve ark. (1994) The side-effects of clozapine: A four-year follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 18. Cilt, (3): 537-544.
- Meltzer HY (1995) Clozapine: Is another view valid. *Am J Psychiatry*, 152(6): 821-825.
- Naber D, Holzbach R, Perro C (1992) Clinical management of clozapine patient in relation to efficacy and side-effects. *Br J Psychiatry*, 160(Suppl 17): 54-59.
- Naber D (1995) A self rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol*, 10(Suppl 3): 133-138.
- Oren R, Granat E, Shtrussberg S ve ark. (1993) Clozapine-induced agranulocytosis treated with granulocyte macrophage colony stimulating factor. *Br J Psychiatry*, 162: 686-687.
- Perry PJ, Miller DD, Arndt SV ve ark. (1991) Clozapine and nor-clozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 148: 231-235.
- Pickar D, Owen RR, Litman RE ve ark. (1994) Predictors of clozapine response in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 55(Suppl B): 9.
- Schizophrenia Resarch Group (1996) Schizophrenia, Violence, clozapine and risperidon: A review. *Br J Psychiatry*, 169(Suppl 31): 21-30.
- Sramek JJ, Cutler NR, Kurtz NM ve ark. (1997) Optimizing the development of antipsychotic drugs. West Sussex: Wiley.
- Suppes T, McElroy SL, Gilbert J ve ark. (1992) Clozapine in the treatment of dysforic mania. *Biol Psychiatry*, 32: 270-280.
- Turgay A (1994) Çocuklar ve gençlerde klinik psikofarmakoloji. *Psikiyatride İlaç Tedavisi*, S Birsöz, A Turgay (Ed), Ankara, Medikomat, s.241.
- Van Kammen DP, Marder SR (1995) Clozapine. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), 2. Cilt, 6. Baskı, Baltimore, Williams & Wilkins, s.1979-1987.
- Van Putten T (1974) Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 31: 67-72.

