

KLOZAPİN : ÇOCUK VE GENÇLERDEKİ ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİ

Fatih Ünal*

ÖZET

Atipik bir antipsikotik olan klozapin şizofreni tanısı almış, tedaviye dirençli erişkinlerin çoğunda etkili bulunmuş ve diğer antipsikotiklerden çok daha az oranda ekstrapiramidal yan etki ortaya çıkarmıştır. Ancak agranülositoz oluşturma riski nedeniyle sadece yakından izlenebilecek tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir. Çocuk ve gençlerde klozapin kullanımına ilişkin veriler yeterli değildir. Bu yazıda çocuk ve gençlerde klozapinin klinik etkinliği ve yan etkileri ile ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler : Klozapin, çocuk, gençlik.

SUMMARY : CLOZAPINE CLINICAL EFFICACY AND SIDE EFFECTS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Clozapine is an atypical antipsychotic which produces a significant improvement in most treatment-resistant adult schizophrenics and shows fewer extrapyramidal side effects than other antipsychotics. However, because of the risk of agranulocytosis, clozapine is used only for closely monitored treatment-resistant patients. There is not sufficient data about the usage of clozapine in children and adolescents. In this paper the clinical efficacy and side effects of this agent in children and adolescent population are reviewed.

Key words : Clozapine, child, adolescence.

GİRİŞ

Klasik antipsikotik ilaçların şizofreni tedavisindeki etkinliği kanıtlanmış olmasına karşın bu ilaçların hastaların % 20'sinde etkisiz kaldığı ve ciddi nörolojik yan etkileri bulunduğu bilinmektedir. Çocuk ve gençlerin bu ilaçlara yanıtlarının erişkinlere göre daha da zayıf olduğu gösterilmiştir (Realmuto ve ark. 1984). Etkili ve daha az ekstrapiramidal yan etkisi bulunan bir antipsikotik ilaç arayışı 1958 yılında klozapinin keşfi ile önemli bir aşama kaydetmiştir (Baldessarini ve Frankenburg 1991). Ancak agranülositoz riskinin anlaşılması ve ölümcül (fatal) seyreden ilk olguların bildirilmesi (Idänpään - Heikkilä ve ark. 1977, Amsler ve ark. 1977) ile birlikte ilacın üretimi sınırlandırılmış ve birçok ülkede yasaklanmıştır. Klozapin Avrupa'da bazı ülkelere kısıtlı olsa da kullanılabilirken ABD'de ancak 1990 yılından sonra üretici firmanın ön gördüğü zorunlu hematolojik kontroller eşliğinde kullanılabilmiştir. Ülkemizde ise klozapin son 2-3 yıldır belirli merkezlerde uygulama alanına girebilmiştir.

Bu yazıda klozapinin farmakolojik özelliklerine kısaca değinildikten sonra çocuk ve gençlerdeki kullanımına ilişkin veriler, elden geldiğince erişkinlerle karşılaştırmalı olarak ele alınacaktır.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Klozapin biyokimsiyal ve farmakolojik açıdan diğer antipsikotiklerden farklıdır. Heterosiklik

bir bileşim olan klozapin çoğu antipsikotik ilaca göre dopamin D₁, D₂, D₃ ve D₅ reseptörlerine daha zayıf bağlanır. Dopamin D₄ adrenerjik α₁, serotonin 5-HT_{1C}, 5-HT₂, muskarinik ve histamin H₁ reseptörleri üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (Coward 1992). Reseptör düzeyindeki bu çeşitlilik klozapini diğer antipsikotiklerden ayırmaktadır. Hem serotonin hem de dopamin sistemleri üzerinde etkili olması, özellikle de dopamin D₄ reseptörlerine kuvvetle bağlanması, klinik profilinin değişikliğini açıklamak için önemli ipuçları olabilir. Klozapinin uzun süreli kullanımında korpus striatumda D₂ reseptör artışı gözlenmemekte (Rupniak ve ark. 1985), kısa süreli kullanımında da D₂ reseptörüne bağlanma oranı diğer antipsikotiklerden daha az olmaktadır (Farde ve ark. 1992). Bu bulgular ekstrapiramidal yan etkilerin ve geç diskinezilerin klozapin ile daha az görüldüğüne ilişkin gözlemleri açıklayabilir. Bu yazının kapsamı dışında kalan "etki mekanizmasına ilişkin varsayımlar", Bunney (1992) tarafından ayrıntılı olarak irdelenmiştir.

Klozapinin gastrointestinal emilimi oldukça hızlıdır. En yüksek plazma düzeyine 1-4 saat (ort. 2 saat) sonra ulaşır. Biyoyararlanım oranı % 50-60 civarındadır. Klozapin karaciğerde metabolize olur, norklozapin ve klozapin-N-oksit şeklinde iki metaboliti vardır. Hem idrar hem de gaita ile atılan bu metabolitlerin farmakolojik etkinliği çok zayıftır. Klozapin için doz ile plazma konsantrasyonu arasında doğrusal ilişki bulunmaktadır. İlacın yarılanma ömrü de plazma konsan-

* Uzm. Dr. Arş. Gör., Hacettepe Univ. Tıp Fak. Çocuk Ruh Sağlığı BL, Ankara

trasyonu ile ilişkilidir ve tek dozdan sonra 6 saat, sabit plazma düzeyinde ise 12-16 saat arasında değişir. Hastalar arasında, hatta aynı hastada zamana bağlı olarak plazma düzeyi değişiklik gösterse de Perry ve arkadaşları (1991) iyi klinik yanıt için gerekli en düşük plazma düzeyini ortalama 350 ng/ml olarak belirlemişlerdir. Piscitelli ve arkadaşları (1994) gençler için bu düzeyi ortalama 378.3 ng/ml (77.5 - 1050 ng/ml) olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada plazma klozapin düzeyi ve ilacın oluşturduğu klinik yanıt arasında doğrusal bir ilişki olduğu da saptanmıştır. Ne yazık ki 11 hasta [Fraizer ve arkadaşlarının (1994) aynı gençlerle ilgili daha önce aktardıkları klinik bilgiler tablo 1'de görülmektedir] ile yapılan bu çalışma dışında ilacın 16 yaşından küçüklerdeki farmakokinetik özelliklerine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ancak bu yaş grubunda klinik yanıt oluşturduğu belirtilen (yüksek) doz aralığı (bkz. tablo 1) ve genel olarak çocuklardaki psikotrop ilaç kullanımına ilişkin bilgilerimiz; klozapin için erişkinlerden daha hızlı metabolizma düzeyi ve daha hızlı eliminasyon olasılıklarını akla getirmektedir.

KLİNİK KULLANIM

Klozapinin tedaviye dirençli erişkinlerde % 30 - 60 arasında değişen oranlarda düzelmeye sağladığını gösteren kontrollü çalışmalar (Kane ve ark. 1988, Meltzer 1992, Pickar ve ark. 1992), ilacın tekrar gündeme gelmesinde etkili olmuştur. Ancak seyrek görülmesine karşın ölümle sonuçlanabilen hematolojik yan etki riski nedeniyle klozapin henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. Klozapin ile ilgili yazın incelendiğinde ilacın keşfinden bu yana geçen 30 yılı aşkın süre içinde ancak 1500 civarında araştırma yayınlandığı anlaşılmaktadır. Bu çalışmaların yarısından fazlası belki de ilacın ABD'de kullanılmasına yeni izin verilmesi nedeniyle son 5 yıl içinde yapılmıştır. Tüm yayınlar içindeki çocuk ve gençlerle ilgili makalelerin oranının yaklaşık % 0.5 (74 yayın) olması ilgi çekicidir. Son zamanlara kadar 16 yaşından küçük çocuk ve gençlerde klozapin kullanımının erişkinlerden daha da tehlikeli olabileceği düşünüldüğü için, henüz tam olarak sonuçlanmadığı belirtilen kontrollü bir araştırma (Gordon ve ark. 1994) dışında, bu yaş grubuna ilişkin tüm veriler, olgu sunumları ve açık çalışmalar ile sınırlı kalmıştır (Tablo 1). Tabloda yer almayan bu son çalışmada klozapinin çift kör bir araştırma deseninde haloperidol ile karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu çalışmaya

katılan 16 gençten 11'ine ilişkin veriler daha önce yayınlanmıştır (Fraizer ve ark. 1994).

Çocuk ve gençlerde klozapin bu çalışmaların çoğunda gerçekten "tedaviye dirençli" hastalarda kullanılmıştır. İlacın daha çok şizofreni tanısı almış, en az 2-3 değişik antipsikotik ilaç ile uzun süre, bazen yıllarca tedavi edilen ve genellikle bu ilaçlarla pozitif belirtileri bile düzelmeyen hastalara verildiği anlaşılmaktadır. Bir başka kullanım alanının, diğer ilaçları geç diskinezi ve nöroleptik malign sendrom gibi ciddi yan etkiler nedeniyle kullanamayan hastalar olduğu görülmüştür. Ayrıca yaygın gelişimsel bozukluk, şizoaffektif bozukluk, şizofreniform bozukluk, sınır (borderline) kişilik bozukluğu ve bipolar bozukluk tanısı ile izlenen ve tedaviye dirençli birkaç hastada da ilacın kullanıldığı bildirilmiştir. Kullanım alanı olarak erişkinlere göre belirgin bir farklılık gözlenmemektedir. Tedaviye direnç, geç diskinezi ve nöroleptiklere aşırı duyarlılık erişkinlerde de ilaca başlamak için en önemli ölçütler olmuştur (Small ve ark. 1987).

Henüz klozapinin çocuk ve gençlerdeki etkinliği kontrollü çalışmalarla kanıtlanmamış olsa da, gözden geçirilen çalışmalarda aktarılan klinik değişiklikler umut vericidir. Seçilen hastaların hemen hemen hepsini tedaviye dirençli çocuk ve gençlerin oluşturmasına karşın, bunların yarıdan fazlasında klozapin tedavisi ile pozitif belirtilerin giderildiği ve sosyal uyum açısından önemli gelişmelerin olduğu anlaşılmaktadır (Birmaher ve ark. 1992, Blanz ve Schmidt 1993, Levkowitz ve ark. 1994, Fraizer ve ark. 1994).

Klozapin erişkinlerde özellikle şizofrenideki negatif belirtiler üzerindeki etkisiyle ilgi uyandırmıştır. Çocuk ve gençlere ilişkin ayrıntılı klinik bilginin aktarıldığı olgu sunumları incelendiğinde, klozapinin pozitif belirtiler üzerindeki etkisinin daha çok vurgulandığı dikkati çekmiştir. Bunun nedeni çocuk ve gençlerde klozapin tedavisine karar verirken "tedaviye direnç" ölçütünün daha katı ele alınması olabilir. Bir başka deyişle negatif belirtiler klasik antipsikotiklere daha da dirençli olduğundan, uzun süre ve uygun dozda tedaviye yanıt vermeyen pozitif belirtilerin bu yaş grubunda klozapin kullanımı açısından karar vermeyi kolaylaştırdığı düşünülebilir.

Klozapin tedavisini kesin olarak engelleyen etmenler, geçirilmiş kemik iliği hastalıkları ve daha önce klozapin kullanırken beyaz küre sayısının 2000 'in altına düşmesidir (Baldessarini ve Frankenburg 1991). İlk sayımdaki beyaz küre sa-

Tablo 1 : Klozapinin Etkinliği

Yazar	n	Yaş (ort.)	Tanı* (n)	Süre (ort.)	Doz Mg/gün (ort.)	Düzelme** (BPRS)
Vetter ve ark. (1991)	1	17	ŞA	10 ay	200-400	belirgin düzelme
Birmaher ve ark. (1992)	3	16-17	Ş	6-12 ay	300-400	% 67 belirgin düzelme % 33 biraz düzelme
Blanz ve Schmidt (1993)	57	10-21 (16.8)	Ş(53) BP(2) O(2)	1-75 ay (10 ay)	75-800 (285)	% 67 belirgin düzelme % 21 biraz düzelme % 7 değişmemiş % 5 kötüleşmiş
Levkovitch ve ark. (1994)	13	14-17 (16.6)	Ş	(8 ay)	(240)	% 77 belirgin düzelme % 15 biraz düzelme % 8 bırakmış
Mozes ve ark. (1994)	4	10-12	Ş	6-17 ay	175-300	% 50 belirgin düzelme % 50 biraz düzelme (34, 36, 45, 75)
Jacobsen ve ark. (1994)	1	13	Ş	14 ay	500	belirgin düzelme
Towbin ve ark. (1994)	1	13	Ş	15 ay	500	biraz düzelme (53)
Fraizer ve ark. (1994)	11	12-17 (14.0)	Ş	1,5 ay	125-825 (370)	% 55 belirgin düzelme % 18 biraz düzelme % 9 değişmemiş % 18 kötüleşmiş
Sajatovic ve ark. (1994)	2	16 18	ŞF + MR Ş + MR	1.5 ay 3 ay	400 225	biraz düzelme (45) kötüleşmiş (-5)
Fuchs ve ark. (1994)	1	13	BP+OKB	2 ay	250	belirgin düzelme

* Ş : Şizofreni, ŞA : Şizoafektif B., BP : Bipolar A.B., ŞF : Şizofreniform B.,
O : Otizm MR : Mental Retardasyon (hafif) OKB : Obsesif Kompulsif B.

** Yazarların belirtiler düzeyinde aktardıkları klinik değişme, Örneđin "belirgin" düzelme ; pozitif belirtilerin gözlenmediğini ve "iyi" sosyal uyumu ifade ediyor.

(BPRS) : Brief Psychiatric Rating Scale (Overal ve Gorham 1962)'deki değişim oranı (%).

Tablo 2 : Klozapinin Yan Etkileri

Yazar	n	Yaş (ort.)	Tanı* (n)	Yan Etkileri (%)
Braun – Scharm ve Martinius (1991)	51	14–19	Ş	patolojik EEG (% 46.9) [oran doz ile doğru orantılı artıyor], nöbet (%5.8)
Vetter ve ark. (1991)	1	17	ŞA	benign hipertermi [doz azaltılınca düzelmiş]
Amminger ve ark. (1992)	53	13–18	Ş (27) ŞA (21) BP (2) BL (2) ŞF (1)	karaciğer enzimlerinde yükselme (%37,7), konstipasyon (% 30.2), benign hipertermi (% 13.2), taşikardi (% 13,2), hipotansiyon (% 9.4), lökopeni (% 3.8) [3000/mm ³ , ilaç kesilince düzelmiş] bradikardi (% 1.8) [ilaç kesilince düzelmiş]
Birmaher ve ark. (192)	3	16–17	Ş	lökopeni [3200/mm ³ , ilaç kesilmeden düzelmiş], gündüz uyuklama, hipersalivasyon
Blanz ve Schmidt (1993)	57	10–21 (16.8)	Ş (53) BP (2) O (2)	taşikardi (% 65), patolojik EEG (% 55), yorgunluk hissi (% 51), hipersalivasyon (% 35), ortostatik hipotansiyon (% 35), benign hipertermi (% 26), ekstrapiramidal belirtiler (% 16), delirium (% 1.7), nöbet (% 1.7), eritrositopeni (% 1.7)
Levkovitch ve ark. (1994)	13	14–17 (16.6)	Ş	yorgunluk hissi (% 30), hipersalivasyon (% 8), hipertermi (% 8), ortostatik hipotansiyon (% 8) [ilaçın kesilmesini gerektirmiş]
Mozes ve ark. (1994)	4	10–12	Ş	gündüz uyuklama (3/4), hipersalivasyon (3/4), patolojik EEG (2/4), OKB benzeri belirtiler (1/4), enürezis nokturna, (1/4), benign hipertermi(1/4)
Jacobsen ve ark. (1994)	1	13	Ş	hipersalivasyon, kilo artışı, enürezis nokturna [doz azaltılmasıyla düzelmiş].
Towbin ve ark. (1994)	1	13	Ş	hipersalivasyon, sedasyon
Fraizer ve ark. (1994)	11	12–17 (14.0)	Ş	hipersalivasyon (% 73), sedasyon (% 64), kilo artışı (% 64), enürezis nokturna (% 55), konstipasyon (% 36), taşikardi (% 27), ortostatik hipotansiyon (% 18), bulantı (% 9), eozinofili (% 9), nöbet (% 9)
Fuchs (1994)	1	13	BP + OKB	sedasyon, sersemlik hissi, hipotansiyon

* Ş : Şizofreni, ŞA : Şizoafektif B., BP : Bipolar A.B., O : Otizm
BL : Borderline K.B., ŞF : Şizofreniform B., OKB : Obsesif Kompulsif B.

yısının 3500'ün altında olması ve epileptik nöbet öyküsü ilaca başlarken dikkatli olmayı gerektiren bulgulardır (Haller ve Binder 1990).

YAN ETKİLER

Klozapin dopamin D2 reseptörleri üzerinde çok etkili olmaması nedeniyle prolaktin sekresyonunu etkilemediği gibi klasik antipsikotiklere göre daha az ekstrapiramidal yan etki oluşturur (Coward 1992). Tablo 2'de çocuk ve gençlerle yapılan çalışmalarda ortaya çıkan yan etkiler ve hangi sıklıkla görüldükleri özetlenmiştir.

En sık rastlanan yan etkilerin sırasıyla hipersalivasyon, sedasyon, kilo artışı, taşikardi, nokturnal enürezis, konstipasyon ve hipotansiyon olduğu söylenebilir. Bu yan etkiler erişkinlerde de benzer sıklıkla gözlenmiştir (Baldessarini ve Frankenburg 1991). Ancak bunlar arasında kilo artışının gençler için beden imgesi açısından farklı bir yeri olabilir. Gordon ve arkadaşları (1994) sadece aşırı kilo aldığı için ilacı kullanmayı reddeden hastalar bildirmişlerdir. Diğer yan etkilerin genellikle doz ayarlamaları ve özgül yaklaşımlarla ele alınabildiği anlaşılmaktadır. Yan etkilerin ortaya çıkış mekanizmalarına bu yazıda değinilmeyecektir. Bu konu ile ilgili oldukça kapsamlı yayınlar bulunmaktadır (Claas 1989, Krupp ve Barnes 1992, Uluşahin 1992).

Burada daha çok ilacı kesmeyi gerektiren önemli iki yan etki üzerinde durulacaktır. Bunlardan en önemlisi kuşkusuz agranülositozdur. Idänpään - Heikkilä ve arkadaşlarının (1977) agranülositoz sonucu kaybedilen 8 hastayı bildirmesi ile birlikte ilacın üretimi sınırlandırılmış ve birçok ülkede yasaklanmıştır. Üretici firmanın verilerine göre bu güne kadar klozapin kullanan 68016 hastanın 394'ünde agranülositoz gelişmiş (% 0.58) ve bu hastaların 9'u kaybedilmiştir (aktaran Jacobsen ve ark. 1994). Terkelsen ve Grosser (1990) ise agranülositoz riskinin % 1-2 düzeyinde olduğunu bildirmişlerdir. İlacın hematolojik kontroller ile kullanıldığında diğer antipsikotiklerden daha yüksek oranda agranülositoz yapmadığı da öne sürülmüştür (Naber ve Hippus 1990). Çocuk ve gençlerde ölümcül seyreden herhangi bir agranülositoz olgusuna rastlanmamıştır. Sadece iki olguda ilacın kesilmesiyle düzelen lökopeni bildirilmiştir (Amninger ve ark. 1992).

İkinci önemli yan etki ilacın nöbet oluşturmalarıdır. Klozapin kullanan çocuk ve gençlerde EEG, % 47-55 oranında, doz ile doğru orantılı artan şiddette patolojik olarak değerlendirilmiştir (Braun-Scharm ve Martinius 1991, Blanz ve

Schmidt 1993). Aynı oranlar ve "doz-EEG bozukluğu" ilişkisi erişkinler için de geçerlidir (Günther ve ark. 1993). Ancak klozapinin nöbet oluşturmaları, çocuk ve gençlerde erişkinlere göre daha sık bildirilmiştir (Braun - Scharm ve Martinius 1991, Blanz ve Schmidt 1993, Fraizer ve ark. 1994).

SONUÇ

Klozapin şizofreni tanısı almış ve tedaviye dirençli erişkinlerin çoğunda etkili bulunmuştur. Henüz çocuk ve gençlerdeki etkinliği kontrollü çalışmalarla kanıtlanmamış olsa da, ilacın ileride bu yaş grubundaki şizofreni tedavisinde önemli bir rol oynayacağı söylenebilir. Klozapinin çocuk ve gençlerde daha çok şizofreni tanısı almış ve klasik antipsikotiklere dirençli hastalara verildiği anlaşılmaktadır. Ancak, "direnç" kavramının belirsizliği nedeniyle; ilacın kullanım sınırlarının henüz erişkinler için bile kesin olarak ortaya konamadığı unutulmamalıdır. Ayrıca çocuk ve gençlerin genel olarak klasik antipsikotiklere pek iyi yanıt vermemeleri ve dirençli erişkin hastalarda antipsikotiklere ek olarak kullanıldığında başarılı sonuçlar alınan lityum, fluoksetin, benzodiazepin ve antikonvulsanlara (McClellan ve Werry 1994) ilişkin bu yaş grubunda herhangi bir veri olmaması, karar vermeyi güçleştirmektedir. İlacın yaygın olarak kullanılmasını en çok engelleyen etken agranülositoz ve nöbet oluşturma riskidir. Tedaviye alınacak hastaların özenle seçilmesi ve belirli merkezlerde izlenmesi ilacın denetimsizce yaygınlaşmasını önleyebilir, dolayısıyla ciddi yan etkilerin ele alınmasını kolaylaştırabilir. Bu yaş grubunun yan etkiler açısından erişkinlere göre daha fazla risk altında olabileceğine ilişkin herhangi bir veri yoktur. Hematolojik kontrollerin başlamasından sonra çocuk ve gençlerde ölümcül seyreden agranülositoz bildirilmemiştir. Yine de hastaların yakından izlenmesi gerekliliği, ilacın özellikle ülkemiz koşullarında kullanılmasını güçleştirmektedir. Klozapinin çocuk ve gençlerdeki kullanımına ilişkin veriler arttıkça, ilacın bu yaş grubunda da daha güvenli ve yaygın olarak uygulanması gündeme gelebilir.

KAYNAKLAR

Amninger GP, Resch F, Reimitz J ve ark. (1992) Nebenwirkungen von clozapin in der therapie psychotischer zustand bei jugendlichen. *Z Kinder Jugendpsychiat* 20 : 5-11.

Amsler HA, Teerenhovi L, Barth E ve ark. (1977) Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the finnish epidemic. *Acta Psychiat Scand* 56 : 241-248.

- Baldessarini RJ, Frankenburg FR (1991) Clozapine a novel antipsychotic agent. *New Eng J Med* 324 : 746-754.
- Birmaher B, Baker R, Kapur S ve ark. (1992) Clozapine for the treatment of adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31 : 160-164.
- Blanz B, Schmidt MH (1993) Clozapine for schizophrenia (mekrup). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32 : 223-224.
- Braun-Scharm H, Martinius J (1991) EEG-veraendierungen und anfaelle unter clozapin-medikation bei schizophrener jugendlichen. *Z Kinder Jugendpsychiat* 19 : 164-169.
- Bunney BJ (1992) Clozapine : A hypothesised mechanism for its unique profile. *Br J Psychiatry* 160 (ek 17) : 17-21.
- Claas FHJ (1989) Drug-induced agranulocytosis : Review of possible mechanisms, and prospects for clozapine studies. *Psychopharmacol* 99 : 113-117.
- Coward DM (1992) General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry* 160 (ek 17) : 5-11.
- Farde L, Nordström AL, Wiesel FA ve ark. (1992) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 538-544.
- Frazier JA, Gordon CT, McKenna K ve ark. (1994) An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33 : 658-663.
- Fuchs DC (1994) Clozapine treatment of bipolar disorder in a young adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33 : 1299-1302.
- Gordon CT, Frazier JA, McKenna K (1994) Childhood-onset schizophrenia : a NIMH study in progress. *Schizophrenia Bull* 20 : 697-712.
- Günther W, Baghai T, Naber D ve ark. (1993) EEG alterations and seizures during treatment with clozapine. *Pharmacopsychiat* 26 : 69-74.
- Haller E, Binder RL (1990) Clozapine and seizures. *Am J Psychiatry* 147 : 1069-1071.
- Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M ve ark. (1977) Agranulocytosis during treatment with clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 11 : 193-198.
- Jacobsen LK, Walker MC, Edwards JE ve ark. (1994) Clozapine in the treatment of a young adolescent with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33 : 645-650.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J ve ark. (1988) Clozapine for the treatment resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 789-796.
- Krupp P, Barnes P (1992) Clozapine - associated agranulocytosis : risk and aetiology. *Br J Psychiatry* 160 (ek 1) : 38-40.
- Levkovitch Y, Kaysar N, Kronenberg Y ve ark. (1994) Clozapine for schizophrenia (mekrup). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33 : 431
- McClellan J, Werry J (1994) Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33 : 616-635.
- Meltzer HY (1992) Dimensions of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry* 160 (ek 17) : 46-53.
- Mozes T, Toren P, Chernauzan N ve ark. (1994) Clozapine treatment in very early onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33 : 65-70.
- Naber D, Hippus H (1990) The european experience with use of clozapine. *Hosp Com Psychiat* 41 : 886-890.
- Overall JE, Gorham DR (1962) The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 10 : 799-812
- Perry PJ, Miller DD, Arndt SV ve ark. (1991) Clozapine and noreclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 148 : 231-235.
- Pickar D, Owen RR, Litman RE ve ark. (1992) Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 345-353.
- Piscitelli SC, Fraizer C, McKenna K ve ark. (1994) Clozapine and haloperidol plasma concentrations in adolescents with childhood-onset schizophrenia : association with response. *J Clin Psychiatry* 55 Ek B : 94-97.
- Realmutto GM, Erickson WD, Yellin AM ve ark. (1984) Clinical comparison of thiothixene and thioridazine in schizophrenic adolescents. *Am J Psychiatry* 141 : 440-442.
- Rupniak NMJ, Hall MD, Mann S ve ark. (1985) Chronic treatment with clozapine, unlike haloperidol, does not induce changes in striatal D2 receptor function in the rat. *Biochem Pharmacol* 34 : 2755-2763
- Sajatovic M, Ramirez LF, Kenny JT ve ark. (1994) The use of clozapine in borderline-intellectual - functioning and mentally retarded schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry* 35 : 29-33.
- Small JG, Milstein V, Marhenke JD ve ark. (1987) Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity and treatment-resistant psychosis. *J Clin Psychiatry* 48 : 263-267.
- Terkelsen KG, Grosser RC (1990) Estimating clozapine's cost to the nation. *Hosp Community Psych* 41 : 863-869.
- Towbin K, Dykens EM, Puliese RG (1994) Clozapine for early developmental delays with childhood-onset schizophrenia : protocol and 15-month outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33 : 651-657.
- Uluşahin A (1992) Atipik bir antipsikotik : Klozapin, *Türk Psikiyatri Dergisi* 3 : 43-46.