

Klozapinin Hızlı Döngülü Bipolar Afektif Bozuklukta Duygudurum Düzenleyicisi Olarak Rolü



Oğuzhan KILINÇEL¹, Şenay KILINÇEL², Cem GÜNDÜZ³, Şengül CANGÜR⁴,
Cengiz AKKAYA⁵

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada hızlı döngülü Bipolar Afektif Bozuklukta (BAB) klozapin kullanımının hastalığın gidişatına etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışma grubu Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı'ya göre BAB tanı ölçütlerini karşılayan, 18-65 yaşları arasında ve hızlı döngülü olan hastalardan oluşmuştur. Hastaların; klozapin başlanmadan önceki bir yıllık süre içerisindeki; mani ve depresif atak sayıları, manide ve depresyonda geçirdikleri günler, hastaneye yatış ve intihar girişiminde bulunma sayıları gibi değişkenleri belirlenmiş ve klozapin başlandıktan sonraki bir yıllık takip verileriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Dahil edilme ölçütlerini karşılayan 11 kadın ve 2 erkek hasta bu çalışma kapsamına alındı. Grubun ortalama klozapin kullanım dozu 180 mg'dır (25-600 mg). Klozapin kullanımı sonrasında depresyonda geçirilen gün sayısı, manide geçirilen gün sayısı, depresyon atak sayısı, mani atak sayısı, hastanede yatış sayısı ve intihar girişimi sayısında istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişiklik saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada klozapinin BAB'da bir duygudurum düzenleyicisi olarak etkili olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar, klozapin tedavisinin atak sıklığını ve süresini lityum, valproik asit, karbamazepin ve antipsikotik ilaçlarla yapılan tedaviler de dahil olmak üzere tüm geleneksel tedavilere yanıt vermeyen hızlı döngülü BAB'da azalttığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Hızlı döngülü bipolar, klozapin, duygudurum düzenleyici

SUMMARY

The Role of Clozapine as a Mood Regulator in the Treatment of Rapid Cycling Bipolar Affective Disorder

Objective: In this study, we aimed to investigate the effect of the clozapine on the course of the rapid cycling Bipolar Affective Disorder.

Method: The study group was formed with the patients aged between 18 and 65 years of age, who met the criteria for the diagnosis of Bipolar Affective Disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition, with rapid cycling characteristics. Variables like the number of mania and depressive episodes, the days spent in mania and in depression and the number of hospitalization and attempted suicide, in the year before starting clozapine were determined and compared with the annual data after starting the clozapine.

Results: Eleven female and two male patients who met the inclusion criteria were included in this study. The group's average daily use of clozapine was 180 mg (25-600 mg). There was a statistically significant difference in the number of days spent in the depression, the days spent in the mania, the number of depressive episodes and manic episodes, the number of hospitalizations and the suicide attempts after the clozapine use.

Conclusion: In this study, it was determined that clozapine was effective as a mood stabilizer in Bipolar Affective Disorder treatment. The results show that clozapine reduces the episode frequency and the duration in rapid cycling Bipolar Affective Disorder which does not respond to all conventional treatments, including lithium, valproic acid, carbamazepine and antipsychotic drugs.

Keywords: Rapid cycling bipolar, clozapine, mood regulator

Geliş Tarihi: 11.12.2017, **Kabul Tarihi:** 17.12.2018, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 03.08.2019

¹Uzm., Sakarya Yenikent Devlet Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bl., Sakarya, ²Uzm., Sakarya Üniv. Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bl., Sakarya, ³Uzm., Gemlik Devlet Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bl., Bursa, ⁴Doç., Düzce Üniv. Tıp Fak., Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Bl., Düzce, ⁵Prof., Uludağ Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bl., Bursa.

OK: <https://orcid.org/0000-0003-2988-4631>, ŞK: <https://orcid.org/0000-0001-5298-0264>, CG: <https://orcid.org/0000-0001-5034-1821>, ŞC: <https://orcid.org/0000-0002-0732-8952>, CA: <https://orcid.org/0000-0001-9049-2413>

Dr. Oğuzhan Kılınçel, e-posta: okilincel@gmail.com

<https://doi.org/10.5080/u23063>

GİRİŞ

Bipolar Afektif Bozukluk (BAB), ataklarla seyreden, yüksek relaps ve hastanede yatış oranına sahip, kronik gidişi nedeniyle yaşam kalitesinde, mesleki ve sosyal işlevsellikte bozulmaya neden olan bir hastalıktır (Akkaya ve ark. 2007).

BAB'ın hızlı döngülü gidişat göstermesi, kötü gidişatın bir öngörücüsü olarak kabul edilmektedir (Carvalho ve Mcintyre 2015). Hızlı döngülü seyir bipolar bozukluğun akışının bir biçimidir ve bir dereceye kadar kötü gidiş, dolayısıyla tedaviye zayıf yanıtla ilişkilidir (Bauer 2008). Bununla birlikte hızlı döngülü hastalarda tedavi yanıtının kötü olduğu, intihar rizikosunun ve madde kullanımının arttığı gösterilmiştir (Carvalho ve Mcintyre 2015, Garo 2005). Bazı çalışmalarda hızlı döngülü-lüğün BAB'ın bir gidiş belirleyicisi olmaktan çok, daha şiddetli bir alt tipi temsil ettiğini savunulmaktadır (Yıldız 2001).

'Hızlı döngülü' terimi ilk olarak 1974 yılında Dunner ve Fieve tarafından bir yılda dört veya daha fazla atak olması şeklinde tanımlanmıştır (Dunner ve Fieve 1974). Bipolar bozuklukta hızlı döngülü olma özelliği sabit değildir. Kadın cinsiyet, mizaç yapısı, tiroid işlev bozukluğu, antidepressan tedavi gibi risk etmenleri rahatsızlığın seyri sırasında herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir ve tedaviye yanıtı etkileyebilir (Kesebir ve ark. 2005, Bauer ve ark. 2008). Günümüzde hızlı döngülü bipolar bozukluğu belirlemede kullanılan yılda dört atak ölçütü keyfi olmakla birlikte kabul edilebilir başka bir kesme rakamı için yeterli kanıt yoktur (Kupka ve ark. 2005). Bir yıl içinde dört veya daha fazla hastalık dönemi olmasıyla karakterize orijinal tanım, yapılan birçok çalışmada kabul görmüş (Bauer ve ark. 1994) ve Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı dördüncü baskısında (DSM IV) Bipolar I ve Bipolar II bozukluğu için bir gidiş özelliği olarak yer almıştır (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994). Bu grup hastalar; BAB hastalarının %15-20'sini oluşturmaktadır (Calabrese ve ark. 1991). Hızlı döngülü hastaların duygudurum düzenleyicilerine cevabı yetersizdir (Post ve ark. 1990) dolayısıyla bu hastaların tedavisinde güçlükler yaşanmakta ve sıklıkla birden fazla ilaç yüksek dozda kullanılmaktadır (Calabrese ve ark. 1996, Calabrese ve ark. 2001). Tüm BAB hastaları arasında kötü gidişatlı olanların %77'sinin hızlı döngülü olduğu belirlenmiştir (Akdeniz 1997).

İlk atipik antipsikotik olan klozapinin hızlı döngülü hastalarının uzun süreli tedavisinde etkili olduğuna işaret eden çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (Calabrese ve ark. 2001). Klozapinin atak sıklığını ve şiddetini azalttığı iddia edilmektedir (Calabrese 1991). Ancak bu konudaki çalışmaların oldukça sınırlı ve yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu çalışmada hızlı döngülü BAB'da klozapin kullanımının hastalığın gidişatına etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

YÖNTEM

Çalışma grubu 2007-2017 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı Duygudurum Polikliniği'nde takip edilen BAB hastalarının taranması sonucu oluşturulmuştur. Bu dönemde takip edilen 1000 bipolar hastasından 30'una klozapin başlandığı tespit edilmiştir. Bu 30 hasta içerisinde Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı'ya (DSM-IV) göre BAB tanı kriterlerini karşılayan, 18-65 yaşları arasında ve hızlı döngülü olan ve 2 peşi sıra yeter doz ve süreye rağmen tedaviye cevap vermeyen (tedaviye dirençli) 13 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. BAB tanısı konurken DSM tanı kriterleri yanında ölçek değerleri de destekleyici olmuştur. Çalışmaya alınan hastalar bir yılda dört veya daha fazla atak geçirmiştir. Hastaların hepsi klinikte yatarken klozapine başlandı. Tüm risk etmenleri (tiroid fonksiyon bozukluğu vs.) gözden geçirilmiş ve 1 yıl boyunca hastalar takip edilmiştir. Hastaların; klozapin başlanmadan önceki bir yıllık süre içerisindeki; mani ve depresif atak sayıları, manide ve depresyonda geçirdikleri günler, hastaneye yatış ve intihar girişiminde bulunma sayıları gibi değişkenleri belirlenmiş ve klozapin başlandıktan sonraki bir yıllık takip verileriyle karşılaştırılmıştır. Hastalarla ilk görüşmede DSM IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) ile tanı doğrulaması yapılmıştır. Duygudurum polikliniğince takip edilen çalışma hastalarına diğer tüm hastalara uygulandığı gibi her kontrolde YMRS ve HAM-D ölçekleri uygulanmıştır. Takip sırasında HAM-D değerinin 16 ve üstü olması depresyon, YMRS değerinin 7 ve üstü olması ise mani olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın Etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınmıştır.

Çalışmadaki tüm verilerin tanımlayıcı istatistikleri (ortalama, standart sapma, medyan, interquartile range, minimum, maksimum, yüzde) hesaplanmıştır. Nicel değişkenlerin normallik varsayımı kontrolü Shapiro Wilk testiyle incelenmiştir. İlaç kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen klinik özelliklerin karşılaştırılmasında Wilcoxon signed-ranked testi kullanılmıştır. Oranlar arası karşılaştırmalarda Binomial ve Chi-square testlerinden yararlanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 22 programında yapılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Dahil edilme ölçütlerini karşılayan 11 kadın ve 2 erkek hasta bu çalışma kapsamına alındı. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri ayrıntılı olarak Tablo 1'de verilmiştir. Cinsiyet dışında sosyodemografik özellikler açısından hastaların homojen oldukları saptanmıştır (her biri $p > 0,05$; Tablo 1).

Grubun ortalama klozapin kullanım dozu 180 mg'dır (25-600 mg). Klozapin kullanımı sonrasında depresyonda geçirilen gün sayısı, manide geçirilen gün sayısı, depresyon atak sayısı, mani atak sayısı, hastanede yatış sayısı ve intihar girişimi sayısında istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişiklik saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Sosyodemografik Özellikler

		n	%	p
Cinsiyet	Kadın	11	84,6	0,022
	Erkek	2	15,4	
Eğitim durumu	İlkokul	1	7,7	0,116
	Ortaokul	1	7,7	
	Lise	5	38,5	
	Üniversite	6	46,2	
Medeni durum	Hiç evlenmemiş	6	46,2	0,695
	Evli	4	30,8	
	Boşanmış	3	23,1	
Meslek	Ev hanımı	4	30,8	0,506
	Memur	4	30,8	
	İşçi	2	15,4	
	Emekli	1	7,7	
	İşsiz	1	7,7	
	Öğrenci	1	7,7	
Kimle yaşadığı	Ailesiyle	8	61,5	0,581
	Eşi ve çocuklarla	5	38,5	

Hastaların hepsi klozapin kullanımı öncesi ikili duygudurum düzenleyicisi kullanmaktaydı. Klozapin başlandıktan sonra sadece iki hasta ikili duygudurum düzenleyicisi kullanmaya devam etti. Dokuz hastanın tedavisinin tekli duygudurum düzenleyicisi ve iki hastanın ise sadece klozapin ile tedavisine ettiği tespit edildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada klozapinin BAB'da bir duygudurum düzenleyicisi olarak etkili olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların klozapin tedavisi altında geçirdikleri bir yıllık süre içerisinde önceki bir yıla göre BAB açısından daha

iyi bir seyir gösterdikleri saptanmıştır. Bu çalışma, klozapin tedavisinin, lityum, valproik asit, karbamazepin antipsikotik ilaçlar dahil olmak üzere tüm geleneksel tedavilere yanıt vermeyen hızlı döngülü BAB'da atak sıklığını ve süresini azaltma etkinliğini göstermektedir. Bu sonuç literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışma ile uyumludur (Calabrese ve ark. 1991, McElroy ve ark. 1991).

Klozapinin BAB hastalarında depresyondan koruyucu özelliğinin, maniden koruyucu özelliğine göre daha zayıf olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (Frye ve ark 1998, Zarate ve ark. 1995). Çalışmamızda 12 aylık süre boyunca hem depresyonda geçirilen gün sayısının hem de depresif atak sayısının azalması klozapinin depresyondan koruyucu özelliğinin de olduğunu göstermiştir. Elde ettiğimiz bu veriyi destekleyen tek çalışma Banov ve arkadaşlarının 1993'te yaptığı çalışmadır (Banov ve ark. 1993). Şizofreni tedavisinde klozapin dozu 300-600 mg/gün olarak önerilmiştir (Frye ve ark. 1998). Dirençli şizofrenide ise; Amerikan Klozapin Çalışma grubunun yaptığı çalışmada önerilen etkin doz 600 mg/gündür (Frye ve ark. 1998). Ancak BAB'ın idame tedavisinde klozapin dozu ile ilgili önerilen kesin bir değer yoktur (Frye ve ark. 1998). Frye ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmada, klozapinin psikotik duygudurum bozuklukları idame tedavisinde ortalama günlük dozu 315 mg/gün olarak tespit edilmiştir (Frye ve ark. 1998). Banov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada duygudurum bozukluğu ve şizoafektif bozukluğu olan hastalarda kullanılan ortalama klozapin dozu 341 mg/gün olarak bulunmuştur (Banov ve ark. 1993). Suppes ve arkadaşları ise tedaviye dirençli 19 hastada yaptıkları çalışmada akut manide ortalama 235mg/gün, idame tedavide ise 156 mg/gün klozapin ile BAB hastalarını takip ettiklerini belirtmişlerdir (Suppes ve ark. 1999). Bizim çalışmamızda klozapinin ortalama dozu 180 mg/gün olarak

Tablo 2. Klozapin Kullanımı Öncesi ve Sonrasının Karşılaştırılması

	Ortalama	Standart Sapma	Median	Çeyrekler Açıklığı	Minimum	Maksimum	p
Klozapin dozu	180,77	163,03	100,00	162,50	25	600	
KÖMAS	10,69	4,66	11,00	6,00	3	21	<0,001
Sonra MAS	0,23	0,44	0,00	0,50	0	1	
KÖDAS	5,15	3,26	4,00	5,50	2	11	<0,001
Sonra DAS	0,31	0,63	0,00	0,50	0	2	
KÖHYS	5,62	3,71	5,00	5,50	1	14	<0,001
Sonra HYS	0,38	0,87	0,00	0,50	0	3	
KÖİGS	2,00	3,08	1,00	2,50	0	11	<0,001
Sonra İGS	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0	
KÖMGS	34,38	13,36	35,00	22,00	14	60	<0,001
Sonra MGS	2,31	4,39	0,00	5,00	0	10	
KÖDGS	16,46	13,24	14,00	20,50	0	45	<0,001
Sonra DGS	3,08	9,69	0,00	0,00	0	35	

KÖMAS: Klozapin Öncesi Manik Atak Sayısı, KÖDAS: Klozapin Öncesi Depresyon Atak Sayısı, KÖHYS: Klozapin Öncesi Hastaneye Yatış Sayısı, KÖİGS: Klozapin Öncesi İntihar Girişimi Sayısı, KÖMGS: Klozapin Öncesi Manide Geçirilen Gün Sayısı, KÖDGS: Klozapin Öncesi Depresyonda Geçirilen Gün Sayısı

ortaya çıkmıştır. Bu çalışma gibi BAB de doz tayini yapan tek çalışma Suppes ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Diğer çalışmalar BAB hasta grubuyla beraber şizoafektif bozukluk ve psikotik özellikli depresyon hasta gruplarını da çalışmaya eklemiştir. Bu nedenle idame tedavide kullanılan ortalama klozapin dozları bizim çalışmamıza göre daha yüksektir.

Banov ve arkadaşları, klozapinle tedavi edilen 187 hastanın hastane çizelgelerini geriye dönük olarak 14,3 aylık bir süreyle değerlendirmiştir (Banov ve ark. 1993). Bu hastaların 52'sinde bipolar bozukluk, 81'inde şizoafektif bozukluk, 40'ında şizofreni ve 14'ünde ise psikotik özellikli majör depresyon görülmüştür. Bu çalışmadan elde edilen bulgular tedaviye en iyi yanıtın bipolar hasta grubunda olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde klozapin başlanması sonrası hastaneye yatış sayılarında belirgin bir azalma olduğu tespit edilmiştir.

McElroy ve arkadaşları, klozapin tedavisi gören 85 hastayı geriye dönük olarak araştırmıştır (McElroy 1991). Bu hastalar, antipsikotiklere, lityuma, karbamazepine, valproata ve bu ajanların birlikte kullanımlarına yetersiz yanıt verdikleri ya da tolere etmeyi başaramadıkları için klozapin tedavisine geçilmiş hastalardır. Bu 85 hastanın 14'ü psikotik özellikli BAB hastasıdır. Tedaviye alınan yanıtın bipolar grupta, şizofreni grubundan daha iyi olduğu saptanmıştır. Tedaviye dirençli bipolar hastaların şizofreni hastalarına göre klozapine daha iyi yanıt verdiklerini gösteren başka çalışmalar da vardır (Banov ve ark. 1993, McElroy ve ark. 1991) ama buna rağmen klozapin agranulositoz riski ve haftalık kan ölçümü gerektirmesi nedeniyle bipolar bozuklukların tedavisinde daha az tercih edilmektedir (Calabrese ve ark. 1991).

Bu çalışmanın birkaç sınırlılığı vardır. Çalışmaya alınan hasta sayısının görece az olması bu çalışmanın en önemli sınırlılığıdır. Bununla birlikte bu çalışma tüm retrospektif çalışmaların kısıtlılıklarını göstermektedir. Ayrıca çalışmanın açık etiketli olması araştırmacı yanığı payını arttıran bir etmendir. Ancak bununla beraber bu alanda yapılan çalışmaların sınırlı oluşu ve daha çok klozapinin akut dönemdeki etkisini araştırıyor olması bu çalışmayı değerli kılmaktadır. Bu çalışma klozapinin idame dönemindeki etkisini araştıran çok az sayıdaki çalışmadan bir tanesi olması sebebiyle diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Bu çalışmadan elde edilen verilerin bir ön çalışma olarak değerlendirilmesinin daha doğru olacağı kanaatindeyiz. Bu verilerin daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmaların planlanmasına ön ayak olacağı düşüncesini taşımaktadır.

Bu çalışma klozapinin hızlı döngülü BAB'ın (dolayısıyla tedaviye dirençli) idamesinde bir alternatif olabileceğine işaret eden veriler ortaya koymuştur. Klozapin hızlı döngülü hastalarda diğer alternatiflere cevap alınamadığı durumlarda akut mani ve idamede hatırlanması geren bir alternatiftir. Çalışmamız klozapinin etkinliğinin sadece dirençli şizofreni hastalarıyla sınırlı olmadığına dair kanıtlar içermektedir.

Sonuç olarak bu çalışma klozapinin geniş yan etki profiline ve zor tahammül edilebilir bir molekül olmasına rağmen hızlı döngülü BAB hastalarında idame tedavi için etkin bir alternatif olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Akdeniz F (1997) Hızlı Döngülü Bozukluk, Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, Kitap 3 s:8-15.
- Akkaya C, Altın M, Kora K ve ark. (2012) Türkiye'de bipolar I bozukluğu hastalarının, sosyodemografik ve klinik özellikleri-HOME çalışması. Klinik Psiko farmakoloji Bülteni 22:31-42.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2000) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-R), Amerikan Psikiyatri Birliği, Köroğlu E (çeviri editörü), Hekimler Yayın Birliği 2007.
- Banov MD, Zarate CA, Scialabba D ve ark. (1993) Clozapine therapy in refractory affective disorders. Presented at the annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology Dec 14, 1993; Honolulu, Hawaii.
- Bauer MS, Calabrese JR, Dunner DL ve ark. (1994) Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. Am J Psychiatry 151: 506-15.
- Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL ve ark. (2008) Rapid cycling bipolar disorder diagnostic concepts. Bipolar Disord 10: 153-62.
- Calabrese JR, Meltzer HY, Markovitz PJ (1991) Clozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol :396-7.
- Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ ve ark. (1996) Clozapine for treatment refractory mania. Am J Psychiatry 153:759-64.
- Calabrese JR, Shelton MD, Rappaport DJ ve ark. (2001) Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. J Affect Disord 67:241- 55.
- Carvalho A, McIntyre R (2015) Treatment-Resistant Mood Disorders Oxford Psychiatry Library 23-45.
- Dunner DL, Fieve RR (1974) Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. Arch Gen Psychiatry 30: 229-33.
- Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL ve ark. (1998) Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. J Affect Disord 48:91-04.
- Garno JL (2005) Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. Br J Psychiatry 186:121-5.
- Kesibir S, Vahip S, Akdeniz F ve ark. (2005) Bipolar Bozuklukta Mizaç ile Klinik Özelliklerin İlişkisi, Türk Psikiyatri Dergisi 16: 164-9.
- Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM ve ark (2005) Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 out patients. Am J Psychiatry 162: 1273-80.
- McElroy SL, Dessain EC, Pope HG ve ark. (1991) Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J Clin Psychiatry 52:411-4.
- Post RM, Kramlinger KG, Altshuler LL ve ark. (1990) Rapid cycling bipolar disorder. Psychopharmacol Bull 26:37-47.
- Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T ve ark. (1999) Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. Am J Psychiatry 156:1164-9.
- Yıldız A (2001) Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluğun Belirleyici Özellikleri (Tıpta Uzmanlık Tezi)-Dokuz Eylül Üniversitesi.
- Zarate CA, Tohen M, Banov MD ve ark. (1995) Is clozapine a mood stabilizer? J Clin Psychiatry 56:108-12.