

Tedaviye Dirençli Bir Grup Şizofrenili Hastada Klozapinin Etkinliği

Dr. Cengiz SOYLU¹, Dr. Mustafa BİLİCİ², Dr. Mehmet BEKAROĞLU³, Dr. Fatma YILDIRIM⁴

ÖZET

TEDAVİYE DİRENÇLİ BİR GRUP ŞİZOFRENİLİ HASTADA KLOZAPİNİN ETKİNLİĞİ

Tipik antipsikotik ilaçlar ve psikososyal tedavinin şizofren hastaların yaklaşık % 70'inde etkili olduğu bildirilmektedir. Hastaların % 30'u ise tedaviye dirençlidir. Klozapin tedaviye dirençli şizofreni için yeni bir tedavidir. Bu çalışmanın amacı, tedaviye dirençli şizofrenide klozapinin etkinliğini araştırmaktır. Çalışmaya, KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesine başvuran 47 tedaviye dirençli şizofreni hasta alınmıştır. Hastalar tedavinin başlangıcında, 1., 3., 6., 12. ve 18. aylarında Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ) ve UKU yan etkiler ölçeği ile değerlendirilmiştir. Bulguların istatistikleri SPSS paket programı kullanılarak yapılmıştır. Klozapin, çalışma sonunda KPDÖ ve KGİÖ skorlarında belirgin bir azalmaya yol açmıştır. Klozapinin 18 aylık çalışma süresince tedaviye dirençli şizofrenilerin pozitif ve negatif belirtilerini de azalttığı bulunmuştur. İlginç olarak belirtilerde hızlı bir düzelmeye olmuştur. En sık görülen yan etkiler olarak sedasyon, hipersalivasyon, kilo alımı ve diğer antikolinergik yan etkiler bulunmuştur. Çalışma sonuçları, klozapinin tedaviye dirençli şizofrenide etkili olduğu şeklindeki mevcut bulguları desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Klozapin, Tedaviye dirençli şizofreni, etkinlik, yan etkiler.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:1 (34-38), 1999

SUMMARY

THE EFFICACY OF CLOZAPINE IN A GROUP TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIC PATIENTS

Typical neuroleptics drugs and psychosocial therapy have been reported to be effective in approximately % 70 of patients who meet the criteria for schizophrenia. However, approximately % 30 of the patients is treatment-resistant. Clozapine is a new agent for treatment-resistant schizophrenia. The aim of this study was to examine the efficacy of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. Forty seven treatment-resistant schizophrenic patients who admitted to KTÜ Medical Faculty Farabi Hospitals had been participated in this open study. At baseline and treatment months 1, 3, 6, 12, 18 or endpoint, patients were evaluated with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Clinical Global Impression (CGI) and UKU Side Effects Rating Scale. The statistical analyses were performed by using SPSS packet program. Clozapine significantly reduced total BPRS scores and CGI scores at the end of the study. Clozapine was found in 18-month trial in decreasing positive and negative symptoms in treatment-resistant schizophrenia. Of interest was the rapid improvement in symptoms. The most frequent side effects were found as sedation, hypersalivation, weight gain and other anticholinergic side effects. The results of this study confirm the previous findings of clozapine superiority in treatment-resistant schizophrenia.

Key Words: clozapine, treatment-resistant schizophrenia, efficacy, side-effects.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:1 (34-38), 1999

Modern psikofarmakolojinin en önemli uğraş alanlarından biri de şizofreni tedavisidir. Son yıllarda özellikle atipik antipsikotik ilaçların tedavide kullanılmaya başlanmasıyla bu konuda önemli bir adım atılmıştır. Klasik antipsikotik ilaçlar ve psikososyal tedaviyle şizofrenili olguların yaklaşık %70 i remisyona girmekte, kalan % 30 olgu ise bu tedavilere direnç göstermektedir (1, 2).

Tedaviye dirençli şizofren kavramı, sürekli ileri düzeyde psikopatoloji sergileyen, çok sayıda ve yüksek dozda antipsikotik ilaç kullanmasına ra-

ğmen yeterli yanıt alınamamış olguları ifade etmek için kullanılmaktadır (2). Bu olguların daha fazla hastaneye yatırılmak zorunda kaldığı ve aile ve topluma getirdikleri maddi yükün daha fazla olduğu bildirilmektedir (3). Yine bu olgularda çok sayıda ve yüksek doz ilaç kullanımına bağlı çeşitli komplikasyonların ortaya çıktığı da bilinmektedir.

Dirençli olguların tedavisinde çok sayıda ilaç denenmiş, ancak en iyi sonuçların klozapin ile elde edildiği bildirilmiştir (4, 5, 6, 7). Klozapin, dibenzodiazepin grubundan bir atipik antipsikotik ilaçtır

1: Psikiyatri Uzmanı, Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Trabzon

2: Psikiyatri Yardımcı Doçenti, 3: Psikiyatri Profesörü, 4: Psikiyatri Asistanı, KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Trabzon.

Yazışma Adresi: Dr. Cengiz Soylu, Numune Hastanesi Psikiyatri Uzmanı, Trabzon

ve etkisini temel olarak dopamin ve serotonin reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir (2, 8). Yurtdışında yıllardan beri kullanılmakta olan ilaç, ülkemizde yakın bir zamanda pazarlanmaya başlanmıştır.

Tedaviye dirençli olgularda klozapin kullanımı ile ilgili olarak yapılmış birçok çalışma vardır. Bunların içinde en önemlilerinden biri Kane ve ark. nın (2) çalışmasıdır. 18 merkezde tedavi gören ciddi düzeyde rahatsızlığı olan toplam 318 şizofren hasta üzerinde çift kör yapılan bu çalışma sonucunda tedaviye yanıtın klorpromazin için % 4, klozapin için ise % 30 olduğu bulunmuştur. Meltzer ve ark. nın (8) bir çalışmasında, standart klozapin uygulaması ile 6 hafta sonunda tedaviye dirençli olguların % 30 unda Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) puanlarında başlangıç değerlerine göre % 20 ve daha fazla azalma bulunmuş ve bu oranun zamanla artarak 6. ayın sonunda % 50-70 e yükseldiği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada 32 haftalık tedaviden sonra dirençli olguların % 31 inin klozapin tedavisine iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (7). Yapılan çok sayıda çalışma sonucu klozapinin, aralarında haloperidol, klorpromazin ve flufenazin bulunmuş birçok klasik antipsikotige eş etkinlik gösterdiği ya da çoğu zaman onlardan daha etkili olduğu anlaşılmıştır (2, 9-12). Klozapinin pozitif ve negatif belirtiler üzerine iyileştirici etkisinin yanında, yaşam kalitesinde ve sosyal işlevsellikte yükselmeye yol açıcı etkilerinin de olduğu ileri sürülmüştür (13). Öte yandan tedavi süresince düşük oranda ekstrapiramidal yan etkilere neden olması avantaj (14), agranülositoz riski ve bu nedenle haftalık beyaz küre takibinin gerekmesi, epileptik nöbet oluşturma riskinin yüksek olması ve maliyetin fazla olması gibi durumlar da dezavantaj olarak kabul edilmektedir (15).

Ülkemizde, tedaviye dirençli şizofrenili hastalarda klozapin kullanımı oldukça yenidir. Gerek etkinlik gerekse kullanımla ilgili sorunlar konusunda elde edilen bilgiler giderek artmaktadır. Tanrıverdi-Taşkıntuna ve ark. nın (16) yaptığı bir çalışmada, 8 haftalık klozapin tedavisiyle, tedaviye dirençli 20 şizofren hastanın %40 ının iyileştiği tespit edilmiştir. İki yıllık izlemin yapıldığı başka bir çalışmada ise iyileşmenin izlem süresince devam ettiği (17) ve bu düzelmenin hem pozitif hem de negatif belirtileri kapsadığı (18) anlaşılmıştır.

Bu açık çalışmada, tedaviye dirençli şizofrenlerde klozapinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Önce, Ocak-Temmuz 1997 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalına başvuran ve DSM IV (19) ölçütleri-

ne göre şizofreni tanısı konan hastalar belirlenmiş, daha sonra bu hastalar arasından dışlama ölçütlerini ve Kane ve arkadaşlarının (2) bildirdiği tedaviye direnç ölçütlerini karşılayan 47 hasta çalışmaya alınmıştır. Organik patolojisi, madde ve alkol kullanım öyküsü olanlar ve rutin laboratuvar tetkiklerinde belirgin patoloji saptananlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tedaviye yanıt, tedavinin başlangıcı ile 1., 3., 6., 12. ve 18. aylarda uygulanan Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) (20) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGIÖ) ile değerlendirilmiştir. İlaç, bir çok çalışmada önerilen standart doz şemasına göre uygulanmış ve birinci aydan sonra hastanın ihtiyacına göre ayarlanmıştır. Kane ve arkadaşlarının (2) kabul ettiği gibi, KPDÖ puanlarında tedavi öncesine göre % 20 ve daha fazla azalma veya KGIÖ puanlarının 3 ya da altına düşmesi düzelme olarak kabul edilmiştir. İlaça bağlı yan etkilerin değerlendirilmesinde UKU yan etki değerlendirme ölçeği (21) kullanılmıştır. Hastaların ilk 18 hafta boyunca haftada bir; daha sonra ise ayda bir periyodik formül lökosit sayımları yapılmıştır.

Tedavi süresince mümkün olduğunca ek ilaçtan sakınılmış, ancak iki hastaya myoklonik jerkler nedeniyle 800 mg/gün dozunda valproik asit ve bir hastaya da obsesif-kompulsif belirtileri nedeniyle 100 mg/gün klomipramin eklenmiştir.

Değişkenlerin istatistiksel analizinde, değişkenlerin dağılımlarının normal olmaması ve alt gruplara düşen denek sayısının yetersiz olması nedeniyle non-parametrik testler kullanılmıştır. Bu amaçla çoklu grupların sürekli değişkenleri Kruskal-Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Değişkenlerde zamanla ortaya çıkan değişikliklerin karşılaştırılmasında Friedman'ın iki yönlü varyans analizi, bu işlem sonucu anlamlı bulunan değerlerin nereden kaynaklandığının saptanmasında ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Tüm işlemler SPSS (version. 6.1) adlı bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 47 hastanın bazı sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo-1 de gösterilmiştir. Tabloda da görülebileceği gibi hastaların klinik özellikleri benzerdir.

Hastaların ortalama klozapin dozunun, KPDÖ ve KGIÖ puanlarının aylara göre değişimi Tablo-2 de verilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi ilaç dozları zamanla anlamlı olarak artmış, KPDÖ ve KGIÖ puanları anlamlı olarak azalmıştır. KPDÖ itemlerinin analizinde, ilk aylardaki iyileşmenin daha çok pozitif belirtilerin azalmasına bağlı olduğu anlaşılmıştır.

Olguların KPDÖ ve KGIÖ değerlerindeki deği-

Tablo 1: Olguların Bazı Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Tip	n (%)	Cinsiyet (E/K)	Yaş	Ortalama Hastalık Süresi (yıl)	Hastanede Yatış Sayısı	Başlangıç ç KPDÖ	Başlangıç KGİÖ
Paranoid	23(49)	14/9	28.2±7	8.5±6.9	2.9±2.3	45±6.5	5±0.6
Dezorganize	7(15)	6/1	29.8±5.6	11.7±5.3	2.5±1.2	44±5	5±0.3
Katatonik	3(6)	2/1	36.3±18	16±19.4	5±4.3	47±5.8	5±0.5
Ayrışmamış	7(15)	5/2	28.6±9.2	7.5±4.2	2.1±0.6	40±4.5	5±0.3
Rezidüel	7(15)	2/5	37±8.9	12±7.1	3.2±2.3	44±6.2	5±0.8
Toplam	47(100)	29/18	30.3±8.7	9.8±7.1	2.9±2.1	44±6.2	5±0.6
χ^2			5.7	4.1	2.2	4	2.6
df			4	4	4	4	4
p* =			0.2	0.6	0.4	0.3	0.4

*: Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ile elde edilmiştir.

şim göz önüne alınarak yapılan tedaviye yanıt durumlarının aylara göre dağılımı Tablo 3 de gösterilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi tedavi süresi ilerledikçe belirgin olarak iyileşen hastaların sayısı artmaktadır.

Tedavi aşamasında 5 (% 11) hastanın yan etkileri öne sürerek ilacı bıraktığı, 5 (% 11) hastanın da tedavisinin çeşitli yan etkiler nedeniyle hekimleri tarafından sonlandırıldığı bulunmuştur. Tedaviyi sonlandırma nedeni 2 (% 4) olguda şiddetli miyoklonik jerkler (birinde 1. ayda, diğerinde 5. ayda), 2 (% 4) olguda granülositopeni (4. ayda) ve 1 (% 2) olguda da agranülositozdur (4. ayda). 1 (% 2) hastada ise kliniğinin kötüye gitmesi üzerine tedavisinin yedinci ayında ilaç kesilmiştir. 6 (% 13) hastadan kontrollerine devam etmediği için haber alınmamıştır. Sonuçta, toplam 17 (% 36) hastanın yan etki ve uyumsuzluk nedeniyle tedaviyi sürdüremediği bulunmuştur. 20 hasta ise 18 aylık izlem süresini doldurmuştur. 10 (% 21) hastanın tedavisi halen devam etmektedir. 18 aylık tedavi süresini dolduran 20 hastanın 6 (%30) tanesinde minimal, 13 tanesinde (% 65) belirgin iyileşme görülmüştür.

Hastalarda en sık ortaya çıkan yan etkiler ise Tablo-4'de gösterilmiştir. Tabloda da görülebileceği gibi ilaca bağlı olarak en fazla oluşan yan etkiler, sedasyon, hipersalivasyon ve kilo artışı şeklinde sıralanmaktadır.

TARTIŞMA

Çalışmaya alınan hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerinin benzer olduğu bulunmuştur (Tablo-1). Bu durum hastaların homojen bir grup oluşturması açısından önemlidir. Çalışma grubumuz son beş yıl içerisinde birçok klasik antipsikotik ilaç kullanmasına rağmen hiç iyileşememiş, hastalık süreleri nisbeten uzun (ort. 9,8(7,1), genellikle genç hastalardan oluşmuştu (ort. 30,3(8,7)). Olguların hem KPDÖ, hem de KGİÖ puanlarına göre yüksek düzeyde psikopatolojileri vardı. Bu nedenle olgularımızın tümü, literatürde üzerinde fikir birliği yapıldığı şekilde, tedaviye dirençli şizofreni olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda, aylara göre değişmekle beraber ortalama 294-405 mg/gün dozunda klozapin kullanılmıştır (Tablo-2). Bu dozaj, etkili dozun 300-450 mg/gün civarında olduğunu öne süren çalışmalarla benzerdir (13, 22). Genellikle tedavinin 6. ayına kadar artırılan ilaç dozu, olguların semptomlarının kontrol altına alınmasıyla beraber kısmen azaltılarak devam ettirilmiştir. Olguların yanıt verme açısından çok yüksek dozlara ihtiyaç göstermemeleri tedavinin maliyet-etkinlik açısından avantajlı olduğuna işaret edebilir. İlginç olarak çalışma kapsamına alınan olguların bir kısmı daha ilk ayda tedaviye yanıt vermeye başlamıştır. İlk aylardaki bu iyileş-

Tablo-2: Ortalama klozapin dozu, KPDÖ ve KGİÖ puanlarının aylara göre değişimi

	0. Ay	1. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay	18. Ay	F	df	p*
Ort. Doz	-	295±88 ^a	395±131	405±118	370±113	368±123	6.93	4/72	0.0001
KPDÖ ^b	44± 6.3	41± 6.7	34± 7.4	28± 7.9	20± 7.8	18± 9.8	84	5/90	0.0001
KGİÖ ^c	5± 0.6	4.9± 0.7	4.7± 0.8	4± 0.9	3± 1.1	2.8± 1.1	45.4	5/90	0.0001

*: Friedman in iki yönlü varyans analizi ile elde edilmiştir.

^a: Wilcoxon testi ile bu değer 3. Aydaki (z=4.3, p=0.0001); 6. Aydaki (z=3.7, p=0.0001) ve 12. Aydaki (z=2.6, p=0.001) değerlere göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur.

^b: Wilcoxon testi sonucunda, 6 ile 18. Aylar ve 12 ile 18. Aylardaki KPDÖ değerleri dışındaki tüm değerler birbirinden farklı bulunmuştur.

^c: Wilcoxon testi sonucunda, 12 ile 18. Aylardaki KGİÖ değerleri dışındaki tüm değerler birbirinden farklı bulunmuştur.

Tablo 3: Olguların Tedavi Durumlarının Aylara Göre Dağılımı

Tedavi Ayı	n	Kötüleşme	Değişiklik yakı	Minimal iyileşme	Belirgin iyileşme
1. Ay	47	-	44	3	-
3. Ay	41	-	36	4	1
6. Ay	29	1	25	2	1
12. Ay	25	-	21	-	4
18. Ay	20	-	1	6	13

menin, KPDÖ itemlerinin analizi sonucu daha çok pozitif belirtilerin azalmasıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Bu bulgu, Kane ve ark. nın (2) çalışmasında bildirdikleri, tedavinin ilk haftasında pozitif, ikinci haftasında negatif belirtilerde düzelmeyen başladığı şeklindeki sonuçla ve benzeri sonuçlara ulaşılmış bazı önemli çalışmalarla da (22-24) benzerdir. Öte yandan klasik antipsikotik ilaçlar daha çok pozitif belirtilere etkili iken klozapin hem pozitif hem de negatif belirtilere etkilidir (2, 12, 18). Nitekim KPDÖ itemlerinde yaptığımız analizde, klozapinin negatif belirtilere de belirgin olarak etkili olduğunu ve bu etkinin 18 ay boyunca devam ettiğini tespit ettik.

Biz genel olarak tedaviye dirençli olgularda 18 aylık klozapin tedavisinin % 63 oranında belirgin bir iyileşme oluşturduğunu bulduk (Tablo-3). Bu sonuç, klozapinin klasik antipsikotiklere dirençli hastalarda belirgin olarak etkili olduğunu bildiren çok sayıda çalışma sonucu ile uyumludur (2, 4, 5, 25, 26). Elde ettiğimiz sonuç önemlidir, çünkü klasik antipsikotik ilaçlarla bu oranda bir iyileşme görülemezdir. Bu durumda klozapinin dirençli şizofreni tedavisinde etkili bir ilaç olduğunu ve her ne kadar olgu sayımız az olsa da, literatürü de göz önüne alarak, tedavide önerebileceğimizi söyleyebiliriz.

Bir başka önemli sonuç da iyileşmenin tedavinin 6. ayı civarında belirginleşmesi ve artarak sürmesidir. Bu bulgu, Breier ve arkadaşlarının (1) tedaviye belirgin cevap veren olguların genellikle tedavinin ilk 4 ayı içerisinde ilaçtan faydalanmaya başladığı şeklindeki bulgusuyla uyumludur. Konu ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde hastaların büyük bir kısmında hastalık belirtilerinin 3 aylık tedaviden sonra kontrol altına alınabildiği bildirilmektedir. Yine çalışmalara göre, klozapin tedavisine cevap alınmadığı sonucuna varabilmek için bir hastanın en az 6-12 aylık tedavi görmesinin zorunlu olduğu bildirilmektedir (22, 24).

İlaça bağlı en fazla görülen yan etkiler, sedasyon, hipersalivasyon, kilo artışı ve antikolinerjik yan etkiler şeklindeydi (Tablo-4). Bu sıralama literatürle uyumludur (2, 4, 23). Bizim olgularda farklı olarak kilo artışı ilk 3 yan etki arasında bulunurken bir çok çalışmada ilk 10 içinde bulunmaktadır. Çalışmamızda, klasik nöroleptiklerin oluşturduğu ekstrapiramidal yan etkilere pek rastlayamadık. Sa-

dece 4 (% 9) hastada akatizi geliştiğini gözlemledik. Literatürde klozapine bağlı akut ekstrapiramidal yan etki ortaya çıkma oranının % 0-20 arasında olduğu bildirilmektedir (4, 24). Ortaya çıkan yan etkilerin çoğunun şiddeti hafif düzeydeydi ve bunlar hastalar tarafından tolere edilebildi. Ancak beş hastanın yan etkileri ileri sürerek tedaviyi kesmeleri dikkat çekicidir. Her ne kadar hastalarımızı yan etkiler konusunda eğittiysek de konunun daha da vurgulanarak anlatılması gerektiğini düşünüyoruz. Öte yandan gözlediğimiz şiddetli yan etkilerin bir kısmı doz azaltılmasıyla, bir kısmı da ek ilaçla (valproik asit veya biperiden) ortadan kalkmıştı. Ancak iki hastadaki şiddetli myoklonik jerkler ilacı kesmemize neden oldu. İki hastada gelişen granülositopeni ve bir hastada gelişen agranülositoz en ciddi yan etkiler olarak nitelendirilebilir.

Tedaviye dirençli şizofrenlerde klozapin ile elde ettiğimiz sonuçların genel olarak ilacın bu endikasyondaki önemini desteklediği söylenebilir. Etkisinin hemen başlaması, hem pozitif, hem de negatif belirtilere etkili oluşu, tedaviye yüksek oranda yanıt ve ekstrapiramidal yan etkilerinin azlığı ilacın öne çıkan özellikleridir. Ancak ciddi hematolojik yan etkileri, epileptik nöbet oluşturma riski ve ülkemiz şartlarında ilacın pahalı oluşu kullanımını kısıtlamaktadır.

Tablo-4: İlaça Bağlı Yan Etkiler

Yan Etki	n	%
Sedasyon	18	38
Hipersalivasyon	17	36
Kilo Artışı	16	34
Kabızlık	16	34
Sersemlik	13	28
Taş kardi	13	28
Ortostatik hipotansiyon	9	19
Bulanıklık ve karında rahatsızlık hissi	9	19
Enurezis	6	13
Myoklonik jerkler	5	11
Akatizi	4	9
Görme Bulanıklığı	2	4
Yorgunluk	2	4
Terleme	2	4
Granülositopeni	2	4
Obsesif belirtiler	1	2
Agranülositoz	1	2

Olgu sayımızın az olması çalışmamızın en önemli eksikliğidir. Hastalık tipi ve cinsiyet gibi etkenlerin tedavi üzerine etkisi incelenmediğinden, ileride yapılacak çalışmalarda bu konuların aydınlatılmasının klozapin tedavisine olumlu yanıtı öngören değişkenleri belirlemede yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- Breier A, Buchanan RW. Klozapin: Güncel durumu ve klinik kullanımı. Breier A. Editör (Çev. Ömer Aydemir) Şizofrenide yeni ilaç tedavileri içinde. Hekimler Yayın Birliği. Ankara, 1998, s. 1-14.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H, Clozaril collaborative study group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. Arch Gen Psychiatr. 1988, 45: 789-796.
- Davies LM, Drummond MF. The economic burden of schizophrenia. Psychiatr Bull. 1990, 14: 522-525.
- Meltzer HY, Alphas LD, Bastani B, Ramirez LF, Kwon K. Clinical efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia. Pharmacopsychiatry. 1991, 24: 44-45.
- Meltzer HY, Hippus H. The assessment and management of treatment-resistant schizophrenia in perspective. Eur Psychiatry. 1995, 10 (suppl 1): 3S-5S.
- Meltzer HY. Dimensions of outcome with clozapine. Br J Psychiatry. 1992, 160 (suppl 17): 46-53.
- Honer WG, Macevan GW, Kopala L, Altman S, Chisholm-Hay S, Singh K et al. A clinical study of clozapine treatment and predictors of response in a Canadian sample. Canadian J of Psychiatry. 1995, 40: 208-211.
- Meltzer HY. An overview of the mechanism of action of clozapine. J Clin Psychiatry. 1994, 55 (9, suppl B): 47-52.
- Gerlach J, Koppelhus, Helweg E, Monrad A. Clozapine and haloperidol in single-blind cross-over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 1974, 50: 410-424.
- Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS et al. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. J Clin Psychopharmacol. 1987, 7: 377-384.
- Pickar D, Owen RR, Litman RE, Konicki PE, Gutierrez L and Rappaport MH: Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry. 1992, 49: 345-353.
- Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, David OR, Irish D, Summerfelt A and Carpenter WT Jr: Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. Am. J. Psychiatry. 1994, 151: 20-26.
- Meltzer HY, Burett S, Bastani B, Ramirez LF. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. Hosp Community Psychiatry. 1990, 41: 892-897.
- Gerlach J, Peacock L. Intolerance to neuroleptic drugs: the art of avoiding extrapyramidal syndromes. Eur Psychiatry. 1995, 10 (suppl 1): 27S-31S.
- Reid WH, Pham VA, Rago W. Clozapine use by state programs: public mental health systems respond to a new medication. Hosp Community Psychiatry, 1993, 44: 739-743.
- Tanrıverdi-Taşkıntuna N, Mercan S ve Güleç C: Tedaviye dirençli şizofrenide klozapin: Prospektif bir çalışma. Poster Bildiri. 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Bilimsel çalışmalar özet kitabı, 29 Eylül-3 Ekim 1998, Çeşme, İzmir. s. 245-246.
- Coşar B, Taner E, Arkan Z ve Işık E: Kronik şizofrenide klozapinin etkinliği, 111 hasta üzerinde yapılan iki yıllık izlem çalışması. Poster Bildiri. 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Bilimsel çalışmalar özet kitabı, 29 Eylül-3 Ekim 1998, Çeşme, İzmir. s. 239.
- Taner E, Coşar B, Arkan Z ve Işık E: İki yıllık klozapin tedavisinin kronik şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler üzerine etkisi. Poster Bildiri. 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Bilimsel çalışmalar özet kitabı, 29 Eylül-3 Ekim 1998, Çeşme, İzmir. s. 238.
- Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994 den çeviren Köroğlu E., Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994.
- Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol Rep. 1962, 10: 799-812.
- Lingjarde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU Side Effect Rating Scale. Acta Psychiatr Scand. 1987, (76, Suppl.), 334.
- Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypotheses of schizophrenia. Psychopharmacology. 1989, 99 (suppl): S18-S27.
- Naber D, Leppig M, Hippus H. Long-term treatment with clozapine: efficacy, side-effects and tolerability. In: Psychiatry: A world Perspective, Vol. 3. "Pharmacotherapies; psychotherapies; Other therapies". Proceedings 8 th World Congress of Psychiatry, Athens (Greece), October 12-19, 1989. (Edit.: C.N. Stefanis, A.D. Rabavilas, C.R. Soldatos). Excerpta Medica, Amsterdam. 1990, p. 150-154.
- Meltzer HY. Clozapine: pattern of efficacy in treatment-resistant schizophrenia. In: Meltzer HY (editör). Novel Antipsychotic Drugs. New York, Raven Press, 1992, p. 33-46.
- Wilson WH, Claussen AM. 18 month outcome of clozapine treatment for 100 patients in a state psychiatric hospital. Psychiatric Services. 1995, 46: 386-389.
- Joffe G, Venalainen E, Tupala J, Hiltunen O, Wahlbeck K, Gadeke R and Rimón R. The effect of clozapine on the course of illness in chronic schizophrenia: focus on treatment outcome in out-patients. Int Clin Psychopharmacol. 1996, 11: 265-272.