

Psikotik bozukluk tanılı hastalarda uzun etkili, oral ve kombinasyon antipsikotik tedavilerinin değerlendirilmesi

Evaluation of long acting, oral and combination antipsychotic treatments in patients with psychotic disorder

Yasir Şafak¹, Süheyla Doğan Bulut¹, Hasan Karadağ², Sibel Orsel³

¹Uzm. Dr., ²Doç. Dr., ³Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye <https://orcid.org/0000-0002-3196-5089>-<https://orcid.org/0000-0002-7405-5982>-<https://orcid.org/0000-0001-9487-3424>-<https://orcid.org/0000-0003-0184-7038>

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada oral antipsikotik (OA), uzun etkili antipsikotik (UEA) ve her iki formun kombinasyonu (OA+UEA) ile izlenen psikotik bozukluk tanılı hastalarda klinik gidişat, ilaç yan etkilerinin değerlendirilmesi ve klinisyenlerin ilaç form tercihleri ile klinik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Şizofreni ve diğer psikotik bozukluk tanılı hastalarla izlenen 250 hastanın veri tabanından sosyodemografik özellikleri, kullanılan antipsikotikler ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS), İşlevselliğin genel değerlendirilmesi (GAF) puanları, ilaç yan etkileri incelenerek, OA, UEA (2-4 hafta), OA+UEA kullanan üç grup arasında parametrik ve non-parametrik istatistiksel yöntemler ile analiz yapılmıştır. **Bulgular:** OA+UEA kullananlarda BPRS skorları OA veya UEA kullananlara göre daha yüksektir. OA kullananlarda OA+UEA kullananlara göre SAPS ve SANS skorlarının düşük, GAF skorları daha yüksektir. 4 haftalık UEA kullananlarda BPRS puanları OA ve 2 haftalık UEA kullananlardan yüksektir. OA kullananların SANS, SAPS puanları 4 haftalık UEA kullananlara göre daha düşük, GAF puanları ise 2 haftalık ve 4 haftalık UEA kullananlardan yüksektir. **Sonuç:** Çalışmamızda klinik açıdan şiddetli olgularda UEA ile kombinasyon tedavilerinin daha çok tercih edildiği saptanmıştır. UEA kullanımı amaçlanandan farklı olarak çoklu ve yüksek doz ilaç kullanımına yol açabilmektedir. Tedavi algoritmalarında tedavi yanıtı düşük olgularda, uzun etkili formların kullanımını içeren kanıta dayalı verilere ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, antipsikotikler, yan etkiler

(Klinik Psikiyatri Dergisi 2020;23:72-82)

DOI: 10.5505/kpd.2020.42103

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to evaluate the clinical progress, the drug side effects and the relationship between clinical variables and the clinical progress of patients with psychotic disorder who use oral antipsychotic (OA), long-acting antipsychotic (LAA) and combination of two forms (OA+LAA). **Method:** The variables of 250 patients with schizophrenia and other psychotic disorders were analyzed retrospectively from the patient database. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the Scale for the Assessment of Positive symptoms (SAPS), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Global Assessment of Functioning (GAF) measurements, clinical variables related to the disease and adverse effects were recorded in the database. The analysis was performed between three groups according to antipsychotic use as OA, LAA (2-4 weeks), OA+LAA with parametric and non-parametric statistical methods. **Results:** In OA+LAA users, BPRS scores were higher than those using OA or LAA. In OA users, the SAPS and SANS scores were lower and GAF scores were higher than those using OA+LAA. In 4-week LAA users, BPRS scores were higher than those using OA and 2-week LAA. Those with OA had lower SANS, SAPS scores than those with 4-week LAA, and GAF scores were higher than those using LAA for 2 weeks and 4 weeks. **Discussion:** In our study, it was found that combination therapy with LAA was more preferred in clinically severe cases. The use of LAA may lead to the use of multiple and high-dose drugs, unlike the intended use. Evidence-based data are needed in treatment algorithms in cases with low treatment response, including the use of long-acting forms.

Key Words: Schizophrenia, antipsychotics, side effects

GİRİŞ

Şizofreni, pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerle karakterize, genellikle akademik, iş veya sosyal ilişkiler gibi önemli işlevsellik alanlarında yeti yitimi ile giden kronik, ağır bir ruhsal bozukluktur (1,2). Şizofreni tedavisinde antipsikotik ilaçların yeri tartışılmazken, şizofreni hastalarının büyük çoğunluğunun (%84) takiplerinde oral antipsikotik ilaç (OA) tedavisine devam etmediği ve uzun dönem takiplerinde %40-50'sinin tedaviye uyum göstermediği dikkat çekmektedir (3,4,5,6,7).

Tedavi uyumunu artırmak için uzun etkili antipsikotik ilaçlar (UEA) 1960'lı yıllarda şizofreninin uzun süreli tedavisinde yer almaya başlamıştır (8). UEA'ların farmokinetik özellikleri ile belirli bir dozda plazma düzeylerinde kararlı konsantrasyon sağlayarak doz değişkenliğini azaltıyor olmasının, yinelemeyi önlemede OA'lara göre daha etkin oldukları bildirilmektedir (9,10). Bu nedenlerle, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların uzun dönem sağaltımında UEA'lar günümüzde tercih edilen bir tedavi yöntemi olmaktadır (11). Literatürde UEA ile ilgili yapılan çalışmalar derlendiğinde şizofreni hastalığının sürdürüm tedavisinde UEA'ların hastalar için tedavi uyumunu artırma, yineleme oranlarında düşme ve yaşam kalitesini artırma gibi birçok faydasının olduğu, bunun yanı sıra vizit sıklığının azalması ve tedavi maliyetlerinde artış gibi olumsuz etkilerinin de olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (12,13). Ülkemizde UEA'lar ile OA'ların karşılaştırıldığı bir çalışmada uzun etkili 2. kuşak antipsikotik formlarının oral 2. kuşak antipsikotik formlarına göre ilaç yan etkisi ve yaşam kalitesi bakımından daha olumlu sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Yine yakın zamanda ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ilaç yan etkilerinin UEA ve OA kullanımlarında benzer olduğu, UEA kullananlarda intihar oranının ve EKT tedavisi görmüş olma oranının daha az olduğu bildirilmiştir (15). UEA'ları birebir karşılaştıran çalışmalar az olmakla birlikte, birinci ve ikinci kuşak uzun etkili ilaçları içeren çalışmalarda antipsikotik ilaçlar arasında farklılık saptanmamıştır (12,14,16,17,18). Bir diğer tartışma konusu da tedavi uyumu açısından antipsikotiklerin uygulanma süresidir. UEA'lar 1-4, 6, 8 ve 12 hafta aralıklarla uygulanmaktadır. Literatürde UEA'ların uygulanma sıklıklarının karşılaştırıldığı az sayıda

çalışma vardır. Bu çalışmalarda uygulama sıklığı 4 hafta olan UEA'ların zamandan kazanç sağladığı ancak etkinlik açısından diğer uygulama sıklıklarından farklı olmadığı bildirilmektedir (19,20,21,22).

Şizofreni tedavisinde UEA'ların kullanılmasının OA'lara göre önemli avantajları olmasına rağmen halen klozapin kullanımının diğer tüm antipsikotiklerden üstün olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar diğer antipsikotiklere yanıt vermeyen hastalarda, klozapinin güçlü, klinik olarak anlamlı etkinliğini ortaya koymaktadır (23,24). Klozapin, genellikle hastalık sürecinde ilk tercih olarak değil, son çare olarak kullanılır. Ancak, yeni bir tedavi stratejisine ihtiyaç duyulduğunda, klozapinin olası yan etkilerinden çekinen klinisyenler klozapin başlamak yerine ilaçları kombine etmeye karar verir. Ancak kombinasyon tedavilerinin yan etki düzeylerinin klozapinden çok da farklı olmadığı bildirilmiştir (24).

Şizofreni tedavisinde çoklu ilaç kullanımı hastalığın kronik gidişi, en uygun yanıtı elde etmedeki yetersizlikler ve yan etkiler gibi nedenlerle söz konusu olmaktadır (25). Tedavi algoritmalarında çoklu antipsikotik kullanımı önerilmemekle birlikte, klinisyenlerin son 10 yılda %16.7-%37.1 oranında çoklu antipsikotik tedavi uyguladıkları bildirilmektedir (26). Günümüzde 1. kuşak- 2. kuşak antipsikotik kombinasyonları veya 2 veya daha fazla 2. kuşak antipsikotik kombinasyonu sıklıkla tercih edilmektedir. Literatürde kontrollü çalışmaların bulunmaması nedeniyle çoklu ilaç kullanımını destekleyen ya da bunlara karşı olan kanıtlar kısıtlı sayıdadır (26,27). Yapılan bazı çalışmalarda çoklu antipsikotik ilaç kullanımının ilaç yan etki insidansında azalma, yatış süresinde kısalma ve hastalık gidişatında olumlu etkiler sağlama gibi üstünlükleri olduğu bildirilmektedir (28, 29). Diğer taraftan, çoklu antipsikotik ilaç kullanımının, ilaç etkileşimleri yönünden çeşitli riskler taşıdığı, şizofreni hastalarındaki morbidite ve mortalite oranı ile sağlık harcamalarını arttırdığı, ilaca uyumu azalttığı yönünde araştırma bulguları da mevcuttur (30).

Klinik gözlemsel ve geriye dönük olarak yaptığımız bu çalışmada, psikotik bozukluk tanısı ile

izlediğimiz hastaların tedavisinde hangi anti-
psikotik formları tercih ettiğimizi ve ne sıklıkta
kombine tedavilere başvurduğumuzu araştırmak,
öte yandan kombinasyon kullanım ve uzun etkili
ilacın uygulanma sıklığının hastalardaki klinik
gidişat ve ekstrapiramidal sistem yan etkileri üze-
rine olan etkilerinin değerlendirilmesi ve klinisyen-
lerin ilaç form tercihleri ile klinik değişkenler
arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.
Çalışmamızın hipotezleri; psikotik bozukluk
tanısıyla izlenen hastalarda hem oral hem de uzun
etkili antipsikotik tercihlerinde 2. kuşak anti-
psikotiklerin daha çok tercih edildiği, uzun etkili
antipsikotik kullanımı ile oral antipsikotik
kullanımının klinik ölçek puanları artasında bir
farklılığa neden olmadığı, oral ve uzun etkili anti-
psikotik kullanımlarında kombine tedavilere
başvurma oranının tek başına ilaç kullanımından
daha sık olduğu, kombine tedavi kullanımının ve
uzun etkili ilaç kullanımının uygulama sıklığının
klinik gidişat üzerine olumlu bir etkisi olmadığı,
daha fazla ekstrapiramidal yan etki nedeniyle ilaç
kullanımına yol açtığıdır. Bu alanda ülkemizde
yapılan çalışmalar az sayıda olduğu için çalışma
sonuçları literatüre klinisyenlerin akılcı ilaç
kullanımı ve ilaç form tercihleri konusunda fayda
sağlayarak katkıda bulunacaktır.

YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel geriye dönük olarak
planlanmıştır. 2013-2018 yılları arasında Sağlık
Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Toplum Ruh Sağlığı
Merkezi'nde takip edilen hastaların (n=292)
dosyaları taranarak, eksen-1 tanıları için yarı
yapılandırılmış klinik görüşme formu-SCID I'e
(The Structured Clinical Interview for DSM-IV
Axis I Disorders) göre şizofreni (n=233), sanrılı
bozukluk (n=1), şizoaffektif bozukluk (n=16)
tanılarını karşılayan 250 hasta çalışmaya dâhil
edilmiştir. Araştırma verileri açısından
dosyalarında veri eksikliği (ölçek puanları
olmayan) saptanan, ek eksen-I tanısı olan 42 hasta
çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastaların demografik özellikleri ve kullanmakta
oldukları tüm antipsikotikler değerlendirilmiştir.
Her hasta için antipsikotik kullanımı hakkındaki

bilgi, tıbbi dosyanın tedavi izlemi bölümlerinden
elde edilmiştir. Dosyada yer alan sosyodemografik
veriler, antipsikotik ilaç türleri, UEA ilaç
kullanımı, ekstrapiramidal sistem yan etkileri ve bu
yan etki için ek ilaç verilip verilmediği, klinik
değerlendirmede uygulanan Kısa Psikiyatrik
Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif Belirtileri
Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Belirtileri
Değerlendirme Ölçeği (SANS), Global
Değerlendirme Ölçeği (GAF) veri tabanına
kaydedilmiştir. İlaç yan etkileri klinik izlem ile
değerlendirilerek hasta dosyasına kaydedilmiş olup
yan etki ölçeği kullanılmamıştır. Çalışmada
kullanılan ölçekler düzenli olarak hastaların
merkezimize ilk kayıtlarında ve düzenli takipleri
sırasında 3 aylık periyotlarda uygulanmaktaydı.
Çalışmamızda hastaların en son ölçek puanları
değerlendirmeye alınmıştır. Çalışma ile ilgili has-
tanemiz etik kurulundan onay alınmıştır. Bu
çalışma 1964 Helsinki Bildirgesi'ne ve daha sonraki
düzeltmelerine veya karşılaştırılabilir etik standart-
lara uygun yapılmıştır.

Veri Toplama Araçları

*Eksen-1 tanıları için yarı yapılandırılmış klinik
görüşme formu-Structured clinical interview for
DSM-4-TR (SCID-I):* First ve arkadaşları
tarafından DSM-4 eksen-1 bozuklukları için
geliştirilmiş klinik görüşme formudur. Tanısal
değerlendirmenin standart biçimde uygulanarak
tanıların geçerliğinin arttırılmasını sağlar (31).
Türkçe uyarlaması Çorapçioğlu ve arkadaşları
tarafından yapılmıştır (32).

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS):
Overall ve Gorham (1962) tarafından geliştirilen
ölçek, psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini
ve değişimini ölçmek için kullanılan, yarı
yapılandırılmış bir ölçektir (33). 18 maddeden
oluşur. Her madde 0-6 puan arasında
değerlendirilir ve toplam puan hepsinin
toplamından oluşur. 15-30 puan minör sendrom,
30 ya da daha üzeri majör sendromu ifade eder.
Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması
Soykan (1989) tarafından yapılmıştır (34).

Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS): İlk olarak Andreasen ve Olsen (1982) tarafından geliştirilen ölçek, görüşmecinin hasta ile görüşme sırasındaki gözlemlerine dayanarak doldurulan bir ölçektir (35). Şizofreninin pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini değerlendirmektedir. 34 madde ve 4 alt ölçek içermektedir. Alt ölçekler; halüsinasyonlar, hezeyanlar, garip davranış ve formel düşünce bozukluğu şeklindedir. Türkçe'ye Erkoç ve arkadaşları tarafından uyarlanmıştır. Türkçe formunun geçerlilik çalışmaları yapılmayıp, ölçeğin iç tutarlılığı geçerliliğe gösterge olarak alınmıştır (36). Kesme puanı hesaplanmamış olan bu ölçek, karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşımaktadır. Puanlamada her bir madde 5 puan üzerinden değerlendirilmekte olup, alt ölçek puanlarının toplamı, toplam puanı oluşturmaktadır (36).

Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS): İlk olarak Andreasen ve Olsen (1982) tarafından geliştirilen ölçek, görüşmecinin hasta ile görüşme sırasındaki gözlemlerine dayanarak doldurulan bir ölçektir (35). Ölçek; afektif küntleşme, aloji, apati, anhedoni ve dikkat eksikliği şeklinde 4 alt ölçekten oluşmaktadır. Türkçe'ye Erkoç ve arkadaşları tarafından uyarlanmıştır. Türkçe formunun geçerlilik çalışmaları yapılmayıp, ölçeğin iç tutarlılığı geçerliliğe gösterge olarak alınmıştır (37). Puanlamada her bir madde 5 puan üzerinden değerlendirilmekte olup, alt ölçek puanlarının toplamı, toplam puanı oluşturmaktadır (37).

İşlevselliğin genel değerlendirilmesi (Global assessment of functioning-GAF): DSM-IV'de yer alan 'Eksen V' değerlendirmesidir. Genel psikolojik işlevselliğin 0-100'lük bir ölçekte derecelendirmesi Luborsky tarafından sağlık-hastalık derece-

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Kadın	91	36.4
	Erkek	159	63.6
Medeni durum	Bekar	151	60.4
	Evli	70	28
	Boşanmış	23	9.2
	Dul	6	2.4
	Okur- yazar değil	6	2.4
Öğrenim durumu	Okur- yazar (okula gitmemiş)	3	1.2
	İlkokul	67	26.8
	Ortaokul	59	23.6
	Lise	88	35.2
	Üniversite	27	10.8
Tanı	Şizofreni	233	93.2
	Şizoafektif bozukluk	16	6.4
	Delüzyonel bozukluk	1	0.4
	İşsiz	152	60.8
Mesleki Durum	Emekli	35	14
	İşçi	26	10.4
	Düzensiz çalışan	16	6.4
	Memur	16	6.4
	Öğrenci	4	1.6
	Serbest meslek	1	0.4
Yaş ortalaması ($x \pm y/l$)	38.22 \pm 11.18		
Hastalık başlama yaşı ($x \pm y/l$)	24.69 \pm 8.11		
Hastalık süresi ($x \pm y/l$)	13.33 \pm 8.84		
Alevlenme sayısı	4.06 \pm 3.08		
Yatış sayısı	2.83 \pm 3.01		
BPRS	18.29 \pm 9.74		
SANS total	40.77 \pm 19.88		
SAPS total	17.38 \pm 15.15		
GAF	59.84 \pm 10.98		

lendirme ölçeğinde kullanılmaya hazır bir duruma getirilmiştir (38). Ruhsal bozukluğun ruhsal, toplumsal ve mesleki işlevsellik üzerindeki etkisi değerlendirilir.

İstatistik analiz, "Statistical Packages for the Social Science" (SPSS) 21 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlarda sayısal değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Üçlü grup karşılaştırmaları için tek yönlü varyans analizi, ikili grup karşılaştırmaları için bağımsız gruplar t testi uygulandı. p değeri <0.05 olarak anlamlı kabul edildi. Çoklu gruplar arasındaki farklılıklar (post hoc analizler) Bonferroni testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya şizofreni (n=233), şizoafektif bozukluk (n=16), sanrılı bozukluk (n=1) tanısı konulan 250 hasta (kadın (n=91), erkek (n=159)) dâhil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 38.22 ± 11.18 'dir. Hastalara ait diğer sosyodemografik ve uygulanan ölçeklere ait veriler Tablo 1'de yer almaktadır.

Çalışmaya dâhil olan hastaların %56'sı (n=140) UEA kullanmaktadır. UEA kullanan hastaların %50'si (n=70) paliperidon palmitat, %20.71'i (n=29) haloperidol dekonat, %13.57'si (n=19) risperidon uzun etkili enjeksiyon, %12.14'ü (n=17) ziklopiptoksol dekonat, %2.14'ü (n=3) flufenazin ve %1.43'ü (n=2) flupentiksol dekonat kullanmaktaydı. UEA kullanan hastalar en az 3 aydır UEA kullanmaktaydı. Şizoafektif bozukluğu olan hastaların %50'si (n=8) ek olarak valproik asit, %25'i (n=4) ek olarak lityum kullanmaktaydı.

Hastaların %88'i (n=220) oral antipsikotik kullanmaktaydı. OA kullanan hastaların %28.64'ü olanzapin (n=63), %17.27'si paliperidon (n=38), %15.46'sı klozapin (n=34), %10.91'i ketiapin (n=24), %10.91'i aripiprazol (n=24), %7.73'ü risperidon (n=17), %4.55'i amisülpirid (n=10), %3.63'si haloperidol (n=8), %0.45'i klorpromazin (n=1) ve %0.45'i pimozid (n=1) kullanmaktaydı. OA kullananların %25'i (n=55) ikili antipsikotik ilaç kullanmaktaydı, %1.36'sı (n=3) üçlü antipsikotik ilaç kullanmaktaydı.

Tüm ilaçlar değerlendirildiğinde hastaların %46.8'i (n=117) atipik tekli antipsikotik, %3.6'sı (n=9) tipik tekli antipsikotik, %25.2'si (n=63) atipik-atipik kombinasyonu, %16.8'i (n=42) atipik-tipik kombinasyonu, %0.4'ü (n=1) tipik-tipik kombinasyonu ve %7.2'si (n=18) üçlü kombinasyon kullanmaktaydı.

Hastalar kullanmakta oldukları antipsikotiklere göre sadece OA kullanan, oral ve uzun etkili birlikte kullanan (OA+UEA) ve UEA kullanan hastalar olmak üzere gruplandırılmış ve ortalama ölçek puanları bu üç gruba göre karşılaştırılmıştır. Hastaların %10.8'i (n=27) sadece UEA, %44'ü (n=110) sadece OA ve %45.2'ü (n=113) OA+UEA kullanmaktaydı. UEA'ların uygulanma sıklığı incelendiğinde, hastaların %27.14'ü (n=38) 2 haftada bir ve %72.86'sı 4 haftada bir (n=102) UEA ile tedavi edilmekteydi.

Sadece OA, UEA ve UEA+OA kullanan hastaların BPRS, SANS, SAPS ve GAF puanlarının karşılaştırılması Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2. Uzun etkili antipsikotik, oral antipsikotik ve kombinasyon tedavisi kullananların klinik ölçek puanlarının karşılaştırılması

	UEA (n=27)	OA (n=110)	UEA+OA (n=113)	İstatistik	p
BPRS	15.89 \pm 7.10	15.94 \pm 9.43	21.16 \pm 9.88	F=9.54 ^{a,b}	<0.001
SANS Toplam	42.75 \pm 19.43	34.75 \pm 19.54	46.15 \pm 18.80	F=9.98 ^c	<0.001
SAPS Toplam	16.30 \pm 11.74	12.80 \pm 11.50	22.09 \pm 17.50	F=11.44 ^d	<0.001
GAF	61.11 \pm 8.01	62.73 \pm 11.08	56.72 \pm 10.73	F=9.12 ^e	<0.001

One way ANOVA, Bonferroni test, Not: UEA: Uzun etkili enjektabl antipsikotik, OA: oral antipsikotik
^a=OA ve UEA+OA grupları arasındaki anlamlı farklılık (p<0.001) ^b=UEA ve UEA+OA grupları arasındaki anlamlı farklılık (p=0.029) ^c= OA ve UEA+OA grupları arasındaki anlamlı farklılık (p<0.001) ^d= OA ve UEA+OA grupları arasındaki anlamlı farklılık (p<0.001) ^e= OA ve UEA+OA grupları arasındaki anlamlı farklılık (p<0.001)

Tablo 3. Uzun etkili antipsikotik uygulama sıklığına göre klinik ölçek puanlarının karşılaştırılması

	OA (n=110)	UEA 2hf (n=38)	UEA 4hf (n=102)	İstatistik	p
BPRS	15.94±9.43	16.32±8.94	21.57±9.51	F=10.52 ^{a,b}	<0.001
SANS Toplam	34.75±19.54	40.58±17.46	47.32±19.17	F=11.47 ^{*c}	<0.001
SAPS Toplam	12.80±11.50	16.16±14.52	22.76±17.12	F=12.69 ^d	<0.001
GAF	62.73±11.08	57.37±11.31	57.64±10.06	F=7.2 ^{*e,f}	0.001

One way ANOVA, Bonferroni test, Not: UEA: Uzun etkili enjektabl antipsikotik, OA: oral antipsikotik

^a= UEA 4hf ile UEA 2hf grupları arasındaki anlamlı farklılık (p=0.011), ^b= UEA 4hf ile OA grupları arasındaki anlamlı farklılık (p<0.001), ^c= UEA 4hf ile OA grupları arasındaki anlamlı farklılık (p<0.001)

^d= UEA 4hf ile OA grupları arasındaki anlamlı farklılık (p<0.001), ^e= UEA 2hf ile OA grupları arasındaki anlamlı farklılık (p=0.025), ^f= UEA 4hf ile OA grupları arasındaki anlamlı farklılık (p=0.002)

Gruplar arasında BPRS, SANS, SAPS VE GAF puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (her biri için p<0.001). BPRS için; farklılık sadece OA kullanan grup ile OA+UEA kullanan grubun puanlarındaki farklılık ve sadece UEA kullanan grup ile kombine OA+UEA kullanan grubun puanlarındaki farklılıktan (Bonferroni testi, sırasıyla p<0.001, p=0.029), SANS için farklılık sadece OA kullanan grup ile OA+UEA kullanan grupların puanlarından kaynaklanmaktadır (Bonferroni testi, p<0.001). SAPS için farklılık sadece OA kullanan grup ile OA+UEA kullanan grubun puanlarından kaynaklanmaktadır (Bonferroni testi, p<0.001). GAF için ise farklılık sadece OA kullanan grup ile kombine OA+UEA kullanan grubun puanlarından kaynaklanmaktadır (Bonferroni testi, p<0.001) (Tablo 2).

Hastalar uzun etkili antipsikotik kullanmayan (sadece OA), 2 haftalık (UEA 2hf) ve 4 haftalık (UEA 4 hf) kullanan hastalar olarak da gruplandırılarak SANS, SAPS, BPRS ve GAF puanlarının karşılaştırılması Tablo 3'de yer almaktadır.

Gruplar arasında BPRS, SANS, SAPS VE GAF puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (sırasıyla p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p=0.001). BPRS puan ortalamaları açısından farklılık 4 haftada bir UEA kullanan grup ile 2 haftada bir UEA ve 4 haftada bir UEA kullanan grup ile sadece OA kullanan grupların puanlarından kaynaklanmaktadır (Bonferroni testi, sırasıyla p=0.011 ve p<0.001). Gruplar arasında SANS puan ortalamaları açısından anlamlı farklılık sadece OA ve UEA 4 hf

kullanan gruplardan kaynaklanmaktadır (Bonferroni testi, p<0.001). Gruplar arasında SAPS puan ortalamaları açısından anlamlı farklılık OA kullanan grup ile 4 haftada bir UEA kullanan ve gruplardan kaynaklanmaktadır (Bonferroni testi, p<0.001). Gruplar arasında GAF puan ortalamaları açısından anlamlı farklılık ise sadece OA kullanan grup ile 2 haftada bir UEA kullanan ve OA kullanan grup ile 4 haftada bir UEA kullanan gruplardan kaynaklanmaktadır (Bonferroni testi, sırasıyla p=0.025, p=0.002) (Tablo 3).

İncelenen hasta dosyalarında yan etki değerlendirilmesi amacıyla ölçek olmamakla birlikte, hastalarda ortaya çıkan ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkileri ve bu yan etkileri gidermek amaçlı uygulanan tedavi bilgileri yer almaktaydı. Bu verilerden yararlanarak, EPS yan etkileri nedeni ile ilaç kullanan hastalar OA, UEA 2hf ve UEA 4 hf olarak gruplandırılarak karşılaştırılmıştır. Buna göre, OA grubunun %24.60'ında (n=26), UEA 2hf grubunun %31.60'ında (n=12) ve 4 UEA 4hf grubunun %43.10'unda (n=44) EPS yan etkisi nedeni ile antikolinergik, beta bloker ya da benzodiazepin kullandıkları anlaşılmıştır. İstatistiksel olarak bu üç grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($\chi^2=9.16$, p=0.008).

Çalışmaya dâhil olan hastalar klozapin kullanan ve kullanmayan hastalar olarak gruplandırılmış, hastaların klinik ölçek puanları ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Oral antipsikotik kullanan hastaların %15.46'sı klozapin (n=34) kullanmaktaydı. Klozapin kullanan hastaların %58.8'i (n=20) sadece klozapin, %41.2'si (n=14) uzun etkili antipsikotik ile birlikte (paliperidon

palmitat (n=5), zuklupentiksol dekanat (n=2) ve haloperidol dekanat (n=7)) kullanmaktaydı.

Klozapin kullanan hastaların ortalama hastalık başlama yaşı 19.56 ± 4.90 , klozapin kullanmayan hastaların ise hastalık başlama yaşı 25.50 ± 8.23 olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($F=16.75$, $p<0.001$). Hastalık süresi klozapin kullananlarda 14.21 ± 7.54 yıl, kullanmayanlarda 13.19 ± 9.04 yıldır. İki grup arasında hastalık süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Ortalama hastanede yatış sayılarına baktığımızda ise klozapin kullananlarda 4.03 ± 2.97 , kullanmayanlarda 2.64 ± 2.98 'dir. İki grup arasında hastanede yatış sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($F=6.36$, $p=0.001$).

Klozapin kullanan hastaların SANS ortalaması 46.71 ± 17.37 puan, kullanmayan hastaların SANS ortalaması 39.83 ± 20.12 puandır. Gruplar arasında SANS puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Klozapin kullanan hastaların SAPS ortalaması 23.26 ± 15.40 puan, kullanmayan hastaların SAPS ortalaması 16.45 ± 14.93 puandır. Gruplar arasında SAPS puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($F=6.07$, $p=0.005$). Klozapin kullanan hastaların BPRS ortalaması 21.18 ± 9.51 puan, kullanmayan hastaların BPRS ortalaması 17.84 ± 9.72 puandır. Gruplar arasında BPRS puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($F=3.49$, $p=0.036$). Klozapin kullanan hastaların GAF ortalaması 55.59 ± 8.94 puan, kullanmayan hastaların GAF ortalaması 60.50 ± 8.94 puandır. Gruplar arasında GAF puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($F=6.01$, $p=0.011$).

TARTIŞMA

Çalışmamızın ana bulguları; OA+UEA kullananlarda ortalama BPRS puanlarının sadece OA ve sadece UEA kullananlara göre daha yüksek olması; sadece OA kullananlarda OA+UEA kullananlara göre ortalama SAPS ve SANS puanlarının daha düşük olması; sadece OA kullananlarda OA+UEA kullananlara göre ortalama GAF puanlarının daha yüksek olması; 4 haftalık UEA kullananlarda orta-

lama BPRS puanlarının sadece OA kullananlardan ve 2 haftalık UEA kullananlardan yüksek olması, sadece OA kullananlarda ortalama SANS, SAPS puanlarının 4 haftalık UEA kullananlara göre daha düşük olması ve sadece OA kullananların ortalama GAF puanlarının 2 haftalık ve 4 haftalık UEA kullananlardan daha yüksek olmasıdır.

Literatürde şizofreni tedavisinde uzun etkili ilaçlar ile oral ilaçları karşılaştıran pek çok çalışma (39,40, 41,42,43,44,45,46,47,48,49) ve meta-analiz (50,51, 52,53,54) bulunmaktadır. Tüm bu çalışma ve metaanalizler incelendiğinde iki formdan hangisinin, ne zaman tercih edileceği sorusu halen tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Tedaviler arasındaki olası farklılıklar ilaçların farmakolojik özelliklerinden kaynaklanan farklılıklar ile açıklanamaz çünkü her iki formun farmakolojik özellikleri benzerdir (42,44,45,46,47,48,49). Çeşitli meta-analizler bir yineleme önleme stratejisi olarak uzun etkili antipsikotiklerin etkisini vurgulamaktadır (50,51,52). İlaç uyumsuzluğu söz konusu olduğunda UEA, OA tedaviden daha avantajlı görünmektedir (55). Bazı kılavuzlarda bu durumda antipsikotik ilacın uzun etkili formuna geçilmesi tavsiye edilmektedir (55,56,57). Geniş örneklemlili 10 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, UEA ile OA karşılaştırıldığında UEA kullananlarda yineleme oranlarının istatistiksel olarak anlamlı ve daha düşük olduğu bildirilmiştir (50). Bizim çalışmamızda ise sadece OA kullananlarda klinik belirtileri inceleyen ölçek ortalama puanlarının OA+UEA ve sadece UEA kullananlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın kesitsel ve geriye dönük bir çalışma olması sebebiyle, henüz yineleme oranları değerlendirilememiştir. Gelecekte yapılacak izlem ile yineleme durumları karşılaştırılabilir.

Literatürde uzun etkili antipsikotiklerin uygulama sıklığı ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. İki haftada bir uygulanan uzun salınımlı IM enjektabl risperidon ile aylık kullanılan paliperidonun karşılaştırıldığı çalışmalarda kilo alımı ve cinsel yan etkiler bakımından küçük farklılıklar tespit edilmiş ancak bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (55). Kisely ve arkadaşları ve 4 haftada bir uygulanan UEA'lerin psikiyatrik belirtiler, yaşam kalitesi ve yan etkiler açısından

karşılaştırıldığı tüm çalışmaları bir meta-analizde değerlendirmişlerdir (58). Bu meta-analizde, psikiyatrik semptom açısından (PANSS puanları) risperidonun paliperidona üstün olduğu tek bir çalışma dışında farklılık bulunmamıştır. Yaşam kalitesi ve yan etkiler açısından da herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (58). Uygulama sıklığının azaldığı 4 haftada bir UEA tedavisi zamandan kazanç ve ziyaret sıklığında azalması gibi faydalar sağlayabilir. Buna karşın doz sıklığının ve ziyaretlerin azalması psikoeğitim, psikoterapi, danışan ve aile grup çalışmaları gibi farmakolojik olmayan diğer tedavi şekillerinden de uzak kalmaya neden oluyor olabilir. Ayrıca, bazı çalışmalarda hastalar ile yoğun temasın tedavi iş birliği, tedaviye uyum ve tüm sonuçlar üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (23,24,25). Bizim çalışmamızda da 2 haftada bir UEA kullanan hastaların BPRS puan ortalamaları, 4 haftada bir UEA kullanan hastaların puan ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Bu durum, literatürde yer alan diğer çalışmalarda değinildiği gibi, hastalarla daha sık görüşmenin, terapötik iş birliğinin daha fazla olmasının ve hastalık belirtilerinde daha fazla iyileştirici bir etki yaratmasının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Ancak çalışmamızın kesitsel olması ve tedavi öncesi hastalık şiddetini bilemememiz nedeniyle bu konuyla ilişkili ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda sadece OA kullanan hastalarda EPS yan etkileri nedeniyle ilaç kullanma oranı, 2 ve 4 haftada bir UEA kullanan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum hastaların kullanmakta oldukları antipsikotik ilacın çoğunlukla 2. kuşak antipsikotikler olarak tercih edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu durum 2. kuşak antipsikotiklerin daha az ekstrapiramidal yan etkiye yol açtığını söyleyen literatür ile uyumludur (57). Eş değer dozlar ve yan etki ölçekleri ile yapılan ileriye dönük çalışmalarla bu konu daha bir netlik kazanacaktır.

Klinik uygulamalarda sıklıkla farklı sınıftan antipsikotik ilaçların birlikte kullanımının tercih edildiği (%20.9), ancak aynı sınıf antipsikotik ilaçların bir arada kullanılmasının (%18.5) da düşük olmadığı bildirilmektedir (60). Çalışmamızda kliniğimizde sıklıkla OA+UEA kombinasyonunun tercih

edildiği ve bu tercih oranının %44 gibi yüksek bir değerde olduğu saptanmıştır. Bu şekilde çoklu ilaç kullanımının yüksek oranlarda olması UEA formları daha çok oral tedaviye dirençli hastalarda tedaviye ekliyor olmamız ya da uzun etkili ilaç kullanımının tek başına yeterli gelmediği durumlarda oral ilaçlarla kombine ediyor olmamızla açıklanabilir. Tedavi algoritmalarına uyumunu araştıran bir çalışmada uzun etkili antipsikotiklerin %40 oranında oral antipsikotiklerle birlikte kullanıldığı bildirilmiştir (60,61). Bizim çalışmamızda da oral antipsikotikler ile birlikte, uzun etkili antipsikotik kullanma oranı literatür ile uyumludur (62,63). Bu sonuçlara göre OA+UEA kullanımı tek başına UEA kullanımına kıyasla klinik ölçek puanlarında farklılık yaratmamakta ve yan etki nedeni ile ek ilaçlara olan gereksinimi arttırmaktadır. Bulgularımız UEA kullanan hastalarda OA ilaçlarla kombinasyon yapmanın çok da avantajlı olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçları klinisyenlerin ilaç formlarında tercihleri konusunda da dikkati çeken bilgiler vermektedir. Her ne kadar kesitsel olarak yaptığımız bu çalışmamızda, bulgularımız, ilaç başlangıcındaki hastalık şiddetini bilmesek de klinik şiddeti daha düşük olan hastalarda oral ilaç formlarının daha fazla tercih edildiğini düşündürmektedir. Bu grup hastalarla bu nedenle yan etki nedeni ile ek ilaç kullanımı daha az oluyor olabilir. Yine kliniği daha şiddetli olan hastalarda ise oral ve uzun etkili ilaçların bir arada kullanılması, çoklu ilaç kullanımı ve yan etki için ek ilaç kullanımı oranını arttırıyor olabilir. Bulgularımızın bu konuda yapılacak ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Tek başına uzun etkili ilaç kullanımı yerine oral ve uzun etkili ilaçların birlikte kullanımı akılcı ilaç kullanımından uzaklaştırmaktadır. Son zamanlarda uzun etkili formların daha çok tercih edilmesi çoklu ve yüksek doz antipsikotik kullanım riskini klinik pratikte karşımıza çıkarmaktadır. Çalışma verilerine bakıldığında klinik ölçek puanlarının daha yüksek olduğu hastalarda bu durumun ortaya çıktığı söylenebilir. Bu hasta grubunda tedavi algoritmalarına göre klozapin kullanımı önerilmektedir. Çalışmamızda hastaların %15.46'sı klozapin kullanırken, klozapin kullanan hastaların %58.8'i sadece klozapin, %41.2'si klozapine ek olarak uzun

etkili antipsikotik kullanılmaktaydı. Klozapin kullanımının bir klinik avantaj sağlayıp sağlamadığını incelemek amacıyla yaptığımız değerlendirmede; klozapin kullanan grupta hastalık başlama yaşının daha düşük olduğu, hastane yatış sayılarının daha yüksek olduğu, SAPS ve BPRS puanının daha yüksek olduğu, GAF puanının düşük olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda istatistiksel anlamlılık olmasa da SANS puanlarında da yükseklik saptanmıştır. Bu durum klozapinin erken başlangıç yaşı, sık hastaneye yatış, işlevsellikte bozulma, yüksek klinik ölçek puanları gibi kötü hastalık seyri ve gidişat faktörleri olan hastalarda kullanıldığını göstermektedir. Çalışmanın kesitsel olması nedeniyle klozapin kullanımının klinik iyileşme, işlevsellikte düzelme, klinik semptomlarda azalma ve hastane yatış oranlarındaki değişimle ilgili bilgiler eksik kalmaktadır.

Çalışmamızın kesitsel olması, tek merkezli bir çalışma olması ve EPS yan etkilerin yan etki ölçeği ile değerlendirilmemesi çalışmamıza kısıtlılık getirmektedir. Gelecekte, hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçek puanlarının gözlemlenebileceği, yan etkilerinin ölçek ile takip edildiği ve tedavi klinik yanıtın uzunlamasına karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı ise, çalışmada

antipsikotik form çeşitliliğine oranla hasta sayısının az olmasıdır. Tek başına uzun etkili antipsikotik kullanan hasta sayısının az olması da UEA'ler arasında istatistiksel karşılaştırma yapılmasını sınırlamaktadır.

Sonuç olarak, psikofarmakoloji alanında şizofrenide tedavi algoritmalarına uyumu araştıran çalışma sonuçlarına benzer şekilde, çalışmamızda, oral antipsikotikler ile uzun etkili antipsikotiklerin sıklıkla birlikte kullanıldığı ve EPS yan etkilerine yönelik ilaç kullanımının arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda klinisyenlerin tedavi algoritmalarında önerilenden farklı olarak uzun etkili formları oral formlar ile birlikte çoklu ilaç kullanımı şeklinde tercih ettikleri gözlemlendi. Uzun etkili formların klinikte kullanımları konusunda alandan elde edilecek verilere ihtiyaç bulunmaktadır. İleriye dönük çalışmalarla uzun etkili formların etkinlik ve kullanım pratiklerini içeren çalışma sonuçları, uzun etkili formların akılcı kullanımına ilişkin veri sağlayacaktır.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr., Yasir Şafak, SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye dr.yasirsafak@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. Essentials of schizophrenia. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2011.
2. Leucht S, Hiertl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. Br J Psychiatry 2012; 200:97-106.
3. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. Ann Clin Psychiatry 2005; 17:113-135.
4. Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Gutierrez JL, Brunello N, Fleischhacker WW, Gaebel W, Gerlach J, Guelfi J-D, Kissling W, Lapierre YD, Lindstrom E, Mendlewicz J, Racagni G, Carulla LS, Schooler NR: Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia: European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Sienna, Italy Eur Neuropsychopharmacol 1998; 8:55-66.
5. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. J Clin Psychiatry 2002; 63:892-909.
6. Patel MX, Taylor M, David AS. Antipsychotic long-acting injections: mind the gap. Br J Psychiatry 2009; 52:4-5.
7. Kreyenbuhl J, Slade EP, Medoff DR, Brown CH, Ehrenreich B, Afful J, Dixon LB. Time to discontinuation of first- and second-generation antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res 2011; 131:127-132.
8. Johnson DA. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. Br J Psychiatry Suppl 2009; 52:7-12.
9. Van Kammen DP, Hurford I, Marder SR. First generation antipsychotics, in Kaplan and Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. Edited by Sadock BJ, and Sadock VA, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2009, 3105-3127.
10. Dencker S, Axelson R. Optimising the use of depot antipsychotics. CNS Drugs 1996; 6:367-381.
11. Saddock BJ, Saddock VA. Klinik Psikiyatri. Aydın H, Bozkurt A (Çeviri Ed.) 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Sti., 2005.
12. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. Br J Psychiatry 2001; 179:290-299.

13. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic longacting injections: a review. *Br J Psychiatry* 2009; 52: 13-19.
14. Aykut DS, Arslan FC, Tiryaki A, Özkorumak E, Karakullukçu S. İkinci Kuşak Antipsikotik Kullanan Hastalarda İlaç Yan Etkileri ve Yaşam Kalitesi: Uzun Etkili Enjeksiyon ve Ağzıdan Alınan Tedavilerin Karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Derg* 2017; 28:11-16.
15. İnanç L, Özdemir AD, Güleç H, Semiz ÜB. Şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında depo antipsikotik kullanımının etkinliği ve güvenilirliği. *Cukurova Medical Journal* 2018;43:38-43.
16. David A, Adams CE, Eisenbruch M, Quraishi S, Rathbone J. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* CD000307, 2005.
17. Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, Gassmann-Mayer C, Lim P, Hough D. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 22:1-12.
18. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz MS, Rosenheck RA, Ray N, Lamberti JS, Buckley PF, Wilkins TM, Stroup TS. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:1978-1987.
19. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:975-983.
20. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
21. Dieterich M, Irving CB, Park B, Marshall M Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
22. Gühne U, Weinmann S, Arnold K, Becker T, Riedel-Helle SG. S3 guideline on psychosocial therapies in severe mental illness: evidence and recommendations. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2015; 265:173-188.
23. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RSE, Davis CE, Severe J, Hsiao JK, CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*; 2006; 163:600-610.
24. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2015;173:166-173.
25. Stefan M, Travis M, Murray R. An atlas of schizophrenia. (The encyclopedia of visual medicine series), Part Public G, London, UK, 2002.
26. APA. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1997;154:1-63.
27. Miller AL, Craig CS. Combination antipsychotics: pros, cons, and questions. *Schizophr Bull* 2002; 28:105-109.
28. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:464-470.
29. Ozalmete OA, Ceylan ME, Ozalmete O, Sevim ME. Yatan Şizofreni Hastalarında Çoklu Antipsikotik Kullanımı. *Noropsikiyatri Arşivi* 2010; 47:23-28.
30. Karaoglan Kahilogullari A, Orsel S, Sargin E, Hatiloglu U, Berber MS, Ozbay H. Changes in drug prescription patterns in schizophrenia in five years. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2008; 18:162-166.
31. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version (SCID-I). New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 2002.
32. Çorapçoğlu A, Aydemir O, Yıldız M, Esen Danacı A, E Köroğlu. DSM IV Eksen 1 bozuklukları (SCID-1) için yapılandırılmış klinik görüşme, Klinik versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1999.
33. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Reports* 1962; 10:799-812.
34. Soykan Ç. Institutional differences and case typicality as related to diagnosis symptom severity, prognosis and treatment. Yayınlanmış master tezi. Orta Doğu Teknik Üniversitesi, 1990.
35. Andreasen NC, Olsen S. Negative-positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:789-794.
36. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 2:20-24.
37. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 2:16-18.
38. Luborsky L. Clinicians judgement of mental health. *Arch Gen Psychiatry*. 1962;7:407-417.
39. Chue P, Eerdeken M, Augustyns I, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L, Pretorius H, David AS. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:111-117.
40. Bai YM, Chen TT, Wu B, Hung CH, Lin WK, Hu TM, Lin CY, Chou P. A comparative efficacy and safety study of long-acting risperidone injection and risperidone oral tablets among hospitalized patients: 12-week randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39:135-141.
41. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J. Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: post hoc comparison of two studies. *Clin Ther* 2008; 30:2378-2386.
42. Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa A, Goldfinger SM. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:1397-1406.
43. Gaebel W, Schreiner A, Bergmans P, de Arce R, Rouillon F, Cordes J, Eriksson L, Smeraldi E. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone

long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:2367-2377.

44. Macfadden W, Ma YW, Thomas HJ, Bossie CA, Alphs L. A prospective study comparing the long-term effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy and oral aripiprazole in patients with schizophrenia. *Psychiatry* 2010; 7: 23-31.

45. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Thwin SS, Fiore L, Valley D, Huang GD, Neal C, Vertrees JE, Liang MH, the CSP 555 Research Group. Challenges in the design and conduct of controlled clinical effectiveness trials in schizophrenia. *Clin Trials* 2011; 8:196-204.

46. Schooler NR, Buckley PF, Mintz J, Goff DC, Kopelowicz A, Lauriello J, Manschreck TC, Mendelowitz AJ, Miller DD, Wilson D, Bustillo JR, Severe JB, Kane JM. PROACTIVE: initial results of an RCT comparing long-acting injectable risperidone to 2nd generation oral antipsychotics. American College of Neuropsychopharmacology 50th annual meeting. Kona, Hawaii 2011.

47. Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa-McMillan A. Maintenance treatment with long-acting injectable risperidone in first-episode schizophrenia: a randomized effectiveness study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:1224-1233.

48. Zhornitsky S, Stip E. Oral versus long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia and special populations at risk for treatment nonadherence: a systematic review. *Schizophr Res Treat* 2012; 40:70-71.

49. Barrio P, Batalla A, Castellvi P, Hidalgo D, Garcia M, Ortiz A, Grande I, Pons A, Parellada E. Effectiveness of long-acting injectable risperidone versus oral antipsychotics in the treatment of recent-onset schizophrenia: a case-control study. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28:164-170.

50. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia: a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011; 127:83-92.

51. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28:57-66.

52. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, Greenberg PE, Wong BJ. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013;74:568-575.

53. Kishimoto T, Niatt M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and metaanalysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013; 74:957-965.

54. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bul* 2014; 40:192-213.

55. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR,

Keller W: The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36:71-93.

56. Canadian Psychiatric Association: Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005;50:7-57.

57. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012; 134:219-225.

58. Kisely S, Sawyer E, Robinson G, Siskind D. Does the Frequency of Dosing of Long-Acting Injectable Antipsychotics Matter? a Systematic Review and Meta-Analysis. In: Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2016; 134-135.

59. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet* 2009; 373:31-41.

60. De las Cuevas C, Sanz EJ. Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 18.

61. Ranceva N, Ashraf W, Odelola D. Antipsychotic polypharmacy in outpatients at Birch Hill Hospital: incidence and adherence to guidelines. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:699-704.

62. Hatiloğlu U, Karadağ H, Akkoyunlu S, Güriz SO, Kahiloğulları AK, Orsel S. Şizofrenide ve diğer psikotik bozukluklarda çoklu ilaç kullanımı: Uzun etkili antipsikotik ilaçların rolü. *Klinik Psikiyatri Derg* 2010; 13:101-107.

63. Karadağ H, Orsel S, Akkoyunlu S, Kahiloğulları AK, Guriz O, Turkcapar H, Hatiloğlu U. Comparison of polypharmacy in schizophrenia and other psychotic disorders in outpatient and inpatient treatment periods: a naturalistic one year follow-up study. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2012;22:130-138.