

Ketiapin Sağaltımı Sırasında Şizofreninin Pozitif Belirtilerinde Ortaya Çıkan Akut Alevlenme: Beş Olgunun Sunumu

Dr. Ayşen Esen Danacı, Dr. Ömer Aydemir, Dr. İlkin İçelli¹

ÖZET:

KETİAPİN SAĞALTIMI SIRASINDA ŞİZOFRENİNİN POZİTİF BELİRTİLERİNDE ORTAYA ÇIKAN AKUT ALEVLENME: BEŞ OLGUNUN SUNUMU

Ketiapin çok kısa bir süre önce Türkiye’de kullanıma sunulmuş bir atipik antipsikotiktir. Yapılan çalışmalar ketiapinin şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri üzerinde etkili olduğunu ve klasik antipsikotiklere göre, düşük yan etki profiline sahip olduğunu göstermektedir. Burada uzun süredir şizofreni tanısıyla izlenen ve ketiapin sağaltımına başlandıktan sonra pozitif belirtilerde alevlenme ortaya çıkan 5 olgu sunulmaktadır. Literatür incelendiğinde ilaca ait bu tür bir yan etkinin bildirilmediği gözlenmektedir bu nedenle Türkiye’de ortaya çıkan bu durumun nedenlerinin ne olabileceği tartışılmış ve bu durumun ilacın farmakokinetik özellikleriyle ilgili ülkemizde yapılacak bir çalışmaya zemin oluşturması hedeflenmiştir.

Anahtar sözcükler: ketiapin, şizofreni, akut, alevlenme

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:111-115

ABSTRACT:

ACUTE EXACERBATION OF POSITIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA DURING QUETIAPINE TREATMENT: FIVE CASE REPORTS

Quetiapine is an atypical antipsychotic which has been recently submitted for clinical use in Turkey. Studies revealed that quetiapine is effective on the positive and negative symptoms of schizophrenia and has less side effects compared to conventional antipsychotics. In this article 5 cases, who had been followed with diagnosis of schizophrenia for a long time and had acute exacerbation in positive symptoms during quetiapine treatment, are presented. In literature no articles about side effects of quetiapine were found. The possible reasons of this condition occurring in Turkey was discussed and a study on the pharmacokinetic properties of quetiapine based on this report is proposed.

Key words: quetiapine, schizophrenia, acute, exacerbation.

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:111-115

GİRİŞ

Ketiapin ülkemizde son bir yıl içinde şizofreni sağaltımında bir umut olarak sunulan yeni bir atipik antipsikotiktir. Ketiapin şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri üzerinde, kısa dönem sağaltımında, herhangi bir ekstrapiramidal belirtiyeye neden olmadan ve prolaktin düzeyini arttırmadan, standart antipsikotikler kadar etkili olduğu bu güne kadar yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (1,2,3,4).

Ketiapin farmakodinamik özellikler açısından klozapine benzer, serotonin tip 2 ve 6 (5-HT₂ ve 5-HT₆), histamin tip 1 (H₁) ve α₁ ve α₂ adrenerjik reseptörlere yüksek, dopamin tip 2 (D₂) reseptörlerine ılımlı ve klozapinden farklı olarak dopamin tip 1 (D₁) ve muskarinik tip 1 (M₁) reseptörlerine çok düşük afinitesi vardır (1,2,5,6,7,8). Bununla birlikte, ketiapinin reseptör antagonizması diğer antipsikotik ilaçlardan daha azdır ve ekstrapiramidal belirtilerle ilişkili değildir (7).

Striatal reseptörlere bağlanma özelliklerinin araş-

tırıldığı çalışmalarda ketiapinin klozapine benzer bir D₂/5HT₂ bağlanma oranı gösterdiği ve bunun haloperidolle karşılaştırıldığında çok düşük olduğu gösterilmiştir (5,6). Striatal dopamin metaboliti konsantrasyonunda büyük artışa neden olan dozların bir aylık uygulamasından sonra ketiapin ve klozapin, tipik antipsikotiklerden farklı olarak; striatal D₂ reseptörlerin sayısını arttırmaz, ancak frontal kortekste 5-HT₂ reseptör sayısını azaltırlar (7).

Ketiapinin akut şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sekonder psikoz ve diğer psikotik bozukluğu olan hastalarda güvenilir ve etkili olduğu bildirilmiştir (1,9,10). Ketiapin pozitif belirtiler üzerinde haloperidol ve klorpromazin kadar etkili, negatif belirtiler üzerinde ise plaseboya göre daha etkili olduğu belirtilmiştir (1,2,3,4). Negatif belirtiler üzerindeki etkisi farklılık gösterir (8,17). Bazı çalışmalarda ketiapinin negatif belirtiler üzerindeki etkisinin dopamin antagonistlerinden daha fazla olduğu gösterilememişken, bazılarında ise etkinin daha yüksek olduğuyla ilgili

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Esen Danacı, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Manisa
Tel/Faks: +90 (236) 239 62 72 E-mail: aysen@hotmail.com

Kabul tarihi: 18 Ocak 2001

bulgular vardır (3). Yapılan ön çalışmalar ketiapinin şizofrenideki bilişsel bozuklukları düzeltmede etkili olduğunu göstermiştir (11). Dirençli olguların sağaltımı ve uzun süreli sağaltımla ilgili çalışmalar henüz bildirilmemiştir (12).

Bu yazıda, ketiapin kullanımı sırasında pozitif belirtilerinde akut alevlenme ve eksitasyon ortaya çıkan 5 olgu sunulmaktadır.

OLGULAR

Olgu 1

Y.G., 30 yaşında, ilkökul mezunu, memur, eşinden ayrılmış erkek hasta. 9 yıllık hastalık öyküsü bulunan hasta son 1 yıldır polikliniğimizde rezidüel tip şizofreni tanısıyla izlenmekte idi. Bu dönem içinde tabloya negatif belirtiler hakimdi bunlara hastanın çok rahatsız olduğu ve aşırı değerlendirilmiş düşünce niteliğindeki empotans yakınması eşlik ediyordu. Kliniğe yatırıldığında insomni, künt duygulanım, depresif duygudurum, halsizlik, gerginlik, iritabilite, karamsarlık, referans düşünceler, ereksiyon güçlüğü, işlevsellikte azalma ve gerçeği değerlendirme yetisinde bozukluk saptandı. Hasta ayaktan izleminde yaklaşık 11 aydır risperidon 2 mg/gün ve mirtazapin 45 mg/gün kullanmaktaydı. Kliniğe yatışının 3. gününde ketiapin 200 mg/gün sağaltımı başlanarak risperidonun kademeli olarak azaltılıp kesilmesi planlandı; mirtazapine devam edildi. Ketiapin dozu kademeli olarak arttırılarak 16. günde 600 mg'a çıkıldı, sağaltımının 18. gününde hastada öfke duygusunun giderek şiddetlendiği, referans düşüncelerinin giderek yoğunlaştığı ve bunlara perseküsyon düşüncelerinin de eklenmeye başladığı görüldü. Bu belirtilerin giderek şiddetlenmesi ve hastada eksitasyonun ortaya çıkması üzerine, bunun mirtazapine bağlı olabileceği düşünülerek, bu ilaç 37. günde kesildi. Buna rağmen hastanın belirtilerindeki şiddetlenme devam edince, 45. günde ketiapin kesilerek olanzapin 10 mg/gün sağaltımı başlandı. Bundan sonra hastanın eksitasyonu hiç olmadı, pozitif belirtileri ve depresif belirtileri de ilerleyen günlerde azalarak kayboldu ve hasta yatışının 71. gününde taburcu edildi.

Olgu 2

N.K., 29 yaşında, ortaokul mezunu, bekâr, işsiz, erkek hasta. Dokuz yıllık hastalık öyküsü bulunan hasta, 3 yıldır polikliniğimizde rezidüel tip şizofreni

tanısıyla izlenmekteydi. Bu dönemde hastada sosyal geri çekilme, işlevsellik kaybı, konuşma içeriğinde fakirleşme ve miktarında azalma, duygulanımda küntleşme ve cinsel isteksizlik belirtileri sürdü ve bunlara zaman zaman depresif belirtiler eklenmekteydi. Farklı nöroleptik ve zaman zaman eklenen antidepresan ilaç uygulamalarına rağmen; hastanın yakınmalarında önemli düzeyde bir düzelme kaydedilmemekteydi. Bunu üzerine, hastanın sağaltımına ketiapin 300 mg/gün eklenerek; kullanmakta olduğu olanzapin 20mg/gün ve mirtazapin 30 mg/gün sağaltımının kademeli olarak kesilmesi planlandı. Hastanın 20 gün sonraki poliklinik kontrolünde kuşkuculuk ve alınganlık gibi belirtilerin başladığı, negatif belirtilerin ise azalarak devam ettiği gözlemlendi ve ketiapin dozu 400 mg/güne çıkıldı. Bundan sonraki 2 ay boyunca hiç kontrole gelmeyen hastanın muayenesinde referans, perseküsyon, etkilenme, düşünce sokulması sanrıların, anksiyetesinin ve cinsellikle aşırı uğraşısının olduğu saptandı ve bu dönemde ketiapini önerildiği şekilde kullandığı öğrenildi. Hastanın kliniğe yatırıldıktan sonraki izleminde anksiyete, yerinde duramama, perseküsyon, referans, etkilenme sanrıları ve çağrışımlarda dağınıklık mevcuttu. Zaman zaman anksiyetesinin çok yoğunlaştığı gözlemlendi ve bu duruma haloperidol, klorpromazin ve biperidenin kombinasyonu ile müdahale edildi. Belirtilerin şiddetlenerek sürmesi sonucunda yatışının 6. gününde ketiapin kesildi. Kısa bir süre haloperidol 10 mg/gün ve biperiden 4 mg/gün sağaltımı sürdürüldükten sonra yatışının 20. gününde klozapin sağaltımı başlandı ve yatışının 28. gününde hastanın pozitif belirtilerinin kaybolması üzerine, 100 mg/gün dozunda klozapinle hasta taburcu edildi ve ayaktan izleminde doz 300 mg/güne kadar yükseltildi.

Olgu 3

D.Ş., 40 yaşında, yüksek okul mezunu, eşinden ayrılmış, işsiz bayan hasta. Yaklaşık 13 yıllık hastalık öyküsü bulunan hasta son 5 yıldır polikliniğimizde rezidüel tip şizofreni tanısıyla izlenmekteydi. Temmuz 1999 tarihinde olanzapin 10 mg/gün sağaltımı başlanmış ve daha sonraki dönemde doz 5 mg/güne düşürülerek sürdürülmüştü. Bu dönem içinde hastada pozitif belirti hiç saptanmış; ancak duygulanımda küntlük, sosyal ilişkilerde ve işlevsellikte azalma ve somut düşünme gibi negatif belirtiler giderek azalmıştı. Aile hastanın durumundan memnun olduğunu her kontrolünde ifade ediyordu. 2 Ekim 2000 tarihinde

yapılan kontrolünde hastanın olanzapin sağaltımı boyunca 10 kilo aldığı ve bundan şikayetçi olduğu gözlemlendi. Bunun üzerine hastaya ketiapin 200 mg/gün sağaltımı başlandı ve 1 hafta sonunda olanzapini keserek sadece ketiapine devam etmesi önerildi. Ketiapin sağaltımının yaklaşık 15. gününde huzursuzluk, öfke patlamaları, çağrışımlarda dağınıklık gibi belirtiler ortaya çıkması üzerine; hasta ve ailesinin de isteğiyle ketiapin kesilerek olanzapine geri dönüldü ve yaklaşık 1 hafta içinde bu yakınmalar ortadan kalktı.

Olgu 4

A.D., 41 yaşında, lise mezunu, bekar, işsiz bayan hasta. 10 yıllık hastalık öyküsü bulunan hasta 4 yılı aşkın süredir rezidüel tip şizofreni tanısıyla polikliniğimizde izlenmektedir, bu süre içinde 1 kez kliniğimizde yatarak tedavi görmüştür. Ocak 1999'a kadar düzensiz şekilde haloperidol sağaltımını sürdüren hastanın bu tarihte yapılan muayenesinde; sosyal izolasyon, sebepsiz yere ağlama, insomni, obsesif nitelikli düşünceler ve kendi kendine konuşma şeklindeki belirtiler saptanmış ve risperidon 2mg/gün sağaltımı başlanmıştır. Daha sonra doz 4mg/güne çıkılmıştır. Mart 1999'da hastada amenore ortaya çıkmış ve yapılan laboratuvar incelemesinde kan prolaktin düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. Bunun üzerine ilaç değişikliği yapılarak olanzapin 10 mg/gün sağaltımı başlanmış ve doz daha sonra 20mg/güne çıkarılmıştır. Hasta Mayıs 2000 tarihine kadar aynı sağaltımını sürdürmüş ve bu dönemde rezidüel tablo devam etmiştir. 8/05/2000 tarihinde yapılan kontrolünde depresyon ve anksiyete belirtilerinin, referans sanrı taslaklarının bulunması ve bunların son 2 aydır devam etmesi üzerine ilaç değişikliği yapılması düşünülmüş ve ketiapin başlama paketine geçilmiş ve günlük doz kademeli olarak 300mg/güne çıkarılmıştır. Hasta ilacı kullanmaya başladıktan 1 hafta sonraki ilk kontrolünde moralinin düzeldiğini, düşüncelerinin berraklaştığını ve geçmişteki sanrısız yaşantılarını daha akılcı şekilde düşünebildiğini ifade etmişti. Bundan 1 hafta sonraki kontrolünde ise geçmiş yaşamını aşırı derecede irdelemeye başladığını ve kendisini huzursuz hissettiğini bu ilacı kullanmak istemediğini belirtmişti. Psikiyatrik bakıda da sanrısız uğraşlar ve anksiyetede artma saptanmıştı. Bunun üzerine ketiapin kesilerek olanzapin 20mg/gün sağaltımına geri dönüldü ve hasta bundan sonraki kontrolünde yakınmalarının azaldığını ifade etmiş bu durum klinik olarak da gözlenmiştir; son 6 aydır sa-

ğaltımı aynı şekilde sürdürülmektedir ve hastanın durumu stabildir.

Olgu 5

S.A., 20 yaşında ortaokul mezunu, işsiz, bekar erkek hasta 5 yıllık hastalık öyküsü bulunan hasta 4 yıldır polikliniğimizce paranoid tip şizofreni tanısıyla izlenmektedir ve bu dönemde 2 kez yatırılarak tedavi edilmiştir. İkinci yatışı 16/8/1999-7/12/1999 tarihleri arasında olmuştur, bu dönemde hastanın psikiyatrik bakısında perseküsyon sanrıları, Capgras sendromu, odditif varsanılar, kendine olan ilgi ve bakımda azalma, sosyal izolasyon, insomni, künt duygulanım ve anksiyöz duygudurum saptanmıştı. Yattığı dönem içinde çeşitli antipsikotikler kullanıldığı ve basamaklı güçlendirme rejimleri uygulandığı halde; hastada belirgin düzeyde bir iyileşme sağlanamaması üzerine hastaya EKT endikasyonu kondu ve bu tedavinin uygulandığı başka bir merkeze sevk edildi. EKT uygulamaları sonrasında aynı kurumdan haloperidol, klorpromazin ve biperiden sağaltımı düzenlenen hasta, ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin ortaya çıkması üzerine bu sağaltımı bırakarak Şubat 2000 tarihinde tekrar polikliniğimize başvurmuştur. Bu dönemde negatif belirtilerle birlikte ılımlı düzeyde grandiyözite, Capgras sendromu, cinsel içerikli sanrılar saptanan hastaya sülpirid 800mg/gün sağaltımı başlanmıştır. Mart ayında depresif belirtilerin ortaya çıkması üzerine sağaltıma sertraline 20mg/gün eklenmiştir. Mayıs ayında boşluk hissi, motivasyonda azalma, karamsarlık, anhedoni gibi depresif belirtilerin devam etmesi üzerine ketiapin başlama paketine geçilmiş ilaç dozu kademeli olarak 400mg/güne yükseltilmiş ve poliklinik izleminde depresif belirtilerde progresif bir düzelme gözlenmiştir. Ekim ayında pozitif belirtilerde alevlenme ve ekstasyon tablosuyla ailesi tarafından getirilen hastaya zuklopentiksol aküfaz (acuphase) parenteral olarak uygulanmış ve hastanın yatışı kabul etmemesi üzerine, ketiapin 600mg/güne çıkılarak hasta ayaktan yakın izleme alınmıştır. Pozitif belirtileri ve saldırgan davranışları giderek artan hastaya ketiapinin yanına haloperidol 15mg/gün, klorpromazin 300mg/gün ve biperiden 6mg/gün sağaltımı eklemiştir. 10 gün içinde ketiapin azaltılarak kesilmiş ve 13.11.2000 tarihinde suisid düşüncelerinin ortaya çıkması üzerine hasta kliniğimize yatırılmıştır. Şu anda haloperidol 15mg/gün, klorpromazin 400mg/gün, olanzapin 15mg/gün ve biperiden sağaltımı süren hastanın durumunda belir-

gin bir düzelme sağlanamamıştır.

TARTIŞMA

Ketiapin son yıllarda kullanıma sunulmuş ve ülkemizde de 2000 yılı içinde piyasaya sürülmüş bir atipik antipsikotiktir. Hem literatür verileri hem de klinik gözlemler, ketiapinin şizofreni sağaltımında etkili bir antipsikotik olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, çeşitli ortamlarda farklı psikiyatristler ketiapinin burada sunulan olgulara benzer biçimde zaman zaman pozitif belirtilerde alevlenme yaptığı görüşünü paylaşmaktadır. Tartışma bölümünde sunduğumuz 5 olgudan yola çıkarak, ketiapinin söz konusu etkisinin olası nedenleri gözden geçirilmeye çalışılacaktır.

3. ve 4. olgularımızın seyrinde kullanmakta oldukları antipsikotiğin kesilmesiyle ketiapinin başlanması döneminde bir alevlenme söz konusudur. Her ne kadar ilaç değişimi sırasında varolan antipsikotik azaltılarak kesilirken ketiapin kademeli olarak arttırılmış olsa da, bu değişim modelinde yeni antipsikotik henüz kanda etkili düzeye ulaşmadan eski antipsikotiğin çekilmesi psikoz için bir alevlenme riski yaratıyor gibi görünmektedir. Belki de zaten belli bir antipsikotik etkisine alışık olan bu hastalarda çok daha seri doz arttırımı ya da yüksek dozlu bir başlangıç bu riski azalttığı gibi, korkulan yan etkiyi de çok fazla uyarımayacaktır.

5. olgumuz ise seyrinden de anlaşılacağı gibi, sağaltıma dirençlidir. Ketiapin tedavisine geçilmeden önce bir antipsikotik kullanmasına karşın ılımlı düzeyde de olsa pozitif psikotik belirtiler bildirilmektedir. Bu nedenle ketiapine geçildikten sonra ortaya çıkan alevlenmenin, hastalığın doğal seyrine mi yoksa ilaca mı bağlı olduğunu ayırt etmek çok güçtür. Ketiapinin başka antipsikotiklerle kombine edilmesine ve ketiapin kesildikten sonra da değişik antipsikotik kombinasyonlarının kullanımına karşın pozitif belirtilerin sürmesi bu alevlenmenin ketiapine bağlı olarak ortaya çıkmış olma olasılığını azaltmaktadır. Ancak ketiapinin sağaltıma dirençli bu olguda yeterince etkili olmadığı izlenimi elde edilmiştir.

1. ve 2. olguları gözden geçirecek olursak buradaki özellik iki hastada da kullanmakta oldukları antipsikotiklere belirgin düzelme sağlanmışken; birinde ereksiyon güçlüğü yakınması, diğesinde ise ısrarlı depresif belirtiler nedeniyle yeni bir strateji olarak ketiapine geçilmesi planlanmıştı. İlaç değişimi uygun şekilde yapıldıktan sonra 1. olguda 2. haftada pozitif belirtilerin şiddetlendiği ve buna yanıt olarak ilaç dozunun 800 m/güne kadar çıkıldığı halde pozitif belirtilerin şiddetlenmeye devam ettiği görülmektedir. 2. olguda ise 3. hafta pozitif belirtilerin ortaya çıkması üzerine doz arttırıldığı halde, 3. ayın sonunda pozitif belirtilerin hem şiddetlendiği hem de çeşitlendiği görülmektedir. Her iki olguda da ilaç kesildikten çok kısa bir süre sonra, tahminen yeni antipsikotiğin sağaltıcı etkisi başlamadan söz konusu pozitif belirtiler önemli ölçüde kaybolmuştu. Sözü edilen son iki olgu, diğergulardan farklı olarak, iyi seyir halindeyken; ketiapin uygun doz ve sürede kullanıldığı halde pozitif belirtiler ortaya çıkmıştır. O zaman bu hastalar için akla gelen; ilacın pozitif belirtiler üzerinde etkisiz kaldığı ya da bir adım öteye giderek bu belirtileri tetiklediği olasılığıdır. Ketiapin pek çok hastada pozitif belirtileri başarıyla tedavi ettiği, ayrıca sözü geçen bu iki olgunun da diğerg antipsikotiklerle başarılı şekilde tedavi edilebildiği göz önüne alınacak olursa bu hastaların ortak özellikleri ve ketiapinin farmakokinetik özellikleri arasında bir uyumsuzluk olabileceği akla gelmektedir.

Sonuç olarak, ketiapin sağaltımı sırasında şizofreninin pozitif belirtilerinde alevlenme ortaya çıkmasıyla ilgili kuşkular bizi burada ele alınan olgular ışığında iki temel nedene götürmektedir. Bunlardan birincisi ilaç değişiminde belli ilkelere uyulmamasıdır ki bu da hızlı doz arttırımı ya da yüksek dozla tedaviye başlayarak giderilebilir. İkincisi ise bazı hastalarda ilacın farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak beklenen etkinin elde edilememesidir. Literatür incelendiğinde bu durum ülkemize özgü gibi görünmektedir; bu nedenle ketiapinin farmakokinetik özelliklerinin Türk toplumunda sınanması uygundur.

Kaynaklar:

1. Hirsch SR, Link CGG, Goldstein JM, ve ark: ICI 204,636: A new atypical antipsychotic drug. British J Psyc 168 (suppl.29) 1996:45-56.
2. Small JG, Hirsch SR, Arvantis LA ve ark: Quetiapine in patients with schizophrenia. A high-and-low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:549-557.

3. Peuskens J, Link CG: A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96:265-273.
4. Arvanitis LA, Miller BG: Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia. A comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997; 15:233-246.
5. Gefret O, Bergstrom M, Langstrom B, ve ark: Time course of central nervous dopamine-D2 and 5-HT2 receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (Seroquel) in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 135:119-26.
6. Kufferle B, Tauscher J, Asenbaum S, ve ark: Quetiapine: a new atypical antipsychotic. *S D J Med* 1998; 51:189-93.
7. Saller CF, Salama AI: Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 112:285-92.
8. Ames D, Marder SR, Wirshing WC: Risperidon: Klinik uygulamalar. Alan Breier (ed.): Şizofreni'de Yeni İlaç Tedavileri. çev.: Ömer Aydemir. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1998:15-40.
9. Reznik I, Benatov R, Sirato P: Seroquel in resistant schizophrenic with negative and positive symptoms. *Harefuah* 1996; 130:675-7,727.
10. Fabre LF Jr, Arvanitis L, Pultz J ve ark: ICI 204,636, a novel, atypical antipsychotic: early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia. *Clin Ther* 1995; 17:366-78.
11. Misra LK, Erpenbach JE, Hamlyn H ve ark: Quetiapine: a new atypical antipsychotic. *S D J Med* 1998; 51:189-193.
12. Kaplan HI, Sadock BJ: Synopsis of Psychiatry, 8th edition, William and Wilkins, Baltimore, Maryland, 1998:1079-1080.