

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**ÜÇÜNCÜ BASAMAK PSİKİYATRİK TEDAVİ
MERKEZİNDE PSİKOZ TEDAVİ
YAKLAŞIMLARI-RETROSPEKTİF,
KESİTSEL BİR FARMAKOEPİDEMİYOLOJİ
ÇALIŞMASI**

Dr. Ece DAĞDEMİR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Akgül CEYHUN

ERZURUM-2023



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Ece DAĞDEMİR	Sınav tarihi: 11 / 05 / 2023
Anabilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Hacer Akgül CEYHUN	
Tezin Konusu : Üçüncü Basamak Psikiyatrik Tedavi Merkezinde Psikoz Tedavi Yaklaşımları - Retrospektif, Kesitsel Bir Farmakoepidemioloji Çalışması	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezin, jüri üyelerince “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak; ☒ Kabulüne
1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY’nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)
2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY’nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Doç. Dr. Halil ÖZCAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Hacer Akgül CEYHUN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Esat Fahri AYDIN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psikotik Bozuklukların Tanım ve Tarihçesi.....	3
2.2. Psikotik Bozuklukların Sınıflaması	4
2.3. Etiyoloji.....	5
2.4. Epidemiyoloji	9
2.5. Tanısal Yaklaşım	10
2.5.1. Şizofreni	10
2.5.2. Persistan Delüzyonel Bozukluk (Sanrılı Bozukluk).....	11
2.5.3. Akut ve Geçici Psikotik Bozukluk (Kısa Psikotik Bozukluk).....	11
2.5.4. Şizoaftaktif Bozukluk	11
2.5.5. Şizofreniform Bozukluk.....	11
2.5.6. Maddenin/İlacın Yol Açtığı Psikotik Bozukluk	12
2.5.7. Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Psikotik Bozukluk	12
2.5.8. Tanımlanmış ve Tanımlanmamış Diğer Bir Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar	12
2.6. Belirti Örüntüsü.....	12
2.7. Prognoz ve Prognostik Faktörler.....	15
2.8. Tedavi Yaklaşımları	16
2.8.1. Tipik Antipsikotik İlaçlar (Nöroleptikler, Birinci Kuşak Antipsikotikler).....	17
2.8.2. Atipik Antipsikotik İlaçlar (Serotonin-Dopamin Antagonistleri, İkinci Kuşak Antipsikotikler).....	17
2.8.3. Diğer Psikotik Bozukluklarda Tedavi Yaklaşımları	18
2.8.5. Antipsikotiklerin Yan Etkileri	19
2.8.6. Tedavi Kılavuzlarının Önerileri.....	21
2.8.7. Tedaviye Dirençli Hastaların Yönetimi	23
2.8.8. Komorbid Durumların Tedavisi	25

2.9. Farmakoepidemiolojik Çalışmalar	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	30
4.1. Sosyodemografik Özellikler, Epidemiyolojik ve Etiyolojik Faktörler	30
4.2. Klinik Süreç Verileri	35
4.3. Tedavi Yaklaşımları	36
4.4. Yan Etkiler	42
4.5. Yıllara Göre Dağılım	45
5. TARTIŞMA	49
5.1. Epidemiyolojik ve Etiyolojik Faktörler, Komorbiditeler ve Klinik Süreç Verilerinin Tartışılması	49
5.2. Tedavi Yaklaşım Türlerinin Tartışılması	60
5.3. Yan Etkilerin Tartışılması	73
5.4. Yıllara Göre Değişimlerin Tartışılması	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	87
KAYNAKLAR	89
EKLER	114
EK-1.SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	114

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Bazı antipsikotik ilaçların göreceli istenmeyen yan etkileri	19
Tablo 2. En yaygın ekstrapiramidal yan etkiler	20
Tablo 3. TDŞ ve sözde TDŞ ayrımı	23
Tablo 4. Hastaların sosyodemografik özellikleri.....	31
Tablo 5. Hastaların sosyodemografik verilerinin kesin tanı gruplarına göre dağılımı	32
Tablo 6. Hastaların özgeçmiş-soygeçmiş özelliklerinin kesin tanı gruplarına göre dağılımları	33
Tablo 7. Hastaların klinik süreç verilerinin kesin tanı gruplarına göre dağılımı	35
Tablo 8. Cinsiyete göre ilaç sayısı dağılımı	36
Tablo 9. Cinsiyete göre tedavi yaklaşım türleri	37
Tablo 10. Yaş gruplarına göre tedavi yaklaşım türleri	38
Tablo 11. Kesin tanılara göre tedavi yaklaşım türleri	39
Tablo 12. Yan etki varlığı ile yan etki gruplarının kesin tanılara göre dağılımı.....	43
Tablo 13. İlaç sayısına göre yan etki varlığı ve yan etki gruplarının dağılımı	43
Tablo 14. İlaç sayısına göre bazı önemli yan etkilerin dağılımı	44
Tablo 15. İlaç ana gruplarına göre yan etki görülme oranlarının dağılımı	44
Tablo 16. EPS ve metabolik yan etki görülme oranlarının tedavi yaklaşım türlerine göre dağılımı	45
Tablo 17. 10 yıllık yatış gruplarında tedavi yaklaşım türlerinin dağılımı	47
Tablo 18. 10 yıllık yatış gruplarında yan etki varlığının ve yan etki gruplarının dağılımı (Ki Kare Testi).....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Antipsikotik polifarmasinin klinik adımları	25
Şekil 2. Dahil edilen yatış dosyası ve hasta sayılarını gösteren akış şeması	28
Şekil 3. Hastalarda komorbid psikiyatrik hastalık varlığının ve komorbid hastalık türlerinin kesin tanı gruplarına göre dağılımı.....	34
Şekil 4. Hastaların kesin tanılarına göre komorbid tıbbi hastalık varlığı ve komorbid tıbbi hastalık türlerinin dağılımı	34
Şekil 5. Taburculuk tedavileri.....	36
Şekil 6. İlaç sayılarının kesin tanılara göre dağılımı	37
Şekil 7. Atipik antipsikotiklerin kesin tanılara göre dağılımı (Ki Kare Testi)	40
Şekil 8. Tipik antipsikotiklerin kesin tanılara göre dağılımı	40
Şekil 9. Uzun etkili enjektabl antipsikotiklerin kesin tanılara göre dağılımı	41
Şekil 10. Kesin tanılara göre DD ve antiepileptiklerin kullanımı	41
Şekil 11. Yıllara göre yatış sayılarının değişimi	45
Şekil 12. Yatış sayılarının 10 yıllık gruplara göre dağılımı	46
Şekil 13. İlaç sayısının 10 yıllık gruplara göre dağılımı (Ki Kare Testi).....	46
Şekil 14. 10 yıllık yatış gruplarında sık kullanılan antipsikotiklerin dağılımı (Ki Kare Testi)	47
Şekil 15. 10 yıllık yatış gruplarında sık kullanılan uzun etkili enjektabl antipsikotiklerin dağılımı (Ki Kare Testi).....	48

KISALTMALAR DİZİNİ

DSM	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
PCP	Fensiklidin
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
RNA	Ribonükleik asit
DNA	Deoksiribonükleik asit
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
NMDA	N-metil-D-aspartat
NMDAR	N-metil-D-aspartat Reseptörü
GABA	Gama Aminobütirik Asit
5-HT _{2A}	Serotonin Reseptörü
D ₂	Dopamin Reseptörü
CB	Kannabinoid
EPS	Ekstrapiramidal Semptom
PRL	Prolaktin
AP	Antipsikotik
SVO	Serebrovasküler Olay
IM	Intramüsküler
IV	Intravasküler
rTMS	Tekrarlayan Transkranial Manyetik Stimulasyon
EKT	Elektrokonvulsif Tedavi
APA	Amerikan Psikiyatri Akademisi
RANZCP	Avustralya ve Yeni Zelanda Kraliyet Psikiyatri Birliği Kılavuzu

BDT	Bilişsel Davranışçı Terapi
NICE	İngiltere Ulusal Sağlık Enstitüsü
PORT	Şizofreni Hastalarının İzlem Sonuçlarının Araştırılması Grubu
SIGN	İskoçya Enstitüler Arası Rehber Ağı Şizofreni Yönetimi Rehberi
TDŞ	Tedaviye Dirençli Şizofreni
DD	Duygudurum Düzenleyici
İKAP	İkinci Kuşak Antipsikotik
BKAP	Birinci Kuşak Antipsikotik
MDB	Major Depresif Bozukluk
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
SSRI	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SNRI	Seçici Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
DUP	Tedavisiz Psikoz Süresi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)
BAB	Bipolar Affektif Bozukluk
MR	Mental Retardasyon
HT	Hipertansiyon
DM	Diabetes Mellitus
DUP	Tedavisiz Psikoz Süresi
UEA	Uzun Etkili Enjektabl Antipsikotik
BDZ	Benzodiazepin
AD	Antidepresan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın hazırlanma sürecinin her aşamasında bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğr. Üy. Hacer Akgül CEYHUN'a, uzmanlık eğitimim sürecinde emeği geçen, bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren değerli hocalarım Dr. Öğr. Üy. Esat Fahri AYDIN, Dr. Öğr. Üy. Fatma TUYGAR OKUTUCU, Doç. Dr. Halil ÖZCAN, Dr. Öğr. Üy. Serap SARI ve Doç. Dr. Ömer Faruk UYGUR'a saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimlerim süresince destek ve emeklerini esirgemeyen, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde dört yıl boyunca beraber çalıştığım başta araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere hemşire, psikolog, sekreter ve yardımcı personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Atatürk Üniversitesi'nde geçirdiğim bu süreçte beraber çalışmaktan büyük keyif duyduğum değerli dostum Uzm. Dr. Duygu DEĞİRMENCİOĞLU GÖK'e ve manevi kardeşim Uzm. Dr. Merve KARAMAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca bu zorlu süreçte her daim yanımda olan eşim Ümit DAĞDEMİR'e, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kardeşim Emre MERSİN'e ve son olarak tüm eğitim hayatım boyunca sevgi, sabır ve desteklerini her zaman hissettiğim beni bugünlere getiren ve uzman doktor olarak yetişmemde en büyük emeğe sahip olan babam İsmail MERSİN ve annem Güler MERSİN'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

Üçüncü Basamak Psikiyatrik Tedavi Merkezinde Psikoz Tedavi Yaklaşımları-Retrospektif, Kesitsel Bir Farmakoepidemioloji Çalışması

Amaç: Psikotik bozukluk, insanın kişilerarası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaştığı; düşünce, duygu ve davranışlarda önemli bozulmaların görüldüğü ağır bir ruhsal bozukluk olup; antipsikotikler, primer psikotik bozuklukların tedavisinde birinci sıra tedavi seçeneğidir. Psikotik bozuklukların tedavisinde antipsikotiklere ek olarak duygudurum düzenleyiciler, antidepresanlar ve çeşitli güçlendirme tedavileri de kullanılmaktadır. Farmakoepidemiolojik çalışmalar ile geniş bir popülasyonda bir ilacın kullanımı ve etkileri araştırılır. İlaçların, bir popülasyonda neden, ne zaman, nasıl ve nerede kullanıldığı ile ilgili sorulara farmakoepidemiolojik çalışmalar ile yanıt aranır. Çalışmamız tanımlayıcı, kesitsel ve retrospektif farmakoepidemiolojik bir çalışma olup; psikotik bozukluk tanısı ile yatarak tedavi gören hastaların tedavilerinin demografik verilere göre dağılımına, polifarmasi oranlarına, yan etkilere dair verileri içermektedir. Bu çalışmada, riskli popülasyonların belirlenerek doğru ve etkin tedavilerin planlanmasına katkıda bulunmak, hastanemizde yıllar içerisinde değişen antipsikotik monoterapi, güçlendirme ve polifarmasi tedavilerinin kullanım eğilimlerini belirlemek ve ilgili konularda literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde 2001-2021 yılları arasında Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar tanı grubu içinde yer alan tanılardan biri ile yatarak tedavi görmüş olan hastalara ait olan ve çalışmaya dahil edilen 1241 yatış dosyası ve tekrarlayan yatışlar hariç tutulduğunda dahil edilen 934 hasta geriye dönük olarak incelendi. İncelenen hasta dosyalarından edinilen özgeçmiş-soygeçmiş verileri, komorbiditeleri, hastalık ile ilgili klinik süreç bilgileri, kesin tanısı, kullanılan tedavi yaklaşım türleri, ortaya çıkan yan etkiler ve yıllar içindeki değişimleri gibi bilgiler sosyodemografik veri formuna kaydedilip SPSS ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 934 hastanın 334 (%35,8) tanesi kadın, 600 (%64,2) tanesi erkekti ve hastaların yaş ortalaması 34,42±11,29 olarak saptandı. Çalışmamıza dahil edilen hasta (%48,2) ve yatış dosyalarında (%49,1) en çok saptanan tanı şizofreni, bu 403 Şizofreni tanılı hastanın %63,3'ünün doğum mevsiminin de kış ve ilkbahar olduğu gözlemlendi. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün tanılara göre dağılımını incelediğimizde şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların yakınlarında "psikotik bozukluk, bipolar affektif bozukluk ve mental retardasyon"

tanılarından birinin bulunma oranı çalışmamızdaki diğer psikotik bozukluk tanıları hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek görüldü. Çalışmamıza dahil edilen psikotik bozukluk tanıları hastalarda işitme engeli olanların oranı %1,1 olarak bulundu. Tüm hastalar içinde sigara kullananların oranı %45,6 idi. Çalışmamızda hastaların %13,9'unda en az bir psikoyatrik komorbidite bulunduğu ve komorbid MDB görülme oranı %1,9 olduğu gözlemlendi. Sanrılı bozukluk tanıları hastalarda komorbid MDB oranının, şizofreni tanıları hastalarda ise komorbid OKB görülme oranının diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızda en çok gözlemlendiğimiz psikiyatrik komorbidite MR olurken, tüm hastalar içerisinde komorbid MR görülme oranı %6,5, şizofreni hastalarında ise %7,1 olarak saptandı ve şizofreni tanıları hastalarda komorbid MR görülme oranı anlamlı olarak diğer tanılarından yüksek gözlemlendi. Hastaların ilk psikotik belirti yaş ortalaması $25,02 \pm 9,25$ olarak saptandı ve sanrılı bozukluk hastalarında diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmaya dahil edilen 1241 yatış dosyasının verilerine göre polifarmasi %38 oran ile en çok tercih edilen tedavi şekli olarak saptandı ve polifarmasi kullanım oranı erkek hastalar ile 55-65 yaş grubundaki hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Polifarmasi grubundaki en çok kombinasyon türü %52,5 ile atipik antipsikotiklerin kombinasyonu şeklindeydi. Çalışmamızda atipik antipsikotikler tipik antipsikotiklere göre daha fazla tercih edildiği, %95,2'sinde klinik takip süresince en az bir atipik antipsikotik kullanıldığı ve erkek hastalarda tipik antipsikotik kullanımı kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızdaki hastalarda en çok kullanılan antipsikotikler olanzapin (%33), risperidon (%27,9) ve ketiapin (%19,6) olarak gözlemlendi. Depo antipsikotik kullanım oranı %38,8, depo antipsikotiklerin en çok tercih edildiği tanı grubu ise %43,9 ile şizofreni grubundaki hastalardı ve kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluk tanı grubunda depo antipsikotik kullanımı anlamlı olarak daha düşük, komorbid alkol-madde kullanım bozukluğu olanlarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Çalışmamızda en çok kullanılan depo antipsikotik %17,5 ile bir aylık paliperidon UEA olup; şizofreni hastalarında diğer tanı gruplarına göre bir aylık paliperidon UEA kullanımı anlamlı olarak yüksekti. Çalışmamıza dahil edilen yatış dosyalarında güçlendirme uygulanan hastaların oranı %26,2 olarak saptandı. DDD kullanım oranı %25,22 olduğu, şizoaffektif bozukluk tanı grubundaki hastalarda güçlendirmenin anlamlı olarak yüksek olduğu ve yine şizoaffektif bozukluk tanıları hastalarda DDD ile güçlendirme kullanımı da diğer tanı grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. En çok kullanılan DDD %14,8 ile valproik asit idi. Çalışmamızda antipsikotiklere ek antidepresan kullanımı %14,5, en sık

kullanılan antidepresan türü ise %9,1 ile SSRI'lar olarak tespit edildi. Antipsikotik dışı en çok kullanılan psikotrop ilaç %64,3 ile benzodiazepinler oldu. En sık kullanılan benzodiazepin ise %54,5 ile lorazepam olarak gözlemlendi. Çalışmamızda tüm gruplarda klozapin kullanım oranının %14,5 olduğu ve şizofreni tanı grubunda klozapin kullanım oranının %18,2 ile diğer tanı gruplarından anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Ayrıca çalışmamızda klozapin kullanımının 2001-2011 (%9,6) yılları arasındaki yatışlara göre 2012-2021 (%17,7) yılları arasında anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Tüm grupta en az bir yan etki görülme oranı %58,3 olduğu ve monoterapi kullanan hastalarda yan etki görülme oranının daha düşük olduğu saptandı. Çalışmamızda ekstrapiramidal yan etki varlığı %27 idi ve EPS görülme oranı anlamlı olarak güçlendirme uygulanan grupta daha fazlaydı. Tipik antipsikotik kullanan hastalarda EPS gelişimi, atipik antipsikotik kullananlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Çalışmamızda yatış süresince bir antipsikotiğe ek olarak DDD kullanan hastalarda ve ek olarak antidepresan kullanan hastalarda EPS görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Çalışmamızda en fazla gözlenen EPS %18,6 ile parkinsonizm olarak gözlemlendi ve ikinci sıklıkta ise %8,3 ile akatizi gelmekteydi. Tipik antipsikotik, lityum, valproik asit ve trisiklik antidepresan kullananlarda parkinsonizm gelişme oranı bu ilaçları kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Antidepresan kullananlarda ve fluoksetin kullananlarda akatizi görülme oranı kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu. Haloperidol kullanan grupta parkinsonizm ve akatizi görülme oranı kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. İkinci kuşak antipsikotiklerden risperidon ve depo antipsikotiklerden paliperidon 1 aylık UEA kullananlarda parkinsonizm, aripiprazol kullananlarda akatizi oranları kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek görüldü. Hiperprolaktinemi oranları %6 olarak gözlemlendi ve kadınlarda erkeklere göre, Risperidon kullananlarda kullanmayanlara göre hiperprolaktinemi oranları anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışmamızda lityum kullananların %35,3'ünde hipotirodi geliştiği, kilo artışı olanların oranının %4,11 olduğu ve olanzapin kullananlarda kilo artışının kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve dislipidemi oranının %6,3 olduğu saptandı. Şizofreni tanılı olmaya göre sanrılı bozukluk tanılı olmanın yan etkiyi 0,451 birim, şizoaffektif bozukluk tanılı olmanın 0,641 birim azalttığı, atipik ve tipik antipsikotikleri kombine kullanmanın 1,825 birim, tipik antipsikotik kombinasyonu kullanmanın 1,823 birim, atipik antipsikotik kombinasyonu kullanmanın 2,597 birim, DDD kullanmanın 1,902 birim, antidepresan kullanmanın 1,505 birim ve benzodiazepin kullanmanın 1,467 birim artırdığı saptandı. Yatış yılı 2012-2021 arasında olanlarda polifarmasi kullanım

oranı, atipik antipsikotik kullanım oranı, aripiprazol, paliperidon ve klozapin kullanım oranları, uzun etkili enjektabl antipsikotik kullanım oranı, paliperidon bir aylık UEA, aripiprazol UEA ve haloperidol UEA kullanım oranları, yan etki görülme oranı ve yan etkiler içinde de metabolik yan etki görülme oranı yatış yılı 2001-2011 arasında olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek iken; risperidon UEA kullanım oranları ise anlamlı olarak daha düşüktü.

Sonuç: Çalışmamız, psikotik bozukluk tanılı hastalarda tedavi yaklaşım türlerinin 20 yıllık süreçte, nispeten geniş bir örnekleme değerlendirildiği kapsamlı bir çalışma olup; çalışmamızın bu alanda yapılacak gelecek farmakoepidemiolojik çalışmalar açısından yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Psikotik bozukluklar, yatan hasta, tedavi eğilimleri, yan etki

ABSTRACT

Approaches to Psychosis Treatment at the Third Level Psychiatric Treatment Center-A Retrospective, Cross-Sectional Pharmacoepidemiology Study

Objective: Psychotic disorder is a severe mental illness characterized by a detachment from interpersonal relationships and reality, along with significant impairments in thinking, emotions, and behaviors. Antipsychotics are the first-line treatment option for primary psychotic disorders. In addition to antipsychotics, mood stabilizers, antidepressants, and various augmentation therapies are also used in the treatment of psychotic disorders. Pharmacoepidemiological studies investigate the use and effects of a medication in a large population. These studies aim to answer questions about why, when, how, and where medications are used in a population. Our study is a descriptive, cross-sectional, and retrospective pharmacoepidemiological study that includes data on the distribution of treatments for patients receiving inpatient care with a diagnosis of psychotic disorder according to demographic characteristics, rates of polypharmacy, and adverse effects. The objectives of this study are to identify at-risk populations and contribute to the planning of accurate and effective treatments, determine the trends in the use of antipsychotic monotherapy, augmentation, and polypharmacy treatments that have changed over the years in our hospital, and contribute to the literature on relevant topics.

Methods: A total of 1241 admission files and 934 patients (repeated admissions were excluded), who were hospitalized between 2001 and 2021 at the Psychiatry Clinic of Atatürk University Faculty of Medicine with a diagnosis within the Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders diagnostic group, were retrospectively examined for this study. The collected data from the patient files included demographic information, medical history, comorbidities, clinical process related to the illness, diagnosis, types of treatment approaches used, reported side effects, and changes over the years. These data were recorded in a sociodemographic data form and analyzed using SPSS.

Results: Of the 934 patients included in our study, 334 (35,8%) were female, 600 (64,2%) were male, and the average age of the patients was determined to be $34,42 \pm 11,29$. Among the patients (48,2%) and admission files (49,1%) included in our study, schizophrenia was the most commonly diagnosed condition. Among the 403 patients diagnosed with schizophrenia, it was observed that 63,3% were born in winter

and spring. The presence of "psychotic disorder, bipolar affective disorder, and mental retardation" diagnoses in the relatives of patients diagnosed with schizoaffective disorder was significantly higher compared to other patients with psychotic disorders in our study. In our study, the rate of hearing impairment among patients diagnosed with psychotic disorders was found to be 1,1%. The prevalence of smoking among all patients was 45,6%. We observed that 13,9% of the patients had at least one psychiatric comorbidity, and the comorbidity rate for MDD was 1,9%. The comorbidity rate of MDD was significantly higher in patients diagnosed with delusional disorder, while the comorbidity rate of OCD was significantly higher in patients diagnosed with schizophrenia compared to other diagnostic groups. Among all patients, the most commonly observed psychiatric comorbidity was MR, with a comorbidity rate of 6,5%, while in patients with schizophrenia, it was 7,1%. The comorbidity rate of MR was significantly higher in patients diagnosed with schizophrenia compared to other diagnoses. The mean age of patients at the onset of their first psychotic symptom was determined to be $25,02 \pm 9,25$, and it was significantly higher in patients with delusional disorder compared to other diagnostic groups. According to the data from the 1241 admission files included in the study, polypharmacy was found to be the most preferred treatment modality with a rate of 38%, and the utilization of polypharmacy was significantly higher in male patients and in the age group of 55-65. Among the polypharmacy group, the most common combination type was the combination of atypical antipsychotics, accounting for 52,5% of cases. In our study, atypical antipsychotics were preferred more frequently than typical antipsychotics, with 95,2% of patients receiving at least one atypical antipsychotic during their clinical follow-up. Moreover, the use of typical antipsychotics was found to be significantly higher in male patients compared to females. In our study, the most commonly used antipsychotics among the patients were observed to be olanzapine (33%), risperidone (27,9%) and quetiapine (19,6%). The utilization rate of long-acting injectable (LAI) antipsychotics was 38,8%, with the highest preference seen in the schizophrenia group (43,9%). Furthermore, the utilization of LAI antipsychotics was significantly lower in the diagnostic groups of brief psychotic disorder and schizophreniform disorder, while it was significantly higher in patients with comorbid alcohol or substance use disorder. The most frequently used LAI antipsychotic in our study was paliperidone palmitate with a one-month formulation, accounting for 17,5% of cases. The use of one-month paliperidone palmitate was significantly higher in patients diagnosed with schizophrenia compared to other diagnostic groups. Among the admission files

included in our study, the rate of augmentation therapy application was determined to be 26,2%. The utilization rate of mood stabilizers was found to be 25,2%, with significant higher rates of augmentation observed in patients diagnosed with schizoaffective disorder compared to other diagnostic groups. Moreover, in patients with schizoaffective disorder, the use of augmentation therapy with mood stabilizers was significantly higher than in patients with other diagnoses. The most commonly used mood stabilizers was valproic acid, accounting for 14,8% of cases. In our study, the utilization rate of antidepressants in addition to antipsychotics was 14,5%, and SSRIs were identified as the most frequently used type of antidepressant, accounting for 9,1% of cases. Among non-antipsychotic psychotropic medications, benzodiazepines were the most commonly used, with a rate of 64,3%. Lorazepam was the most frequently used benzodiazepine, accounting for 54,5% of cases. The utilization rate of clozapine in our study was 14,5% in all groups, with a significantly higher rate of clozapine use in patients diagnosed with schizophrenia (18,2%) compared to other diagnostic groups. Additionally, our study revealed a significant increase in clozapine utilization from 9,6% during the years 2001-2011 to 17,7% during the years 2012-2021. The overall rate of experiencing at least one side effect was found to be 58,3%, with a lower rate observed in patients using monotherapy. In our study, the presence of EPS was 27%, and the occurrence of EPS was significantly higher in the group receiving augmentation therapy. The development of EPS was significantly more common in patients using typical antipsychotics compared to those using atypical antipsychotics. Among patients who used mood stabilizers in addition to an antipsychotic during their hospitalization, as well as those who used antidepressants in addition to antipsychotics, the rate of experiencing EPS was significantly higher. The most frequently observed EPS in our study was parkinsonism, accounting for 18,6%, followed by akathisia at a frequency of 8,3%. The incidence of parkinsonism was significantly higher in patients using typical antipsychotics, lithium, valproic acid, and tricyclic antidepressants compared to those not using these medications. The rate of akathisia was higher in patients using antidepressants, particularly fluoxetine, compared to non-users. The incidence of parkinsonism and akathisia was significantly higher in the group using haloperidol compared to non-users. Parkinsonism was significantly higher in patients using risperidone, a second-generation antipsychotic, and paliperidone palmitate (one-month long-acting injectable), akathisia was significantly higher in patients using aripiprazole compared to non-users. The rates of hyperprolactinemia were observed

to be 6%, and significantly higher rates of hyperprolactinemia were found in females compared to males and in those using risperidone compared to non-users. In our study, 35,3% of patients using lithium developed hypothyroidism. Rate of weight gain is 4.11%, and significantly higher weight gain was observed in patients using olanzapine compared to non-users. The rate of dyslipidemia was found to be 6,3%. Being diagnosed with delusional disorder compared to schizophrenia reduced the side effect by 0.451 units, while being diagnosed with schizoaffective disorder reduced it by 0.641 units. The combination use of atypical and typical antipsychotics increased the side effect by 1.825 units, the combination use of typical antipsychotics increased it by 1.823 units, the combination use of atypical antipsychotics increased it by 2.597 units. The use of mood stabilizers increased the side effect by 1.902 units, the use of antidepressants increased it by 1.505 units, and the use of benzodiazepines increased it by 1.467 units. In patients hospitalized between the years 2012-2021, the utilization rate of polypharmacy, atypical antipsychotics, aripiprazole, paliperidone, and clozapine, the utilization rate of long-acting injectable antipsychotics, paliperidone palmitate (one-month long-acting injectable), aripiprazole long-acting injectable, and haloperidol long-acting injectable, the rate of experiencing side effects, and the rate of metabolic side effects among the side effects were significantly higher compared to patients hospitalized between the years 2001-2011. However, the utilization rates of risperidone long-acting injectable were significantly lower in patients hospitalized between 2012-2021.

Conclusion: Our study represents a comprehensive investigation of treatment approaches in patients diagnosed with psychotic disorders over a period of 20 years, in a relatively large sample size. We believe that our study will serve as a guiding reference for future pharmacoepidemiological research in this field.

Keywords: Psychotic disorders, inpatients, treatment trends, side effects

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psikotik bozukluk, insanın kişilerarası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaştığı; düşünce, duygu ve davranışlarında önemli bozulmaların görüldüğü ağır bir ruhsal hastalıklar gurubudur (1).

DSM-V'in güncel baskısındaki psikotik bozukluklar, klinik sendromlarla tanımlanır ve birbirlerinden esas olarak süreleri (örneğin, şizofreni semptomları için ≥ 6 ay ve kısa psikotik bozukluk için < 1 ay), semptom profilleri (örneğin, şizofrenide birden fazla psikotik semptom tipi ve sanrılı bozuklukta sadece hezeyanlar), psikotik semptomlar ve bozuk ruh hali epizodları arasındaki ilişki (psikotik semptomların bir duygudurum epizodu sırasında olup geçtiği veya duygudurum bozukluğunun ötesine geçerek devam ettiği) ve nedenleri (psikotik semptomların fensiklidin (PCP) gibi maddelerin kullanımına mı yoksa epilepsi, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve diğer otoimmün hastalıklar, tümörler veya demanslar gibi beyni etkileyen tıbbi durumlara mı bağlı olduğu) ile ayrılırlar (2,3).

Psikotik bozukluk tanılı hastalarda, bilişsel işlevlerin normal popülasyondaki bireylere göre azaldığı görülmektedir ve bunun sonucunda da hastalar topluma uyum sağlamakta zorluk çekmektedirler. Uygun ve etkin bir tedavi almayan hastalar, semptomlardaki kötüleşmeler ve nöksler nedeniyle normal bir günlük hayat yaşayamamaktadırlar (4). Psikotik bozukluğu olan kişiler, özellikle intihar girişimleri, madde kötüye kullanımı, evsizlik, başkaları tarafından mağdur edilme ve şiddet eylemlerinde bulunmak olmak üzere psikozun komplikasyonları açısından risk altındadır (3).

Psikotik bozukluk hastalarında yatarak tedavi; tanının netleşmesi, psikotik atağın tedavisi, içgörü eksikliği ve ilaç uyumsuzluğu, sosyal sorunlar, intihar veya saldırganlık riski, uygunsuz davranışlar ve nöks önleme stratejileri de dahil olmak üzere uzun vadeli tedavi planlama gibi nedenlerle gerekebilir (5).

Antipsikotikler, şizofreni ve diğer primer psikotik bozuklukların tedavisinde birinci sıra kanıta dayalı tedavi seçeneğidir. Antipsikotik ilaç seçimi mevcut hastalığın durumuna, hastanın kullandığı diğer ilaçlarla olan potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerine ve hastanın olası yan etkilere olan duyarlılığına göre yapılmaktadır (6). Ancak şizofreni hastalarının en az %20'si antipsikotiklerle monoterapiden net bir fayda görmemektedir (7–9). Antipsikotik polifarmasisinin ayaktan şizofreni hastalarının %10-20'sinde ve yatan şizofreni hastalarının %40'ında kullanıldığı tahmin

edilmektedir, ancak dünyanın farklı bölgeleri arasında doğal olarak farklılıklar mevcuttur (10). Antipsikotiklere ek olarak psikotik bozuklukların yönetiminde duygudurum düzenleyiciler, antidepresanlar ve çeşitli güçlendirme tedavileri de kullanılmaktadır.

Farmakoepidemioloji, klinik farmakoloji ve epidemiolojiyi bir araya getiren bir bilim dalıdır (11). Geniş bir popülasyonda bir ilacın kullanımı ve etkileri araştırılır. İlaçların, bir popülasyonda neden, ne zaman, nasıl ve nerede kullanıldığı ile ilgili sorulara farmakoepidemiolojik çalışmalar ile yanıt aranır (12).

Bu çalışma tanımlayıcı, kesitsel ve retrospektif farmakoepidemiolojik bir çalışma olup, hastanemiz psikiyatri servisinde psikotik bozukluk tanısı ile yatarak tedavi gören hastaların tedavilerinin demografik verilere göre dağılımına, yatış süresince uygulanan tedavi yaklaşımlarına, polifarmasi oranlarına ve bazı önemli yan etkilere dair verileri içermektedir. Elde edilen bulgular ile riskli popülasyonların belirlenerek doğru ve etkin tedavilerin planlanmasına katkıda bulunmak, hastanemizdeki yıllar içerisinde değişen antipsikotik ve diğer psikotropoların kullanım eğilimlerini belirlemek ve ilgili konularda literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psikotik Bozuklukların Tanım ve Tarihçesi

Psikoz, gerçeklik algısındaki değişiklikle ilgili semptomları kapsayan geniş bir terimdir ve kabaca halüsinasyonlar, sanrılar ve sanrısız yanlış tanımlama sendromları olarak tanımlanır (13).

Zihnin anormal durumu anlamına gelen Yunanca kelimeden türetilen "psikoz" terimi, klinik tıpta birçok farklı şekilde kullanılmıştır (3). 19. yüzyıl öncesinde psikotik bozuklukların tarihçesi oldukça karmaşıktır. Antik çağlarda dahi psikotik bozuklukların varlığına dair belirtiler bulunmaktadır. Hipokrat, psikotik bozuklukların tıbbi nedenleri ve semptomları hakkında bilgi veren eserler kaleme almıştır. Orta Çağ'da ise psikotik bozukluklar genellikle dini bir boyut kazanıp cadılık ve şeytanla iş birliği gibi durumlarla bağdaştırılmıştır. Rönesans dönemiyle birlikte, psikotik bozukluklar hakkında daha bilimsel araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. 17. yüzyılda, İngiliz hekim Thomas Willis, "delilik" adını verdiği bir durumu tanımlamış ve bu durumu, beynin işlevleriyle ilgili olarak açıklamıştır. 18. yüzyılın sonlarında aydınlanma devriminin gerçekleşmesine kadar, ruh hastaları hem korkulan ve kapatılan hem de alay konusu edilip eğlenilen bir konumda olmuşlardır. 1793'te Fransız psikiyatrist Philippe Pinel, akıl hastalarını zincirlerinden kurtarmış ve onların insanca muamele görmesini sağlamıştır. Daha sonraki yıllarda, psikotik bozuklukların nedenleri üzerine yapılan araştırmalar hızlanmıştır (14).

İlk kez 1841'de Canstatt, psişik nevroz terimiyle eşanlamlı olarak kullandığı psikoz kavramını psikiyatri literatürüne sokmuştur (15). 19. yüzyılın ikinci yarısında, psikoz terimi yaygın olarak kullanılmış, ancak zihinsel bozukluk, akıl hastalığı ve delilik gibi terimlerle eş anlamlı olarak uygulanmaya devam etmiştir.

1908 ile 1918 yılları arasında, Bonhoeffer, belirleyici bir adım attı ve psişik bir sendromun belirli bir fiziksel hastalığa özgü olmadığını, bunun yerine çok sayıda farklı fiziksel hastalığın oldukça benzer psişik sendromlara yol açtığını tespit etti. 1924 yılında Bumke'nin eksojen ve somatojenik denklemi ile terim resmen günümüze kadar geçerli olan anlamını almıştır. Bu dönemde ilk olarak Jaspers ve Schneider tarafından ortaya atılan ve psikiyatrik nozolojide büyük yeri olan "nevroz" ve "psikoz" ayrımı DSM-I, DSM-II ve ICD-10'da da devam etmiştir (16).

DSM-III'ün, 1980 yılında, tanıları somut araştırma kanıtlarına dayanarak doğrulama girişimlerinin ve her şeyden önce etiyolojik öncülleri tanımlayıcı olarak

geliştirilmiş olmasının, standartlaştırılmış araştırma kriterleriyle güvenilirliği artırma girişimlerinin bir sonucu olarak psikoz ve nevroz kavramları neredeyse tamamen bir kenara bırakılmıştır (17).

Bu noktadan sonra, psikoz terimi, psikotik sıfat olarak sınırlandırılmıştır. 1994'te DSM-IV, "Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar" bölümü, psikotik semptomların baskın olduğu bir dizi bozukluğu kapsamış; ek olarak deliryum, demans ve majör depresif bozukluk gibi diğer bozukluklara psikotik semptomların eşlik edebileceği de dahil edilmiştir (18).

2.2. Psikotik Bozuklukların Sınıflaması

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-V)'nin, "Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar" bölümü, bu bozuklukların sanrılar, halüsinasyonlar, dezorganize konuşma, büyük ölçüde dezorganize veya anormal motor davranış (katatoni dahil) ve negatif belirtiler olmak üzere bu beş alanın bir veya daha fazlasındaki anormallikler olarak tanımlandığını belirtir (2). Psikoz; şizofreni spektrum bozukluklarının tanımlayıcı bir özelliği olduğu gibi, aynı zamanda duygudurum bozuklukları ve madde kullanım bozukluklarının ortak fakat değişken bir özelliği ve birçok nörolojik hastalığın nispeten yaygın bir özelliğidir (13).

Psikotik bozukluklar, bireylerin gerçeklik algısında, mesleki ve sosyal işlevselliğinde, bilişsel fonksiyonlarında, genel anlamda düşünce ve davranışlarında değişikliklere neden olabilen bir hastalık grubudur. Psikotik bozukluklar hem belirti ve bulguları hem de klinik seyirleri açısından hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Belirti ve bulgular ağırlaştığında, kişinin gerçeklik algısı bozularak günlük yaşamı büyük ölçüde etkilenmektedir (19).

DSM-5'e göre psikotik bozukluk tanı kümesi içerisinde sanrılı bozukluk, kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk, şizofreni, şizoafektif bozukluk, maddenin ya da ilacın yol açtığı psikotik bozukluk ve başka bir sağlık durumuna bağlı psikotik bozukluk gibi çeşitli tanımlar bulunmaktadır (2). Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması'nın onuncu revizyonu (10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10)'nda ise psikotik bozukluklar; şizofreni, persistan delüzyonel bozukluk, akut ve geçici psikotik bozukluk, şizoafektif bozukluk ve tanımlanmamış organik olmayan psikoz şeklinde sınıflandırılmıştır (20).

Psikotik bozuklukların tanım ve sınıflaması, günümüzde bu anlamda kullanılabilecek herhangi bir laboratuvar veya görüntüleme yöntemi henüz bulunmadığından, hastanın öyküsü ve ruhsal durum muayenesi ile yapılabilmektedir. Sınıflandırma, semptomların türünü belirleyerek uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, psikotik bozuklukların doğru sınıflandırılması önemlidir ve uygun tedavi yaklaşımlarının seçiminde büyük bir rol oynar.

2.3. Etiyoloji

Psikotik bozuklukların oluş nedenleri arasında başlıca genetik faktörler, nörogelişimsel faktörler, biyokimyasal faktörler ve psikososyal faktörler gibi birçok etiyolojik faktör rol oynamaktadır ve etyoloji hala tam olarak anlaşılamamış olup bu bozuklukların gelişiminde tek bir etken değil birden çok faktörün birlikte etkili olduğu düşünülmektedir (3).

Genetik araştırmalar, şizofreni veya ilgili psikotik bozuklukların gelişme riskinin artmasıyla ilişkili çok sayıda gen için yeterli kanıt sağlamıştır ve riskli genlerin bir kısmının, belirli tek bir psikotik bozukluk riskinden ziyade genel olarak psikotik bozukluk riskini artırdığı görülmektedir. Artan psikotik bozukluk riskiyle ilişkili genlerin çoğu, miyelinizasyon, sinaptik iletim, iyon kanalı işlevleri veya transkripsiyonel düzenlemede rolü olan proteinleri kodlarken, bazı yeni analizler ayrıca lipid metabolizması, hücre gelişimi veya translasyon sonrası RNA genlerinin de ilişkili olabileceğini göstermiştir (21).

Araştırmalar, idiyopatik psikotik bozuklukların patogenezinde kalıtımın güçlü bir şekilde rol oynadığını göstermektedir. Psikotik belirtileri olan şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında, tek yumurta ikizleri arasında belirli genetik bölgelerin yaklaşık %50 uyumu gösterilmiş ve idiyopatik psikotik bozukluğu olan kişilerin kardeşleri ve ebeveynleri arasında, aynı bozukluğun görülme oranı normalden 10-15 kat daha fazla olarak bulunmuştur (3,22).

İdiyopatik psikoz ile sinaptik nörotransmisyonu kontrol eden genler, özellikle dopamin ve glutamatın aracılık ettiği yolları içeren genler arasında birkaç ilişki bulunmuştur (23).

Merkezi sinir sistemindeki MHC molekülleri, presinaptik terminallerin mikrogliya kılavuzluğunda budanması yoluyla nöronal bağlantıların gelişimini düzenleyip, nöral devrelerin oluşumunu ve aracılık ettikleri işlevleri etkilemektedir. Son zamanlarda

psikoz ile majör histokompatibilite kompleksi (MHC), kompleman gibi immünolojik işlevlerde yer alan genler arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (24).

Psikotik bir bozuklukla ilişkili en yaygın genetik anormallik, kromozom 22q11.2 mikrodelsiyonudur. Velokardiyofasyal Sendrom veya DiGeorge Sendromu olarak bilinen bu tabloda hastaların %25'inde şizofreni semptomları veya büyük ölçüde idiyopatik şizofreniden ayırt edilemeyen şizofreni benzeri özellikler gözlenmiştir (25).

Gelişimin kritik aşamalarında anne enfeksiyonları, ilaç toksisitesi ve beslenme yetersizlikleri gibi doğum öncesi çevresel değişikliklere ya da doğum sırasında doğum komplikasyonlarına, doğum sonrası travmaya ve diğer yoksunluk biçimlerine maruz kalmanın, sonraki psikotik bozukluk riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Ayrıca gebelikte annenin maruz kaldığı sıkıntı verici yaşam olayları ile çocukta şizofreni gelişme riski arasında ilişki olduğuna dair bildirimler bulunmaktadır (26). Anne karnında maruz kalınan maddeler ile ilgili yapılan çalışmalar ile, maruz kalınan sigaranın şizofreni riskini üç kat arttırdığı, esrar kullanımı ile çocuktaki psikotik yaşantılar arasında risk saptanmazken, özellikle yüksek alkol kullanımının riski arttırdığı gösterilmiştir (27).

Ayrı araştırmalardan toplanan veriler, doğum mevsiminin şizofreni ve diğer psikotik bozukluk gelişiminde rol oynadığını göstermekte olup; bozukluğun görülme sıklığı kış ve ilk bahar aylarında doğan bireylerde en yüksek olarak bulunmuş; kuzey yarım kürede şizofrenili hastaların daha çok Ocak-Nisan, güney yarım kürede ise daha çok Temmuz-Eylül aylarında doğmuş olduğu gözlenmiştir (28). İnfluenza gibi viral maruziyetteki mevsimsel değişimler, güneş ışığına maruz kalma, beslenme ve sıcaklıktaki değişikliklerle birlikte bu eğilimi açıklayabilir (29). Tüm bunlar ve ek olarak erişkin olguların coğrafik kümelenmeleri ile hastaneye yatışların mevsimselliği viral hipotezi destekleyen verilerdir (19).

Psikotik semptomlar, başta SLE olmak üzere sinir sistemi belirtileri olan otoimmün hastalıklarla birlikte de ortaya çıkmaktadır. SLE'li kişilerin yaklaşık %30'unda, NMDAR'ın bir bileşeni olan glutamat NR2 alt biriminin epitopları ile çapraz reaksiyona giren çift sarmallı DNA'ya yönelik antikolar bulunduğu gösterilmiştir ve bu kişilerin bazılarında psikotik belirtiler geliştiği bilinmektedir (30).

Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların gelişiminde dopamin, serotonin, norepinefrin, GABA, glutamat, asetilkolin, nikotin ve nöropeptitler olmak üzere birçok nörotransmitterin etkili olduğu gösterilmiştir (19).

Yapılan ilk çalışmalardan bu yana esas olarak mezolimbik yolaktaki D₂ reseptörlerinde dopaminerjik aktivite artışının olduğu ve bu yolağın bir kısmını oluşturan ventral striatumdaki dopamin hiperaktivitesinin başlıca sanrılar ve halüsinasyonlar olmak üzere pozitif semptomların gelişiminden sorumlu olduğu düşünölmektedir (31).

Dopaminin yanı sıra, aşırı serotonin saliverilmesi sonucu 5-HT_{2A} reseptörlerinin aktive olmasına veya 5-HT_{2A} reseptörlerinin ekspresyonundaki artışa bağlı olarak artmış serotonerjik aktivasyonun da psikotik bozukluk patofizyolojisine katkısının olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (32).

Dopamin hipotezi uzun yıllardır şizofreniyi açıklamada geçerli olarak kabul edilmiş olsa da son yıllarda D₂ antagonisti ilaçların hastalarda yalnızca kısmen etkili olması, bilişsel belirtilerin büyük oranda düzeltilememesi ve hastalığın dopamin disfonksiyonuyla açıklanamayan çok sayıda özelliğinin olması dopamin hipotezi psikoz gelişiminden hala sorumlu olsa bile tüm hastalarda geçerli olmayabileceğini düşöndürmektedir. Buradan yola çıkarak psikoz etiyolojisini aydınlatmak için yapılan çalışmalar glutamat aracılığı ile beyinde gerçekleştirilen nöral iletimin şizofrenili kişilerde bozuk olabileceğini göstermektedir (33).

Bir NMDA reseptör antagonisti olan fensiklidinin şizofreni benzeri bir sendroma yol aması, paranoya, ajitasyon, işitsel halüsinasyonlar gibi pozitif; apati, sosyal izolasyon, dikkatte azalma gibi negatif belirtilere neden olduğunun görölmesi, şizofreni riskini arttırdığı bilinen birçok genin NMDA reseptör işlevleri ile ilişkili olması nedeni ile glutamatın şizofreni ve diğer psikoların etiyolojisindeki rolüne ilişkin çeşitli düzenekler öne sürölmüştür. NMDA hipofonksiyonunun dopaminerjik dizgelerde dengesizliğe neden olduğu, bunun da glutamaterjik anormalliği arttırdığı ve sonucunda NMDA dışı glutamaterjik reseptörlerin aşırı uyarımı ile eksitotoksik hasar oluştuğu öne sürölmüştür (1).

Bir inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın, bazı şizofreni hastalarının hipokampuslarında azalmış GABA'erjik nöronların olması nedeni ile psikozun patofizyolojisinde rolü olduğu düşünölmüş; GABA'nın dopamin üzerinde düzenleyici etkisinin olduğu ve GABA'erjik nöron kaybının dopaminerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açtığı gösterilmiştir (19).

Esrarın bazı kişilerde şizofreniyi ortaya çıkardığının anlaşıłmasından sonra şizofreni ve psikotik bozukluk hastalarında endokannabinoid sisteme yönelik

alışmalar artmıştır. CB reseptörlerinin presinaptik uçta nörotransmitter salınımını etkileyip sinaptik plastisitede rol oynadığı gösterilmiş olup özellikle anne karnında ve erken bebeklikte nöron çoğalması, göçü ve sinaps gelişiminde endokannabinoid iletilerin önemli rolü olduğu öne sürölmüştür (1,31,34).

şizofreni hastalarında yapılan görüntöleme çalışmalarının bulguları, hastalarla kontroller arasındaki farkın az olması nedeni ile klinik uygulamada tanı için kullanılacak nitelikte olmayıp patofizyolojiyi anlamak açısından çok değerli bilgiler sunmaktadır. Lateral ventriköllerde genişleme, bilateral gri cevher azalması, frontal, temporal, üst temporal girus, orta ve alt hipokampus ve başka limbik yapılarda hacimsel azalma, normal simetrinin kaybolması gibi yapısal görüntöleme anormallikleri olduğu gösterilmiştir (1,19).

Erken ocukluk döneminde ebeveyn kaybı, ebeveyn ayrılığı, ya da bir sebeple ebeveyden ayrı kalma gibi olumsuz yaşam olayları ile şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar ile eşik altı psikotik yaşantılar arasındaki risk ilişkisini gösteren araştırmalara göre ebeveyn kaybı ya da ayrılığı ne kadar erken dönemde olursa risk yaklaşık üç kat artmakta olup bu artış ayrı kalınan sürenin artması ile de olmaktadır (27).

Genel olarak tüm psikiyatrik bozukluklar için bir risk faktörü olan ihmal ve istismar ile psikoz arasında da yakın ve güçlü bir ilişki bulunmakta olup fiziksel ve psikolojik ihmal ile cinsel, fiziksel ve psikolojik istismarın şizofreni ve psikoz riskini üç ile sekiz kat arasında arttırdığı gösterilmiştir. Duygusal istismar en güçlü risk ilişkisine sahip gibi görünmekle birlikte cinsel istismarın süresi ve niteliği de farklı etkilere bulunmaktadır (35).

Okul ağındaki ocuk için yeni bir sosyal ortamda deneyimlenen zorbalık, ayrımcılık ve eşitsizlikler önemli bir psikososyal stres etkenidir ve okulda maruz kalınan zorbalık ve/veya dışlanmanın eşik altı psikoz riskini 2-3 kat kadar arttırdığı gösterilmiştir (36).

şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar ile esrar kullanımı arasında güçlü bir ilişki bulunmakta olup esrar kullanımının şizofreni riskini iki kat kadar arttırdığı ve diğer psikotik bozukluklar ile eşik altı psikotik yaşantılar için de riski 3-4 kat arttırdığı gösterilmiştir (37). Kullanılan esrar miktarı ve süresine göre de risk artmaktadır ve ağır kullanıcılarda (haftada en az 3-4 kez) şizofreni ve benzeri psikotik bozukluk riskinin dört kat arttığı bilinmektedir (38). Psikozun eşik altı ve klinik görünömleri ile alkol

kullanımı arasında da güçlü bir ilişki bulunmaktadır ve özellikle erken başlangıçlı alkol kötüye kullanımının şizofreni ve eşik altı psikotik yaşantılar için riski 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca şizofreni ve genel olarak psikoz ile metamfetamin, stimulanlar, sigara, halusinojen ve sedatif kullanımı arasında da iki kata yakın risk artışı bildiren çalışmalar bulunmaktadır (39).

Göçmenlik ve etnik azınlık olma durumu ile psikoz arasında güçlü bir ilişki bulunmakta olup; şizofreni riskinin birinci kuşak göçmenlerde 2-3 kat, ikinci ve üçüncü kuşak göçmenlerde ise 7-8 kat kadar arttığı görülmüştür. Genel olarak göçmenliğin ek bir psikososyal stres faktörü olduğu ve bu nedenle psikoz riskini arttırdığı söylenebilir (40). Ancak bu riskin her toplum veya etnik grupta görülmemesinin nedeni olarak muhtemelen erken çocukluktan itibaren maruz kalınan sosyal ve ekonomik eşitsizlikler, dışlanma, sosyal yalıtılmışlık, etnik özdeşim sorunları ve aynı kökenden göçmenlerle yaşayamama gibi durumlar olabileceği öne sürülmüştür (41,42).

Kişinin içinde yaşadığı toplumda maruz kaldığı sosyoekonomik durumu (eğitim düzeyi, aylık geliri ve sınıfsal konumu gibi), cinsel yönelimi, işitme sorunları, dış görünüşü gibi konular ile ilgili sosyal eşitsizlikler ile psikoz arasında yakın bir ilişki bulunduğu dair bildirimler bulunmaktadır (27,43,44).

2.4. Epidemiyoloji

Psikotik bozuklukların sıklık ve yaygınlığı değişkenlik göstermektedir. Aslında psikotik bozukluklar söz konusu olduğunda genelde şizofreni yaygınlığı üzerinde durulmuş ve şizofreninin yaygınlığının da %1 olduğu belirtilmiştir. Ancak geçtiğimiz on yılda yapılan çalışmalarda bunun tüm toplumlar için geçerli olmadığı ve toplum özelliklerine göre geniş bir aralıkta dağıldığı gösterilmiştir (27).

Yapılmış kapsamlı bir çalışmada psikotik belirtilerin görüldüğü tüm psikotik bozuklukların yaşam boyu yaygınlığı %2,5-3,5 arasında bulunmuş; psikotik bozukluklar içerisinde en iyi bilinen ve en sık görülen şizofreni için ise nokta prevalans 4,6/1000 kişi ve yaşam boyu prevalansının ise %0,87 olduğu gösterilmiştir (45,46). Türkiye’de yapılan kesitsel epidemiyolojik araştırmalarda saptanan şizofreni yaygınlıklarının ortalaması ise 8,9/1000 kişi olarak saptanmıştır (47).

Şizofreni dışında kalan psikotik bozukluklar (şizofreniform bozukluk, şizoaffektif bozukluk, kısa psikotik bozukluk, sanrılı bozukluk ve tanımlanamayan psikotik bozukluklar) da en az şizofreni kadar yaygındır ve genel toplumda yaşam boyu toplam yaygınlıkları 9/1000 kişi olarak hesaplanmıştır (46,48,49).

Kısa eşik altı psikotik yaşantılar erken ergenlik döneminden başlayarak artıp geç ergenlik döneminde azalırken, tekrarlayan ve kalıcı psikotik yaşantılar ise geç ergenlik döneminde zirve yapan bir sıklıkta şizofreni ya da diğer psikotik bozukluklar olarak kliniğe yansımaktadır (50).

Şizofreni için ortalama başlangıç yaşı 15-25 yaş olup erkeklerde kadınlara göre daha erken başlama eğilimi göstermektedir. Erkeklerde başlama yaşı ortalama 19 iken, kadınlarda 23 civarında kabul edilmektedir. Kadınlarda ilk şizofreni atağı 40'lı yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca erken çocukluk veya ergenliğin hemen başlarında da ortaya çıkabilmektedir. Şizofreni dışı psikotik bozukluklar için de başlangıç yaşı hemen hemen benzer olmakla birlikte kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluk için yaş aralığı daha geniş gibi görünmektedir (27).

Uzun yıllar boyunca şizofreni yaygınlığı ve sıklığı için cinsiyet açısından fark olmadığı kabul edilmiş olup yakın zamanda tekrarlanan geniş çaplı gözden geçirmeler sonucunda erkeklerde kadınlara göre daha yüksek sıklıkta olduğu görülmüştür (45). Son çalışmalarda şizofreni yaygınlığı için erkek/kadın oranı 1,4/1 olarak bildirilmiştir (46). Şizoaffektif bozuklukta cinsiyete göre dağılım ise alt tipe göre farklılık göstermekle birlikte bipolar tipi için erkek/kadın oranı eşit, depresif tipte ise kadınlarda erkeklere göre daha yaygın olduğu gözlenmiştir. Kısa psikotik bozukluk da benzer olarak kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (51,52).

Çevresel faktörlere bakıldığında, şehirde büyümüş olmak, düşük sosyoekonomik düzey, birinci ya da ikinci kuşak göçmen olmak, kış mevsiminde doğmuş olmak ve bekar olmak psikotik bozukluk gelişme riskini artırmaktadır ve hastaların çoğunda bu faktörlerden bir veya birkaçının bulunduğu gözlenmiştir (27).

2.5. Tanısal Yaklaşım

2.5.1. Şizofreni

En sık görülen psikotik bozukluk şizofrenidir. Şizofreni için DSM-V kriterleri; en az biri sanrı veya varsanı olmak üzere “sanrı, varsanı, dezorganize konuşma ve davranış ve negatif belirtiler” semptomlarının herbirinin bir aylık sürenin önemli bir kısmında bulunması, mesleki, kişilerarası ilişkiler ya da öz bakım gibi alanlardaki işlevselliğinde ciddi bozulma olması, prodromal dönem dahil hastalığın altı aydan uzun süredir var olması ve başka bir durumla daha iyi açıklanamaması şeklinde belirtilmiştir (2)

2.5.2. Persistan Delüzyonel Bozukluk (Sanrılı Bozukluk)

Sanrılı bozukluğun teşhisi için, bir kişinin bir ay veya daha uzun süre bir veya daha fazla tuhaf olmayan sanrısız düşüncesinin olması, bunun başka bir fizyolojik, madde kaynaklı, tıbbi durum veya diğer herhangi bir akıl sağlığı durumu ile açıklanamaması gerekmektedir (2). Bireyin kültürel inançları, teşhise gelmeden önce dikkate alınmayı hak eder. Kültürel inançlar sanrılarının içeriğini de etkiler. Sanrılar dışında işlevsellik etkilenmez ve davranış açıkça tuhaf değildir (53).

2.5.3. Akut ve Geçici Psikotik Bozukluk (Kısa Psikotik Bozukluk)

Akut ve Geçici Psikotik Bozukluklar ICD-10'da akut başlangıçlı, şizofreni kriterlerini karşılamayan psikotik bozukluklar olarak tanımlanmıştır (52). Kısa ömürlü bu bozuklukta belirtiler aniden ve genellikle hastanın yaşamında ciddi bir stresin ardından başlar (27). Kısa Psikotik Bozukluk için DSM-V kriterlerine göre; sanrı, varsanı ve dezorganize konuşma semptomlarından en az biri olacak şekilde dezorganize davranışın da dahil olduğu dört belirtiden bir veya daha fazlasının en az bir gün ancak bir aydan daha kısa süredir var olması ve işlevselliğin hastalık öncesi döneme geri dönmesi gerekmektedir (2)

2.5.4. Şizoaffectif Bozukluk

DSM-V'te şizoaffectif bozukluğun temel özelliğinin, hastalık süresi boyunca şizofreninin temel belirtilerine ek olarak majör bir duygudurum bozukluğunun remisyon ve relapslarla seyretmesi olduğu vurgulanmıştır (2). Duygudurum belirtileri hastalık atağının belirgin bir bölümünü temsil etmeliyse de (en az %30'u), en az iki hafta boyunca belirgin duygudurum belirtisi olmadan psikotik belirtiler olmalıdır (27).

2.5.5. Şizofreniform Bozukluk

Şizofreninin bir türü olarak ele alınmakta ve önemli özellikleri şizofreniye benzemekte olup başlıca farkı, belirtilerin en az bir, en fazla altı ay sürmesi ve sosyal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bozulmaya neden olmamasıdır. Şizofreniform Bozukluk, süre gerekliliği bakımından kısa psikotik bozukluk ile şizofreni arasındadır (27). ICD-10'da şizofreniform bozukluk tanısı bulunmaz. Şizofreni belirtileri olan ve olmayan akut polimorf psikotik bozukluk ve akut şizofreni-benzeri psikotik bozukluk olarak farklı kategorilere ayrılır (54). Çoğunluğu birkaç ay içinde tam iyileşir ve yalnızca küçük bir oranı kalıcı durumlara ilerler (55).

2.5.6. Maddenin/İlacın Yol Açtığı Psikotik Bozukluk

DSM-V'e göre maddenin/ilacın yol açtığı psikotik bozukluk tanısının koyulabilmesi için sanrı ya da varsanı semptomlarından biri veya her ikisinin varlığı, öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularından elde edilen kanıtlar ile madde entoksikasyonu ya da yoksunluğu sırasında ya da az bir zaman sonrasında ya da bir ilaç aldıktan sonra belirtilerin gelişmesi, söz konusu maddenin/ilacın sanrı/varsanıya yol açabilmesi ve madde/ilaç dışında bir nedene bağlı açıklanamaması gerekmektedir (2)

2.5.7. Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Psikotik Bozukluk

DSM-V tanı kriterlerine göre; kliniğinde belirgin varsanılar ya da sanrılar olmalı, öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularında bu bozukluğun başka bir sağlık durumunun doğrudan bir sonucu olduğuna ilişkin kanıtlar olmalı, başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamamalıdır (2).

2.5.8. Tanımlanmış ve Tanımlanmamış Diğer Bir Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar

Klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olan, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar kümesinin belirti özelliklerinin baskın olduğu, ancak bunların tanı kümesindeki herhangi bir bozukluk için tanı ölçütlerini tam olarak karşılamadığı durumlarda bu tanı kategorisi kullanılmaktadır (2).

2.6. Belirti Örüntüsü

Psikotik bozukluklarda görülen klinik belirtiler, gerçeği değerlendirmenin bozulduğu pozitif belirtiler ve olağan işlevlerin azalmasıyla görülen negatif belirtiler olmak üzere temel olarak iki gruba ayrılmış olsa da diğer belirti örüntüleri arasında dezorganizasyon belirtileri, duygudurum belirtileri ve bilişsel belirtiler de bulunmaktadır (27,56). Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar akut başlayabilir veya hastalığın başlangıcından önce depresyon, uykusuzluk, odaklanmakta zorlanma veya anksiyete benzeri belirtilerin gözlemlendiği bir prodromal dönem görülebilir (19).

Pozitif belirtiler normalin dışında fazlalık, aşırılık ve sapmalar olarak ortaya çıkan belirtilerken; negatif belirtiler ise normal işlevlerde azalma, eksiklik ya da yokluk belirtileridir. Bu tanımlamaya göre pozitif belirtiler sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma ve davranış; negatif belirtiler ise duygusal tepkilerde azalma ya da küntlük,

düşünce ve konuşmada fakirleşme (aloji), istemli eylem azlığı (avolüsyon), zevk alamama (anhedoni) gibi kabaca ayrılabilir (1).

Pozitif belirtilerin bir alt kümesi olarak değerlendirilebilecek olan psikotik belirtiler her zaman en kolay gözlemlenebilen ve en çok dikkat çeken belirtiler olmuştur ve sanrılar ve varsanılar olarak iki alt grupta incelenmektedir. Bunlar şizofreninin çekirdek belirtileri olarak kabul edilse de hiçbir sanrı ya da varsanı türü şizofreniye özgü olmayıp hem diğer psikotik bozukluklarda hem de genel toplumda görülebilmektedirler (27).

Herhangi bir uyaran olmaksızın hastanın duyu organları ile algılaması anlamına gelen varsanı şizofrenide çok büyük oranda görülmektedir. Psikozda en sık görülen halüsinasyon türü olan işitsel halüsinasyonlar; sıklıkla tehdit edici, aşağılayıcı, sıkıntı, korku ve anksiyete yaratan türde olup, şizofreni hastalarında yaklaşık %75 oranında görüldüğü bildirilmiştir (19,57).

Sanrılar ise dış gerçeklikle ilgili yanlış çıkarsamalara dayanan, aynı kültür grubundan başka kişilerin inandığından farklı olan ve aksi yöndeki kanıtlara karşılık varlığını sürdüren inanışlar olarak tanımlanmaktadır (58). En sık görülen sanrılar hastanın başkaları tarafından fiziksel, sosyal ya da psikolojik olarak zarar göreceğini düşündüğü perseküsyon (kötülük görme) sanrıları olup; referans (alınma, etkilene), düşünce okunması, düşünce sokulması, düşünce yayınlanması, grandiyöz (büyüklük) sanrılar ve jaluzik (kıskançlık) sanrılar da şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda sıkça görülen sanrılardır (1,27,56).

Negatif belirtiler ise kabaca normalde bulunması gereken işlevlerin (ilgi, istek, motivasyon, duygu ve davranış vb.) olmaması ya da kaybı olarak tanımlanmaktadır ve ilk atak psikoz hastalarının %50-90'ında, şizofreni tanılı kronik hastaların ise %20-40'ında kalıcı negatif belirtiler bulunmaktadır (59). Negatif belirtiler arasında duygulanımda düzleşme, aloji (konuşmada azalma), avolüsyon (istemli hareketlerin azalması), anhedoni (haz beklentisinde ve ilgi istekte azalma) ve sosyal içe çekilme sayılabilir (58).

Negatif belirtiler birincil ve ikincil olarak ayrılmaktadır. Birincil negatif belirtiler idiopatik olup süregelen ve hastalığın stabil dönemlerinde de rastlanan bulgulardır ve defisit (eksiklik) sendromu olarak tanımlanmışlardır (60). Negatif belirtiler kimi zaman da pozitif belirtilere, ilaç yan etkilerine, depresyona ya da uzun süre kurumlarda kalmaya bağlı uyaran eksikliğine ikincil olarak ortaya çıkabilir (1).

Dezorganizasyon belirtileri DSM-V'te ayrı bir boyut olarak değerlendirilirken ICD-10'da pozitif belirtiler arasında ele alınmaktadır (2,54). Şizofreninin kalıtsallığı en fazla ancak en az araştırılmış olan bu belirtiler boyutu arasında yapısal düşünce bozuklukları (çağrışımlarda gevşeme, raydan çıkma, neolojizm, ekolali, enkoherans, mutiizm), dezorganize davranış (manyerizm, ekopraksi vb.) ve katatoni, uygunsuz duygulanım ve dikkat bozukluğu bulunmaktadır (27).

Şizofrenide görülen bilişsel işlev bozuklukları işlem hızı, dikkat ve odaklanma, yönelim, muhakeme, soyutlama, sözel ve görsel öğrenme ve işlem belleği alanlarında olmaktadır (56). Araştırmalar hastalığın en başından itibaren her evresinde olduğunu, yüksek risk gruplarında hastalık henüz başlamadan önce de bulunduğunu ve şizofrenisi olmayan birinci derece akrabalarında da daha düşük şiddette olmak üzere bilişsel işlev bozukluklarına rastlandığını göstermiştir (61).

Duygudurum belirtileri de şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda sık görülmekte olup; özellikle depresyon ve anksiyete hastalık gidişi sırasında özellikle şizofrenide hastalığın bir parçası olabilecek kadar yüksek oranda görülebilmektedir (62). Birçok hastada görülebilen post-psikotik depresyon veya prodromal dönemdeki duygularda azalma ve küntleşme belirtilerinin, negatif belirtilerin, uyku-iştah değişikliklerinin ve antipsikotik yan etkilerin depresyon ile karışabildiği ve ayırım yapmanın zor olduğu akılda tutulmalıdır (1,27). Şizofrenide görülen depresyon olumlu gidiş göstergelerinden biri iken; anksiyete görülen hastalarda suisid ve şiddet olasılığının arttığı bildirilmiştir (27).

Şizoaffektif bozuklukta ise şizofreninin A tanı ölçütlerinin (sanrı, varsanı, dezorganize davranış veya negatif belirtiler) karşılaması birincil gereklilik olup; duygudurum belirtileri ile ilgili olarak depresif epizod için mutlaka majör depresif atağın A1 ölçütünün karşılanması, yani hastada "depresif duygudurum" mutlaka bulunması gerekmektedir (2,18).

Sanrılı bozuklukları sanrılarının görülebildiği diğer bozukluklardan ayıran en önemli nokta sanrı dizgesi olup; sanrılarının iyi düzenlenmiş, sınırlı, net sanrılar olması, ortak bir temaya bağlanmış olması ve kendisi dışındaki diğer düşünce süreçlerinden etkilenmemesi ile belirlenmektedir (63). Kreapelin'den bu yana sanrılarının bizar olmaması koşulu DSM-V'e kadar devam etmiş, ancak yakın dönemde sanrılı bozuklukta bizar sanrılarının da görülebileceği kabul görmeye başlamıştır (64). Ayrıca sanrılı bozukluğa varsanılar eşlik edebilir fakat şizofrenideki kadar belirgin değildir ve genellikle sanrının içeriği ile ilgilidir (63).

2.7. Prognoz ve Prognostik Faktörler

Psikotik bozuklukların gidiş ve sonlanması hem aynı hastanın hastalık süreci içerisinde, hem de hastalar arasında son derece değişkendir. Tam iyileşme ile belirtiler ve işlevsellikte hiç düzelme olmadan giden kronik hastalık arasında değişen çok farklı gidiş biçimleri görülmekte olup, hastaların önemli bir bölümünün bu iki uç nokta arasında kaldığı ve kısmi yatışmalar ile giden çok sayıda atak geçirdiği bilinmektedir (65).

Şizofreni hastalarında bildirilen remisyon oranları %10 ile %60 arasında değişmektedir ve hastaların %20-30'u kısmen normal bir yaşam sürdürebilmekteyken yaklaşık %20-30'u orta derecede semptomlar göstermeye devam eder, %40-60'ı ise tüm yaşam süreleri boyunca hastalıktan etkilenmektedirler (19). Şizofreni ile ilgili hasta izlem çalışmalarının sonucu hastaların yarısından azında önemli düzeyde klinik düzelme olduğunu saptamış; bu da şizofreninin sıklıkla hastanın yaşam kalitesini bozan kalıcı ve kronik yeti yitimi ile gittiğini vurgulamaktadır. Ayrıca bu çalışmaların bir başka sonucu da prognozdeki değişikliklerin en çok hastalığın ilk beş yılında belirgin olduğu ve sonraki dönemlerde plato yapma eğiliminde olduğudur (27).

Hastalık belirtilerinin gidişinde de farklılıklar bulunmakta ve kısa dönemde hem negatif hem de pozitif belirtiler azalabilmekteyken, uzun dönemde pozitif belirtiler dalgalanma göstermekte, negatif belirtiler ise bir şekilde daha kararlı bir gidiş göstermektedir. Ayrıca bilişsel belirtiler, türü fark etmeksizin, hem kısa hem de uzun dönemde değişiklik göstermeden sürmektedir (65).

Tüm bunların yanında, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda gidiş ve sonlanması güvenilir biçimde öngörecektir sonuçlar yoktur. Var olan öngördürücülerin yordayıcı değerleri düşük olup hastalık süresi ve dönemine bağlı değişmektedir (27). Bununla birlikte aile öyküsünün bulunması, düşük hastalık öncesi uyum, erken başlangıç, sinsi başlangıç, erkek cinsiyet, bekar olmak, kentsel bölgede yaşamak, başlangıçta negatif belirtilerin baskınlığı, doğum komplikasyonu hikayesi, düşük zeka düzeyi, silik nörolojik bulguların varlığı, esrar kullanım öyküsünün bulunması ve tedaviye uyumun düşük olmasının olumsuz gidişle ilişkili olduğu söylenebilir (66). Hastalık başlangıç yaşının geç olması, kadın cinsiyet, evli olmak, kırsal bölgede yaşamak, hastalığın akut başlangıçlı olması, pozitif belirtilerin gözlenmesi, aktif dönemin kısa olması, hastalığın ataklarla gitmesi ve tedaviye uyumun yüksek olması ise iyi prognostik faktörler arasında gösterilmektedir (1).

2.8. Tedavi Yaklaşımları

Psikotik bozuklukların tedavisinde birincil hedef, belirtileri olabildiğince ortadan kaldırmak, hastalığın yıkıcı etkilerini azaltmak, hastanın yaşam kalitesini ve topluma uyumunu artırmaktır. Psikotik bozukluk tedavisinin geç başlanması, hastalığın seyrini olumsuz yönde etkilediğinden psikotik bozuklukların erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir (67).

Uygulanan ilaç tedavisi hastalığın değişik etaplarında (akut dönem, stabilizasyon dönemi, stabil dönem gibi) birbirinden farklılık göstermektedir (68). Akut psikoz tedavisinde ilk adımlar, ajitasyon ve zarar önleme için değerlendirme olmalıdır (69). Tanının netleşmesi, psikotik atağın tedavisi, içgörü eksikliği ve ilaç uyumsuzluğu, sosyal sorunlar, intihar veya saldırganlık riski, uygunsuz davranışlar ve nüks önleme stratejileri de dahil olmak üzere uzun vadeli tedavi planlama gibi nedenlerle psikotik bozukluk hastalarının yatırılarak tedavi edilmesi gerekebilir (5).

Stabilizasyon dönemi, akut dönem belirtilerinin şiddetinin kademeli olarak azaldığı ancak nükslerin sık görüldüğü bir dönem olup; bu dönemin tedavisinde amaç psikotik belirtileri daha da azaltmak ya da ortadan kaldırmak, hasta ve aileye destek sağlayarak hastanın toplum yaşamına uyumunu sağlamaktır (68). Son olarak stabil dönemde tedavinin uzun vadeli hedefleri ise, remisyonun sürdürülmesi, nükslerin azaltılması ve hastanın işlevsellik düzeyinin ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesini içerir (69).

Tedavinin hangi aşaması olursa olsun antipsikotik ilaçlar, psikoz tedavisinin temel dayanağıdır ve doğru bir teşhis konulduktan hemen sonra başlanmalıdır. Antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisi için kapsamlı bir şekilde incelenmiş olup diğer psikoz türleri için de etkili oldukları bilinmektedir (70). Bir antipsikotik seçimi, etkinlik söz konusu olduğunda (klozapin hariç) önemli ölçüde farklılık göstermediğinden, öncelikle yan etkilere ve maliyet hususlarına dayanmaktadır (71). Farmakoterapinin yanı sıra, psikososyal tedavinin de klinik iyileşmeyi artırdığı görülmüştür. Şizofreni hastaları antipsikotik ilaç tedavisi ve psikososyal tedavilerin kombinasyonundan, her iki tedavinin tek başına kullanılmasına göre daha fazla yarar görmektedirler (19).

Uzun etkili enjekte edilebilir antipsikotik ilaçlar, psikoz tedavisi için alternatif bir farmakolojik strateji sağlar ve 2-12 haftalık aralıklarla enjeksiyon şeklinde uygulanabilir (72). Uzun etkili enjekte edilebilir antipsikotik ilaçlar genellikle oral

antipsikotiklere uyumsuzluğun sık nükslere yol açtığı hastalar için endikedir, ancak daha yakın zamanda şizofreninin erken evrelerinde de çalışılmıştır. 10 çalışmayı içeren sistematik bir gözden geçirme, şizofreninin erken evrelerinde uzun etkili enjekte edilebilir antipsikotik ilaçların kullanımının semptomları ve nüksleri kontrol etmede diğer antipsikotik ilaçlardan daha etkili olabileceği sonucuna varmıştır (73).

Antipsikotik ilaç seçimi mevcut hastalığın durumuna, hastanın kullandığı diğer ilaçlarla olan potansiyel ilaç-ilac etkileşimlerine ve hastanın olası yan etkilere olan duyarlılığına göre yapılmaktadır (74). Antipsikotik ilaçlar temel olarak tipik ve atipik antipsikotik ilaçlar olmak üzere iki grup altında incelenmektedir.

Tüm antipsikotiklerin ortak mekanizması D_2 antagonizmasıdır. Görüntüleme çalışmalarında, striatumdaki D_2 blokajı %65 oranında olduğunda antipsikotik etkinin ortaya çıktığı birçok kez gösterilmiştir. Daha yüksek oranlardaki D_2 blokajı ise antipsikotik etkinlikte artışa neden olmamakla birlikte, %72 üzerinde hiperprolaktinemi, %80 üzerinde ekstrapiramidal semptomlar gibi yan etkilere artışa sebep olmaktadır (75).

2.8.1. Tipik Antipsikotik İlaçlar (Nöroleptikler, Birinci Kuşak Antipsikotikler)

Birinci nesil "geleneksel" antipsikotik ilaçlar, psikotik semptomlara karşı en etkili olan ancak ekstrapiramidal belirtiler gibi yüksek oranda nörolojik yan etkilere sahip olan dopamin D_2 reseptörlerinin yüksek afiniteli antagonistleridir (76). Şizofrenide özellikle pozitif belirtiler üzerine etkili olup; negatif ve bilişsel belirtiler üzerine etkileri zayıftır (1). Mezolimbik yolakta D_2 blokajı yaparak pozitif belirtilere etkili olurken, etkileri bu bölge ile sınırlı olmadığından, nigrostriatal yolakta D_2 reseptörlerini bloke ederek ekstrapiramidal yan etkilere, tuberoinfundibular yolakta D_2 reseptörlerini bloke ederek hiperprolaktinemiye ve sonucunda da amenore, galaktore ve infertiliteye yol açabilmektedir (77).

2.8.2. Atipik Antipsikotik İlaçlar (Serotonin-Dopamin Antagonistleri, İkinci Kuşak Antipsikotikler)

Atipik antipsikotik ilaçların tipik antipsikotiklerden farklı olarak, D_2 reseptörlerinin yanında $5HT_2$ reseptörlere ilgi oranları da yüksektir ve mezolimbik dopamin sistemine özgül olma durumları striatal dopamin sistemine olandan daha fazladır (27). Serotonin-dopamin antagonizması teorisi, bir ilacın $5-HT_{2A}$ reseptörüne olan afinitesinin dopamin D_2 reseptör afinitesine göre daha yüksek bir oranda olmasının 'atipikliği' öngörebileceğini ve atipik antipsikotiklerin etkinliğinin artmasına

rağmen EPS ve hiperprolaktinemi gibi yan etkilerinin artmamasını açıklamaktadır (78). Atipik antipsikotiklerin ayrıca negatif belirtiler ve bilişsel yıkım üzerine olan etkileri tipik antipsikotiklere göre daha belirgindir (77).

2.8.3. Diğer Psikotik Bozukluklarda Tedavi Yaklaşımları

Kısa Psikotik Bozukluk

Akut psikotik bir hastada hastanın kendisi ve çevresine zarar verici davranış riskinin ve takip ve koruma amaçlı olarak hastaneye yatış gerekliliğinin değerlendirilmesi klinik önem taşımaktadır. Kısa psikotik bozukluk tedavisinde başlıca antipsikotikler ve benzodiazepinlerden faydalanılmakta olup; önerilen husus uzun süreli tedaviden kaçınılmasıdır (27). Düşük ve yüksek doz antipsikotik kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada yüksek doz ile tedavi edilmenin bu hastalık grubunda uzun dönemde şizofreni tanısı almasında yordayıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir (79). Genel anlamda tedavi sırasında ilaç dozunun tablonun yatışmasını sağlayan en düşük dozlarda tutulması önerilmektedir (27).

Şizofreniform Bozukluk

Hastanın hem daha etkin değerlendirilmesini sağlamak, hem de hastanın kendisi ve çevresi için daha güvenli olması açısından genellikle hastaneye yatış gerekmektedir (27). Antipsikotik tedaviye erken başlanması önemlidir ve tedavisiz geçen süre uzadıkça tedavi yanıtı kötüleşmektedir (80). Şizofreniform bozuklukta şizofreniye göre tedaviye yanıt daha hızlı olup %75'inde sekiz gün içinde antipsikotik tedaviye yanıt verdiği gözlenmiştir. Bu nedenle ve antipsikotiklerin oluşabilecek yan etkilerinden kaçınmak için şizofreniform bozuklukta tedavinin altı ayı geçmemesi önerilmektedir (27).

Sanrılı Bozukluk

Sanrılı bozukluk, ana belirtilerin doğası, sanrılarının sarsılmazlığı ve hastanın tedavi iş birliğinin düşük olması nedeni ile tedavisi zor bir tablodur. Hastaların detaylı değerlendirilmesi ve sanrılarını nedeni ile kendisi ve etrafındakilere zarar verme riski olan, kendi bakımını sürdürmekte güçlük yaşayan hastaların yatırılarak tedavi edilmesi önemlidir ve bu amaçla zorunlu yatışlar gerekebilmektedir (81). Hastalarda sanrılarının hem birinci hem ikinci kuşak antipsikotiklere yanıt verdiği, antipsikotiklerin ve antidepresanların sıklıkla birlikte kullanıldığı, ayrıca farmakolojik tedavilerin yanında psikososyal müdahalelerin de yeri olduğu ve bir arada kullanılmalarının daha

etkili olduğu gösterilmiştir (27). Ayrıca sanrıların tiplerine göre yapılan çalışmalarda somatik tip sanrıların olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği, perseküsyon hezeyanları olan hastaların tedavi yanıtının %50 oranında ve kısmi olduğu görülmüştür (82).

Şizoaffektif Bozukluk

Bipolar tipte şizoaffektif bozukluğu olan hastaların hem antipsikotik, hem de duygudurum düzenleyici nitelik taşıyan ilaçlarla tedavi edilmeleri gerekmektedir (51). Klasik tedavi birinci kuşak antipsikotiklerle birlikte bir ya da daha fazla sayıda duygudurum düzenleyici veya tek başına birinci kuşak antipsikotik ilaç kullanımı olarak gösterilse de bu yaklaşım yan etkiler nedeni ile giderek daha az kullanılmaktadır ve son yıllarda eğilim valproat ve ikinci kuşak antipsikotiklerin kullanımı şeklindedir. İkinci kuşaklardan olanzapin, risperidon, ketiapin, ziprasidon ve klozapinin tedavide kullanıldığında olumlu sonuçlar gösterdiği gözlenmiştir (27). Şizoaffektif bozukluk tedavisinde duygudurum dengeleyicilerin tek başına kullanılması etkisiz olarak görülmüştür (83).

2.8.5. Antipsikotiklerin Yan Etkileri

Tablo 1. Bazı antipsikotik ilaçların göreceli istenmeyen yan etkileri (84)

<i>İlaç</i>	<i>Akatizi</i>	<i>Parkinsonizm</i>	<i>Antikolinerjik</i>	<i>Sedasyon</i>	<i>Hipotansiyon</i>	<i>Kilo artışı</i>	<i>PRL artışı</i>
<i>Haloperidol</i>	+++	+++	+	+	+	+	++
<i>Flufenazin</i>	++	+++	++	+	+	+	+++
<i>Trifluoperazin</i>	+	+++	+	+	+	+	+++
<i>Pimozid</i>	+	+	+	+	+	+	+++
<i>Flupentiksol</i>	++	++	++	+	+	++	+++
<i>Zuklopentiksol</i>	++	++	++	++	+	++	+++
<i>Klorpromazin</i>	+	++	++	+++	+++	++	+++
<i>Aripiprazol</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>Klozapin</i>	-	-	+++	+++	+++	+++	-
<i>Olanzapin</i>	+	-	+	++	+	+++	+
<i>Paliperidon</i>	+	+	+	+	++	++	+++
<i>Ketiapin</i>	-	-	+	++	++	++	-
<i>Risperidon</i>	+	+	+	+	++	++	+++
<i>Sülprid</i>	+	+	-	-	-	+	+++
<i>Amisülprid</i>	+	+	-	-	-	+	+++
<i>Sertindol</i>	-	-	-	-	+++	+	-
<i>Ziprasidon</i>	+	-	-	+	+	-	+

Tablo 2. En yaygın ekstrapiramidal yan etkiler (84)

	<i>Distoni</i>	<i>Parkinsonizm</i>	<i>Akatizi</i>	<i>Tardif diskinezi</i>
<i>Bulgu ve belirtiler</i>	Bedenin herhangi bir kısmında kas spazmı -okulojirik kriz -tortikolis *Akut distoni ağrılı ve korkutucu olabilir	-Tremor ve/veya rijidite -Bradikinezi -Bradifreni -Salivasyon *Depresyona da şizofreninin negatif belirtileri ile karışabilir	Hoşnutsuz, içsel bir huzursuzluk hali -bacak sallama -ayaklarını vurma -volta atma *Ajitasyonla karışabilir ve intihar düşüncesi, agresyonla bağlantılı	-Dudak şapırdatma/çiğneme -Dili öne doğru uzatma -Koreiform el hareketleri -Pelvik itme *Ciddi olursa kouşma, yemek yeme, nefes almada güçlüklerle yol açabilir *Stres altında kötüleşir
<i>Görülme sıklığı</i>	%10	%20	%25	AP maruz kalan her yıl için %5
<i>Yatkınlaştırmalar</i>	Genç erkek, daha önce AP kullanmamış olanlar, yüksek potensli ilaç kullananlar *Yaşlılarda nadir	Yaşlı kadın, mevcut nörolojik hasarı olanlar (kafa travması, SVO, vs)	Aripiprazol, risperidon, olanzapin, ketiapin ve klopazapin kullananlar	Yaşlı kadın, affektif hastalık, tedavinin erken aşamasında akut EPS yan etkisi olanlar
<i>Gelişme süresi</i>	AP başladıktan sonra saatler içinde *Tardif distoni aylar-yıllar sonra ortaya çıkar	AP başladıktan ya da doz artırıldıktan sonra günler-haftalar içinde	AP başladıktan ya da doz artırıldıktan sonra saatler-haftalar içinde	Aylar ve yıllar içinde *Olguların yaklaşık %50'si geri dönüşlüdür
<i>Tedavi</i>	- Antikolinerjik ilaçlar şiddete göre IM veya IV olarak kullanılabilir -Daha az riskli bir antipsikotiğe geçilebilir -rTMS *Tardif distoni EKT'ye yanıt verebilir	-Antipsikotik dozunun azaltılması -Antikolinerjik verilmesi *Semptomlar genellikle uyku sırasında kaybolur	-Antipsikotik dozunun azaltılması -Propranolol 30-80mg/g -Klonazepam -Siproheptadin -Mirtazapin -Trazodon -Mianserin -Difenhidramin *Antikolinerjikler genellikle faydalı değildir	-Antikolinerjik varsa kesilmeli -Antipsikotiğin dozu azaltılmalı -Daha az yatkınlık oluşturan bir ilaca geçilebilir -Klopazapin en faydalı, ketiapin de verilebilir -Valbenazin eklenebilir -Tetrabenazin ve Ginkgo biloba bir miktar etkili

2.8.6. Tedavi Kılavuzlarının Önerileri

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) 2020 tedavi kılavuzu, şizofreni hastalarının antipsikotik bir ilaçla tedavi edilmesini ve etkinlik ve yan etkiler açısından izlenmesini, semptomları bir antipsikotik ilaçla düzelen şizofreni hastalarının antipsikotik bir ilaçla tedavi edilmeye devam edilmesini, semptomları bir antipsikotik ilaçla düzelen şizofreni hastalarının aynı antipsikotik ilaçla tedavi edilmeye devam edilmesini, tedaviye dirençli şizofreni hastalarının klozapin ile tedavi edilmesini, hastaların diğer tedavilere rağmen intihar girişimi veya intihar riski yüksek düzeydeyse ve diğer tedavilere rağmen saldırgan davranış riskinin önemli düzeyde kalması durumunda klozapin ile tedavi edilmesini önermektedir (85).

Kanada Psikiyatri Birliği Şizofreni Tedavisi için Klinik Rehberi'nin 2017 güncellemesinde, ilk epizod için antipsikotik kullanımı önerilmekte, birinci ve ikinci kuşak ilaçlar arasında etki açısından fark olmamakla birlikte ilaç seçiminin hastanın tercihi, klinik durumu ve yan etkilere göre yapılmasını, hasta tolere ediyorsa ilaca iki hafta devam edilmesini, ilaç dozunun doz aralığının alt ucunda tutulmasını, tolerabiliteye göre arttırılmasını ve ilk epizod belirtilerinin düzelmesinden sonra antipsikotik ile idame tedaviye en az 18 ay devam edilmesini önermektedir. Tekrarlayan atakları olan hastaların akut alevlenme dönemleri için ise mevcut antipsikotik ilaç dozunun arttırılmasını, ilaç değişikliğini ve tedaviye en az dört hafta devam edilmesini, kısmi yanıt var ve önemli yan etki yoksa sekiz hafta sonra yeniden değerlendirilmesini, idame tedavi için orta-düşük dozlarda antipsikotik ile 2-5 yıl veya muhtemelen daha uzun süre düzenli tedavi edilmesini, tedaviye dirençli şizofrenide klozapin kullanılmasını, saldırganlık varsa klozapin denenmesini ve tanı kriterlerini karşılayan depresif belirtiler varsa antidepresan eklenmesini önermektedir (86).

Avustralya ve Yeni Zelanda Kraliyet Psikiyatri Birliği Kılavuzu (RANZCP, 2016)'nda hastanın belirli eşik altı semptomlar gösterdiği ultra yüksek risk sendromu için dikkatli izlem ve BDT önerilmekte, etkisiz ya da kişinin kendisi ve çevresine karşı zarar verici davranışları varsa ya da en az bir hafta süren açık psikotik semptomlar geliştirirse antipsikotik başlanmasın, ilk epizod için en düşük etkili dozda ikinci kuşak bir antipsikotik kullanılması ve ilaç seçimini hedef semptomlar ile potansiyel yan etkiler göz önüne alınarak yapılması, olanzapinin potansiyel metabolik yan etkileri nedeni ile birinci basamakta kullanılmaması, antipsikotik kombinasyonundan genel olarak kaçınılması, tedavi direnci varsa klozapinin erkenden başlanması ve klozapin dahil diğer ilaçlara direnç olması durumunda EKT düşünülmesi önerilmektedir (87).

İngiltere Ulusal Sağlık Enstitüsü (NICE)'nün Yetişkinlerde Psikoz ve Şizofreni Tedavi Rehberi (2014), ilk atak psikozda yan etkilere göre seçilecek bir antipsikotik başlanmasını, 4-6 hafta optimum dozda kullanılmasını, yüksek dozda ilaç ile hızlı nöroleptizasyon yapılmamasını ve geçiş dönemi gibi kısa süreler hariç kombine antipsikotik kullanılmamasını önermektedir (88).

Şizofreni Hastalarının İzlem Sonuçlarının Araştırılması Grubu (PORT) 2010 yılındaki tedavi önerileri ise; ilk atak şizofrenide klozapin ve olanzapin dışındaki antipsikotik ilaçlar ile tedaviye başlanması, çok epizodlu tedaviye yanıt veren hastaların akut alevlenme dönemlerinde klozapin dışındaki antipsikotikler ile tedavi edilmesi ve bu hastalar için idame tedaviye sürekli olarak devam edilmesi, rutin idame tedavisinde özellikli seçilmiş hastalar dışında hedefli, aralıklı antipsikotik tedavi stratejilerinin kullanılmaması, iki antipsikotikle yeterli denemeden sonra kalıcı, klinik olarak anlamlı semptomu olan hastalarda klozapinin en az sekiz hafta olacak şekilde kullanılması, sürekli homisidal belirtileri olan, sürekli şiddet davranışları olan ve ısrarlı intihar düşünce ve davranışları olan hastalarda klozapin kullanılması, klozapin ile birlikte risperidon dışında kombine antipsikotik kullanılmaması ve yeterli antipsikotik tedaviye rağmen yanıt alınamayan hastalarda işitsel halüsinasyonlar için sol temporoparietal korteksten düşük frekanslı rTMS uygulanması olarak sıralanmaktadır (89).

İskoçya Enstitüler Arası Rehber Ağı Şizofreni Yönetimi Rehberi (SIGN, 2013) ilk epizod hastalarında birinci ve ikinci kuşak antipsikotikler ile tedavi edilmesini ve bu sırada ilaç seçiminin yan etkilere göre yapılmasını, bu hastalarda remisyonu takiben düşük-orta doz antipsikotik ile en az 18 ay tedaviye devam edilmesini ve hasta istiyorsa/ilaç uyum sorunu varsa depo antipsikotiğe geçilmesini, akut alevlenme ve yineleme dönemlerindeki hastalar için klorpromazin ve diğer düşük potensli birinci kuşak antipsikotikler ile amisülpirid, olanzapin ve risperidon gibi antipsikotiklerin tercih edilmesini, bu hastalarda remisyondan sonra en az iki yıl antipsikotik tedaviye devam edilmesini, tedaviye dirençli şizofrenide klozapin tercih edilmesini, tek başına klozapine cevap yoksa klozapin ile birlikte ikinci kuşak bir antipsikotik eklenmesini, ancak monoterapi, kombinasyon veya klozapin denemesine rağmen yanıt yoksa yüksek doz antipsikotik düşünülmesini, diğer tüm tedavilere cevap yoksa/çok az cevap varsa EKT uygulanmasını önermektedir (90).

Türkiye Psikiyatri Derneği 2010 Şizofreni Tedavi Kılavuzu'nda ise öneriler; ilk atak hastalarında EPS etkisi düşük olan, klozapin ve olanzapin dışındaki birinci ve

ikinci kuşak antipsikotiklerin tercih edilmesi, birinci kuşakların daha çok parenteral tedavi gerektiren taşkınlık ve şiddet gösteren hastalarda tercih edilmesi, antipsikotik tedaviye yanıt yoksa ayaktan hastalarda hedef doza ulaşıldıktan sonra üç hafta, yatarak tedavi görenlerde ise iki hafta sonunda başka antipsikotiğe geçilmesi, katatoni ve kendine zarar verme davranışları varsa EKT uygulanması, bu hastalarda remisyon sonrası 1-2 yıl sürdürüm tedavisi uygulanması, kronik şizofreni akut alevlenme dönemi için birinci ve ikinci kuşak ilaçlar arasında etkinlik açısından fark olmadığı ve halihazırda kullanılan ilacın doz aralığının üst sınırına doğru artırılması, zarar verici davranış riski varsa intramusküler tedavilere hızlıca geçilmesi, ilaç uyumu varken atak olan hastada bir hafta, ilaç kesilmesi sonrası atak olan hastada 2-3 hafta sonra alevlenmenin düzelmesine yönelik bir işaret yoksa başka bir antipsikotiğe (bir ikinci kuşak antipsikotik) geçilmesi, ilaç dozunun artırılarak iki hafta daha beklenmesi ve yüksek doz ile dört hafta kullanılmasına rağmen yanıt yoksa ilaç değişimi, birden fazla atak geçiren bu hastalarda en az beş yıl sürdürüm tedavisi uygulanması şeklinde sıralanmıştır (91).

2.8.7. Tedaviye Dirençli Hastaların Yönetimi

Tedaviye dirençli şizofreni (TDŞ), yeterli doz ve sürede antipsikotik ilaçlarla yapılan en az iki denemeye ve ilaç uyumu belgelenmiş olmasına rağmen semptomların devam etmesi olarak tanımlanmıştır (92).

TDŞ görülme oranı yaklaşık %34 oranındadır (93). TDŞ'den emin olmak için öncelikle sözde TDŞ nedenlerinin ekarte edilmesi gerekmektedir. Bu nedenler Tablo 3'te listelenmiştir.

Tablo 3. TDŞ ve sözde TDŞ ayrımı (7)

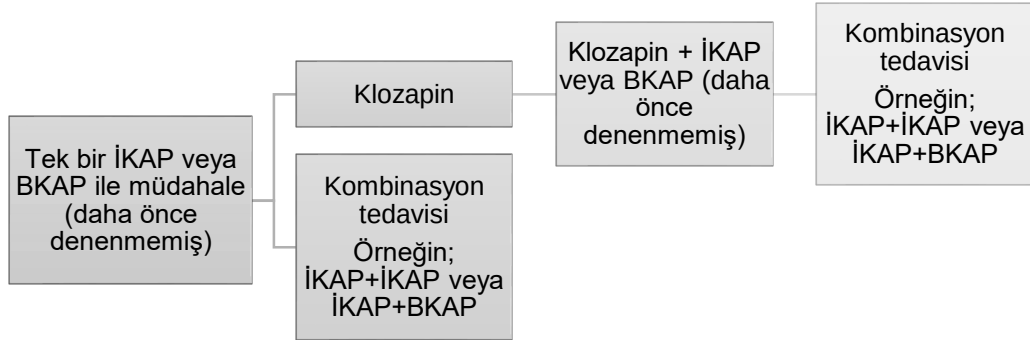
TDŞ	Sözde TDŞ
Neden: farmakodinamik faktörler	Neden: klinik veya farmakokinetik faktörler
Yeterli doz ve antipsikotik tedavi süresi varken oluşur.	Yanlış tanı olasıdır.
Erken başlangıç yaşı ve uzun hastalık süresi ile ilişkilidir.	Antipsikotik tedavi yetersiz dozda veya sürededir.
Tedaviye yanıt veren şizofreniden biyolojik farklılıklar bulunur.	Yetersiz antipsikotik ilaç plazma düzeyleri bulunabilir.
	Zayıf tedavi uyumu mevcut olabilir.
	Tepkiyi maskeleyen advers olaylar veya eşlik eden tıbbi durumlar bulunabilir.
	Psikozu tetikleyen madde kullanımı olasıdır.

Neredeyse tüm kılavuzlarda ortak olarak tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin tedavisi önerilmektedir (85–91). Buna rağmen klozapinin, klinik pratikte sıklıkla yetersiz kullanıldığı belirtilmektedir (94,95). Bunun en önemli sebeplerinden biri olarak klinisyenlerin, klozapinin nötropeni yan etkisinden çekinerek ayaktan tedavi olan hastalarda diğer antipsikotikleri tercih etmeleri gösterilmektedir (96). Amerikan Psikiyatri Derneği şizofreni tedavi rehberinde, klozapin tedavisine başlamanın daha erken düşünülmesinin birçok hastaya fayda sağlayacağı belirtilmektedir (85).

Klozapin tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık %30'unda psikotik belirtiler başta olmak üzere belirtilerin sürdüğü ve yeterli yanıtın ortaya çıkmadığı öngörülmektedir (97). TDŞ'de klozapin ile diğer antipsikotiklerin değerlendirildiği bir metaanalizde, %40,1 hastanın klozapin tedavisine yanıt verdiği ve belirti şiddetinde %25,8 azalma sağlandığı saptanmıştır (9). Bu durum “klozapine dirençli şizofreni” kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Klozapine dirençlilik söz konusu olduğunda öncelikle direncin kesinliğinden emin olunmalı, dirençli pozitif belirtiler varlığında klozapinin diğer antipsikotikler (ön planda amisülprid veya aripiprazol) veya EKT ile güçlendirilmesi; dirençli negatif belirtilerin varlığında antidepresanlar ile klozapin kombinasyonu; dirençli intihar düşünceleri mevcut ise DD (lityum, lamotrijin) veya yine antidepresan (sitalopram/essitalopram veya fluoksetin) eklenmesi ve dirençli agresyon varlığında ise diğer antipsikotikler ile kombinasyon veya DD ile veya EKT ile güçlendirme önerilmektedir (98).

Antipsikotik polifarmasisi tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde sıklıkla uygulanan bir diğer yaklaşımdır (99). Antipsikotiklerin birlikte kullanımı farklı hasta grupları ve klinik ortamlar arasında değişiklik gösterse de bu uygulama oranının %10-30 arasında olduğu bildirilmektedir (100). Kapsamlı bir meta-analizin sonuçlarına göre ise iki antipsikotik ile yapılan antipsikotik polifarmasi oranının %17,8-44,1; ≥ 3 antipsikotik ile yapılan antipsikotik polifarmasi oranının ise %0,2-24,4 arasında olarak saptanmıştır (101). Ülkemizde yürütülen bir çalışmada çoklu antipsikotik kullanım sıklığının yıllar içerisinde arttığı bildirilmektedir (102). Diğer dikkat çeken nokta ise klozapine geçilmeden veya klozapinin yerine kombinasyon uygulamasına başvurulmasıdır (103). Farklı antipsikotik tedavilerin beraber kullanılmasındaki amaç ya daha güçlü D₂ antagonistleri ekleyerek daha yüksek ve optimum D₂ tutulumunu sağlamak, ya da farklı reseptörleri uyaran antipsikotikleri bir arada kullanıp

dopaminerjik aktivite dışında daha geniş bir reseptör aktivitesi elde etmek ve kombinasyon ile istenmeyen etkileri azaltmak olarak görülmektedir (103).



Şekil 1. Antipsikotik polifarmasinin klinik adımları (101)

TDŞ hastalarının tedavisinde etkinliği en fazla ve tutarlı kanıtlarla gösterilmiş antipsikotik klozapin olup; klozapin ve klozapinin güçlendirmesinden fayda görmeyen hastalarda veya klozapin tedavisi kullanılmadığında klozapin dışı diğer antipsikotiklerin ve onlara eklenecek başta EKT olmak üzere diğer güçlendirme yöntemlerinin denenmesi düşünülebilir (27). Ekleme stratejileri ile ilgili yapılan bir metaanalizde antipsikotikler arasında en etkili kombinasyonun aripiprazol ile olduğu bildirilmektedir (104).

2.8.8. Komorbid Durumların Tedavisi

Günümüze kadar yapılmış pek çok çalışmada şizofreni hastalarındaki anksiyete bozukluklarının her tipinin genel topluma göre 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (105). Hastalarda en az bir komorbid anksiyete bozukluğu görülme oranı %38,3 iken; sosyal anksiyete bozukluğu %14.9, travma sonrası stres bozukluğu %12.4, obsesif kompulsif bozukluk %12.1, yaygın anksiyete bozukluğu %10.9 ve özgül fobi %7.9 olarak bildirilmiştir (106). Eşlik eden anksiyete belirtileri erken başlangıç, kadın cinsiyet, genç yaş, kötü hastalık seyri, azalmış yaşam kalitesi ve işlevsellik ve suisid ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (107–111). Şizofreniye eşlik eden anksiyetenin tedavisinde aripiprazol, olanzapin, risperidon ve ketiapinin etkili olduğu görülmüştür (27).

Şizofreniye eşlik eden OKB şiddetinin negatif belirtiler ve bilişsel bozulma ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (112). OKB belirtilerinin şizofreni için olumsuz gidiş göstergesi olduğunu, bu hastaların çoğunlukla işsiz, yaşamın neredeyse her alanında işlevsiz ve hastaneye yatışlarının daha sık olduğu bildirilmiştir (113). Şizofreni

hastalarındaki komorbid OKB'nin tedavisinde SSRI'lara eklenecek ketiapinin yetersiz kaldığı gözlenmiş olup; bu vakalarda risperidon ve aripiprazol gibi D₂ bağlanma oranlarının daha yüksek olduğu antipsikotiklerle daha iyi etkinlik sağlandığı gösterilmiştir (114). Ayrıca eşlik eden anksiyete ve OKB tedavisinde antipsikotiklere eklenecek SSRI'ların hastanın genel durumuna ve negatif belirtilerin iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiş olup; SSRI'ların fayda etmediği durumlarda antipsikotiklere SNRI'ların da tercih edilebileceği belirtilmiştir (27).

Hastalık süresi boyunca şizofreni hastalarının büyük bir kısmında depresif belirtiler görülmektedir. Tanımlamadaki farklılıklar ve kullanılan ölçeklere bağlı olarak şizofreni hastalarında depresyon sıklığı %25-81 arasında değişmekle birlikte ortalama %25-30 oranında olduğu kabul edilmektedir (115). Şizofreniye eşlik eden depresif belirtilerin artmış psikotik alevlenme ve yatış sıklığı, olumsuz klinik gidiş ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (107,116,117). Şizofreniye eşlik eden depresyonun tedavisinde; antipsikotik ilaç dozunun azaltılması, tedaviye antiparkinson ilaç eklenmesi ya da dozunun yükseltilmesi, kullanılan antipsikotik yerine başka antipsikotik seçilmesi (tercihen ikinci kuşak), tedaviye antidepresan eklenmesi, tedaviye lityum eklenmesi ve EKT uygulanması gibi yaklaşımlar denenmektedir (27).

2.9. Farmakoepidemiolojik Çalışmalar

Farmakoepidemioloji; ilaç etkinliği ve toksisitesini araştıran, geniş gözlemsel çalışma tasarımları sunan yeni bir bilimdir (118). Bu yeni klinik farmakoloji dalı, ilacın pazarlandıktan sonra gerçek yaşam koşullarında kullanımını araştırır ve böylece klinik çalışmaların deneysel sınırlamalarından uzaktır (12).

Farmakoepidemiolojinin iki tamamlayıcı yaklaşımı bulunmaktadır (12). Tanımlayıcı (karşılaştırmaz) yaklaşım, fenomenleri retrospektif, prospektif veya enine olarak gözlemlerken; analitik (karşılaştırmalı veya etiyolojik) yaklaşım, olumlu veya olumsuz etkilerin ortaya çıkması ile bir veya daha fazla ilaca maruz kalma arasındaki varsayılan ilişkileri araştırır (12,118).

Tanımlayıcı araştırmalar, epidemiolojik çalışmaların ilk basamağı olup; bu çalışmalarda yaş, cinsiyet, bölge, sosyoekonomik durum gibi değişkenlere göre bir hastalığın dağılımı incelenir (119). Bu tür araştırmalar, hastalıkların toplumdaki dağılımı hakkında genel bir bakış açısı elde edilmesini sağlar ve toplumdaki risk gruplarının belirlenmesinde, sağlık hizmetlerinin planlanmasında ve önceliklerin

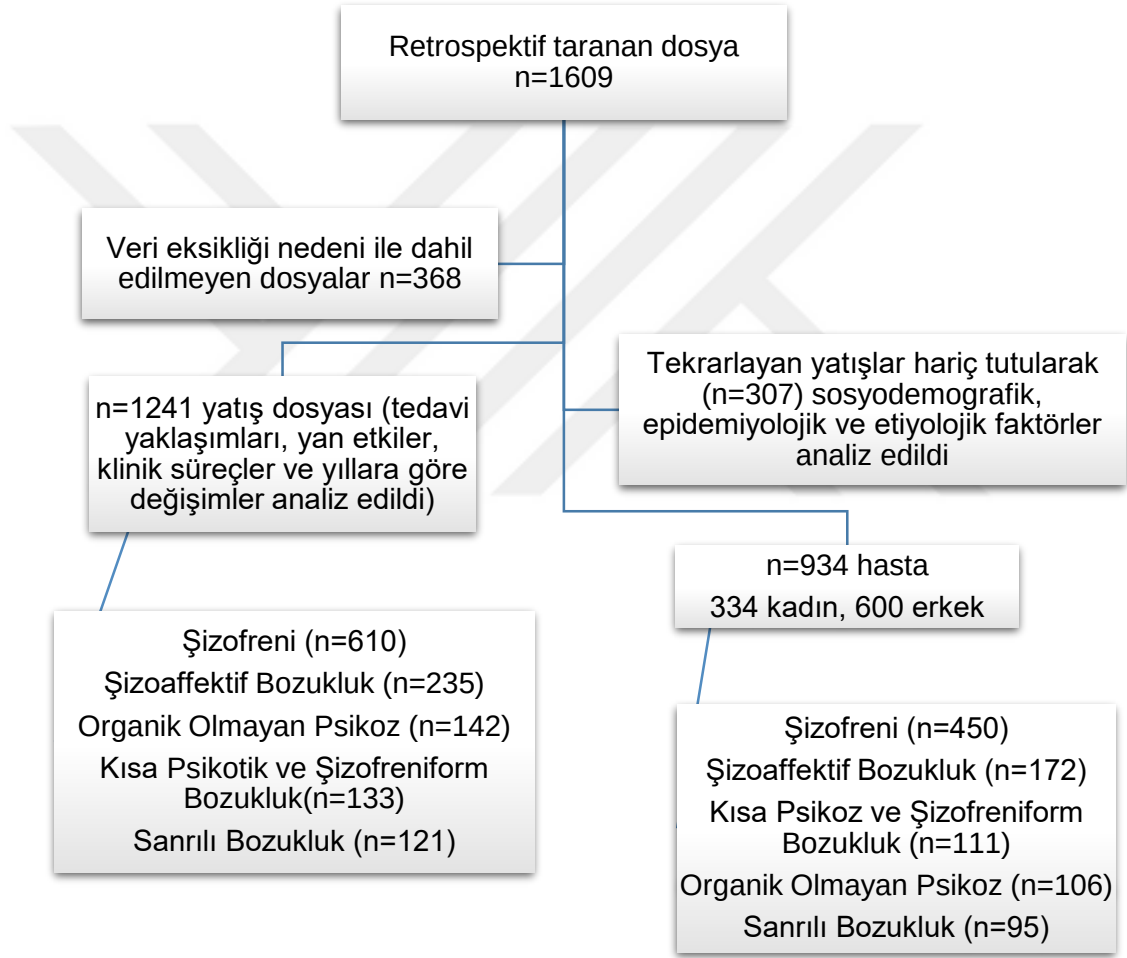
saptanmasında tanımlayıcı araştırmaların büyük rolü vardır (120). Analitik çalışmalarda ise tanımlayıcı çalışmalardan elde edilen bulgulardan yola çıkılarak bir sağlık sorunu ve ona neden olduğu dűřünűlen etken arasındaki ilişki araştırılır (11).

Farmakoepidemiolojik alışma tűrleri arasında; kohort çalışmaları, vaka-kontrol çalışmaları, vaka-çaprazlama çalışmaları ve vaka-zaman-kontrol çalışmaları sayılmaktadır (118).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın amacı doğrultusunda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde 2001-2021 yılları arasında Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar tanı grubu içinde yer alan Şizofreni, Şizoaffektif Bozukluk, Sanrılı Bozukluk, Kısa Psikoz ve Şizofreniform Bozukluk ve Tanımlanmamış Psikotik Bozukluklar tanıları ile yatarak tedavi gören 18-65 yaş aralığındaki hastalara ait 1609 hasta dosyası geriye dönük olarak incelendi. Dahil edilen dosyalardaki ICD-9 ve ICD-10'a göre girilmiş tanılar dikkate alındı.



Şekil 2. Dahil edilen yatış dosyası ve hasta sayılarını gösteren akış şeması

İncelenen hasta dosyalarından edinilen bilgiler sosyodemografik veri formuna kaydedildi (Ek-1). Bu form ile hastaların sosyodemografik verileri, özgeçmiş-soygeçmiş verileri, hastalık ile ilgili klinik süreç bilgileri, hastalık başlangıç yaşı, ilk belirti-ilk tedavi arasındaki süre (DUP-tedavisiz psikoz süresi), kesin tanısı, taburculuk

tedavisi, kullanılan tedavi yaklaşım türleri ve ortaya çıkan yan etkiler gibi bilgiler hasta dosyalarından elde edildi.

Sosyodemografik veriler içerisinde yer alan “göçmenlik durumu” yaşadığı yerden herhangi bir sebeple ülke içerisinde veya yurt dışında belirli bir süre yaşamış olanlar için “var” olarak kabul edildi.

Çalışmamızda “polifarmasi” terimi birden fazla antipsikotiğin kullanıldığı, “kombinasyon” terimi ise antipsikotiğe başka bir psikotrop ilacın eklendiği durumlar için kullanıldı.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Yukarıdaki akış şemasında da gösterildiği gibi çalışmamızda sosyodemografik veriler, epidemiyolojik ve etiyolojik faktörlerin incelendiği analizler yapılırken tekrarlayan yatışların çıkarıldığı 934 hastanın verileri, tedavi yaklaşımları, yan etkiler ve yıllara göre değişimlerin incelendiği analizler yapılırken ise 1241 yatış dosyasından elde edilen veriler kullanıldı.

4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde 2001-2021 yılları arasında Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar tanı grubu içinde yer alan tanılar ile yatarak tedavi gören 18-65 yaş aralığındaki hastalara ait dosyalar retrospektif olarak incelendi. İncelenen ve sonuçta çalışmamıza dahil edilen toplam dosya sayısı 1241 olup; tekrarlayan yatışların hariç tutulduğu çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı ise 934 idi.

4.1. Sosyodemografik Özellikler, Epidemiyolojik ve Etiyolojik Faktörler

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 334 (%35,8) tanesi kadın, 600 (%64,2) tanesi erkek hastalara aitti. Hastaların %34,8'i (n=325) 25-34 yaş grubunda iken; %23,7'si (n=221) 35-44, %21,4'ü (n=200) 18-24 ve %7'si (n=65) 55-65 yaş grubundaydı. Hastaların eğitim süreleri 582 (%62,3) hastada 0-8 yıl, 234 (%25,1) hastada 9-12 yıl, 113 (%12,1) hastada 12-16 yıl ve 5 (%0,5) hastada ise 17 yıl ve üzeri olarak saptandı. Hastaların %32,5'i (n=304) kış ve %22,7'si (n=212) ilkbahar mevsimi doğumlu, %52,1'i (n=487) bekar, %89,9'u (n=840) ailesi ile yaşamakta, %73,1 (n=683)'i çalışmamakta, %77,3'ünün (n=722) ekonomik durumu düşük-orta, %53,2'si (n=497) il merkezinde yaşamakta, %36,3'ünün (n=339) etnik kökeni mevcut ve %22,6'sının (n=211) göç öyküsü bulunmakta idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların sosyodemografik özellikleri

		%	N
<i>Geliş Şekli</i>	Poliklinik	68,8	643
	Acil	31,2	291
<i>Cinsiyet</i>	Kadın	35,8	334
	Erkek	64,2	600
<i>Yaş Grupları</i>	18-24	21,4	200
	25-34	34,8	325
	35-44	23,7	221
	45-54	13,2	123
	55-65	7,0	65
<i>Doğum Mevsimi</i>	Kış	32,5	304
	İlkbahar	22,7	212
	Yaz	16,7	156
	Sonbahar	17,5	163
<i>Medeni Durum</i>	Evli-Dini Nikahlı	37,4	349
	Bekar	52,1	487
	Boşanmış-Ayrı-Dul	8,8	82
<i>Kiminle Yaşadığı</i>	Yalnız	6,4	60
	Ailesi ile	89,9	840
	Arkadaşları ile	2,8	26
	Bakımevi, yurt, vs	0,8	8
<i>Eğitim Yıl Grupları</i>	0-8 yıl	62,3	582
	9-12 yıl	25,1	234
	12-16 yıl	12,1	113
	>16 yıl	0,5	5
<i>Çalışma Durumu</i>	Çalışıyor	26,9	251
	Çalışmıyor(hastalık)	32,5	304
	Malül	2,7	25
	Çalışmıyor	37,9	354
<i>Sosyoekonomik Durum</i>	Düşük	38,8	362
	Orta	38,5	360
	Yüksek	22,7	212
<i>Yaşadığı Yer</i>	Köy	20,7	193
	İlçe merkezi	26,1	244
	İl merkezi	53,2	497
<i>Etnik Köken</i>	Yok	63,7	595
	Var	36,3	339
<i>Göç Öyküsü</i>	Yok	77,4	723
	Var	22,6	211
<i>İşitme engeli</i>	Yok	98,9	924
	Var	1,1	10
<i>Sigara kullanımı</i>	Yok	54,4	508
	Var	45,6	426
<i>Alkol kullanımı</i>	Yok	95,2	889
	Var	4,8	45
<i>Esrar kullanımı</i>	Yok	97,2	908
	Var	2,8	26

Hastaların sosyodemografik özellikleri ile kesin tanıları arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk tanı grubundaki hastalarda geliş şekli acil olanların oranı diğer kesin tanı gruplarına göre daha fazlaydı. Kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk tanı grubunda ve organik olmayan psikotik bozukluk tanıli hastalarda erkeklerin oranı diğer tanılardaki erkeklerin oranına göre daha düşüktü. Kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk tanı grubundaki hastalarda 18-24 yaş arasında olanlar daha fazlaydı. Sanrılı bozukluk

tanılı hastalarda evli-dini nikahlı olanların oranı diğer tanılara sahip olan hastalardakinden daha yüksekti. Şizofreni tanılı hastalardaki hastalık nedeniyle çalışamayanların oranı, sanrılı bozukluk tanılı hastalardaki ekonomik durumu orta olanların oranı, organik olmayan psikotik bozukluk tanılı hastalardaki il merkezinde yaşama oranı daha fazlaydı. Hastaların kesin tanılarına göre sosyodemografik verilerinin dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların sosyodemografik verilerinin kesin tanı gruplarına göre dağılımı

		Şizofreni		Sanrılı Bozukluk		Kısa psikoz, şizofreniform bozk		Şizoaffektif bozukluk		Organik olmayan psikoz		P*
		%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	
Başvuru şekli	Poliklinik	67,6	304	78,9	75	55,9	62	68,6	118	79,2	84	<0,001
	Acil	32,4	146	21,1	20	44,1	49	31,4	54	20,8	22	
Cinsiyet	Kadın	31,1	140	38,9	37	46,8	52	34,9	60	42,5	45	0,013
	Erkek	68,9	310	61,1	58	53,2	59	65,1	112	57,5	61	
Yaş grupları	18-24	20,4	92	6,3	6	45,9	51	15,1	26	23,6	25	<0,001
	25-34	37,1	167	20,0	19	29,7	33	38,4	66	37,7	40	
	35-44	23,6	106	22,1	21	13,5	15	30,8	53	24,5	26	
	45-54	12,2	55	28,4	27	9,0	10	11,6	20	10,4	11	
	55-65	6,7	30	23,2	22	1,8	2	4,1	7	3,8	4	
Doğum mevsimi	Kış	38,0	153	39,8	33	30,1	28	38,4	58	30,5	32	0,652
	İlkbahar	25,3	102	24,1	20	32,3	30	19,9	30	28,6	30	
	Yaz	17,4	70	15,7	13	20,4	19	19,9	30	22,9	24	
	Sonbahar	19,4	78	20,5	17	17,2	16	21,9	33	18,1	19	
Medeni durum	Evli	28,0	126	71,6	68	41,4	46	40,1	69	37,7	40	<0,001
	Bekar	60,4	272	13,7	13	51,4	57	50,0	86	55,7	59	
	Boşanmış	10,2	46	8,4	8	5,4	5	9,3	16	5,7	6	
	Dul	1,3	6	6,3	6	1,8	2	0,6	1	0,9	1	
Eğitim yıl grupları	0-8 yıl	57,6	259	70,5	67	73,0	81	61,6	106	65,1	69	0,239
	9-12 yıl	28,0	126	21,1	20	18,9	21	25,0	43	22,6	24	
	12-16 yıl	13,8	62	7,4	7	8,1	9	12,8	22	12,3	13	
	>16 yıl	0,7	3	1,1	1	0,0	0	0,6	1	0,0	0	
Çalışma durumu	Çalışıyor	21,8	98	38,9	37	36,0	40	26,7	46	28,3	30	<0,001
	Çalışmıyor	41,6	187	12,6	12	6,3	7	38,4	66	30,2	32	
	Malül	3,1	14	1,1	1	0,9	1	4,7	8	0,9	1	
	Çalışmıyor	33,6	151	47,4	45	56,8	63	30,2	52	40,6	43	
Ekonomik durum	Düşük	39,8	179	23,2	22	43,2	48	43,6	75	35,8	38	0,049
	Orta	36,7	165	49,5	47	39,6	44	37,2	64	37,7	40	
	Yüksek	23,6	106	27,4	26	17,1	19	19,2	33	26,4	28	
Yaşadığı yer	Köy	20,9	94	12,6	12	28,8	32	24,4	42	12,3	13	0,025
	İlçe merkezi	26,2	118	28,4	27	22,5	25	26,2	45	27,4	29	
	İl merkezi	52,9	238	57,9	55	48,6	54	49,4	85	60,4	64	
Etnik köken	Yok	64,4	290	67,4	64	61,3	68	62,8	108	59,4	63	0,858
	Var	35,6	160	32,6	31	38,7	43	37,2	64	40,6	43	
Göç öyküsü	Yok	76,9	346	68,4	65	76,6	85	80,8	139	82,1	87	0,433
	Var	23,1	104	31,6	30	23,4	26	19,2	33	17,9	19	

*: Ki Kare Testi

Kesin tanılarına göre özgeçmiş-soygeçmiş özellikleri karşılaştırıldı. Buna göre şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların aile öyküsünde grup 3 psikiyatrik hastalık (psikoz, BAB, MR) olanların oranı daha yüksekti. Organik olmayan psikotik bozukluk tanılı hastalarda gelişimsel gerilik öyküsü bulunma oranı daha fazlaydı. Kısa psikotik

bozukluk, şizofreniform bozukluk tanılı hastalarda sigara kullanımı diğerlerine göre daha düşüktü. Alkol ve esrar kullanımı ile duygusal, fiziksel ve cinsel istismar öyküleriyle tanı grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların kesin tanılarına göre özgeçmiş-soygeçmiş verilerinin dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların özgeçmiş-soygeçmiş özelliklerinin kesin tanı gruplarına göre dağılımları

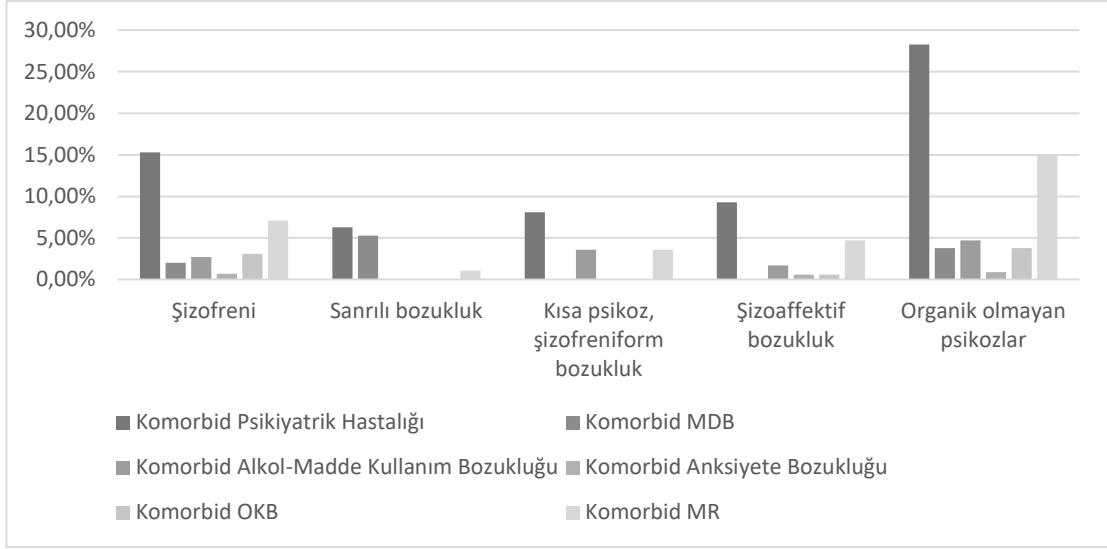
		Şizofreni		Sanrılı bozukluk		Kısa psikoz, şizofreniform bozukluk		Şizoaffektif bozukluk		Organik olmayan psikoz		P*
		%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	
Aile öyküsü	Yok	58,4	263	64,2	61	77,5	86	48,8	84	60,4	64	<0,001
	Bilinmeyen	9,1	41	12,6	12	7,2	8	9,9	17	14,2	15	
	Grup 1**	6,2	28	6,3	6	6,3	7	7,6	13	1,9	2	
	Grup 2**	26,2	118	16,8	16	9,0	10	33,7	58	23,6	25	
İşitme engeli	Yok	99,1	446	98,9	94	97,3	108	100,0	172	98,1	104	0,243
	Var	0,9	4	1,1	1	2,7	3	0,0	0	1,9	2	
Çocukluk ateşli hastalık	Yok	97,3	438	96,8	92	92,8	103	97,1	167	93,4	99	0,093
	Var	2,7	12	3,2	3	7,2	8	2,9	5	6,6	7	
Gelişimsel gerilik	Yok	97,3	438	100,0	95	99,1	110	98,8	170	89,6	95	<0,001
	Var	2,7	12	0,0	0	0,9	1	1,2	2	10,4	11	
Sigara kullanımı	Yok	51,1	230	58,9	56	67,6	75	47,1	81	62,3	66	0,002
	Var	48,9	220	41,1	39	32,4	36	52,9	91	37,7	40	

*: Ki-Kare Testi

** : Grup1 – Anksiyete, OKB, MDB; Grup 2 – Psikoz, BAB, MR

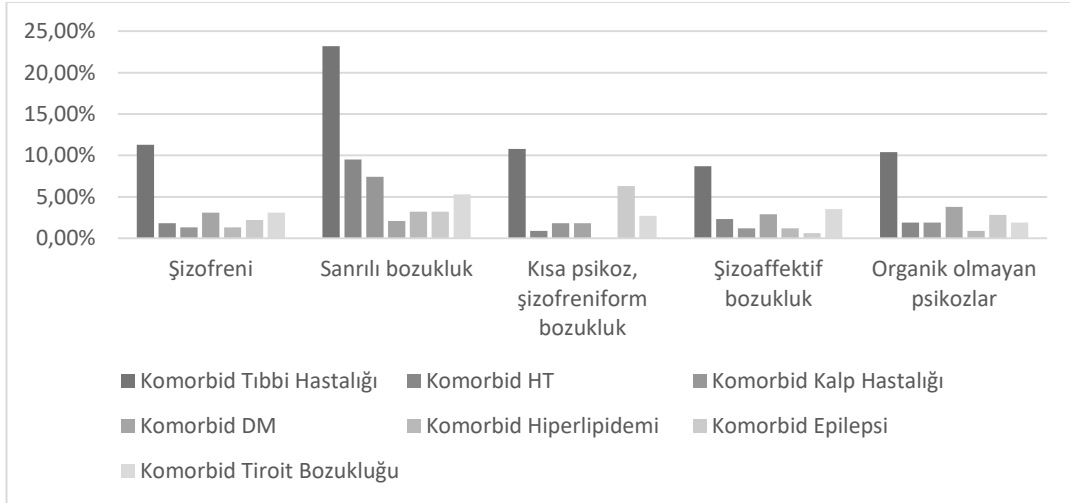
Kesin tanı ile erkeklerde askerlik durumu arasındaki ilişki incelendi. Buna göre sanrılı bozukluk tanılı erkek hastalarda askerliğini sorunsuz tamamlama oranı daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$).

Hastaların kesin tanıları ile komorbid psikiyatrik hastalığı olma durumu ve komorbid psikiyatrik hastalık türleri arasındaki ilişki incelendi (Ki Kare Testi). Buna göre organik olmayan psikotik bozukluk tanılı hastalarda diğer kesin tanı gruplarına kıyasla ek psikiyatrik hastalık görülme oranı daha fazlaydı ($p<0,001$). Sanrılı bozukluk tanılı hastalarda komorbid MDB oranı ($p=0,002$), şizofreni tanılı hastalarda komorbid OKB oranı ($p=0,012$) ve organik olmayan psikotik bozukluk tanılı hastalarda komorbid MR oranı ($p=0,003$) daha yüksekti. Hastaların kesin tanılarına göre komorbid psikiyatrik hastalık varlığı ve komorbid psikiyatrik hastalık türlerinin dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Hastalarda komorbid psikiyatrik hastalık varlığının ve komorbid hastalık türlerinin kesin tanı gruplarına göre dağılımı

Komorbid tıbbi hastalık varlığı ve komorbid tıbbi hastalık türleri hastaların kesin tanılarına göre karşılaştırıldı (Ki Kare Testi). Sanrılı bozukluk tanılı hastalarda komorbid tıbbi hastalık varlığı daha yüksekti ($p=0,003$). Aynı zamanda komorbid hipertansiyon ($p<0,001$) ve komorbid kalp hastalığı ($p=0,035$) olanların oranları da yine sanrılı bozukluk hastalarında diğer tanı gruplarına göre daha fazlaydı. Hastaların kesin tanılarına göre komorbid tıbbi hastalık varlığı ve komorbid tıbbi hastalık türlerinin dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Hastaların kesin tanılarına göre komorbid tıbbi hastalık varlığı ve komorbid tıbbi hastalık türlerinin dağılımı

Daha sonraki klinik süreç verileri, tedavi yaklaşımları, yan etkiler ve yıllara göre değişim analizleri için çalışmamıza dahil edilen tüm yatış dosyalarından (n=1241) elde edilen veriler kullanıldı.

4.2. Klinik Süreç Verileri

Kesin tanıları ile klinik süreç verileri arasındaki ilişki incelendi. Sanrılı bozukluk tanıları olanlarda ilk psikotik belirti yaşı ve teşhis konulma yaşı diğer tanı gruplarındaki hastalara göre daha büyüktü. Kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk tanı grubunda ilk psikotik belirti-ilk tedavi alma arasındaki süre (DUP-tedavisiz psikoz süresi) diğerlerine göre daha kısaydı. Şizoaffektif bozukluk tanıları olanlarda yatış sayısı diğer kesin tanı gruplarına göre daha fazlaydı. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanıları olanlarda yatış süresi, kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk tanı grubuna ve organik olmayan psikotik bozukluklar tanıları olanlara göre daha fazlaydı. Şizoaffektif bozukluk tanı grubunda en uzun remisyon süresi diğerlerine göre daha fazlaydı. Kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk tanıları olanlarda toplam hastalık süresi diğerlerine göre daha kısaydı. Kesin tanılarına göre klinik süreç verilerinin dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.

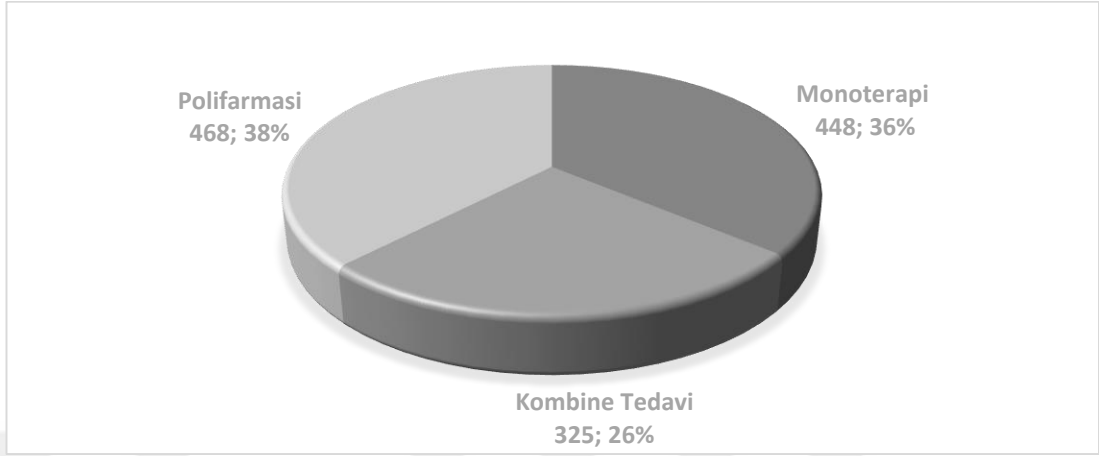
Tablo 7. Hastaların klinik süreç verilerinin kesin tanı gruplarına göre dağılımı

	Şizofreni		Sanrılı bozukluk		Kısa psikoz, şizofreniform bozukluk		Şizoaffektif bozukluk		Organik olmayan psikozlar		P*
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	
İlk Psikotik Belirti Yaşı	23,55 ±7,77	22 (11-60)	35,51 ±12,7	32 (15-64)	26,42 ±9,53	24 (15-61)	22,66 ±6,82	21 (11-50)	25,01 ±8,82	22 (12-63)	<0,001
Teşhis Konulma Yaşı	25,84 ±8,17	24 (13-63)	38,38 ±12,95	36 (17-65)	26,93 ±9,57	24 (15-61)	24,35 ±7,47	22 (12-50)	26,65 ±9,77	23,5 (17-63)	<0,001
DUP (ay)	28,38 ±43,72	12 (0,3-324)	32,8 ±57,91	12 (0,25-480)	7,84 ±24,57	1 (0,1-180)	21,8 ±40,04	12 (0,25-276)	21,5 ±50,4	6 (0,25-360)	<0,001
Yatış Sayısı	3,53 ±3,36	2 (1-22)	1,94 ±1,42	1 (1-8)	1,46 ±0,94	1 (1-7)	5,69 ±5,03	4 (1-37)	2,75 ±2,64	2 (1-14)	<0,001
Yatış Süresi (gün)	39,14 ±25,4	33,5 (1-182)	35,96 ±24,38	32 (2-155)	29,71 ±22,46	25 (1-192)	40,29 ±26,23	35 (3-187)	32,3 ±26,36	25 (2-199)	<0,001
Remisyon Süresi (ay)	28,16 ±36,04	12 (0-228)	18,33 ±47,79	1 (0-360)	8,86 ±23,77	0 (0-156)	31,04 ±37,79	12 (0-276)	19,62 ±38,88	6 (0-348)	<0,001
Hastalık Süresi (ay)	129,77 ±105,52	96 (1-720)	78,52 ±94,07	40 (0,25-480)	24,06 ±46,58	3 (0,1-240)	137,37 ±100,68	120 (5-504)	80,9 ±94,14	48 (0,25-480)	<0,001

*: Kruskal Wallis

4.3. Tedavi Yaklaşımları

Taburculuktaki ilaç reçetelerinde ilaç sayısı dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Taburculuk tedavileri

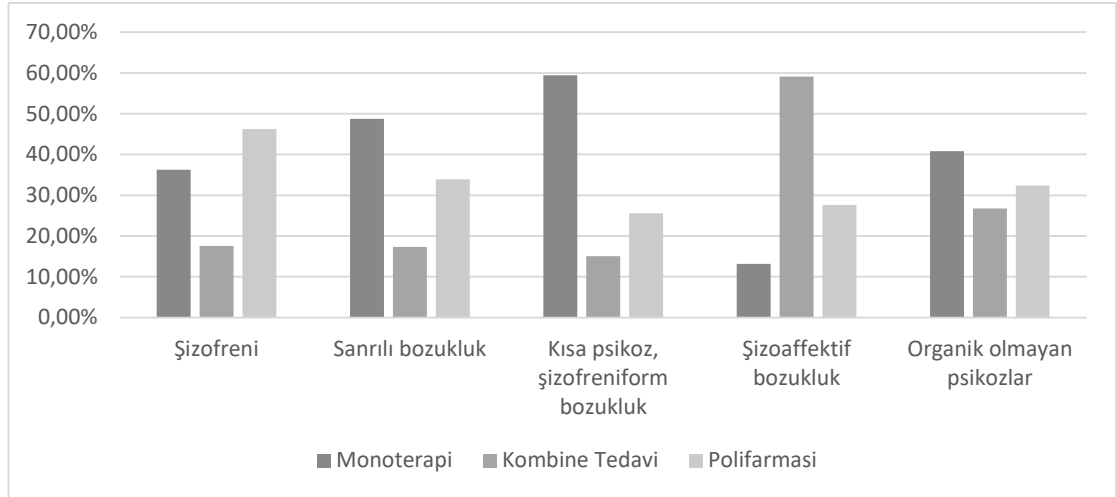
İlaç sayısı ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendi. Buna göre erkeklerde polifarmasi oranı kadınlara göre daha yüksekti. 55-65 yaş aralığındakilerde polifarmasi oranı daha yüksekti. Cinsiyete göre taburculuktaki ilaç sayısı dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Cinsiyete göre ilaç sayısı dağılımı

		Monoterapi		Kombine Tedavi		Polifarmasi		P*
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	179	(41,24)	117	(26,96)	138	(31,80)	0,004
	Erkek	269	(33,33)	208	(25,77)	330	(40,89)	
Yaş grupları	18-24	118	(43,07)	69	(25,18)	87	(31,75)	0,017
	25-34	151	(35,20)	120	(27,97)	158	(36,83)	
	35-44	93	(30,19)	85	(27,60)	130	(42,21)	
	45-54	59	(38,06)	40	(25,81)	56	(36,13)	
	55-65	27	(36,00)	11	(14,67)	37	(49,33)	

*: Ki Kare Testi

Kesin tanı ile taburculuktaki reçetesindeki ilaç sayısı arasındaki ilişki incelendi (Ki Kare Testi). Buna göre şizoaffektif bozukluk tanı grubunda kombine tedavi kullanım oranı daha yüksekti ($p < 0,001$). İlaç sayılarının kesin tanı gruplarına göre dağılımı Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. İlaç sayılarının kesin tanılarına göre dağılımı

Erkeklerde atipik ve tipik AP, tipik ve tipik AP, atipik ve atipik AP birlikte kullanımı, tipik antipsikotik, klozapin ile başka bir antipsikotiğin birlikte kullanımı, uzun etkili enjektabl antipsikotik (UEA) kullanım oranı kadınlara göre daha fazlaydı. Cinsiyete göre yatış süresince uygulanan tedavi yaklaşım türleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Cinsiyete göre tedavi yaklaşım türleri

		Cinsiyet				P*
		Kadın		Erkek		
		n	%	n	%	
Atipik + Tipik	Yok	370	(85,25)	645	(79,93)	0,020
	Var	64	(14,75)	162	(20,07)	
Tipik + Tipik	Yok	410	(94,47)	720	(89,22)	0,002
	Var	24	(5,53)	87	(10,78)	
Atipik + Atipik	Yok	226	(52,07)	364	(45,11)	0,019
	Var	208	(47,93)	443	(54,89)	
Atipik AP	Yok	18	(4,15)	41	(5,08)	0,461
	Var	416	(95,85)	766	(94,92)	
Tipik AP	Yok	351	(80,88)	597	(73,98)	0,006
	Var	83	(19,12)	210	(26,02)	
Klozapin monoterapi	Yok	424	(97,70)	790	(97,89)	0,820
	Var	10	(2,30)	17	(2,11)	
Klozapin + AP	Yok	393	(90,55)	696	(86,25)	0,027
	Var	41	(9,45)	111	(13,75)	
UEA	Yok	309	(71,20)	450	(55,76)	<0,001
	Var	125	(28,80)	357	(44,24)	
EKT	Yok	426	(98,16)	785	(97,27)	0,334
	Var	8	(1,84)	22	(2,73)	

*: Ki Kare Testi

45-54 yaş grubunda atipik ve atipik AP birlikte kullanımı diğer yaş gruplarına göre daha düşüktü. 18-24 yaş grubunda olanlarda UEA kullanım oranı diğer yaş

gruplarına göre daha düşüktü. Yaş gruplarına göre yatış süresince uygulanan tedavi yaklaşım türleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Yaş gruplarına göre tedavi yaklaşım türleri

		Yaş grupları										P*
		18-24		25-34		35-44		45-54		55-65		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Atipik+Tipik	Yok	214	(78,10)	359	(83,68)	253	(82,14)	127	(81,94)	62	(82,67)	0,463
	Var	60	(21,90)	70	(16,32)	55	(17,86)	28	(18,06)	13	(17,33)	
Tipik+Tipik	Yok	242	(88,32)	398	(92,77)	280	(90,91)	143	(92,26)	67	(89,33)	0,328
	Var	32	(11,68)	31	(7,23)	28	(9,09)	12	(7,74)	8	(10,67)	
Atipik+Atipik	Yok	137	(50,00)	209	(48,72)	130	(42,21)	85	(54,84)	29	(38,67)	0,039
	Var	137	(50,00)	220	(51,28)	178	(57,79)	70	(45,16)	46	(61,33)	
Atipik AP	Yok	11	(4,01)	27	(6,29)	11	(3,57)	9	(5,81)	1	(1,33)	0,211
	Var	263	(95,99)	402	(93,71)	297	(96,43)	146	(94,19)	74	(98,67)	
Tipik AP	Yok	203	(74,09)	330	(76,92)	238	(77,27)	117	(75,48)	60	(80,00)	0,805
	Var	71	(25,91)	99	(23,08)	70	(22,73)	38	(24,52)	15	(20,00)	
Klozapin	Yok	270	(98,54)	418	(97,44)	304	(98,70)	149	(96,13)	73	(97,33)	0,373
	Var	4	(1,46)	11	(2,56)	4	(1,30)	6	(3,87)	2	(2,67)	
Klozapin+AP	Yok	240	(87,59)	381	(88,81)	266	(86,36)	135	(87,10)	67	(89,33)	0,871
	Var	34	(12,41)	48	(11,19)	42	(13,64)	20	(12,90)	8	(10,67)	
UEA	Yok	189	(68,98)	279	(65,03)	158	(51,30)	94	(60,65)	39	(52,00)	<0,001
	Var	85	(31,02)	150	(34,97)	150	(48,70)	61	(39,35)	36	(48,00)	
EKT	Yok	262	(95,62)	419	(97,67)	304	(98,70)	151	(97,42)	75	(100,00)	0,092
	Var	12	(4,38)	10	(2,33)	4	(1,30)	4	(2,58)	0	(,00)	

*: Ki Kare Testi

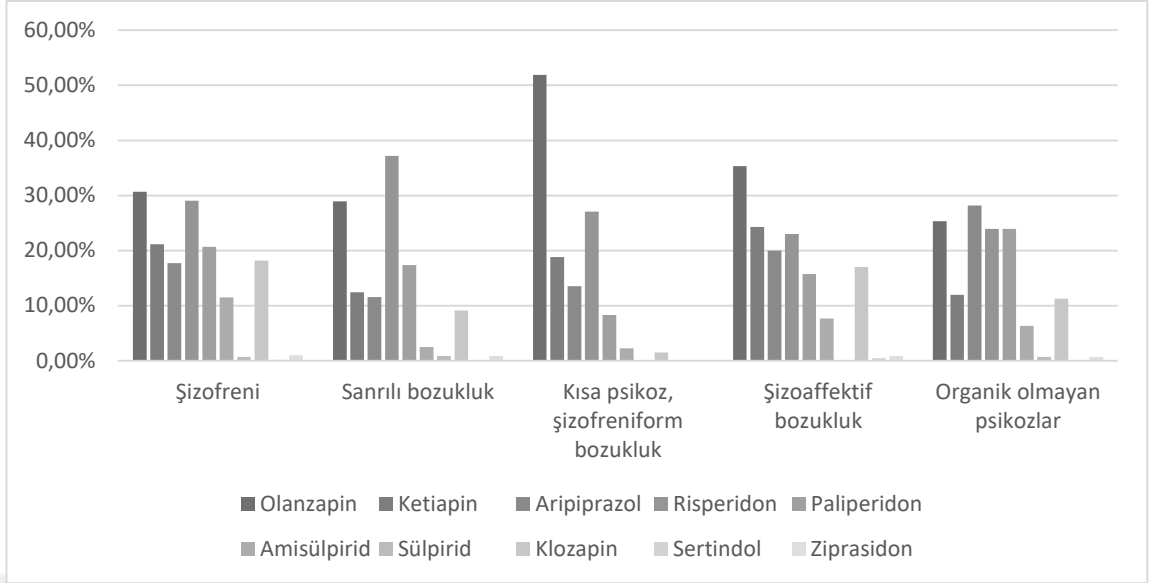
Kesin tanıları ile klinik takibi boyunca uygulanan tedavi yaklaşım türleri arasındaki ilişki incelendi. Kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk tanı grubunda atipik ve atipik birlikte kullanımı, uzun etkili enjektabl antipsikotik kullanımı ve BDZ kullanımı diğer tanı gruplarına göre daha düşüktü. Şizoaffektif bozukluk tanılı olanlarda DD/antiepileptik kullanımı ve organik olmayan psikotik bozukluk tanılı olanlarda ise antidepresan kullanımı daha yüksekti. Hastaların kesin tanı gruplarına göre tedavi yaklaşım türlerinin dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Kesin tanılara göre tedavi yaklaşım türleri

		Şizofreni		Sanrılı bozukluk		Kısa psikoz, şizofreniform bozukluk		Şizoaffektif bozukluk		Organik olmayan psikozlar		P*
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Atipik+Tipik	Yok	480	(78,7)	104	(85,0)	111	(83,5)	197	(83,8)	123	(86,6)	0,076
	Var	130	(21,3)	17	(15,0)	22	(16,5)	38	(16,2)	19	(13,4)	
Tipik+Tipik	Yok	550	(90,2)	111	(91,7)	121	(91,0)	213	(90,6)	135	(95,1)	0,474
	Var	60	(9,8)	10	(8,3)	12	(9,0)	22	(9,4)	7	(4,9)	
Atipik+Atipik	Yok	257	(42,1)	60	(49,6)	92	(69,2)	114	(48,5)	67	(47,2)	<0,001
	Var	353	(57,9)	61	(50,4)	41	(30,8)	121	(51,5)	75	(52,8)	
Atipik AP	Yok	342	(56,1)	72	(59,5)	108	(81,2)	149	(63,4)	88	(62,0)	<0,001
	Var	268	(43,9)	49	(40,5)	25	(18,8)	86	(36,6)	54	(38,0)	
Tipik AP	Yok	521	(85,4)	115	(96,0)	113	(85,0)	58	(24,7)	121	(85,2)	<0,001
	Var	89	(14,6)	6	(4,0)	20	(15,0)	177	(75,3)	21	(14,8)	
Klozapin monoterapi	Yok	526	(86,2)	94	(77,7)	120	(90,2)	216	(91,9)	105	(73,9)	<0,001
	Var	84	(13,8)	27	(22,3)	13	(9,8)	19	(8,1)	37	(26,1)	
Klozapin+AP	Yok	220	(36,1)	59	(48,8)	37	(27,8)	75	(31,9)	51	(35,9)	0,007
	Var	390	(63,9)	62	(51,2)	96	(72,2)	160	(68,1)	91	(64,1)	
DD	Yok	521	(85,4)	115	(95,0)	113	(85,0)	58	(24,7)	121	(85,2)	<0,001
	Var	89	(14,6)	6	(5,0)	20	(15,0)	177	(75,3)	21	(14,8)	
AD	Yok	526	(86,2)	94	(77,7)	120	(90,2)	216	(91,9)	105	(73,9)	<0,001
	Var	84	(13,8)	27	(22,3)	13	(9,8)	19	(8,1)	37	(26,1)	
BDZ	Yok	220	(36,1)	59	(48,8)	37	(27,8)	75	(31,9)	51	(35,9)	0,007
	Var	390	(63,9)	62	(51,2)	96	(72,2)	160	(68,1)	91	(64,1)	

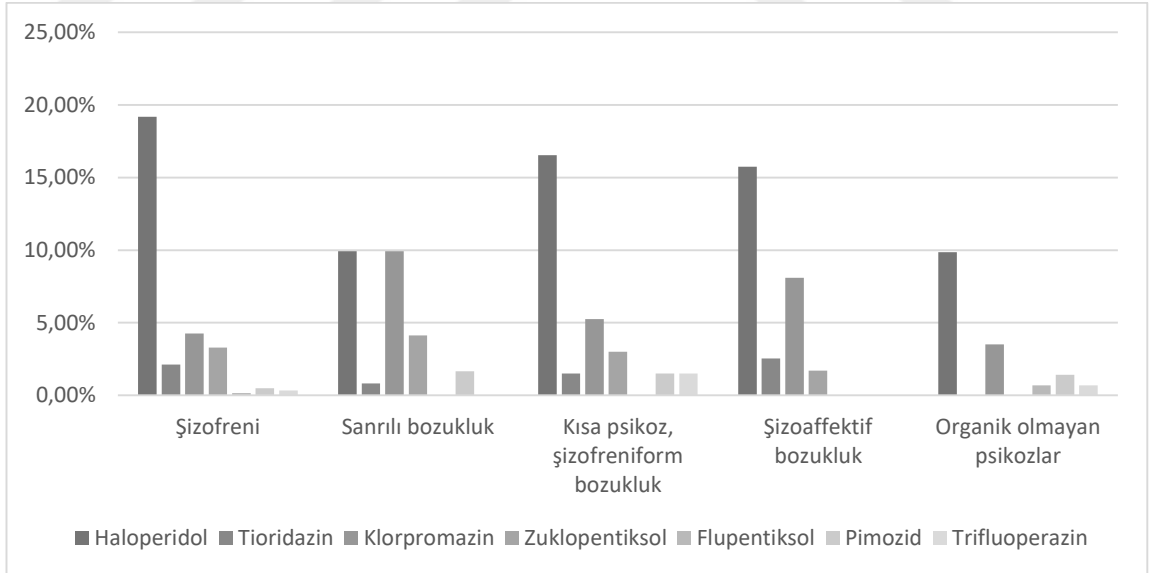
*: Ki Kare Testi

Kesin tanıya göre atipik antipsikotiklerin kullanımları incelenmiştir (Ki Kare Testi). Kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk tanı grubunda olanzapin ($p<0,001$), şizoaffektif bozukluk tanı grubunda ketiapin ($p=0,009$), organik olmayan psikotik bozukluklar tanı grubunda aripiprazol ($p=0,004$) ve paliperidon ($p=0,004$), sanrılı bozukluk tanı grubunda risperidon ($p=0,049$), şizofreni tanılı hastalarda ise amisülpriid ($p<0,001$) ve klozapin ($p<0,001$) kullanımı daha fazla olarak saptandı. Atipik antipsikotiklerin kesin tanı gruplarına göre dağılımı Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Atipik antipsikotiklerin kesin tanıla göre dağılımı (Ki Kare Testi)

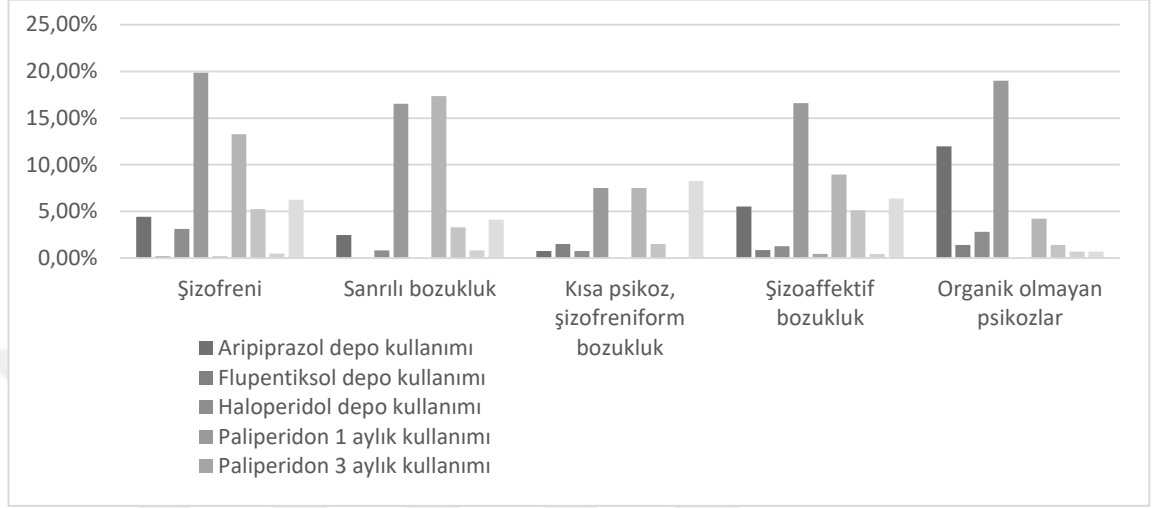
Kesin tanıla göre tipik antipsikotiklerin kullanımları karşılaştırıldı (Ki Kare Testi). Şizofreni grubunda haloperidol ($p=0,020$), sanrılı bozukluk grubunda ise klorpromazin ($p=0,035$) kullanımı daha fazlaydı. Kesin tanıya göre tipik antipsikotiklerin dağılımı Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Tipik antipsikotiklerin kesin tanıla göre dağılımı

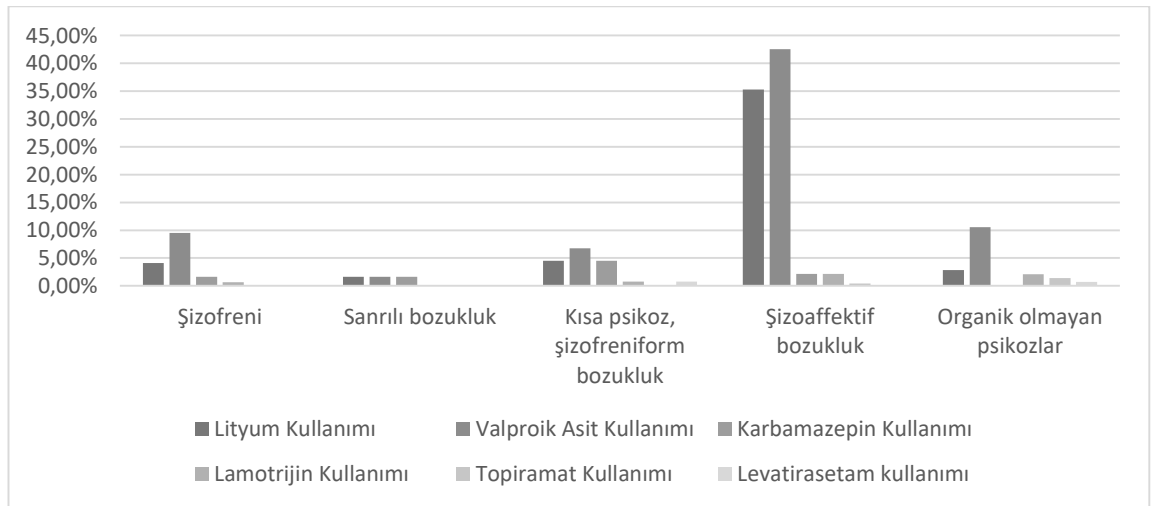
Kesin tanı grupları ile depo antipsikotiklerin kullanımı karşılaştırıldı (Ki Kare Testi). Organik olmayan psikotik bozukluklar tanı grubunda aripiprazol depo

enjeksiyon ($p<0,001$), şizofreni tanı grubunda paliperidon bir aylık depo enjeksiyon ($p=0,018$) ve sanrılı bozukluk tanılı hastalarda risperidon depo enjeksiyon ($p=0,002$) kullanımı daha fazlaydı. Kesin tanıya göre depo antipsikotiklerin dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Uzun etkili enjektabl antipsikotiklerin kesin tanılarına göre dağılımı

Kesin tanı gruplarına göre DD'ler/antiepileptiklerin kullanımı incelendi (Ki Kare Testi). Şizoaffectif bozukluk tanı grubunda lityum ve valproik asit ($p<0,001$), organik olmayan psikotik bozukluklar tanı grubunda ise topiramet ($p=0,034$) kullanımı daha fazlaydı. Kesin tanılarına göre kullanılan DD ve antiepileptiklerin dağılımı Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Kesin tanılarına göre DD ve antiepileptiklerin kullanımı

Komorbid psikiyatrik hastalığı olma durumu ve komorbid psikiyatrik hastalık türleri ile klinik takibi süresince uygulanan tedavi yaklaşım türleri karşılaştırıldı (Ki Kare Testi). Komorbid psikiyatrik hastalığı olanlarda antidepresan kullanımı daha fazlaydı ($p<0,001$). Komorbid MDB olanlarda atipik ve tipik birlikte kullananlar daha az iken ($p=0,038$), AD kullanımı daha fazlaydı ($p<0,001$). Komorbid alkol-madde kullanım bozukluğu olanlarda atipik ve atipik AP birlikte kullanımı ($p=0,044$) ve uzun etkili enjektabl antipsikotik kullanımı ($p=0,009$) daha fazlaydı. Komorbid anksiyete bozukluğu olanlarda atipik ve atipik AP birlikte kullanımı daha düşük iken ($p=0,043$), AD kullanımı daha fazlaydı ($p=0,001$). Komorbid OKB olanlarda uzun etkili enjektabl antipsikotik kullanımı daha düşük iken ($p=0,024$), AD kullanımı daha fazlaydı ($p<0,001$). Komorbid MR olanlarda DDD kullanımı daha fazlaydı ($p=0,007$).

Komorbid tıbbi hastalık türleri ile klinik takip süresince kullanılan tedavi yaklaşım türleri karşılaştırıldı (Ki Kare Testi). Komorbid kalp hastalığı olanlarda uzun etkili enjektabl antipsikotik kullanımı daha fazlaydı ($p=0,046$). Komorbid DM olanlarda tipik ve tipik antipsikotik birlikte kullanımı daha yüksekti ($p=0,025$). Komorbid hiperlipidemi olanlarda atipik antipsikotik kullanımı daha düşüktü ($p=0,003$). Komorbid epilepsi tanısı olanlarda DD/antiepileptik kullanımı daha fazlaydı ($p<0,001$).

4.4. Yan Etkiler

İncelenen ve çalışmamıza dahil edilen 1241 yatış dosyasının 724 (%58,34)'ünde yan etki varlığı saptandı. Yatışların 335'inde (%26,99) ekstrapiramidal sistem yan etkisi, 126'sında (%10,15) metabolik yan etkiler, 89'unda (%7,17) ise endokrinolojik yan etkiler olduğu gözlemlendi.

Kesin tanımlar ile yan etki varlığı ve yan etki grupları karşılaştırıldı. Sanrılı bozukluk tanısı olanlarda diğer tanı gruplarına göre yan etki görülme oranı daha düşüktü. Şizofrenik bozukluk tanısı olanlarda metabolik yan etki gelişimi daha fazlaydı. Yan etki varlığı ile yan etki gruplarının kesin tanımlara göre dağılımı Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Yan etki varlığı ile yan etki gruplarının kesin tanılarına göre dağılımı

		Şizofreni		Sanrılı bozukluk		Kısa psikoz, şizofreniform bozukluk		Şizoaffektif bozukluk		Organik olmayan psikozlar		P*
		n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	
Yan etki	Yok	227	(37,21)	72	(59,50)	66	(49,62)	94	(40,00)	58	(40,85)	<0,001
	Var	383	(62,79)	49	(40,50)	67	(50,38)	141	(60,00)	84	(59,15)	
EPYE Gelişimi	Yok	434	(71,15)	94	(77,69)	106	(79,70)	171	(72,77)	101	(71,13)	0,223
	Var	176	(28,85)	27	(22,31)	27	(20,30)	64	(27,23)	41	(28,87)	
Metabolik yan etki	Yok	546	(89,51)	117	(96,69)	124	(93,23)	203	(86,38)	125	(88,03)	0,021
	Var	64	(10,49)	4	(3,31)	9	(6,77)	32	(13,62)	17	(11,97)	
Endokrinolojik yan etki	Yok	566	(92,79)	116	(95,87)	122	(91,73)	220	(93,62)	128	(90,14)	0,451
	Var	44	(7,21)	5	(4,13)	11	(8,27)	15	(6,38)	14	(9,86)	

*:Ki Kare Testi

İlaç sayısına göre yan etki varlığı ve yan etki grupları karşılaştırıldı. Monoterapi kullananlarda kombine ve polifarmasi gruplarına göre yan etki görülme oranı daha fazlaydı. Yine monoterapi kullananlarda endokrinolojik yan etki daha düşüktü. Kombine tedavi kullananlarda ekstrapiramidal yan etki ve nörolojik yan etki oranı daha fazlaydı. Taburculuktaki ilaç sayısına göre yan etki varlığı ve yan etki gruplarının dağılımı Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. İlaç sayısına göre yan etki varlığı ve yan etki gruplarının dağılımı

		Monoterapi		Kombine		Polifarmasi		P*
		n	%	N	%	n	%	
Yan etki varlığı	Yok	233	(52,01)	126	(38,77)	158	(33,76)	<0,001
	Var	215	(47,99)	199	(61,23)	310	(66,24)	
EPYE gelişimi	Yok	344	(76,79)	223	(68,62)	339	(72,44)	0,039
	Var	104	(23,21)	102	(31,38)	129	(27,56)	
Metabolik yan etki	Yok	412	(91,96)	292	(89,85)	411	(87,82)	0,116
	Var	36	(8,04)	33	(10,15)	57	(12,18)	
Endokrinolojik yan etki	Yok	426	(95,09)	301	(92,62)	425	(90,81)	0,042
	Var	22	(4,91)	24	(7,38)	43	(9,19)	

*: Ki Kare Testi

Yatış dosyalarında monoterapi, kombine tedavi ve polifarmasi kullanım durumları bazı önemli diğer yan etkiler ile karşılaştırıldı. Polifarmasi uygulananlarda hiperprolaktinemi, hipersalivasyon ve sedasyon monoterapi ve kombine tedavi uygulananlara göre daha yüksekti. İlgili veriler Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. İlaç sayısına göre bazı önemli yan etkilerin dağılımı

		Monoterapi		Kombine		Polifarmasi		P*
		n	%	N	%	n	%	
PRL artışı	Yok	430	(96,0)	306	(94,2)	430	(91,9)	0,033
	Var	18	(4,0)	19	(5,8)	38	(8,1)	
Hiperaktivasyon	Yok	438	(97,8)	304	(93,5)	421	(90,0)	<0,001
	Var	10	(2,2)	21	(6,5)	47	(10,0)	
Sedasyon	Yok	404	(90,2)	282	(86,8)	388	(82,9)	0,005
	Var	44	(9,8)	43	(13,2)	80	(17,1)	

*: Ki Kare Testi

Yan etki varlığı ile klinik takipte uygulanan bazı ilaç grupları karşılaştırıldı. Buna göre tipik antipsikotik, enjektabl antipsikotik, DD/antiepileptik ve antidepresan kullananlarda yan etki görülme oranı daha yüksek olarak saptandı. Yan etki görülme oranlarının kullanılan ilaç gruplarına göre dağılımı Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. İlaç ana gruplarına göre yan etki görülme oranlarının dağılımı

		Yan etki				P*
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Atipik	Var	692	(55,8)	490	(39,5)	0,512
	Yok	32	(2,6)	27	(2,2)	
Tipik	Var	201	(16,2)	92	(7,4)	<0,001
	Yok	523	(42,1)	425	(34,2)	
Enjektabl	Var	305	(24,6)	177	(14,3)	0,005
	Yok	419	(33,8)	340	(27,4)	
DD	Var	215	(17,3)	98	(7,9)	<0,001
	Yok	509	(41)	419	(33,8)	
AD	Var	118	(9,5)	62	(5)	0,034
	Yok	606	(48,8)	455	(36,7)	

*: Ki Kare Testi

Yan etki grupları ile klinik takip süresince uygulanan bazı tedavi yaklaşım türleri karşılaştırıldı. Tipik antipsikotik kullananlarda EPS ve metabolik yan etki gelişimi daha fazlaydı. Depo antipsikotik kullananlarda anlamlı oranda fazlalık ya da düşüklük saptanmadı. DD/antiepileptik kullananlar ve antidepresan kullananlarda EPS gelişimi daha fazlaydı. Yan etki gruplarının bazı tedavi yaklaşım türlerine göre dağılımı Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. EPS ve metabolik yan etki görülme oranlarının tedavi yaklaşım türlerine göre dağılımı

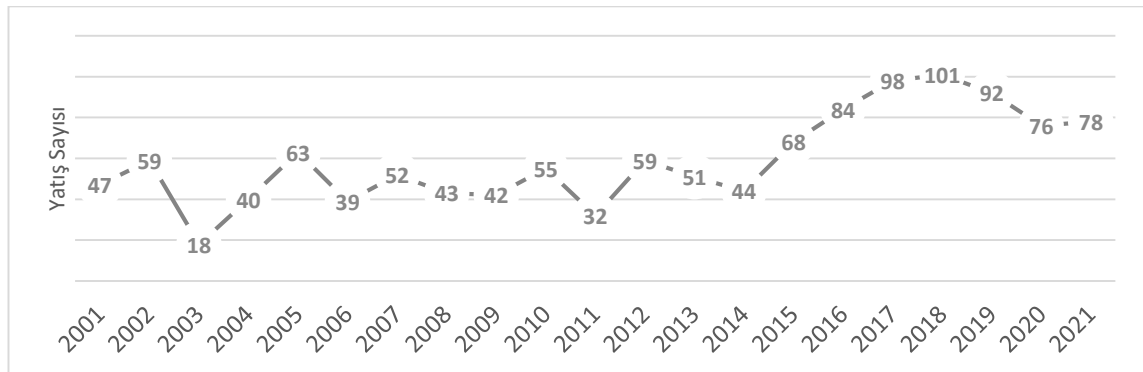
		EPS				P*	Metabolik				P*
		Yok		Var			Yok		Var		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Atipik antipsikotik	Yok	42	(3,4)	17	(1,4)	0,747	55	(4,4)	4	(0,3)	0,379
	Var	864	(69,6)	318	(25,6)		1060	(85,4)	122	(9,8)	
Tipik antipsikotik	Yok	724	(58,3)	224	(18)	<0,001	861	(69,4)	87	(7)	0,041
	Var	182	(14,7)	111	(8,9)		254	(20,5)	39	(3,1)	
Depo antipsikotik	Yok	569	(45,9)	190	(15,3)	0,051	683	(55)	76	(6,1)	0,838
	Var	337	(27,2)	145	(11,7)		432	(34,8)	50	(4)	
DD	Yok	697	(56,2)	231	(18,6)	0,004	840	(67,7)	88	(7,1)	0,178
	Var	209	(16,8)	104	(8,4)		275	(22,2)	38	(3,1)	
AD	Yok	789	(63,6)	272	(21,9)	0,009	956	(77)	105	(8,5)	0,467
	Var	117	(9,4)	63	(5,1)		159	(12,8)	21	(1,7)	

*: Ki Kare Testi

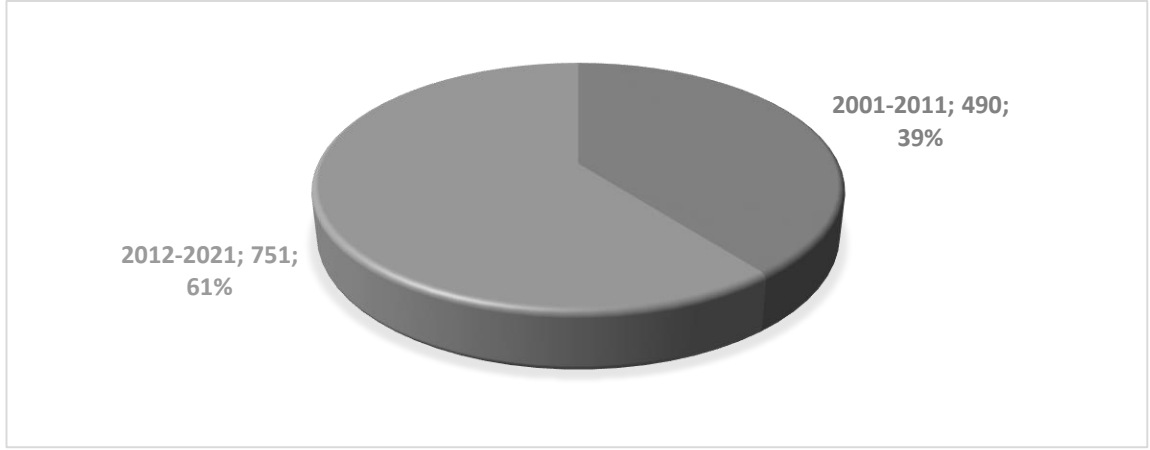
Atipik antipsikotik, tipik antipsikotik kullanımı ve depo antipsikotik kullanımı ile ekstrapiramidal sistem ve metabolik yan etki türleri arasındaki ilişki incelendi. Atipik antipsikotik kullananlarda parkinsonizm gelişimi ($p<0,001$), depo antipsikotik kullananlarda diskinezi gelişimi daha düşüktü. Tipik antipsikotik kullananlarda ekstrapiramidal sistem yan etkilerden parkinsonizm ($p<0,001$) ve rijidite gelişimi ($p<0,001$) ile metabolik yan etkilerden lipid profilinde bozukluk ($p=0,018$) görülme oranları daha fazlaydı.

4.5. Yıllara Göre Dağılım

2001- 2021 yılları arasındaki yatış sayıları incelendiğinde en fazla yatışın 2018 yılında, en az yatışın ise 2003 yılında olduğu gözlemlendi. Yıllara göre yatış sayılarının değişimi Şekil 11’de, yatış sayılarının 10 yıllık gruplara göre dağılımı ise Şekil 12’de gösterilmiştir.

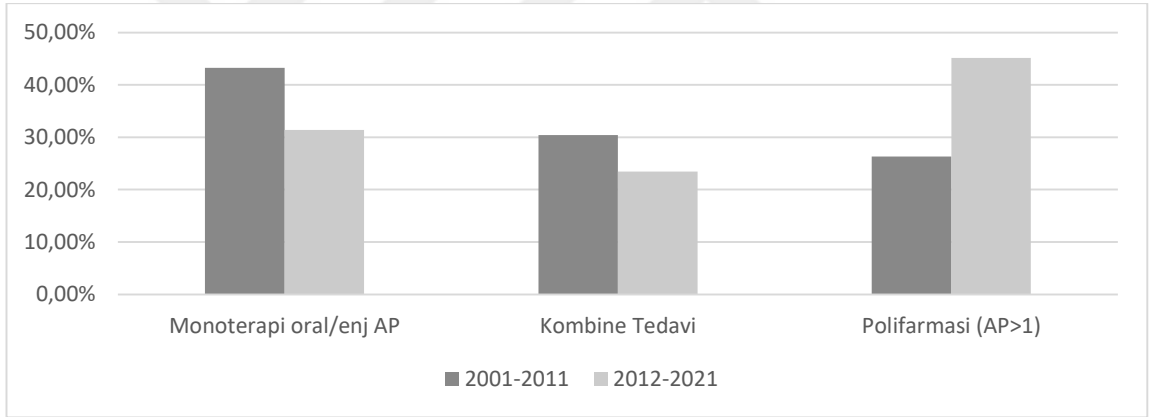


Şekil 11. Yıllara göre yatış sayılarının değişimi



Şekil 12. Yatış sayılarının 10 yıllık gruplara göre dağılımı

Yatış yılı 2012-2021 arasında olanlarda polifarmasi kullanım oranı daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). Taburculuktaki ilaç sayısının 10 yıllık yatış gruplarına göre dağılımı Şekil 13'te gösterilmiştir.



Şekil 13. İlaç sayısının 10 yıllık gruplara göre dağılımı (Ki Kare Testi)

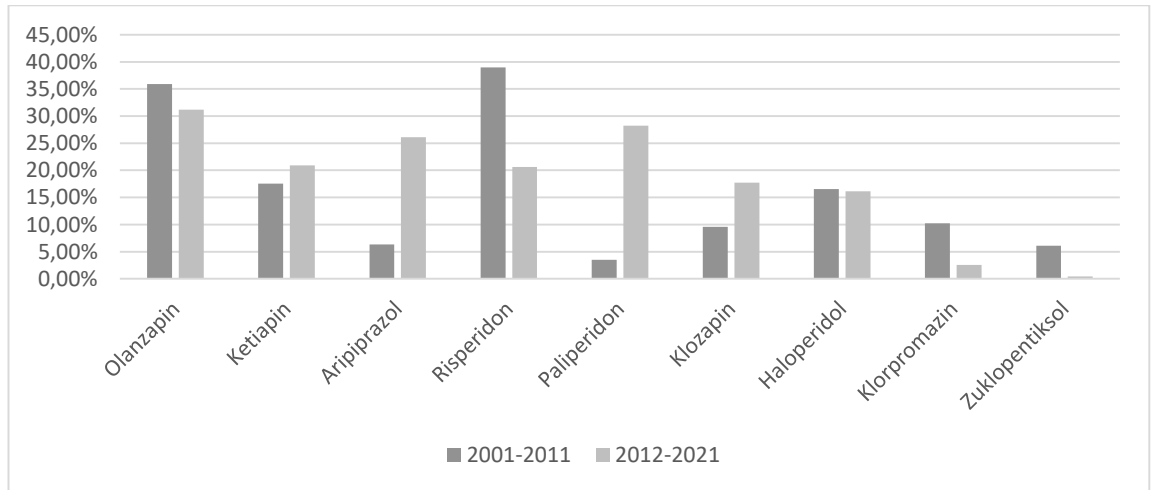
10 yıllık yatış gruplarına göre klinik takip süresince uygulanan tedavi yaklaşım türleri karşılaştırıldı. Yatış yılı 2012-2021 arasında olanlarda atipik antipsikotik kullanımı, atipik ve atipik antipsikotik birlikte kullanımı, uzun etkili enjektabl antipsikotik kullanımı, antidepresan kullanımı, benzodiazepin kullanımı 2001-2011 yılları arasına göre daha yüksek iken; tipik antipsikotik kullanımı daha düşüktü. 10 yıllık yatış gruplarına göre tedavi yaklaşım türlerinin dağılımı Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. 10 yıllık yatış gruplarında tedavi yaklaşım türlerinin dağılımı

		2001-2011		2012-2021		P*
		n	%	n	%	
Atipik Antipsikotik	Yok	49	(10,00)	10	(1,33)	<0,001
	Var	441	(90,00)	741	(98,67)	
Tipik Antipsikotik	Yok	344	(70,20)	604	(80,43)	<0,001
	Var	146	(29,80)	147	(19,57)	
Atipik + Tipik	Yok	399	(81,43)	616	(82,02)	0,791
	Var	91	(18,57)	135	(17,98)	
Tipik + Tipik AP	Yok	440	(89,80)	690	(91,88)	0,209
	Var	50	(10,20)	61	(8,12)	
Atipik + Atipik AP	Yok	315	(64,29)	275	(36,62)	<0,001
	Var	175	(35,71)	476	(63,38)	
UEA	Yok	382	(77,96)	377	(50,20)	<0,001
	Var	108	(22,04)	374	(49,80)	
DD	Yok	366	(74,69)	562	(74,83)	0,956
	Var	124	(25,31)	189	(25,17)	
AD	Yok	432	(88,16)	629	(83,75)	0,031
	Var	58	(11,84)	122	(16,25)	
BDZ	Yok	201	(41,02)	241	(32,09)	0,001
	Var	289	(58,98)	510	(67,91)	

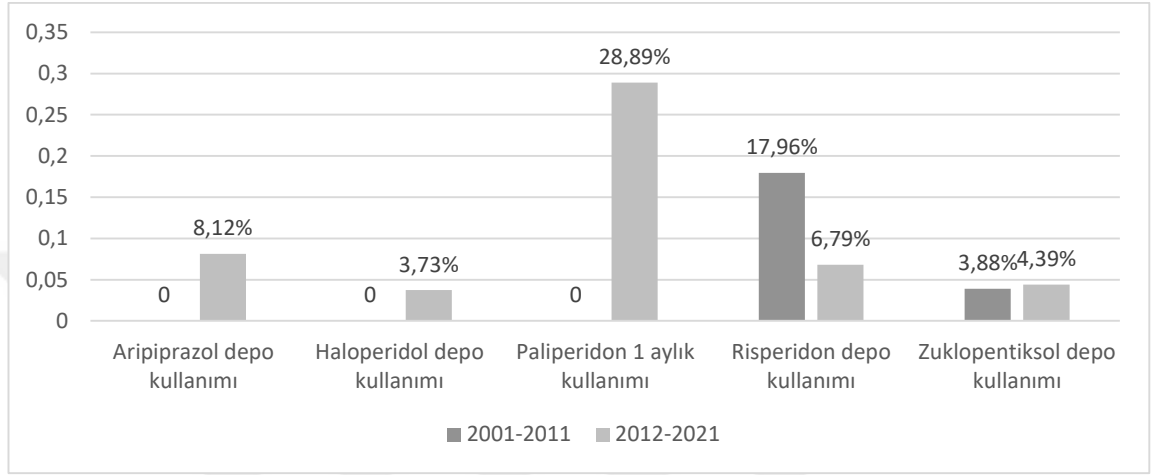
*: Ki Kare Testi

Yıllara göre sık kullanılan antipsikotikler karşılaştırıldı. Yatış yılı 2012-2021 arasında olan hastalarda aripiprazol ($p<0,001$), paliperidon ($p<0,001$) ve klozapin ($p<0,001$) kullanımı yatış yılı 2001-2011 arasında olanlardan daha yüksek iken; risperidon ($p<0,001$), klorpromazin ($p<0,001$), zuklopentiksol ($p<0,001$) kullanımı daha düşüktü. 10 yıllık yatış gruplarına göre sık kullanılan antipsikotiklerin dağılımı Şekil 14'te gösterilmiştir.



Şekil 14. 10 yıllık yatış gruplarında sık kullanılan antipsikotiklerin dağılımı (Ki Kare Testi)

Yatış yıllarına göre sık kullanılan uzun etkili enjektabl antipsikotik kullanımı incelendi. Yatış yılı 2012-2021 arasında olanlarda aripiprazol depo kullanımı ($p<0,001$), haloperidol depo kullanımı ($p<0,001$), paliperidon bir aylık depo kullanımı ($p<0,001$) daha fazla iken, risperidon depo kullanımı ($p<0,001$) daha düşüktü. 10 yıllık yatış gruplarında sık kullanılan uzun etkili enjektabl antipsikotiklerin dağılımı Şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 15. 10 yıllık yatış gruplarında sık kullanılan uzun etkili enjektabl antipsikotiklerin dağılımı (Ki Kare Testi)

10 yıllık yatış gruplarına göre yan etki varlığı ve yan etki gruplarının dağılımı incelendi. Yatış yılı 2012-2021 arasında olanlarda yan etki görülme oranı ve metabolik yan etki görülme oranı daha fazlaydı. Ekstrapiramidal yan etki gelişimi 10 yıllık yatış grupları içerisinde değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. 10 yıllık yatış gruplarına göre yan etki varlığı ve yan etki gruplarının dağılımı Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. 10 yıllık yatış gruplarında yan etki varlığının ve yan etki gruplarının dağılımı (Ki Kare Testi)

		2001-2011		2012-2021		P*
		n	%	n	%	
Yan etki varlığı	Yok	227	(46,33)	290	(38,62)	0,007
	Var	263	(53,67)	461	(61,38)	
EPS	Yok	356	(72,65)	550	(73,24)	0,821
	Var	134	(27,35)	201	(26,76)	
Metabolik Yan Etki	Yok	457	(93,27)	658	(87,62)	0,001
	Var	33	(6,73)	93	(12,38)	
Endokrinolojik yan etki	Yok	462	(94,29)	690	(91,88)	0,108
	Var	28	(5,71)	61	(8,12)	

*: Ki Kare Testi

5. TARTIŞMA

Psikotik bozuklukların tedavisinin esas olarak antipsikotik kullanımı olduğu uzun yıllardır bilinmekte olup; tedavi yönetiminde hastanın belirtilerine, tanı türüne, eşlik eden psikiyatrik veya tıbbi hastalıklarına ve hastalığın seyrine göre duygudurum düzenleyiciler, antiepileptikler, antidepresan ilaçlar veya benzodiazepinler gibi ek ilaçlar da tedaviye eklenebilmektedir.

Kliniğimizde 2001-2021 yılları arasında Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar tanı grubundaki tanılar ile yatarak tedavi gören hastaların dosyası geriye dönük olarak incelendi.

5.1. Epidemiyolojik ve Etiyolojik Faktörler, Komorbiditeler ve Klinik Süreç Verilerinin Tartışılması

Çalışmaya dahil edilen 934 hasta ve 1241 hasta dosyası sosyodemografik veriler açısından değerlendirildiğinde hastaların %64,2'sini, dosyaların ise %65'ini erkekler oluşturmaktaydı. Şizofreni, şizoaftaktif bozukluk ve sanrılı bozukluğun boyutsal olarak karşılaştırıldığı 553 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %60,3'ünü erkek hastalar oluşturmaktaydı (121). Bessaha ve arkadaşlarının psikotik bozuklukta hastanede yatış süre ve maliyetlerini incelediği 677.684 hastanın dahil edildiği geniş bir örnekleme yaptıkları çalışmada da erkek hastaların oranı %58,9 olarak saptanmıştır (122). Psikotik bozuklukların cinsiyet farklılığı açısından literatür incelendiğinde ise, şizofreninin az bir farkla da olsa erkeklerde daha sık olarak görüldüğü, şizoaftaktif bozukluk ve sanrılı bozuklukta kadın/erkek oranının yaklaşık olarak eşit olduğu, kısa psikotik bozukluğun ise az bir farkla kadınlarda daha sık görüldüğü gözlenmiş olup tüm bu hastalık grupları için bölgesel farklılıklar söz konusu olabileceği belirtilmiştir (45,46,51,52). Çalışmamızda şizofreni hastalarının diğer tanı gruplarına göre daha fazla oranda bulunması, erkek hastalarda psikotik bozuklukların daha şiddetli seyretmesi ve bu nedenle daha fazla yatış gerekmesi gibi nedenler, tüm hastalar içinde erkek hastaların daha fazla oranda saptanmasını açıklamaktadır. Cinsiyete göre tanı gruplarını incelediğimizde ise kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluğun dahil edildiği tanı grubundaki hastalarda erkek hastaların oranı daha düşük bulundu ($p=0,013$). Kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluk ile ilgili literatür incelendiğinde şizofreniform bozukluğun erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü, kısa psikotik bozukluğun kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (123,124). Tüm psikotik bozuklukları kendi arasında cinsiyet açısından kıyaslayan bir çalışma bulunmamakla birlikte çalışmamızda kısa psikotik

bozukluk tanılı hastaların şizofreniform bozukluk tanılı hastalardan daha fazla sayıda olması bu grupta erkeklerin diğer tanılara göre oranının düşük olmasını açıklamaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $34,42 \pm 11,29$ olarak saptandı. Kao ve Liu'nun şizofreni spektrum bozukluklarında başlangıç yaşının klinik özellikler üzerine etkisini incelendiği 104 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması $39,24 \pm 10,29$ olarak saptanmıştır (125). Heslin ve arkadaşları psikiyatri servisine başvurup psikoz tanısı alan 2147 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların ilk başvuru sırasındaki yaş ortalamasını 42,17 olarak bulmuştur (126). Çalışmamızda da literatüre benzer bir yaş ortalaması bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda yine kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluk tanı grubunda 18-24 yaş grubundaki hastaların oranı diğer tanı grubundaki hastalara göre daha yüksek olarak saptandı ($p < 0,001$). Castagnini ve arkadaşlarının akut ve geçici psikozun başlangıç yaşı varyasyonlarını araştırdıkları 3350 hasta ile yapılan bir çalışmada en yüksek oranların 15-24 yaşlarında meydana geldiği ve artan yaş ile azaldığı gözlenmiştir (123). Kısa psikotik bozukluğun 20-30'lu yaşlarda, şizofreniform bozukluğun da ergenlerde ve genç erişkinlerde en sık olarak gözlemlendiği bilinmekte olup (123,124,127); çalışmamızın verileri bu bilgilerle uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Çok sayıda çalışma ile de gösterildiği üzere, düşük sosyoekonomik düzeyi psikoz ve daha geniş anlamda ruhsal hastalıklar için bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmekte olup; düşük sosyoekonomik düzeyin mevcut ruhsal hastalığın hem etiyolojisinde hem de epidemiyolojisinde yeri olduğu da belirtilmiştir (27,128). Araştırmalar, düşük sosyoekonomik düzeye sahip bir ailede doğan bireylerin ilerleyen dönemde psikozu tetikleyebilecek çeşitli psikososyal stresörlerle daha fazla karşılaştıklarını, hastalığın başlangıcından sonra ise sosyoekonomik düzeyin düşük olması hastanın optimum düzeyde ruh sağlığı hizmetlerine ulaşmalarını kısıtlaması nedeni ile hastalığın şiddetlenmesi ya da kötü seyretmesine neden olabileceğini göstermiştir (129). Bennet ve arkadaşlarının 2010-2014 yılları arasında yürütülen RAISE-ETP çalışmasından elde edilen verileri değerlendirerek sosyoekonomik durum ve ilk atak psikoz hastalarında tedavi etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada ise düşük sosyoekonomik düzeye sahip hastalarda tedavinin daha az etkili olabileceği saptanmıştır (130). Çalışmamızdaki hastaların sosyoekonomik durumları değerlendirildiğinde en çok oran %77,3 ile düşük ve orta düzeydeki grubu aitti.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu gözükmemekte olup; kesin bir kanaat bildirmek zordur. Çünkü sosyoekonomik düzey değerlendirmesi çalışmalar arasında da bölgeler arasında da değişiklik göstermektedir. Ayrıca, sosyoekonomik düzeyin psikotik bozukluklar üzerindeki etkisini tam olarak değerlendirebilmek için diğer faktörlerin (örneğin eğitim, istihdam durumu, aile desteği vb.) dikkate alınması önemlidir.

Psikotik bozukluklar arasında en çok şizofreninin görüldüğü bildirilmiştir (19). Vita ve arkadaşları 450 psikotik spektrum bozukluğu hastasını dahil ettikleri çalışmada şizofreni hastalarının oranını %81,8 olarak gözlemiş ve hasta grubunda en çok saptadıkları psikotik bozukluk olarak belirtmişlerdir (131). Çalışmamıza dahil edilen hasta dosyalarında da en çok saptanan tanı şizofreni olarak görüldü.

Şizofreninin kış ve ilkbahar aylarında doğmuş olanlarda daha sık görüldüğü, aynı zamanda viral hipotezden kaynaklı olarak kış ve ilkbahar mevsiminde doğmuş olmanın bir etiyolojik faktör olabileceği yıllardır birçok çalışma ile gösterilmiştir (132–139). Çalışmamızdaki 403 Şizofreni tanılı hastanın da %63,3'ünün doğum mevsiminin kış ve ilkbahar olduğu gözlenmiş olup; verilerimiz literatür ile uyumluydu. Hastaların doğum mevsimlerini tanı gruplarına göre karşılaştırdığımızda ise anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde şizofreni ve bipolar bozukluk için doğum mevsimine yönelik çok çeşitli çalışmalar olsa da diğer psikotik bozukluklar ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yalnızca Hare ve arkadaşlarının ruhsal hastalıklara göre doğum mevsimini karşılaştırdıkları ve Parker ve arkadaşlarının güney yarım küre için aynı alanda yaptıkları iki çalışmada yine şizofreni ve bipolar bozukluk için kış ve ilkbahar doğumluların oranının genel popülasyondan yüksek olduğu fakat diğer psikotik bozukluklar için genel popülasyonla anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (140,141).

Çalışmamızda sanrılı bozukluk tanılı olan hastalarda evli olma oranı diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). 1982 yılında Kendler ve arkadaşlarının sanrılı bozukluğun demografisini şizofreni ve affektif bozukluklar ile karşılaştırdığı bir gözden geçirmede sanrılı bozukluk hastalarının %32 ile şizofreni hastalarından daha az oranda bekar oldukları gösterilmiştir (142). Diaz-Caneja ve arkadaşlarının sanrılı bozukluk tanılı hastalarda biliş ve işlevselliği inceledikleri 2019 yılında yapılan bir çalışmada da hastaların evli olma oranları %77,3 olarak saptanmıştır (143). 2021 yılında Ertekin ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları sanrılı bozukluk ve alt tiplerinin tanımlayıcı özelliklerinin incelendiği ve 122 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise hastaların %64,6'sının evli olduğu belirtilmiştir (144).

Literatürde tüm psikotik bozuklukları kendi içerisinde karşılaştıran bir çalışma olmamakla birlikte Tondo ve arkadaşlarının bipolar bozukluk, şizoaftif bozukluk ve şizofreni arasındaki farklılıkları araştıran toplam 2269 hastanın dahil edildiği bir gözden geçirme çalışmasında şizoaftif bozukluk hastalarında evli olma oranı %34,5, şizofreni hastalarının ise %15,8 olarak saptanmış ve şizoaftif bozukluk hastalarında evli olma oranları şizofreni hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (145). Lee ve arkadaşlarının kısa psikotik bozukluk ve şizofreni arasındaki bilişsel işlevleri, hastalık öncesi durumlarını ve klinik özelliklerini karşılaştırdığı toplam 360 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kısa psikotik bozukluk tanılı hastaların %35,7'sinin, şizofreni hastalarının ise %24,8'inin evli olduğu saptanmıştır (146). Sanrılı bozukluk hastalarının şizofreni hastalarına göre daha iyi işlevsellik oranlarına sahip olduğunun bilinmesi, sanrılı bozukluğun kısa psikotik bozukluğa göre daha geç başlaması ve bu nedenle hastalığın başlangıç döneminde hastaların evlenmiş olma ihtimallerinin daha yüksek olması nedenleri ile çalışmamızda evli hastaların sanrılı bozukluk tanılı hastalarda daha fazla olabileceği öngörülerek sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu söylenebilir.

Kişilerin çalışma süreci içerisinde yer alması genellikle ergenlik sonrası, erken erişkinlik döneminde başlamakta, şizofreninin başlangıç yaşları da genelde bu döneme denk gelmektedir. Bu nedenle şizofrenide işsizlik, istihdam edilememe ya da üretim sürecinin dışında kalma oldukça fazladır (147,148). Yıldız ve arkadaşlarının Türkiye'de şizofreni hastalarının çalışma yaşamını inceleyen 666 hastanın dahil edildiği bir çalışmada çalışmayan hastaların oranı %73,1 olarak saptanmıştır (149). Çalışmamızda şizofreni tanılı hastalarda çalışmayanların oranı diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Tondo ve arkadaşlarının çalışmasında şizofreni hastalarının %63,2'sinin çalışmadığı ve şizoaftif bozukluk tanılı hastalara göre çalışan hasta oranının anlamlı olarak düşük geldiği saptanmıştır (145). Esan ve arkadaşlarının 243 şizofreni ve 124 kısa psikotik bozukluk tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada şizofreni hastalarında kısa psikotik bozukluk tanılı hastalara göre işsizlik oranı anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır (150). Muñoz-Negro ve arkadaşlarının şizofreni ve sanrılı bozukluğu psikopatolojik açıdan karşılaştırdıkları bir çalışmada ise sanrılı bozukluk hastalarına göre şizofreni tanılı hastalarda çalışmıyor olma oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (151). Yine tüm psikotik bozuklukları kendi içerisinde karşılaştıran bir çalışma olmamakla birlikte şizofreninin ayrı ayrı sanrılı bozukluk, kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluk tanılı hastalar ile kıyaslandığı çalışmalara göre şizofrenideki istihdam

oranlarının daha düşük bulunması ve bilindiği üzere şizofreniye göre diğer psikotik bozukluk tanılı hastalarda işlevselliğin nispeten daha iyi olması, çalışmamızdaki şizofreni hastalarının çalışmamama oranlarının diğer tanı gruplarına göre daha yüksek olmasını açıklamaktadır.

Göçmenlerde psikoz riskini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Selden ve arkadaşlarının 2001 yılında Hollanda'daki 181 psikotik bozukluk şüpheli göçmen ile yaptıkları bir çalışmada hastaların %37,5'inde şizofreni, %17,6'sında şizofreniform bozukluk, %8,3'ünde kısa psikotik bozukluk, %5,52'sinde şizoaftif bozukluk, %2,2'sinde sanrılı bozukluk ve %17,12'sinde ise tanımlanmamış diğer psikotik bozukluk tanımlarını tespit etmiştir (152). Veling ve arkadaşlarının Faslı, Surinamlı ve Türk göçmenler ve Hollandalılardan 466 hastanın incelendiği bir izlem çalışmasında göçmenlerin %75'inde şizofreni, %4'ünde kısa psikotik bozukluk, %1'inde sanrılı bozukluk ve %14'ünde tanımlanmamış diğer psikotik bozukluk saptanmış ve göçmen olmayan grupta tanımlanmamış psikotik bozukluk dışındaki tüm tanı gruplarının daha düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir (153). İngiltere'de göçmenler arasındaki psikotik bozukluk oranlarını değerlendiren 484 hasta ile Coid ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise hastaların %55,4'ünde şizofreni, %19,4'ünde diğer non-aftif psikozlar ve %25,2'sinde ise aftif psikoz tanımlarının bulunduğuy görülmüştür (154). Çalışmamızda tanı grupları arasında göç öyküsü bulunma durumu açısından karşılaştırma yapıldığında ise anlamlı farklılık olmamakla birlikte literatür verilerinin aksine sanrılı bozukluk tanılı hastalarda göç öyküsü olanların oranı diğer tanı gruplarına göre daha yüksek olarak bulundu. Literatür ile olan bu farklılığın çalışma grubumuzun sınırlı bir sosyoekonomik bölgede yapılmış olması ve ilk 10 yılda yatan hastalarda bilgisayarlı sisteme geçilmeden önce tutulan kayıtlarda belli oranda hataların olabileme ihtimali gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Aile çalışmaları şizoaftif bozukluğun şizofreni ve duygudurum bozukluğuy olan kişilerin akrabalarında genel popölasyona göre daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Laursen ve arkadaşlarının şizoaftif bozukluk hastalarında aile öyküsünün bir risk faktörü olarak araştırıldığı 1925 şizoaftif bozukluk tanılı hasta ile yaptığı kohortta birinci derece aile üyesinde ruhsal hastalık öyküsü olanların, olmayanlara göre şizoaftif bozukluk riski 2,76 kat, birinci derece aile üyesinde şizofreni varsa 2.57 kat, bipolar bozukluk varsa 3,23 kat ve şizoaftif bozukluk varsa 1,92 kat artmış olarak saptanmıştır (155). van der Merwe ve arkadaşlarının şizofreni ve şizoaftif bozukluk tanılı 384 hasta ile yaptığı bir çalışmada ise tanımlar arasında

ailesellik açısından fark olmadığı belirtilmiştir (156). Ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün, kısa psikotik bozukluk üzerinde ise şizofreni ya da bipolar bozukluğa olduğundan daha az etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (123). Aile öyküsünün varlığının şizofrenide de etiyolojik bir faktör olduğu bilinmektedir. Literatürde ailesinde şizofreni öyküsü olan bireyler, ailesinde şizofreni öyküsü olmayanlara göre anlamlı olarak daha genç başlangıç yaşına sahip bulunmuş ve 10 ve 14 yıllık takipte evsizlik ve diğer nedenlere bağlı ölüm oranları gibi uzun vadeli sonuçların daha kötü olacağını öngördüğü bildirilmiştir (157). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde ailesinde “psikotik bozukluk, bipolar affektif bozukluk ve mental retardasyon” tanılarında birinin bulunma oranları en fazla şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda ikinci sıklıkla şizofreni hasta grubunda gözlemlendi. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün tanılara göre dağılımını incelediğimizde şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların yakınlarında “psikotik bozukluk, bipolar affektif bozukluk ve mental retardasyon” tanılarında birinin bulunma oranları çalışmamızdaki diğer psikotik bozukluk tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek görüldü ($p<0,001$).

Genel popülasyondaki işitme engelli bireylerin insidans ve prevalansı binde bir civarında ve psikiyatri servislerinde yatan hastalarda ise işitme engelli bireylerin oranı yaklaşık %7 olarak bildirilmiştir (158). Psikotik hastalardaki işitme kaybı oranları ise yaşla birlikte değişkenlik göstermekte olup; psikotik bozukluk tanılı hastalardaki işitme engeli oranlarını inceleyen bir çalışmada 25dB’in altındaki işitme bozukluğu görülme oranı, şizofreni tanılı hastalarda %13,7, diğer non-affektif psikozlarda %10,5 ve affektif psikoz tanılı hastalarda ise %14,4 olarak gözlemlenmiştir (159). Fors ve arkadaşlarının yaptığı, şizofreni ve affektif olmayan psikoz hastaları ile eşleştirilmiş kontrollerden oluşan bir olgu-kontrol çalışmasında psikotik bozukluk için risk faktörü sayılan özellikle küçük yaşlarda başlayan işitme kaybının sonraki dönemde şizofreni riskini arttırdığı; yetişkinlikte ortaya çıkan işitme bozukluğunun ise tanı konulmamış, kliniği olmayan popülasyonda dahi psikotik yaşantıları, sanrı ya da varsanı riskini arttırdığı saptanmıştır (160). İşitme bozukluğu ile psikoz arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek durumlar arasında ortak immünolojik ve genetik yollar, sosyal izolasyon ve buna bağlı olarak sosyal iletişimin azalması, bilişsel kapasitede azalma, bozulmuş zihin teorisi, top-down algı bozukluğu, bozulmuş kaynak izleme, artan miktarda tahmin hatası, çevreyle ilgili inançların bozulması, gerçeklikle ilgili yanlış çıkarımlar gibi nörobilişsel süreç bozuklukları ve periferik işitsel sistemden girdi alan beyin bölgelerinin gelen sinyallere karşı hassasiyetlerini arttırarak deafferensiyasyon gibi uyum süreçlerinin spontan nöronal aktiviteler ile sonuçlanması gibi mekanizmalar

sayılabilir (44). Psikoz fenotipi için geçerli ve önemli bir risk faktörü olduğu bilinen işitme bozukluklarının erken tanı ve tedavisinin psikoz riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen psikotik bozukluk tanılı hastalarda işime engelliliği oranı %1,1 olarak bulundu. Ancak tanılar arasında işitme engeli oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızdaki işitme engelli hasta oranı literatüre göre düşük bulunmuş olup bu farklılığın birçok nedeni olabilir. Bu nedenler arasında psikotik bozukluk tanısı almış işitme engelli hastaların özellikle kültürel ve toplumsal faktörlere bağlı olarak sağlık hizmetlerine erişimde zorluklar yaşayabilmeleri, bölgemizdeki işitme engelli hastaların sağlık hizmetlerine erişimlerinin sınırlı olabileceği, bu hastalarda psikotik bozuklukların daha geç tanımlanması veya tanımlanamaması gibi durumlar sayılabilir. Tüm bu faktörlerin, psikotik bozukluk tanılı işitme engelli hastaların doğru bir şekilde tanımlanmasını ve kaydedilmesini zorlaştırdığı ve çalışmamızda literatür ile farklı sonuçlar elde edilmesine neden olduğu düşünülmektedir.

Sigara kullanımı ile psikotik bozukluklar arasında güçlü bir ilişki olduğu uzun zamandır kabul edilmektedir. Daha yakın zamanlarda, sigara içmenin de genel popülasyondaki psikotik deneyimlerle ilişkili olduğu bulunmuştur (161–163). Psikotik bozukluğu olan bireylerde sigara içme oranları, olmayanlara göre 2-3 kat daha fazladır (164). Çalışmamızda tüm hastalar içinde sigara kullananların oranı %45,6 olarak bulundu ve tanılar içerisinde sigara içme oranı en yüksek tanı grubu şizoaffectif bozuklukta iken ikinci sırada ise şizofreni grubu geliyordu. Levander ve arkadaşlarının psikotik bozukluk tanılı hastalarda nikotin kullanımı ve ilişkilerini inceleyen 176 psikoz hastasının dahil edildiği bir çalışmada tanı grupları arasında sigara içmeye başlama ile şu anki sigara tüketimi arasında bir ilişki olmadığı gibi nikotin kullanım sıklığında da herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır (165). Yine ergenlerde sigara kullanımı ile psikoz riskini inceleyen Mustenon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tanı grupları arasında fark bildirilmemiştir (166). Ancak çalışmamızda kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk tanı grubundaki hastalarda sigara kullanımı diğer tanı gruplarındaki hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olarak bulundu ($p=0,002$). Sigara kullanımı ile psikotik bozukluklar arasındaki ilişkinin genetik yatkınlık, psikolojik faktörler, stres, ilaç kullanımı ve diğer sosyoekonomik faktörler gibi çeşitli faktörlerin etkisi altında değişebildiği bilinmektedir. Bu faktörlerin, literatür ile çalışmamız arasındaki farklılıkların oluşmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte çalışmamızda yine literatürden farklı olarak alkol (%4,8) ve esrar (%2,8) kullanımı daha düşük oranda tespit edildi ve tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatür ile olan bu uyumsuzluk, çalışmamızın belirli bir sosyoekonomik bölgede yapılmış olması, kültürel ve dini değerlerin toplum üzerindeki etkisi, bölgemizde batı toplumlarına göre alkol-madde kullanım yaygınlığının düşük olması, alkol-madde kullanımına olumlu bakılmaması ve kişilerin alkol-madde kullanımlarını açıklama konusundaki çekingenlikleriyle açıklanabilir.

Çocukluk çağı travmaları (fiziksel, duygusal ve cinsel ihmal/istismar) muhtemelen psikoz, özellikle de şizofreni ile ilişkili en önemli çevresel faktörlerden olduğu bilinmektedir. Varese ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde çocuklukta olumsuz deneyimlerin psikoz ve şizofreni gelişme riskini önemli ölçüde artırdığı, psikotik belirti gelişme riskini ise 2-3 kat kadar artırdığı saptanmıştır (35). Çocukluk çağı istismar öyküsü olan hastalarda psikotik semptomların daha şiddetli, kalıcı ve tedaviye dirençli olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (167). Psikotik bozukluk hastalarında çocukluk çağı travmasının incelendiği bir gözden geçirme çalışmasında tüm çalışmalar içinde herhangi bir çocukluk çağı travması varlığının %28 ile %73 arasında, çocukluk çağı cinsel istismar öyküsü varlığının %13 ile %61 arasında, çocukluk çağı fiziksel istismar öyküsü varlığının ise %10 ile %61 arasında değiştiği belirtilmiştir (168). Çalışmamızda istismar öyküsü verileri alt başlıklarda toplanmış, tüm alt başlıklar literatüre göre düşük olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki tüm hastalar içinde çocuklukta duygusal istismar öyküsü %8,4, fiziksel istismar öyküsü %7 ve cinsel istismar öyküsü %1,7 olarak bulunmuştur. Literatür verileri ile olan bu uyumsuzluk, çalışmamızın retrospektif olarak hasta dosyaları üzerinden yapılmış olup bilgilerin doğruluğundan kesin emin olunamaması ile açıklanabilir. İstismar öyküsünün tanı gruplarına göre karşılaştırılmasında ise çalışmamızda anlamlı sonuç bulunamadı. Bir çalışmada atipik psikozu olanlarda şizofreni veya bipolar bozukluğu olan gruplardan anlamlı olarak daha fazla çocukluk çağı travma öyküsü olduğu gözlenmiştir (169). Psikotik bozukluklar arasında çocukluk çağı travma öyküsü bulunma oranları açısından bariz farklılıklar olmadığı, bunun da yapılan çalışmalar arasındaki oranların çok geniş bir aralıkta seyretmesinden kaynaklı olduğu literatürde belirtilmiştir (168). Bu durum bizim çalışmamızdaki bulguların literatürle uyumlu ve uyumsuz yanlarını da açıklamaktadır.

Şizofreni ve diğer psikozlarda görülen psikiyatrik komorbiditelerin incelendiği bir meta-analizin sonuçlarına göre; 1) şizofreniye eşlik eden anksiyete, depresif ve madde kullanım bozukluğu tanılarının görülme oranları açıkça artmış ve bu genel popülasyondakinden daha fazladır, 2) bu komorbiditeler, prodromal dönem, ilk atak

ve kronik şizofreni ayırt edilmeksizin hastalığın tüm aşamalarında ortaya çıkmaktadır, 3) bu ek tanıların her birinin varlığı genel olarak hastalığın daha şiddetli ve kötü seyretmesi ile ilişkilidir (107). Siu ve arkadaşlarının ilk atak şizofreni tanılı hastalarda psikiyatrik komorbiditelerin prevalansını değerlendirdikleri bir çalışmada hastaların %23,7'sinin değerlendirme anında psikiyatrik eş tanısının olduğu saptanmıştır (170). Kessler ve arkadaşlarının 3637 şizofreni tanılı hastayı dahil ederek yaptıkları psikiyatrik komorbiditelerin hastaneye yatış ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada hastaların %21,6'sında bir ek tanı, %5,7'sinde iki ek tanı ve %1,4'ünde üç veya daha fazla ek tanı olduğu saptanmıştır (171). CATIE çalışmasından elde edilen veriler ile 1464 şizofreni hastası ile yapılan, hastalarda komorbidite oranları ve yaşam kalitesini değerlendiren bir çalışmada ise hastaların %16,9'unda şizofreni ve en az bir başka psikiyatrik bozukluk bulunduğu görülmüştür (172). Görüldüğü üzere şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda eş tanı görülme oranları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Çalışmamızda da literatürle kısmen uyumlu şekilde hastaların %13,9'unda en az bir psikiyatrik komorbidite bulunduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki tüm hastalar değerlendirildiğinde komorbid MDB görülme oranı %1,9 gibi literatüre göre çok düşük olarak saptandı. Hastaların komorbid psikiyatrik tanılarının, psikotik spektrum tanı gruplarına göre dağılımı incelendiğinde ise sanrılı bozukluk tanılı hastalarda komorbid MDB oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,011$). Literatürde sanrılı bozukluğa eşlik eden psikiyatrik ek tanıların incelendiğinde sanrılı bozukluk tanısı alan ve ayaktan takip edilen hastaların retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, Grover ve arkadaşları çalışmaya dahil edilen hastalarda en yaygın eş tanının %53,5 ile depresif bozukluk olduğunu saptamışlardır (173). Ek olarak 106 sanrılı bozukluk hastasının veri tabanı yardımı ile kayıtlarının incelendiği bir çalışmada ise hastalardaki en çok görülen ek hastalık %32,6 ile depresif bozukluk olarak gözlenmiştir (174). Ayrıca konuyla ilgili yapılan bir gözden geçirme de, sanrılı bozukluk hastalarının yaklaşık %21-58'inde komorbid depresif bozukluğun mevcut olduğunu ortaya koymuştur (175). Komorbiditesi olan sanrılı bozukluk tanılı hastalara, psikiyatrik komorbiditesi olmayan hastalardan önemli ölçüde daha yüksek dozda antipsikotik ilaç reçete edildiği belirtilen çalışmalar literatürde mevcuttur (174). Ayrıca yine literatürde sanrılı bozukluğun eşlik eden depresif bozukluk varlığında daha kötü seyrebildiği ve yüksek intihar riskine sahip olduğu da belirtilmiştir (175). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak sanrılı bozukluk tanılı hastalarda en sık rastladığımız ek psikiyatrik tanı MDB olmuş, tanı grupları arasında da anlamlı olarak sanrılı bozuklukta MDB görülme oranı yüksek

bulunmuştur. Bu iki tanının sıklıkla birlikte gözlenmesini, sanrılı bozukluk ve depresif bozukluğun altında yatan biyolojik faktörlerin benzerlikleri (serotonin, dopamin veya glutamat gibi nörotransmitterlerin düzensizliklerinin hem sanrılarının hem de depresif semptomların gelişiminde rol oynaması), farmakoterapide ortak kullanılan ajanlar (bazı antipsikotik ilaçların depresif belirtilere, bazı antidepresanların ise sanrılara faydalı olması), sanrılara bağlı depresif belirtiler ya da depresyona bağlı zaman zaman sanrılar ortaya çıkabilmesi gibi etkenlerle açıklayabilmek olasıdır.

Şizofreni ile obsesif kompulsif belirtilerin birlikteliği yüz yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. Şizofrenili hastalarda OKB'nin varlığına odaklanan çok sayıda çalışma, çeşitli açılardan spesifik bir klinik antite olarak "şizo-obsesif bozukluk" kavramının ortaya çıkmasına hem neden olmuş hem de güçlendirmiştir (176,177). Çalışmamızda komorbid OKB görülme oranı diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak şizofreni tanılı hastalarda daha yüksek olarak saptandı ($p=0,035$). Fontenelle ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir gözden geçirme çalışması şizofreni hastalarında OKB prevalansının %12,1 olduğunu belirtmektedir (178). Ayrıca bu veriler ile örtüşen 3978 hastanın bir meta-analizinde, OKB oranının %12,3 ve obsesif kompulsif semptom oranının ise %30,3 olduğu belirtilmiştir (179). Singh ve arkadaşları tarafından yapılmış şizofrenide obsesif-kompulsif belirtileri ve klinik ilişkilerini inceleyen 200 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise obsesif kompulsif semptom görülme oranı %18,5 olarak tespit edilmiştir (180). Kokurcan ve arkadaşlarının ülkemizde 2020 yılında 300 şizofreni tanılı hastayı dahil ettikleri çalışmada da OKB prevalansı %17 olarak gözlenmiştir (181). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak şizofreni hastalarında tanı kriterlerini karşılayan ek OKB tanısı olan hastaların oranı daha yüksek saptanmıştır. İki tanı arasındaki bu yüksek komorbidite oranlarını açıklayabilecek nedenler arasında, dopamin, serotonin ve glutamat gibi ortak nörotransmitterlerin rol oynaması, benzer kortikal ve subkortikal yolları paylaşmaları ve fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında benzer beyin ağlarının etkisinin gösterilmesi gibi durumlar sayılabilir. Ayrıca şizofreniye OKB eşlik etmesi durumunda hastalık şiddeti ve prognozu olumsuz etkilenmekte, suisid riski artmakta olup; dikkatli gözlenip tedavi edilmesi bu açıdan büyük önem taşımaktadır.

Dünyada mental retardasyon yaygınlığı %1-3 arasındadır (182). Bulgular zihinsel engelli kişilerin psikotik bozukluk komorbiditesi geliştirme riskinin yüksek olduğunu göstermekte olup; White ve arkadaşlarının 42.664 kişiden oluşan Avustralya çapındaki bir örnekleme yaptıkları bir çalışmada %1,3'lük mental

retardasyon oranına karşı gelen %1,3'lük psikotik bozukluk yaygınlığı bildirilmiştir (183). Ülkemizde 2002 yılında yapılan Engelliler Araştırması sonuçlarına göre genel nüfusta mental retardasyon oranı %5,49 olarak hesaplanmıştır (184). Buna göre ülkemizde zihinsel yetersizlik yaygınlığı diğer ülkelere göre daha yüksek saptanmıştır (185). Son araştırmalarda Türkiye'de şizofreni yaygınlığı, farklı ülkelerde bildirilen tahminlerden daha yüksek bildirmekte ve psikotik belirtilerin görüldüğü 12 DSM-IV bozukluğunun yaşam boyu toplam yaygınlığı %2,62 olarak Türkiye'de daha önce bildirilen oranlardan daha yüksek saptanmıştır (47). Komorbid psikiyatrik durumlar için yukarıda bahsedilmiş üç çalışma olan, Siu ve Kessler'in çalışmaları ile CATIE çalışmasından elde edilen veriler ile yapılan çalışmada ortak bulgu olarak, şizofreni hastalarına en sık eşlik eden psikiyatrik tanının MDB olduğu gözlenmiştir (170–172). Çalışmamızda ise en çok gözlemlediğimiz psikiyatrik komorbidite MR oldu. Tüm hastalar içerisinde psikotik bozukluğa eşlik eden MR görülme oranı %6,5, şizofreni hastalarında komorbid MR oranı ise %7,1 olarak saptadı ve tanıları birbiri içinde kıyaslandığında ise yine şizofreni tanılı hastalarda komorbid MR görülme oranı anlamlı olarak diğer tanılardan yüksek gözlemlendi ($p<0,001$). Bulgularımızın genel literatürden ve ülkemizden daha yüksek gelmesi, çalışmamızın orta-düşük sosyoekonomik bölgelere hizmet veren bir merkezde gerçekleşmiş olması, bölgemizdeki sağlık imkanlarının kısıtlı olması, eğitim düzeyinin yetersiz olması ve akraba evliliklerinin yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda yatarak tedavi gören psikotik hastalar arasında komorbid tıbbi hastalık varlığı anlamlı olarak sanrılı bozukluk grubunda en fazla olup ($p=0,008$); ikinci sırada şizofreni tanı grubu gelmekteydi. Ayrıca yine sanrılı bozukluk tanılı hastalarda komorbid HT ($p<0,001$) ve kalp hastalığı ($p=0,004$) görülme oranı da diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Psikotik bozukluk tanılı bireylerin kardiyovasküler hastalık, diyabet, metabolik sendrom ve diğer bazı tıbbi komorbiditeler için yüksek risk altında olduğuna dair artan kanıtlar vardır (186). Sanrılı bozuklukta nispeten geç başlangıç yaşı nedeniyle yüksek komorbidite beklenmektedir (187). Kardiyometabolik bozuklukların kronik psikotik bozukluğu olan kişilerde genel popülasyona göre beş kata kadar daha sık görüldüğü bildirilmektedir (188). Son yıllarda antipsikotik ilaç kullanan kronik hastaların, kalp kütlesinde artış ve kalp hacimlerinde azalma olarak kendini gösteren konsantrik kardiyak yeniden şekillenme kanıtı gösterdiği vurgulanmıştır (189). Ayrıca, antipsikotik ilaç kullanan kronik hastalarda miyokardiyal fibrozis/enflamasyon saptayan önceki araştırmalar sistemik inflamatuvar değişikliklere dair büyük ölçekli kanıtlarla birleştğinde inflamasyonun kronik kalp değişikliklerini

tetiklemede rol oynayabileceğini düşündürmektedir (190). Ayrıca komorbid tıbbi hastalık varlığının psikotik bozukluk tanılı hastalarda semptomları şiddetlendirebileceği ve tedaviyi zorlaştırabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, psikotik bozukluğu olan hastalarda tıbbi hastalıkların varlığı mutlaka değerlendirilmelidir ve uygun tedavi planları oluşturulmalıdır. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlar elde etmiş olup, bu konuda yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır.

Hastaların tanı grubu ayırt etmeksizin bakılan ilk psikotik belirti yaş ortalaması $25,02 \pm 9,25$ olarak saptandı. Literatüre göre tekrarlayan ve kalıcılaşan psikotik yaşantıların geç ergenlik döneminde zirve yapan bir sıklıkta görüldüğü bilinmektedir (50). Çalışmamızda ilk psikotik belirti yaş ortalaması sanrılı bozukluk hastalarında diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Literatürde de şizofreni ve şizoaftif bozukluğun genellikle 15-25 (27,191), kısa psikoz ve şizofreniform bozukluğun 25-35 yaş aralığında (192), sanrılı bozukluğun ise genellikle 35-44 (142,173,193,194) yaş aralığı gibi daha geç başlangıç göstermekte olduğu belirtilmiştir. Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumluluk göstermiştir. Hastaların tedavisiz psikoz süresi (DUP) ortalaması kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk tanı grubundaki hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,001$). Bu iki bozukluğun tanı kriterinde belirtilmiş olan teşhis için gereken sürenin diğer tanı gruplarına göre daha kısa olması nedeniyle DUP süresindeki bu farkın oluştuğu düşünülmüştür. Ayrıca çalışmalar tedavisiz psikoz süresinin tedavi yanıtı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (195). Kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluğun tedavi yanıtının nispeten daha iyi olması da bu hastaların DUP süre ortalamalarının daha düşük olmasını açıklayabilir.

5.2. Tedavi Yaklaşım Türlerinin Tartışılması

Toplum temelli şizofreni hastalarının kesitsel bir değerlendirmesi, hastaların %42,5'inin birden fazla antipsikotik kullandığını ve %70'ine eş zamanlı olarak antipsikotikler ile diğer psikotrop ajanların reçete edildiğini saptamıştır (196) Tedavi algoritmalarında çoklu antipsikotik kullanımı önerilmemekle birlikte, klinisyenlerin son yıllarda %16,7-%37,1 oranında çoklu antipsikotik tedavi uyguladıkları ve yatan hastalarda %40'ı geçtiği bildirilmektedir (197). Yang ve arkadaşlarının 3744 hasta ile yaptığı 15 farklı Asya ülkesinde antipsikotikler üzerine reçete modelleri araştırmasında şizofreni hastalarının %42,2'sinin birden fazla antipsikotik ilaç kullandığı saptanmıştır (198). "Kombinasyon" terimi bazı çalışmalarda antipsikotiklere

eklenecek başka sınıftan psikotrop ilaç kullanımı için kullanılmış (198), bazı çalışmalarda ise antipsikotiklerin bir arada kullanılması yani polifarmasi teriminin karşılığı olurken antipsikotiklere başka sınıf psikotrop ilaç eklenmesi “güçlendirme” olarak adlandırılmıştır (199). Çalışmamızda antipsikotiklere eklenen başka sınıf psikotrop ajan kullanımı için “güçlendirme” ifadesi kullanıldı. Çalışmamızda monoterapi, güçlendirme ve polifarmasi kullanım oranları incelendiğinde oranlar birbirine yakın olmakla birlikte polifarmasi %38 oran ile en çok tercih edilen tedavi şekli olarak saptandı. Şizofreni tedavisinde polifarmasi kullanımı, hastalığın kronik seyri, tedaviye en uygun yanıtı elde etmedeki yetersizlikler ve yan etkiler gibi nedenlerle söz konusu olmaktadır (200). Polifarmasinin ilaç yan etkilerini arttırdığı, ilaç etkileşimleri yönünden çeşitli riskler taşıdığı, hastalardaki morbidite ve mortalite ile sağlık harcamalarını arttırdığı, ilaca uyumu azalttığı yönünde bulgular mevcut olmakla birlikte; bazı çalışmalarda çoklu antipsikotik ilaç kullanımının ilaç yan etkisini ve hastaların yatış süresini azaltma, hastalığın seyrini iyileştirme gibi olumlu etkileri olduğunu bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (201). Polifarmasi sırasında beklenen yaşam süresi ile ilgili olarak, farklı bulgular mevcuttur. Bir meta-analizde, dört çalışmadan ikisi polifarmasi ile artan bir mortalite oranı görüldüğünü bulmuştur (202), ancak Finlandiya’da yapılmış büyük bir epidemiyolojik araştırma olan FIN11 çalışmasında ise polifarmasi kullanan hastalardaki ölüm oranlarının monoterapi kullananlarda kaydedilenden daha yüksek olmadığı gözlemlenmiştir (203). Antipsikotik polifarmasinin günümüzde belirlenen ve giderek artan oranları göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızın verileri literatür ile uyumlu olmakla birlikte; antipsikotik ilaçların yan etkileri ve olası etkileşimleri nedeniyle polifarmasi kullanımı dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli, çoklu antipsikotik kullanımı konusunda karar verirken mutlaka hasta ile iş birliği sağlanmalı, hastanın tıbbi geçmişi, semptomları ve diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Cinsiyete göre monoterapi, güçlendirme ve polifarmasi kullanımları incelendiğinde ise, erkeklerde ($p=0,004$) ve 55-65 yaş grubunda ($p=0,017$) polifarmasi oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. 2017 yılında Armstrong ve arkadaşlarının 577 hastanın dahil edildiği, psikiyatrik hastalığı olanlarda antipsikotik polifarmasinin yaygınlığı ve ilişkili faktörleri inceledikleri çalışmada erkek hastalarda ve 30-44 ile 45-60 yaş gruplarındaki hastalarda polifarmasi oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (204). Anozie ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan 320 şizofreni hastasının dahil edildiği antipsikotik polifarmasinin yaygınlığını inceleyen çalışmalarında erkeklerin polifarmasi alma olasılığının kadınlara göre önemli ölçüde

daha fazla olarak bildirilmiştir (205). Ek olarak bir meta-analizde polifarmasi kullanımının erkeklerde ve yaşlı hastalarda daha yaygın olduğu, ancak yaşlı hastalarda bu durumun yan etkilerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (206). Çalışmamızın verileri genel olarak literatür ile uyumlu olup; polifarmasi kullanımının, ilaçların yan etkileri nedeniyle özellikle yaşlı hastalarda daha yüksek oranda advers olaylara neden olabileceği, ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle tedavi başarısızlığına da yol açabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca antipsiyotik polifarmasinin erkeklerde daha fazla saptanıyor olmasının nedeninin bu bireylerde daha fazla saldırganlık davranışı görülmesi, hastalığın erkeklerde daha şiddetli seyretmesi ve erkeklerde daha fazla ilaç uyumsuzluğunun yüksek olması nedeni ile tedaviye direnç gelişmesi olabileceği düşünülmektedir.

Polifarmasi grubundaki en çok kombinasyon türü %52,46 ile atipik antipsikotiklerin kombinasyonu şeklindeydi. Kore'de antipsikotik polifarmasi reçeteleme tiplerinin incelendiği bir çalışmanın sonuçlarına göre atipik antipsikotik kombinasyonu kullanma oranı %46,8 olarak saptanmıştır (207). Daha yakın tarihli, şizofreni hastalarında tedavi örüntülerinin araştırıldığı bir çalışmada ise hiç antipsikotik kullanmamış hastaların %55,5'inde, daha önceden antipsikotik kullanan hastaların ise %44,2'sinde tedavide en az iki atipik antipsikotik kullanıldığı gözlenmiştir (208). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak atipik antipsikotik kombinasyon kullanımı oranları diğer polifarmasi türlerine göre yüksekti (%52,46). Hem çalışmamızda hem de literatürde atipik antipsikotik kullanım oranlarının giderek arttığı, ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin az olması ve bilişsel belirtilere daha etkili olması gibi nedenlerle psikotik bozukluk tanılı hastaların tedavisinde daha çok atipik antipsikotiklerin kullanıldığı gözlenmiştir. Ayrıca daha önce de değindiğimiz gibi polifarmasi oranlarının da giderek artmakta olduğu literatürde belirtilmektedir. APA 2020 güncellemesinde polifarmasiyi genel olarak önermemekle birlikte tedaviye dirençli hastalarda klopazine ek diğer antipsikotiklerin kullanılmasının uygun olacağı belirtilmiştir (85). Aynı zamanda antipsikotiklerin yan etkilerinden biri olan hiperprolaktineminin tedavi edilmesinde prolaktini yükseltmediği hatta düşürdüğü gösterilmiş olan aripirazolün antipsikotiklere eklenmesinin etkili olduğu birçok kaynakta belirtilmiştir (209). Hem polifarmasi oranlarındaki ve atipik antipsikotik kullanımındaki artışın, hem de tedaviye dirençli hastalarda klopazin ile kombinasyon ve hiperprolaktinemi tedavisinde ek aripirazol kullanımı önerilmesinin atipik antipsikotik kombinasyon kullanım oranlarındaki yüksekliği açıklayan nedenler arasında sayılabilir.

Çalışmamızda ayrıca tanı gruplarında polifarmasi türlerinin kullanım oranları da incelendi ve kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluk tanı grubunda atipik antipsikotik kombinasyon kullanım oranı diğer tanı gruplarına oranla daha düşük olarak saptandı ($p<0,001$). Literatürde kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluk tanılı hastaların tedavi örüntüleri hakkında spesifik yeterli çalışma bulunmamakla birlikte bu tanı gruplarındaki hastaların tedavisinde mümkün olan en düşük doz ve en kısa süre tedavi önerilmektedir (27). Aynı zamanda literatürde, kısa süreli psikotik bozukluklar veya şizofreniform bozukluklar gibi geçici veya kısa süreli psikotik semptomlar gösteren hastaların tedavisinde öncelikle atipik antipsikotiklerin tek başına kullanılması önerilmektedir (210). Şizofreni spektrum bozukluklarında basit ve kompleks polifarmasi kullanımını inceleyen bir çalışmada şizoaffektif bozukluk tanısı konan hastaların karmaşık polifarmasi olasılığı daha yüksek, sanrılı bozukluk, kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan psikoz tanılı hastaların birlikte değerlendirildiği grubun karmaşık polifarmasi olasılığı daha düşük olarak saptanmıştır (211). Zhu ve arkadaşlarının tarafından yapılan ilaç kullanmamış ilk epizot şizofreni spektrum bozukluk tanılı yatan hastalarda farmakolojik tedavi uygulamalarını inceleyen bir çalışmada 602 hastanın 99'unun kısa psikoz ve şizofreniform bozukluk tanılı hastalar olduğu fakat tedavi şekilleri ile tanı grupları arasında bir ilişki belirtilmediği gözlenmiştir (212). Buradan hareketle çalışmamızda atipik antipsikotik kombinasyon kullanımının kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluk tanılı hastalarda diğer tanı gruplarına göre daha düşük olması, kısa süreli ve geçici psikotik semptomlar gösteren hastaların tedavisinde daha kısa süreli ve daha hedefli bir farmakoterapinin tercih edilmesi nedeni ile literatürle uyumlu olabilir. Ancak, bu konuda daha fazla araştırma yapılması ve daha geniş örneklemle çalışılması gerekmektedir, böylece bu bulguların daha genel bir şekilde doğrulanabilirliği sağlanabilir.

Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisine ilişkin kılavuzlar genel olarak ilk atak ve kronik hastaların akut alevlenme dönemlerinin yönetiminde kabaca 2000-2010 yılları arası dönemler için öncelikle ikinci kuşak antipsikotiklerin tercih edilmesini önermiştir. Fakat daha sonraki yıllarda güncellenen ve halihazırda geçerli olan tedavi kılavuzları ise birinci ve ikinci kuşak ajanlar arasında etkinlik açısından fark olmadığı ve ilaç seçiminin hastalığın seyri, hastanın komorbid durumları ve yan etki gibi özel durumlara göre yapılmasını önermektedir. Çalışmamıza dahil edilen tüm tanı grupları içerisinde atipik antipsikotikler tipik antipsikotiklere göre daha fazla tercih edilmiş olup; çalışmamıza dahil edilen yatışların %95,25'inde klinik takip süresince en

az bir atipik antipsikotik kullanılmıştır. Dong ve arkadaşlarının yetişkin Asyalı şizofreni hastalarına antipsikotik ve eşlik eden ilaçların reçete edilmesini inceledikleri 2016 Asya Psikotropik Reçeteleme Örüntüleri Araştırması (REAP)'nın bulgularına göre hastaların %31,3'ünün tipik antipsikotik, %80,8'inin ise atipik antipsikotik kullandıklarını saptamıştır (213). Daha eski çalışmalardan birinde de ikinci kuşak ilaçların (%74) birinci kuşak ilaçlara (%7,5) göre daha fazla tercih edildiği gözlenmiştir (196). Ülkemizde 2000-2003 yılları arasında bir üniversite hastanesinde şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılarını ile yatarak tedavi görmüş 787 hastanın çalışmamıza benzer şekilde retrospektif olarak antipsikotik seçimlerinin değerlendirildiği bir çalışmada da atipik antipsikotik kullanan hastaların oranı %86,3 olarak saptanmıştır (214). Çalışmamızda 2001-2011 ve 2012-2021 şeklinde olmak üzere 10 yıllık yatış gruplarında tipik ve atipik antipsikotik kullanımları da incelenmiş ve yatış yılı 2012-2021 arasında olanlarda yatış yılı 2001-2011 yılları arasında olanlara göre atipik antipsikotik kullanımı anlamlı olarak yüksek ($p<0,001$), tipik antipsikotik kullanımı da anlamlı olarak düşük ($p<0,001$) saptandı. Toto ve arkadaşlarının beş ülkedeki 118 hastane verilerini inceleyerek yaptıkları, 2000-2015 yılları arasında yatarak tedavi gören 30.908 şizofreni hastanın dahil edildiği, zaman içerisinde farmakolojik tedavilerin değişiminin incelendiği bir çalışmada ikinci kuşak antipsikotiklerin kullanımının 2000'de %62,8'den 2015'te %88,9'a önemli ölçüde yükselirken, birinci kuşak antipsikotiklerin ise 2000'de %46,6'dan 2015'te %24,7'ye düştüğü saptanmıştır (215). Çalışmamız hem atipik antipsikotik kullanım oranlarının yüksek bulunması hem de yıllar içerisinde değişen atipik antipsikotik kullanımının artışı açılarından literatür verileri ile uyumlu olarak değerlendirildi. Literatürde birinci ve ikinci kuşak ilaçlar arasında etkinlik açısından fark olmadığı çoğu kaynakta ve kılavuzda belirtilmiş olmasına rağmen atipik ilaçların zamanla artan kullanımlarının nedeni atipik antipsikotiklerin daha az ekstrapiramidal yan etkileri oluşturmaları, daha iyi tolerabiliteye sahip olmaları, bazı durumlarda depresyon ve anksiyete semptomlarının tedavisinde de etkili olmaları, negatif ve bilişsel belirtilere daha belirgin etkilerinin olması ve yakın zamanlarda maliyetlerinin daha uygun olması ve daha yaygın ulaşılabilir olmaları gibi avantajları bulunması olarak düşünülmektedir. Ancak, her hasta farklı olduğundan, hangi antipsikotik ilacın kullanılacağına karar verilirken neredeyse tüm tedavi kılavuzlarında da önerildiği üzere; hastanın semptomları, yan etki profili ve diğer bireysel faktörler ve daha da önemlisi hasta ve yakınlarının tercihi de dikkate alınarak ilaç seçimine karar verilmelidir.

Kadın ve erkek hastalarda antipsikotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin farklılık gösterdiği, ilaçların emilim, dağılım metabolizma ve eliminasyonlarının daha yavaş olduğu, östrojenlerin beyinde dopamin duyarlılığını tetiklemelerinden dolayı menopoz öncesi kadınlarda erkeklere göre ilaçların daha etkili olduğu, dozdan bağımsız olarak kilo alımı, ekstrapiramidal sistem yan etkileri ve hiperprolaktinemiye daha hassas oldukları; erkeklerin ise kadınlara göre tedavi yanıtlarının daha kötü olduğu ve birden fazla ilaç kullanımına daha çok ihtiyaç duydukları gösterilmiştir (216). Xiang ve arkadaşlarının 505 Çinli şizofreni hastasını dahil ettikleri bir çalışmada erkek hastaların %46,6'sının tipik antipsikotik kullandığı saptanmıştır (217). Asya Psikotropik Reçeteleme Örüntüleri Araştırması (REAP)'nın bir parçası olan ve antipsikotik kullanımının cinsiyete göre farklılıklarını inceleyen bir çalışmada erkek cinsiyet daha az ikinci kuşak antipsikotik kullanım oranları ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (218). Ülkemizde yatan hastaların geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada ise tercih edilen antipsikotik sınıfı ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (214). Çalışmamızda literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumlu olarak erkeklerde tipik antipsikotik kullanımı kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,006$). Literatürde hastalığın başlangıç yaşı, klinik bulguları, hastalığın seyri ve yan etki duyarlılıkları ile ilgili olarak cinsiyet farklılıkları bildirilmiş olup; hastanın bunlar açısından değerlendirilerek uygun tedavinin seçilmesi önerilmiştir. Bu konuda yapılmış çalışmalar veya geçerli olan tedavi kılavuzlarında erkek hastalarda öncelikle tipik antipsikotik kullanılmasını öneren bulgular gözlenmemiştir. Çalışmamızın bu konudaki bulguları literatür ile uyumlu sonuçlar göstermekte olup; erkeklerde tipik antipsikotik kullanımının daha fazla görülmesinin nedenleri arasında çalışmamıza özgü olarak popülasyonumuzdaki erkek hastaların ikinci kuşak ilaçların yan etkilerine daha duyarlı olabileceği, yine çalışmamızdaki erkek hastaların pozitif belirtilerinin kadınlara oranla daha şiddetli olmasının olası olması gibi durumlar düşünülebilir.

Çalışmamızda en çok kullanılan antipsikotikler olanzapin (%33,04), risperidon (%27,88) ve ketiapin (%19,58) olarak gözlemlendi. Hálfdánarson ve arkadaşlarının 16 ülkedeki veri tabanlarını inceleyerek, 2005-2014 yılları arasında 20 ve üzeri yaş grubuna reçete edilen antipsikotik ilaç kullanımlarını değerlendirdikleri çalışmada ve (219), Højlund ve arkadaşlarının 2006-2016 yılları arasında Danimarka, Norveç ve İsveç ulusal reçete kayıtlarından antipsikotik kullanımına ilişkin verileri inceleyerek antipsikotik kullanımları değerlendirildiğinde, her iki çalışmada da en çok kullanılan antipsikotik ilaçlar sırasıyla ketiapin, olanzapin ve risperidon olarak saptanmıştır

(220). Çalışmamızda da sıralaması değişmekle birlikte bu verilere benzer şekilde bu antipsikotikler ilk üç sırayı oluşturmaktadır. Kolombiya'da 2012 yılında yapılmış diğer bir çalışmada ise en sık kullanılan antipsikotiklerin ketiapin, klopapin ve risperidon olduğu gözlenmiş (221); Pakistan'da yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre en sık kullanılan antipsikotik ilaçların risperidon, olanzapin ve haloperidol olduğu saptanmıştır (222). Bu çalışmalarda risperidon çalışmamızın da uyumlu olduğu şekilde en sık kullanılan antipsikotikler arasında yer almış; fakat olanzapin ve ketiapin yer almamıştır. Literatürde antipsikotikler ile ilgili yapılmış ve kronik şizofreni hastalarında antipsikotik ilaçların etkinliğinin araştırıldığı CATIE (Klinik Antipsikotik Müdahale Etkinliği Denemeleri) çalışmasında, kullanılan beş antipsikotik ajan arasında ilaç etkinliği açısından çok yüksek oranda farklılıklar saptanmamış olmakla birlikte, olanzapin verilen gruptaki hastaların en düşük tedaviyi bırakma ve dolayısıyla daha uzun süre başarılı tedavi, daha az alevlenme ve sonuç olarak daha düşük hastaneye yatış oranlarına sahip olduğu gözlenmiş, buna bağlı olarak olanzapinin incelenen antipsikotik ilaçlar arasında en etkili grup olduğu sonucuna varılmıştır (223). Çalışmamızda olanzapin, ketipin ve risperidonun en çok kullanılan antipsikotik ajanlar olduğunu bulmanız, genel olarak, literatürle uyumlu görünmektedir. Farklı bölgelerdeki farklı klinik uygulamaların antipsikotik kullanım tercihlerini etkileyebilmesi ve çalışmamızın da belirli bir merkeze odaklandığı da göz önünde bulundurulduğunda bu bulguların daha genel bir popülasyonda doğrulanması ve daha fazla araştırmanın yapılması önemlidir.

Çalışmamızdaki tüm tanı grupları değerlendirildiğinde depo antipsikotik kullanım oranı %38,84 olarak gözlemlendi. Depo antipsikotiklerin en çok tercih edildiği tanı grubu ise %43,93 ile Şizofreni idi. Ülkemizde psikotik bozukluk tanılı hastalarda uzun etkili, oral ve kombinasyon antipsikotik tedavilerinin karşılaştırıldığı ve 250 hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada uzun etkili antipsikotik kullanım oranının %56 olduğu saptanmıştır (201). ABD'de yapılan yakın tarihli psikoz hastalarının ulusal bir örneklemini inceleyen 314.888 psikotik bozukluk tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %19,9'unun herhangi bir uzun etkili enjekte edilebilir antipsikotik kullandığı, %13,5'inin ise atipik depo antipsikotik kullandığı saptanmıştır (224). Depo antipsikotikler şizofreni tedavi kılavuzlarında hastada ciddi ilaç uyumsuzluğu varsa ve hastanın isteği doğrultusunda başlamasının uygun olacağı belirtilmiştir (90). Çalışmamıza dahil ettiğimiz yatış dosyaları üçüncü basamak psikiyatrik tedavi merkezinde yatarak tedavi görmüş yatış endikasyonları bulunan, kendisi ve çevresine zarar verme davranışları bulunan, ilaç uyumsuzluğu yüksek çoğu

tedaviye dirençli, içgörüsü azalmış olan hastalara ait olup depo antipsikotik kullanım oranlarının yüksek olması aslında beklenen bir sonuçtur.

Depo antipsikotik kullanımının tanı gruplarına göre dağılımı incelendiğinde çalışmamızda kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluk tanılı hastaların dahil edildiği grupta depo antipsikotik kullanımı diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük gözlemlendi ($p<0,001$). Kısa psikotik bozukluklar ve şizofreniform bozukluğun tedavisinde öncelikli olarak oral antipsikotiklerin tercih edilmesi ve mümkün olduğunca kısa süre kullanılması önerilmektedir (210). Kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluk tanılı hastaların tedavisi mümkün olan en kısa sürede tam iyileşme sağlandıktan sonra kesileceğinden depo antipsikotik kullanımı bu hastaların tedavisi için uygun değildir ve çalışmamızda da bununla bağlantılı olarak bu tanı grubundaki hastalarda depo antipsikotik kullanımı diğer tanı gruplarına göre daha düşük bulunmuştur.

Psikotik bozukluklara alkol ve madde kullanımının eşlik etmesinin tedaviyi sürdürme oranlarını azalttığı bilinmektedir. Abdel-Baki ve arkadaşları yaptıkları iki aşamalı çalışmada madde kullanım bozukluğu komorbiditesi olan psikoz hastalarında uzun etkili enjekte edilebilir antipsikotik kullanan ve oral antipsikotik kullanan hasta gruplarını karşılaştırmış ve depo antipsikotik kullananların kötü prognostik faktörleri olsa dahi nüks ve yeniden hastaneye yatış oranlarının daha az olduğunu saptamışlardır (225). Çalışmamızda da komorbid alkol-madde kullanım bozukluğu olanlarda depo antipsikotik kullanım oranlarının anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,009$). Şizofreni ve komorbid madde kullanım bozukluğu olan kişilerin, yüksek oranda ilaç uyumsuzluklarının olması, saldırganlık davranışları nedeni ile kendisi ve çevresine zarar verme ihtimallerinin yüksek olması, madde kullanım bozukluğu komorbiditesinin primer psikotik bozukluğun seyrini olumsuz etkilemesinden dolayı daha fazla sağlık hizmeti kullanımına ihtiyaç duymaları ve kurumsal hizmetlerin (hastane, hapisane, vs) maliyetlerini arttırmaları nedenleri ile bu hastalar daha etkili tedavilere ihtiyaç duymaktadır. Depo antipsikotiklerin alkol-madde kullanım bozukluğu eş tanısı olan hastalarda kullanılması bu açıdan büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda en çok kullanılan uzun etkili antipsikotik ajan %17,49 ile bir aylık paliperidon UEA olarak saptandı. Şizofreni tanısı olanlarda diğer tanı gruplarına göre bir aylık paliperidon UEA kullanımı anlamlı olarak yüksekti ($p=0,018$). İlk Epizod Psikoz Müdahale Programı (CRUPEP), retrospektif bir kohort çalışması olup; çalışmada şizofreni spektrum bozukluğu tanılı hastaların 12 aylık takip sonrası

yapılan değerlendirmede, paliperidon palmitat UEA bir ve üç aylık alan hastaların, değerlendirilen ana alanlarda oral paliperidon kullanan gruptan daha fazla iyileşme elde ettiği gözlenmiştir (226). Literatürde tüm uzun etkili ajanlar için kullanım oranı belirten çalışmaya rastlanmadı ve ayrıca bu oranlar belirli bir zamanda ve belirli bir bölgede yapılan araştırmalara veya verilere bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle sonucumuzun literatürle uyumlu olup olmadığını söylemek oransal olarak zordur. Ancak sonuç olarak paliperidon palmitatın şizofreni tedavisinde sıkça kullanılan bir ajan olduğu bilinmekte olup; çalışmamızda da daha fazla oranda şizofreni hastalarında kullanıldığı gözlenmiştir.

Psikotik bozukluk tanılı hastaların tedavisinde monoterapi ya da polifarmasinin yanında diğer sınıftan psikotrop ilaçlarla güçlendirme uygulaması da sıklıkla tercih edilmektedir. Şizofreni tedavisinde antipsikotiklere diğer psikotropaların eklenmesini araştıran çalışmaların verileri değişkenlik göstermektedir. DSM-4'e göre Şizofreni tanısı koyulan 200 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %70'inin antipsikotiğe ek başka sınıf bir psikotrop ilaç kullandığı gözlenmiştir (196). Valevski ve arkadaşlarının bir üniversite hastanesine ayaktan başvuran 720 hastalık kohortunda hastaların %26,3'ünün antipsikotiklere ek psikotrop tedavi kombinasyonu kullandığı saptanmıştır (227). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda güçlendirme uygulanan hastaların oranı %26,19 olarak saptandı. Çalışmamızın uyumlu ve uyumsuz olduğu literatür verileri bulunmakta olup; literatürde oranlar arasında gözlenen bu geniş aralığın nedeninin, psikotik bozukluklarının tedavisinde antipsikotiklerin psikotrop ilaçlarla güçlendirme oranlarının, hastaların semptomlarına, yan etkilere, diğer sağlık durumlarına ve ilaç etkileşimleri ile ülkeden ülkeye, sağlık sistemi ve klinik uygulamalar gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmesi olarak düşünölmektedir.

DD'ler hem şizofreni ve diğer psikozlarda görölebilecek duygudurum semptomlarının tedavisinde hem de antipsikotiklere yanıt alınamadığı durumlarda güçlendirme amaçlı olarak psikotik bozuklukların tedavisinde antipsikotiklerle birlikte sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda tüm gruplar DD kullanım oranı %25,22 olarak gözlenmiş olup; Asyalı şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada %30,8 (228), psikoz hastaları ile Avustralya'da yapılan bir çalışmada %22,7 (229), SOHO (Şizofreni Ayaktan Hasta Sağlık Sonuçları) çalışmasında %7-19 arasında (230) ve ilk atak şizofreni spektrum bozukluk tanılı hastalarda tedavi yönetimini inceleyen RAISE-ETP çalışmasında ise %9,2 (231) olarak saptanmıştır. DD kullanım oranları hastanın

tedavisinin ayaktan veya yatarak yapılmasına göre ve bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Ayrıca yıllar içerisinde psikoz hastalarının tedavisinde DD kullanım oranlarının arttığını belirten çalışmalar da literatürde mevcuttur. ABD’de Citrome ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1994 yılında şizofreni hastalarının DD kullanım oranları %26,2 iken; bu oranın 2001’de %59,1’e yükseldiği saptanmıştır (232). Asya’da yapılan başka bir çalışmada da 2004’ten 2009’a kadar beş yıllık bir süre boyunca hastanede yatan şizofreni hastalarında ek DD kullanımında bir artış olduğu gözlemlenmiştir (233). Literatür taramaları sırasında ülkemizde bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda ise 2001-2011 yılları ve 2012-2021 yılları arasında DD kullanımlarını karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptanmamış ve her iki on yıllık yatış grubu için de oranlar %25’lerde değişmeden kaldığı gözlenmiştir. İlgili veriler bazı literatür verileri ile farklılık gösterse de bu durumun çalışmamızın yapıldığı bölge, çalışma tasarımı ve örneklemimizdeki hastaların eşlik eden duygudurum belirtileri açılarından literatürdeki çalışmalardan farklı yanlarının olması ile açıklanması mümkündür.

Şizoaffektif bozukluğun tedavisinde antipsikotiklerle birlikte duygudurum düzenleyicilerin kullanılması önerilmektedir (51). Çalışmamızda tanı gruplarına göre monoterapi, güçlendirme ve polifarmasi kullanımları karşılaştırıldığında ise şizoaffektif bozukluk tanı grubunda güçlendirmenin anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0,001$) ve yine şizoaffektif bozukluk tanı grubunda DD/antiepileptik grubu ilaç ile güçlendirme kullanımı da diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,001$) saptandı. Assion ve arkadaşlarının şizoaffektif bozukluğun farmakolojik tedavisini şizofreni ve bipolar affektif bozukluk hastaları ile karşılaştırarak değerlendirdikleri toplam 300 hastanın dahil edildiği bir çalışmada şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların %54,5’i antipsikotiğe ek olarak bir DD kullandığı, %5,9’unun ise antipsikotiğe ek olarak hem DD hem de antidepresan kullandıkları saptanmıştır (234). Bu nedenle çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bir şekilde, şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda antipsikotiklere ek başka sınıf psikotrop ilaç kullanımı ve DD kullanımının diğer psikotik bozukluklara göre daha fazla olduğunu göstermiştir.

Psikotik bozuklukların tedavisinde antipsikotiklerin DD ile güçlendirilmesi en sık olarak valproik asit, lamotrijin, lityum, karbamazepin ve topiramet gibi ilaçlarla yapılmakta olup; bu ajanların psikoz tedavisindeki etkinliği ile ilgili olarak net bir görüş belirtilmemiştir. Chen ve arkadaşlarının yaptığı, 12426 şizofreni hastasının 1 yıl süre

ile duygudurum düzenleyicilerle antipsikotik kombinasyonlarının etkinliği açısından izlendiği bir çalışmada, antipsikotiklere ek duygudurum düzenleyicisi alan ve almayan şizofreni hastaları arasında sağlık hizmeti maliyetleri, acil servis başvurusu, uzun süreli bakım ve yatan hasta hizmetleri kullanımında fark olmadığı, ancak ek duygudurum düzenleyici alan hastalarda antipsikotik tedavi sürelerinin daha uzun süre sürdürdükleri gözlenmiştir (235). Son zamanlarda psikotik bozukluk tanılı hastaların tedavisinde adjuvan olarak lityumdan daha yüksek oranda valproat kullanılmaktadır. 2001-2008 yılları arasında şizofreni hastalarındaki ek DD kullanımlarını inceleyen bir gözlem çalışmasında, özellikle valproat kullanımının zaman içinde arttığın ve buna bağlı olarak lityum veya karbamazepin kullanımının bir miktar azaldığı gözlenmiştir (233). Ayrıca çalışmamıza dahil edilen önemli bir grubu oluşturan şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların tedavisi için son dönemde valproik asite eklenecek bir antipsikotik kullanılması önerilmektedir (234). Valproik asit güçlendirme tedavisinin şizofreni tanılı hastalardaki etkisini değerlendiren bir meta-analizde elde edilen ana bulgusu olarak, antipsikotik ile birlikte valproat alan şizofreni hastalarında tedavi etkisinin, plasebo ile ya da tek başına antipsikotik alan hastalara göre anlamlı derecede daha iyi olduğu belirtilmiş; ek olarak, valproat ile güçlendirmenin sadece tedaviye dirençli şizofreni hastalarda değil, aynı zamanda hızlı yanıtı ihtiyaç duyulan hastalar veya saldırganlık ya da hostil davranışları yoğun olan hastalarda da etkili olduğu saptanmıştır (236). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en çok kullanılan DD %14,83 ile valproik asit olup; ikinci sırada %9,67 ile lityum ve azalan sıra ile karbamazepin, lamotrijin, topiramat ve levatirasetam gelmekteydi. CATIE çalışmasında psikotrop ilaç kullanan hastaların %4' lityum tedavisi alırken %15'inin diğer duygudurum düzenleyicileri (valproik asit veya karbamazepin) kullandığı saptanmıştır (237). 2000-2015 yılları arasında yatarak tedavi gören şizofreni hastalarının reçete verilerinin incelendiği AMSP çalışmasında ise valproik asit kullanım oranı %6,9, lityum kullanım oranı ise %2,1 olarak belirtilmiştir (215). Valproatın birlikte kullanıldığı bazı antipsikotiklerin metabolizmasını arttırması, epigenetiğini değeristirmesi, ayrıca valproatın katekolamin veya serotoninin nörotransmisyonunu değeristirecek klinik semptomlara etkili olması gibi nedenlerin, literatür ile uyumlu olarak şizofreni ve diğer psikotik bozukluk hastalarının tedavisinde daha çok daha çok kullanılmasını açıklayabileceği dşnlmektedir.

DD'lerin hem grup olarak hem de ayrı ayrı, psikotik bozukluk tanılı hastalarda kullanımı ile ilgili literatür incelemesi sonucunda, DD'lerin bu hastalarda çokça tercih edilen bir güçlendirme stratejisi olduğunun grlmesi, bu gruptaki ajanlar içinde en

çok tercih edilen iki ilacın valproik asit ve lityum olması ve şizoaftif bozukluk tedavisinde valproat son dönemde daha çok önerilmekle birlikte lityumun da kullanıldığının bilinmesi gibi nedenlerden yola çıkarak, beklenildiği üzere, çalışmamızda DD'lerin tanı gruplarına göre dağılımını incelediğimizde ise şizoaftif bozukluk tanı grubunda lityum ($p<0,001$) ve valproik asit ($p<0,001$) kullanımının diğer tanı gruplarından anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi.

Şizofreni spektrum bozukluklarında afektif semptomları azaltma çabaları ile yapılan çalışmalar sonucunda antipsikotiklerin antidepresif ajanlarla başarılı bir şekilde güçlendirildiği bildirilmiştir (238,239). Antidepresan eklenmesinin ayrıca, negatif semptomlara da faydalı olduğu saptanmıştır (240). Negatif semptomların tedavisinde özellikle antipsikotiklere eklenecek SSRI'ların etkinliği gösterilmiştir (241). Ek olarak antiepresanlar ve özellikle SSRI'lar komorbid MDB, anksiyete veya OKB'si olan hastalarda da başarı ile kullanılmaktadır. Asya Psikotropik Reçete Kalıpları Araştırması (REAP) araştırmasında hastaların %11,7'sinde tedaviye ek antidepresan kullanıldığı saptanmıştır (213). AMSP çalışmasının verilerine göre ise şizofreni tanısı ile yatan hastaların %16,5'inde antidepresanlar kullanılmış, seçici serotonin geri alım inhibitörleri %8,9 ile en sık kullanılan antidepresan türü olarak gözlemlenmiştir (215). Çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olarak antipsikotiklere ek antidepresan kullanımı %14,5, en sık kullanılan antidepresan türü ise %9,11 ile SSRI'lar idi. Ayrıca tanı gruplarına göre antidepresan kullanım oranı ($p<0,001$), SSRI ($p<0,001$) ve SNRI ($p<0,001$) kullanım oranları organik olmayan psikotik bozukluk tanı grubunda diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Literatürde tanı gruplarına göre karşılaştırma yapan bir veriye rastlanmadı. Çalışmamızın bu konudaki verileri literatür ile uyumluluk göstermiş olup; şizofreni ve diğer psikotik bozukluklara eşlik eden depresyon belirtileri hastalığın negatif belirtileri ile benzerlik gösterdiğinden tanınması ve ayırt edilmesi zorluk teşkil etmektedir. Ancak, eşlik eden depresyonun erken teşhis edilip tedavi edilmesi, komorbid depresyonun hastalığın seyrini kötü etkilemesi, tedavi yanıtını azaltması ve suisid riskini artırması nedeni ile önem arz etmektedir.

Benzodiazepinlerin bağımlılık oluşturmalar ve bununla ilgili farklı ülkelerde uygulanan farklı yaptırımlar, benzodiazepinlerin kullanım oranları bölgeler arasında farklılık göstermesini açıklayan bir nedendir. Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde benzodiazepinler genellikle uyku sorunları, anksiyete, akut ajitasyon, agresyon ve kısa süreli sedasyon amacı ile sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda

da antipsikotik dışı en çok kullanılan psikotrop ilaç %64,38 ile benzodiazepinler oldu. En sık kullanılan benzodiazepin ise %54,55 ile lorazepam olarak gözlemlendi. Dong ve arkadaşlarının çalışmasında benzodiazepin kullanım oranı %27,8 (213), Finlandiya'da şizofreni tanısıyla ilk kez hastaneye yatırılan hastalar ile yapılan bir çalışmada %34,9 (242) ve Tor ve arkadaşlarının 2001'den 2008'e kadar Asya'da hastanede yatan şizofreni hastalarının yardımcı benzodiazepin kullanımlarının incelendiği başka bir çalışmada ise %54 olarak gözlemlenmiştir (243). Ülkemizde Ekinci ve Ekinci tarafından yürütülmüş, Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında, bir araştırma hastanesinde ayaktan ve yatarak tedavi gören 2340 şizofreni hastasının retrospektif olarak dosya verilerinin incelendiği bir çalışmada ise hastaların %31,6'sında benzodiazepin kullanıldığı saptanmıştır (244). Çalışmamızdaki benzodiazepin kullanım oranlarına benzer oranlar literatürde mevcut olmakla birlikte, yüksek oranda benzodiazepin kullanımı saptanmıştır. Şizofreni hastalarında benzodiazepin kullanımının hastalık seyri, yan etki artışı ve mortalite üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmalar farklılık göstermektedir. Bahsedilen çalışmaların sonuçlarından bazıları benzodiazepin eklenmesinin hastalık seyrini kötüleştirdiği, yan etki oranlarını ve mortaliteyi arttırdığı şeklinde gözlemlenmiştir (213,242,243). Ülkemizde yapılmış olan çalışmada ise kısa süreli benzodiazepin kullanan hastaların hastaneye yatış oranlarının, yatış sürelerinin hiç kullanmayan veya uzun süreli kullanan hastalara göre daha az olduğu, tedaviyi bırakma ve suisid oranlarının daha düşük olduğu ve daha iyi klinik seyir ile ilişkili olduğu saptanmıştır (244). Hem kullanım oranları hem de kullanımın getirdiği sonuçlar açısından oluşan bu farklılıklar, çalışma tasarımları, hasta popülasyonu, kullanılan benzodiazepinlerin türü, kullanım süresi ve dozu nedeni ile oluşabilmektedir.

Tanımı çeşitlilik göstermekle birlikte genel olarak en az iki antipsikotiğin yeterli doz ve sürede kullanılmasına rağmen yeterli düzelme sağlanamaması "tedaviye dirençli şizofreni" olarak adlandırılmaktadır ve tedavisi için kılavuzlar klozapine mümkün olduğunca erken başlanmasını önermektedir (85–87,89,90). Klozapin kullanımının 17 ülkedeki yaygınlığını değerlendiren bir çalışmada %0,006-%0,18 arasında değiştiği ve 2005-2014 yılları arasında %7,8–197,2 arasında artış olduğu saptanmıştır (245). Suudi Arabistan'da klozapin kullanım oranlarının yatan hastalarda %3,1, ayaktan tedavi gören hastalarda ise %2,4 olduğu belirtilmiştir (246). Katar'da yapılan bir çalışmada ise antipsikotik reçete edilen hastaların %56,2'sinin atipik antipsikotik kullanmakta olduğu ve bu hastaların %2,4'ünün de klozapin kullandığı saptanmıştır (247). Avustralya'da 2004-2013 yılları için %36,4 arttığı ve şizofreni

hastalarının %8,3'üne, tedaviye dirençli şizofreni hastalarının ise %33,3'üne klorzapin reçete edildiği gözlenmiştir (248). Çalışmamızda tüm gruplardaki klorzapin kullanım oranının %14,5, şizofreni tanı grubunda ise %18,19 olduğu saptanmış olup bu oran literatürdeki şizofreni hastaları içinde klorzapin kullanım oranlarına göre yüksek olarak gözlenmiştir. Bu uyumsuzluğun nedenleri arasında, çalışmamızın belli bir sosyoekonomik bölge popülasyonunda gerçekleştirilmiş olması, merkezimizin üçüncü basamak bir psikiyatri merkezi olması nedeni ile daha çok dirençli hastanın başvurması sayılabilir. Ayrıca çalışmamızda klorzapin kullanımının yıllara göre değişimi incelendiğinde 2001-2011 (%9,6) ile 2012-2021(%17,7) yılları arasında anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p<0,001$). Bu bulgunun şizofrenide tedaviye direnç oranlarının yıllar içinde artması, kanıta dayalı tedavi kılavuzlarının ve yapılan diğer çalışmaların klorzapin kullanımına mümkün olan en erken zamanda geçilmesini önermeleri nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda klorzapin kullanımını tanı gruplarına göre karşılaştırdığımızda şizofreni grubunda klorzapin kullanım oranı anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$) ve bu durum da literatür ile uyumluydu.

5.3. Yan Etkilerin Tartışılması

Tedavi edici etkilerinin yanında, psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılan antipsikotikler ve diğer psikotrop ilaçların yan etkileri de dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, hastaların tedavi sürecinde yan etkilerin yönetilmesi ve izlenmesi önemlidir. Hastaların yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi ve düzenli tıbbi takiplerinin yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda hastalar, yan etki görülme durumu ve görülen yan etki türleri açısından, klinisyenlerin gözlemi ve muayene bulguları doğrultusunda kaydedilmiş olan tıbbi kayıtları ile değerlendirildi ve tüm hastalar içerisinde en az bir yan etki görülme oranı %58,34 olarak saptandı.

Çalışmamızda monoterapi kullananlarda güçlendirme ve polifarmasi gruplarına göre yan etki görülme oranı daha düşüktü ($p<0,001$). Literatürde antipsikotik polifarmasi kullanımı ve yan etki görülme olasılığının karşılaştırdığı çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Kılavuzlarca yan etkilerin görülme ihtimalini arttırması, ayrıca etkinlikte artış olduğunun gösterilmemesi nedeni ile polifarmasiden kaçınılması önerilmektedir (85–91). 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 (249,250). 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 (251).

Hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, tedavi uyumunu azalttığı bilinen ve akatizi, parkinsonizm, diskinezi ve distoni gibi bir dizi hareket bozukluğundan oluşan ekstrapiramidal sistem yan etkilerin, tedavi etkinliğinin olduğu D2 reseptör yoğunluğundan daha yüksek oranlarda reseptör yoğunluğuna ulaşılması sonucu olduğu bilinmektedir. Ekstrapiramidal motor belirtiler arasında akatizi, akut distoni ve parkinsonizm (tremor, rijidite ve/veya bradikinezi) ile geç başlangıçlı durumlarda ise tardif diskinezi yer alır (252). Çalışmamızda tüm gruplar içinde genel olarak bakıldığında ekstrapiramidal yan etki varlığı %26,99 olup; literatürde de bu oranın, çalışmanın yöntemi, hasta popülasyonu, hastaların antipsikotik ile birlikte kullandığı diğer psikotrop ilaçlar ve daha birçok etken ile değişmekle birlikte, %10-35 arasında olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (218,253). Ekstrapiramidal sistem yan etkisi görülme oranlarının tanı grupları ile ilişkisi değerlendirildiğinde ise çalışmamızda tanılar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde psikotik bozuklukların tedavisi sırasında hem antipsikotik polifarmasi ile hem de güçlendirme uygulamaları sonucu kullanılan psikotrop ilaçlar ile ilişkili olarak daha fazla EPS görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (254,255). EPS daha az yaygın olmasına rağmen, lityum, antidepresanlar, antiemetikler, bazı antikonvülzanlar ve çeşitli birçok ilaç ile de meydana gelebilmektedir ancak yine de daha çok antipsikotik kullanımı ile gözlemlendiği bilinmektedir. Ayrıca EPS gelişiminin doza bağımlı gelişebildiği ve antipsikotik polifarmasinin de doz artışına neden olduğu düşünüldüğünde, aslında beklenen sonuç, kullanılan antipsikotik sayısı ve dozu arttıkça, yani antipsikotik polifarmasi kullanan hastalarda daha yüksek EPS oranlarının görülmesiydi. Fakat çalışmamızda monoterapi, güçlendirme ve polifarmasi kullanımları arasında EPS görülme oranı anlamlı olarak güçlendirme uygulanan grupta daha fazlaydı ($p=0,039$). Çalışmamızda polifarmaside daha fazla yan etki gelişmemesinin nedeni olarak, polifarmasi kullananlarda daha çok atipik antipsikotiklerin kombinasyonunun tercih edilmesi ve muhtemel atipik antipsikotiklerin 5-HT_{2a} reseptör blokajının EPS'yi azaltmış olabileceği düşünülmüştür.

Tipik antipsikotiklerin ortak ve temel etkilerinin mezolimbik yolakta güçlü D2 reseptör blokajı olduğu ve aynı zamanda bazal gangliyonlardaki D2 reseptörlerine de yüksek afinite göstermeleri nedeni ile daha fazla EPS'ye neden olduğu bilinmektedir (256–258). Leucht ve arkadaşlarının birinci ve ikinci kuşak antipsikotikleri etkinlik ve

yan etkiler açısından karşılaştırdıkları bir meta-analizde ikinci kuşak antipsikotiklerin haloperidolden daha az ekstrapiramidal yan etkilere neden olduğu gözlenmiştir (71). İlk epizot şizofreni ve şizofreniform bozukluk tanılı yaklaşık 500 hastanın dahil edildiği antipsikotiklerin etkinlik ve yan etkilerinin değerlendirildiği önemli bir klinik çalışma olan EUFEST'in sonuçları da yine çalışmada karşılaştırılan ikinci kuşak ilaçların düşük doz haloperidole göre bile daha az oranda EPS'ye yol açtığı şeklinde olmuştur (259). CATIE çalışmasında ise beş antipsikotik müdahalesi sonrası yapılan değerlendirmede tipik ve atipik antipsikotik ilaç alanlarda ekstrapiramidal semptomları olan hastaların oranı arasında anlamlı saptanmamasına rağmen, ekstrapiramidal yan etkiler nedeniyle ilaç bırakma oranının birinci kuşak antipsikotikleri temsil eden perfenazin kullanan hastalarda diğer ilaçlara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (223). Çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olarak, tipik antipsikotik kullananlarda EPS gelişimi, atipik antipsikotik kullananlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$). Tipik antipsikotik ilaçların daha çok EPS oluşturmalarının altında yatan mekanizmaların, bu ilaçların D2 reseptörlerine daha selektif bir şekilde bağlanması, daha güçlü blokaj yapmaları, daha uzun süre reseptöre bağlı kalmaları ve bazı tipik antipsikotiklerin ek olarak muskarinik reseptör blokajı ile antikolinerjik etki oluşturarak EPS oluşumuna katkıda bulunmaları gibi faktörler sayılmaktadır.

Çalışmamızda yatış süresince bir antipsikotiğe ek olarak DD kullananlarda EPS görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,004$). Bu konudaki literatür verileri sınırlı olmakla birlikte Xiang ve arkadaşlarının şizofreni hastalarında DD'lerin uzun süreli kullanımının yaşam kalitesi üzerine etkilerini inceledikleri 555 şizofreni hastasında DD kullanımını daha fazla ve daha ciddi EPS ile ilişkilendirmişlerdir (260). Başka bir çalışmada da akut mani tedavisinde tipik antipsikotikler ile DD kombinasyonunun EPS riskini arttırabileceği öngörülmüştür (261). Çalışmamızın verileri bu anlamda literatür ile uyumluluk göstermekte olup; DD kullanan hastalarda EPS oranlarının fazla olarak saptanmış olması, duygudurum düzenleyicilerin, antipsikotiklerin D2 reseptörlerini sensitize etmek gibi blokaj etkisini arttırabilecek etkilerinin bulunması ve sonuç olarak EPS yatkinliğini arttırması ve bu durumun, özellikle daha yüksek oranda ve daha uzun süreli D2 blokajı yaptığı bilinen tipik antipsikotiklere lityum eklenen hastalarda daha belirgin EPS görülmesi ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda antidepresan kullanan hastalarda da EPS gelişimi anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,009$). Vaka bildirimlerinin incelendiği bir çalışmada literatürde SSRI kullanan 71 hastada EPS bildirilmiş olup bunların bir kısmından SSRI'lar sorumlu tutulurken bazılarında neden olabilecek başka faktörler olduğu

düşünülmüştür (262). Literatürde farklı antidepresan sınıflarıyla da EPS gelişebildiği, bu etkinin doza bağlı olmadığı ve kısa süreli veya uzun süreli kullanımla gelişebileceği gözlenmiştir (263). Çalışmamızda antidepresan sınıfları ve antidepresan ajanlar ile EPS varlığı karşılaştırıldığında anlamlı sonuç bulunamamış olup; antidepresan kullanan hastalarda EPS görülme oranı yüksek saptanmıştır. Bu durum genel olarak literatürle uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda en fazla gözlenen EPS, %18,64 oran ile parkinsonizm olarak gözlemlendi ve ikinci sıklıkta ise %8,3 oran ile akatizi gelmekteydi. EUFEST çalışmasında ilk atak şizofreni hastalarında en sık görülen iki yan etkinin %10,8 ile parkinsonizm, %10 ile akatizi olduğu gözlenmiştir (259). Janno ve arkadaşlarının kronik şizofreni hastalarında EPS oranlarını araştırdıkları çalışmada hastaların %31,3'ünde nöroleptik kaynaklı akatizi, %23,2'sinde ise antipsikotik kaynaklı parkinsonizm ortaya çıktığı saptanmıştır (264). Literatürde de belirtildiği gibi ilaca bağlı hareket bozuklukları arasında en sık görülen parkinsonizmdir (265). Bilindiği üzere ilaca bağlı parkinsonizm en sık tipik antipsikotiklerle meydana gelmekte; atipik antipsikotiklerle parkinsonizm yan etki oluşma olasılığı düşük olsa da zaman zaman bu ilaçlarla da gelişebilmektedir. Çalışmamızda da tipik antipsikotikler ile parkinsonizm gelişme oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$) ve tipik kullanan hastaların %30,4'ünde ilaca bağlı parkinsonizm tespit edildi. Ayrıca parkinsonizme neden olabilen diğer psikotrop ilaçlar arasında lityum gibi duygudurum dengeleyiciler, SSRI'lar gibi antidepresanlar, fenitoin ve valproat gibi antiepileptik ilaçlar bulunmaktadır (266). Çalışmamızda da yine bu literatür verisi ile de uyumlu olarak lityum kullananlarda ($p=0,033$), valproik asit kullananlarda ($p=0,027$) ve trisiklik antidepresan kullananlarda ($p=0,010$) ilaca bağlı parkinsonizm gelişiminin bu ilaçları kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi. Akatizi ise tanımlanması ve tedavisi zor, çok yaygın görülen bir yan etki olup; son dönemde CATIE ve başka çalışmalarda da gösterildiği gibi atipik antipsikotiklerle de az sayılmayacak düzeyde görülen bir yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır (267). Ayrıca yine antipsikotik dışı lityum, uzun süreli mirtazapin kullanımı ve bazı SSRI'lar gibi diğer psikotrop ilaçlarla da görülebildiği ve SSRİ tedavisi sırasında ortaya çıkan suicidal düşüncelerin akatizi kaynaklı olabileceği bildirilmiştir (268–270). Çalışmamızda antidepresan kullananlarda ($p=0,019$) ve fluoksetin kullananlarda ($p=0,011$) literatür ile uyumlu olarak akatizi görülme oranı yüksek bulundu. Ayrıca psikotik bozukluk tanı grubunda ilaca bağlı parkinsonizm ve akatizi görülme oranlarının da literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Bu oranlar çalışma tasarımı ve çalışmanın incelendiği popülasyona göre değişiklik

göstermektedir. EPS'ler arasında literatürde olduğu gibi çalışmamızda da en çok parkinsonizm görülmesinin nedeni D₂ reseptörlerinin fazla miktarda uyarılmasının, yani Parkinson Hastalığı'nın patofizyolojisinde olduğu gibi dopaminin aşırı artışının hastalıkta görülen belirtilerin ortaya çıkması olarak gözükmektedir.

İkinci kuşak antipsikotiklerin "atipik"liği, birinci kuşaklardan en önemli farkı olan EPS oluşturma oranlarının çok daha az olmasıdır. Ancak atipik de olsa antipsikotik ilaçların D₂ antagonizma özellikleri mevcut olduğundan EPS oluşturma ihtimali devam etmektedir. Çalışmamızda yukarıda da bahsedildiği gibi EPS oluşumu tipik antipsikotiklerle daha fazla görülmüş olmakla beraber, birinci ve ikinci kuşak ajanlara daha yakından bakarak EPS'ler içindeki dağılımını araştırdık. Yatış süresince kullanılan tipik ve atipik antipsikotik ajanların ayrı ayrı EPS türleri ile incelendiğinde yine en çok parkinsonizm ve akatizi karşımıza çıkmaktaydı. Yüksek potensli tipik antipsikotik ajan olan haloperidol ile parkinsonizm ($p<0,001$) ve akatizi ($p=0,022$) görülme oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. İkinci kuşak antipsikotikleri incelediğimizde ise risperidon kullananlarda parkinsonizm ($p=0,041$) ve aripiprazol kullanan hastalarda akatizi ($p<0,001$) anlamlı olarak yüksek görüldü. Juncal-Ruiz ve arkadaşlarının üç prospektif, randomize, esnek dozlu ve açık etiketli klinik çalışmanın havuzlanmış bir analizini yaptıkları çalışmada, antipsikotikler arasında önemli insidans farklılıkları gözlenmiş olup; akatizi görülme oranları çoktan aza doğru haloperidol (%57), risperidon (%20), aripiprazol (%18,2), ziprasidon (%17,2), olanzapin (%3,6) ve ketiapin (%3,5) şeklinde olduğu saptanmıştır. Ayrıca yine bu çalışmada sadece olanzapin ve ketiapinin akatizi önleyici ilaçlar olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (271). Kahn ve arkadaşlarının yaptığı, antipsikotik ilaçların etkinliğini ve tüm nedenlere bağlı ilaç bırakma oranlarını ölçen, 14 ülke, 50 merkezde 498 hasta ile yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, en çok ilaca bağlı parkinsonizm görülen ajanlar azalan sıra ile, haloperidol (%15), ketiapin (%10), ziprasidon (%10), olanzapin (%8) ve amisülpirid (%8) olarak; akatizi görülen ajanlar ise ziprasidon (%19), haloperidol (%13), amisülpirid (%11), ketiapin (%10) ve olanzapin (%10) olarak sıralanmıştır (272). CATIE çalışması verilerine göre parkinsonizm tedavisi için ilaç eklenme oranları risperidon kullanan hastalarda en yüksek iken, ketiapin kullanan hastalarda en düşük olarak saptandığı belirtilmiştir (267). Çalışmamızın sonuçlarına göre de literatür ile uyumlu olarak haloperidol kullananlarda parkinsonizm ve akatizi, risperidon kullananlarda parkinsonizm ve aripiprazol kullananlarda akatizi görülme oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışmamızda kullanılan depo antipsikotiklerden paliperidon 1 aylık UEA

kullananlarda parkinsonizm görölme oranı anlamlı olarak yüksekti ($p=0,042$). Literatürde paliperidon palmitat tedavisinin etkinliğini araştıran bir çalışmada tedaviyle gelişen ilaca bağlı parkinsonizm oranları hem 50 mg'lık preparat için (%5), hem de 100 mg'lık preparatta (%8) plasebodan (%1) daha yüksek oranda saptanmıştır (273).

Dopamin PRL salınımını inhibe ettiğinden, antipsikotikler ile D_2 reseptör blokajı inhibisyon ortadan kalkacağı için PRL salınımında artışa neden olur ve antipsikotik yan etkisi olarak hiperprolaktinemi meydana gelir. Her bir antipsikotik için, PRL düzeyine olan etkilerindeki farklılıklar D_2 reseptörüne farklı afinite göstermeleri ve reseptörden ayrılma hızlarından kaynaklanmaktadır (274). Çin'de yatan hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada şizofreni spektrum bozukluk tanılı hastalarda hiperprolaktinemi görölme oranı %59,6 olarak saptanmıştır (275). Kahn ve arkadaşları tarafından yürütölen, 498 şizofreni, şizofreniform bozukluk veya şizoafektif bozukluk tanılı hasta ile yaptıkları dört antipsikotiğın incelendiğı bir diğör çalışmada ise %71 oranında hiperprolaktinemi gözlenmiştir (272). Antipsikotik kaynaklı hiperprolaktineminin incelendiğı başka bir çalışmada ise oran %39 olarak saptanmıştır (276). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Poyraz ve arkadaşları hiperprolaktinemi oranını küçük bir örneklemede %54 olarak bulmuşlardır (277). Yapılan çalışmalarda hiperprolaktinemi oranları çeşitlilik göstermekle beraber yüksek seyretmektedir. Çalışmamızda ise hiperprolaktinemi oranları %6,04 ile literatüre göre çok düşük oranlarda gözlendi. Bu farklılığın en önemli nedeni olarak çalışmamızın retrospektif hasta dosyalardan edinilen veriler ile yapılmış olması ve bu nedenle bilgilerde eksiklik veya hatalar olabileceğı gibi sınırlılıklar sayılabilir. Ek olarak, hiperprolaktineminin çoğunlukla asemptomatik seyretmesi ve genellikle fiziksel olarak gözlenebilecek semptomların bulunmaması, hiperprolaktinemiye bağılı olarak oluşabilecek semptomların çekince yaratması nedeniyle hastaların bu semptomları bildirmeye isteksiz olması ve bu tarz durumlarda klinisyenlerin yeterli sorgulama yapmaması da hastaların tedavisiz kalmasına ve çalışmamızda bu oranların düşük saptanmasına katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca çalışmanın yapıldığı hasta popölasyonunun yaş, cinsiyet, genetik faktörleri de PRL düzeyleri ile ilgili hem literatür arasındaki hem de çalışmamızdaki farklılıkları açıklayabilir. Hiperprolaktinemi antipsikotik ilaç tedavisi gören hastalarda bahsedildiğı gibi yüksek bir oranda görölür ve kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranlarda göröldüğü birçok literatürde belirtilmiştir (276,278,279). Bu durumun mekanizması östrojenin PRL genlerinin ekspresyonu üzerine etki ederek PRL sentezini düzenlemesi olarak açıklanmış ve antipsikotiklerle ilişkili PRL artışının kadınlarda erkeklerden daha fazla oranda

gösterildiği bildirilmiştir (280). Bushe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hiperprolaktinemi, tipik antipsikotik kullanan premenopozal kadınlarda (%48-93) erkeklerden (%42-47) daha yaygın olup (281); Kinon ve arkadaşları ise hiperprolaktinemi için kadınlarda yine benzer bir oran bulmuştur (%42-%93); ancak erkeklerde yaygınlık aralığı daha geniş olarak bildirilmiştir (%18-72). Çalışmamızda tüm gruptaki PRL artışı oranları hem de kadın (%10,8) ve erkeklerde (%3,5) hiperprolaktinemi görülme oranları literatürdeki çalışmalara göre düşük gözlenmiş olmakla birlikte, kadınlarda erkeklere göre hiperprolaktinemi görülme oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$).

Tipik antipsikotiklerin atipiklerden daha çok hiperprolaktinemiye yol açtığı bildirilmiştir (27,84,282). PRL artışının bir diğer mekanizması serotonerjik sistem üzerinden olması ve atipik antipsikotiklerin 5HT_{2A} reseptör antagonizma özellikleri nedeni ile risperidon ve paliperidon dışında atipiklerin tipik antipsikotiklere göre daha az hiperprolaktinemi oluşturma eğiliminde oldukları bilinmektedir (281,283). Yine başka bir literatürde, tüm tipik antipsikotik ajanların hiperprolaktinemi ile ilişkili olduğu, atipik ajanların ise PRL arttırıcı eğilimleri bakımından farklılıklar gösterdiği belirtilmiştir (209). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak hiperprolaktinemi görülen hastaların %96'sının atipik antipsikotik kullandığı, %20 oranında ise tipik antipsikotik kullandıkları saptanmış; ancak bu sonuçlar PRL artışı olan hasta sayısının çok az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Literatürde hemen hemen tüm antidepresanlar ile subklinik de olsa PRL artışı görüldüğü, sertralin dışındaki SSRI'lar ile PRL artışlarının daha sık görüldüğü ayrıca valproat gibi DD'ler ile nadiren de olsa hiperprolaktinemi görülebileceği bildirilmiş, ancak çalışmamızda antidepresanlar ya da DD'ler ile hiperprolaktinemi görülme oranında anlamlı bir yükseklik saptanmamış veya bahsettiğimiz sınırlılıklar dolayısı ile saptanamamıştır.

Polifarmasi alanlarda hiperprolaktinemi de daha yüksek oranda görüldü. Literatürde antipsikotik polifarmasiyi hiperprolaktinemi ile ilişkilendiren birkaç rapor vardır. Bir devlet hastanesinden 422 hastanın elektronik tıbbi kayıtlarının incelendiği bir çalışmada ketiapin veya olanzapin gibi prolaktin seviyeleri üzerinde düşük etkiye sahip antipsikotikler, diğer antipsikotiklere eklendiğinde bile polifarmasinin hiperprolaktinemi ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (284). Benzer şekilde, klorzapine ek risperidon alan 20 hastada, tek başına klorzapin kullanan eşleştirilmiş 20 hastaya kıyasla daha yüksek prolaktin seviyeleri bulunmuştur (285). 6 haftalık çift kör bir çalışmada klorzapin alan ve ek olarak plaseboya karşı risperidon verilen hastalarda

prolaktin seviyelerinde önemli artışlar bulunmuştur (286). Ek olarak, klozapine kısmi yanıt veren hastalarla yapılan çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında sülpirid ile güçlendirme, serum prolaktin düzeylerinde önemli bir artış ile ilişkilendirilmiştir (287). Benzer şekilde, klozapin kullanan 24 şizofreni hastasıyla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada klozapine risperidon eklenmesi prolaktin düzeylerinde artışla ilişkilendirilirken, ziprasidon eklenmesi başlangıç prolaktin değerlerinde değişikliklerle ilişkili olmamıştır (288,289). Tersine, birçok çalışmada aripiprazolün diğer antipsikotiklere eklenmesinin prolaktin düzeylerini düşürmede yardımcı olduğu gösterilmiştir (290,291). Buradan hareketle birden fazla antipsikotik kullanmanın yan etkileri arttırdığı bilinmekle birlikte hiperprolaktinemi için özel olarak, eklenen ilacın PRL artırıcı ya da azaltıcı olma durumuna göre polifarmasinin hiperprolaktinemiye arttırıp azaltacağı değişmektedir, şeklinde yorum yapmak mümkündür.

Hiperprolaktinemisinin, oral risperidon ile tedavi edilen kadınların %72'sinden fazlasında ve risperidon UEA enjeksiyonu ile tedavi edilen kadınların %53'ünde saptanmıştır (292,293). Wang ve arkadaşlarının yatan hastalarda hiperprolaktinemi gelişimini inceledikleri bir çalışmada hiperprolaktinemi gelişmiş olan hastaların %71 oranında risperidon kullandığı saptanmıştır (275). Kinon ve arkadaşlarının geleneksel antipsikotikler ile risperidonu karşılaştırdıkları bir çalışmada risperidonun PRL arttırma olasılığı tipik antipsikotiklerden daha yüksek olarak saptanmıştır (294). Çalışmamızda da risperidon kullananlarda hiperprolaktinemi oranları anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,003$). 15 antipsikotiğin karşılaştırıldığı Leucht ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prolaktin artışı nedeni ile ilaç bırakma oranları en çok paliperidon ve risperidon ile olurken; aripiprazol ve ketiapinin, plasebo ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmış prolaktin konsantrasyonlarına neden olmadığı ve hiperprolaktinemi nedeni ile en az ilaç bırakma oranının bu iki ilaçla olduğu gözlenmiştir (70). Ketiapinin D_2 reseptörlerini uyarması geçici süre ile olduğu ve bu nedenle hiperprolaktinemiye neden olma ihtimali diğer antipsikotiklere göre daha düşük bulunduğu Atmaca ve arkadaşlarının ketiapin ve haloperidolü karşılaştırdıkları bir çalışmada altıncı hafta sonunda PRL seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük bulunması ile desteklenmiştir (295). Aripiprazol, ketiapin ve ziprasidonun ilk epizod afektif olmayan psikoza olan bireylerde plazma prolaktin düzeyleri üzerine etkilerini inceledikleri bir çalışmada, başlangıçta aripiprazol alan kişilerde prolaktin düzeyinde zaman içinde düşüş gösterdiği, ancak ketiapin ve ziprasidon alan hastalarda ilerleyici bir prolaktin artışı görüldüğü saptanmıştır (296). Çalışmamızda prolaktin yüksekliği

olanlarda aripirazol ($p<0,001$) ve ketiapin ($p=0,005$) kullanımları anlamlı olarak yüksek saptanmış; bu durum bu iki ajanın prolaktini arttırdığı ve bu sebeple bulgularımızın literatür ile uyumsuz olduğu şeklinde değil, başka nedenlerle prolaktini yüksek saptanan hastalara ilaç değişikliği ya da tedavi etme amaçlı olarak daha çok ketiapin ve aripirazol başlandığı şeklinde yorumlandı.

Psikotropikler içinde tiroit işlevlerini en sık etkileyen ajan şizofreni, şizoaffektif bozukluk, bipolar mani ve depresyon tedavisinde yeri olan lityumdur (297,298). Ayrıca bilindiği üzere bazı antidepressanlar ve antipsikotikler gibi lityum dışındaki birçok psikotrop ilaç da hipo/hipertiroidiye neden olabilmektedir. Subklinik hipotiroidizm lityum alan hastalarda görülen en sık gelişen tiroit işlev bozukluğu olup; lityum kullanan hastaların %5-35'inde geliştiği bildirilmiştir (299). Çalışmamızda lityum kullananların %35,3'ünde hipotirodi geliştiği gözlenmiş ve bu yükseklik anlamlı olarak görülmüştür ($p<0,001$).

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluğu olan hastalarda ve bipolar bozukluk hastalarında hiç tedavi görmemiş olsalar dahi kilo artışı ve obezite görülme sıklığının, sağlıklı kişilere göre, daha yüksek olduğu görülmüştür (300,301). İlaçlar arasında farklılıklar olmakla birlikte antipsikotik ilaçların da kilo artışına neden olduğu ve daha çok atipik antipsikotiklerin kilo artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca birinci kuşak antipsikotikler, özellikle tioridazin ve klorpromazin gibi düşük potensli olanlar da inanılanın aksine vücut ağırlığında artışa sebep olmaktadır (302). EUFEST çalışmasında haloperidol, olanzapin, ketiapin, ziprasidon veya amisülprid ile 12 aydan fazla tedaviyi değerlendiren çalışmada, haloperidol alan hastaların %53'ünde anlamlı kilo artışı saptanmıştır (259). CATIE çalışmasında ise ketiapin (%16), risperidon (%14) veya ziprasidona göre (%7) olanzapin (%30) ile tedavi edilenler arasında önemli kilo alımının çok daha sık olduğu gösterilmiştir (223). CAFE çalışması, 52 hafta boyunca olanzapin, ketiapin ve risperidonun metabolik profillerini değerlendirmiş ve son değerlendirmede olanzapin ile tedavi edilen deneklerin %80'inde, risperidon ile tedavi edilenlerin ile %57,6'sında ve ketiapin kullananların ise %50'sinde önemli kilo alımı olduğu gözlenmiştir (303). Kahn ve arkadaşlarının şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve şizofreniform bozukluk tanılı hastalar ile yapılan çalışmasında da tüm hastaların %17'sinde kilo artışı saptanmış, başlangıca göre %7'den fazla kilo artışı olan hastaların oranı yüksek olup; tedavi grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş, başlangıca göre kilo değişimi ise en çok olanzapin kullanan hastalarda görülmüştür (304). 15 antipsikotikğin şizofreni hastalarındaki yan etkilerine göre

incelendiği bir çalışmada da en fazla kilo aldırın ajan olanzapin olmuş; bunu zotepin, klozapin, iloperidon, klorpromazin, sertindol ve ketipinin izlediği saptanmıştır (70). Çalışmamızdaki tüm hastalar psikotik bozukluk spektrumunda ve antipsikotik bir ajan kullanmakta olup; kilo artışı olduğunu tespit ettiklerimizin oranı %4,11 olarak saptandı. Antipsikotiklerin kilo artışı ile ilişkili çalışmalar incelendiğinde kilo artışının olanzapin ile gözleendiği dikkat çekmektedir. Çalışmamıza da literatür ile uyumlu olarak, olanzapin kullananlarda kilo artışı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,002$). Olanzapin ve klozapin alan hastaların yeme davranışını karşılaştıran 6 haftalık çift kör, randomize kontrollü bir çalışma, her iki ilaç için de zamanla yeme isteğinde ve aşırı yemede bir artış olduğunu ortaya koyulmuştur (305) ve bu mekanizmanın olanzapin kullanan hastalarda kilo artışının daha fazla olmasını açıklayacağı düşünülmektedir. Yukarıda bahsedilen hemen hemen bütün çalışmalarda aripiprazol kilo alımı ile en az ilişkili olan antipsikotik olarak gözlenmiştir. Ek olarak, kilo artışı nedeni ile antipsikotik değiştirilmesi planlandığında mevcut antipsikotiklerin aripiprazol ile değiştirilmesi önerilmiştir. Ancak çalışmamızda aripiprazol kullananlarda kilo artışı görülme oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Bu durumu, çalışmamızın taburculuk tedavilerinin değil, klinik süreç boyunca kullanılmış olan tüm ilaçlar değerlendirilerek yapılmış olması göz önüne alınarak, takip süreci içinde başka bir antipsikotik ile kilo artışı görülenlere aripiprazol başlanmış olabileceği düşüncesi ile açıklamak mümkündür.

Psikotrop ilaç grupları göz önünde bulundurulduğunda, dislipidemi açısından en riskli ilaç grupları antipsikotikler, antipsikotiklerin içinde de ikinci kuşak antipsikotikler ilk sırada akla gelmekte olup; bu ilaçların dislipidemiye yol açma oranları ile ilgili olarak yapılan farklı çalışmalarda %15-50 arasında olduğu bildirilmiştir (299). Çalışmamızda ise dislipidemi oranı %6,29 olarak gözleendi. Saari ve arkadaşları, Finlandiya'da bir doğum kohortunun 5654 üyesi üzerinde genel nüfusa dayalı bir çalışma yürütmüş ve tipik antipsikotik alanlar, atipik antipsikotik alanlar, hem tipik hem de atipik antipsikotik alanlar ve antipsikotik almayanlar şeklinde dört gruba ayrılarak hiperlipidemi değerlendirilmiş ve hem atipik hem de tipik ilaç kullananlarda ve sadece tipik ilaç kullananlarda lipid seviyeleri genç yaşta bile yüksek olarak saptanmıştır (306). Olfson ve arkadaşları, bir vaka kontrol çalışmasında yeni başlangıçlı hiperlipidemi riskinin klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon ve tipik antipsikotik alan deneklerde, herhangi bir antipsikotik almayanlara kıyasla daha yüksek olduğu sonucuna varmış, yalnızca aripiprazol ile tedavi anlamlı bir hiperlipidemi riski ile ilişkilendirilmemiştir (307). Sonuçlar ve ilgili diğer literatür

bulguları incelendiğinde genel olarak aripiprazol hariç ikinci kuşak antipsikotikler ve düşük potensli birinci kuşak antipsikotikler ile hiperlipidemi daha ilişkili gözükmemektedir. Ancak çalışmamızda bu bulgularla uyumsuz olarak, haloperidol ($p=0,021$) ve aripiprazol ($p=0,042$) alan hastalarda hiperlipidemi anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür. Bu durumu yine çalışma tasarımıımızın yatış süreci içindeki tüm antipsikotikleri kapsamı ve hiperlipidemisi olan hastalara bu ilaçların başlanması şeklinde yorumlamak mümkündür.

Antipsikotiklerin glikoz metabolizmasındaki değıştirmesi ile ilgili altta yatan mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, antipsikotiklerin insülin direncini artırarak, insülin sekresyonunu azaltarak veya ağırlığı artırarak diyabet riskini artırabileceğı belirtilmiştir (308,309). Ayrıca antipsikotiklerin kilo alma ile ilişkili olmaları özellikle de abdominal obezitenin tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riski gelişimi ile ilişkili diğer bir mekanizmadır (310). Hem tipik hem de atipik antipsikotikler, yeni başlayan diyabet gelişimi için artmış bir risk ile ilişkilendirilmiştir (311). Bununla birlikte, kilo alma riskine benzer şekilde, insülin direnci insidansı tüm antipsikotikler arasında eşdeğer değildir (312). Bu nedenle antipsikotikleri karşılaştıran kontrollü çalışmaları incelemek gerekmektedir. CATIE çalışmasında, tedavi sonrası kan glukozunu en çok arttıranların sırası ile olanzapin, ketiapin, risperidon, perfenazin ve ziprasidon olarak gözlendiğı belirtilmiş; ortalama HbA1c'de en çok artış diğer antipsikotiklere kıyasla en çok olanzapin ile olduğı ve ziprasidon ile HbA1c'de ortalama bir azalma olduğı saptanmıştır (223). EUFEST çalışmasında ise daha önce ilaç almamış hastalar arasında bir yıl süre ile antipsikotik verildikten sonra olanzapin alan grupta %30, ketiapin veya ziprasidon alan grupta %22, amisülpirid alan grupta %21 ve haloperidol alan grupta %18 oranında ani hiperglisemi geliştiğı belirtilmiştir (259). Çalışmamızda ise antipsikotikler arasında yalnızca ketiapin ile hiperglisemi görölme oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,003$). Ketiapinin glukoz seviyesinde artışa neden olduğı çalışmalarda gösterilmiş olup; bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumluluk göstermektedir. Neredeyse her çalışmada metabolik yan etkiler ile ilişkilendirilen olanzapin ile ilgili sonuçlarımızın anlamlı olmaması çalışma tasarımı, popölasyonumuzun tıbbi sağılık durumu, genetik faktörler, beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıkları gibi birçok nedene bağılı olabilir.

Çalışmamızda tüm gruplarda en az bir yan etki bulunma durumunu etkileyen faktörler incelenmiştir. Buna göre şizofreni tanılı olmaya göre sanrılı bozukluk tanılı olma yan etkiyi 0,451 birim, şizoaffektif bozukluk tanılı olma 0,641 birim azaltmaktadır.

Yan etki oranını atipik ve tipik antipsikotikleri kombine kullanmak 1,825 birim, tipik antipsikotik kombinasyonu kullanmak 1,823 birim, atipik antipsikotik kombinasyonu kullanmak 2,597 birim, DD kullanmak 1,902 birim, antidepresan kullanmak 1,505 birim ve benzodiazepin kullanmak 1,467 birim artırmaktadır. Kanıtlar, hastalık süresinin ve polifarmasinin yan etkilerin ortaya çıkmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu, ileri yaş ve düşük eğitim düzeyinin de yüksek yan etki ile birlikteliğini göstermektedir (313). Antipsikotik sayısının artmasının, eklenecek her bir antipsikotik dışı psikotrop ilacın psikoz tedavisinde fayda sağladığı yönleri bulunmaktadır. Ancak eklenecek her ilacın hem EPS hem metabolik hem de endokrinolojik yan etkileri artırma potansiyeli taşımaktadır. Bu nedenle tedaviyi planlarken hastanın eşlik eden tıbbi hastalıkları, yan etki duyarlılığı, semptom profili gibi hastanın bireysel özellikleri dikkate alınmalıdır.

5.4. Yıllara Göre Değişimlerin Tartışılması

Yatış yılı 2012-2021 arasında olanlarda polifarmasi kullanım oranı anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). Polifarmasi kullanımı kılavuzlarca önerilmese de yıllar içerisinde polifarmasi oranlarının ülkemizde ve dünyada artış gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir (197,314,315).

Atipik antipsikotik kullananların oranı 2012-2021 yılları arasında anlamlı olarak daha yüksekti. Literatürde şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisine yönelik geliştirilmiş kılavuzlar 2000 yılı ve sonrası için incelendiğinde öncelikli olarak ikinci kuşak antipsikotiklerin birinci kuşaklara tercih edilmesi önerilmiştir (316–318). 2010'dan sonra güncellenen kılavuzlarda ise birinci ve ikinci kuşak antipsikotikler arasında etkinlik açısından fark olmadığı ve herhangi bir antipsikotik ile tedaviye başlanması önerilmiştir (85–89). Avustralya'da yapılan yıllar içinde antipsikotiklerin kullanım oranlarını inceleyen bir çalışmada 2006'dan 2018'e, tipik antipsikotiklerin kullanımında %17'den %9'a bir azalma olurken; atipik antipsikotiklerin kullanımında %83'ten %91'e bir artış olduğu saptanmıştır (319). Toplam 16 ülkede 2005–2014 antipsikotik kullanımındaki uluslararası eğilimlerin değerlendirildiği bir çalışmada da atipik antipsikotik kullanımının tüm popülasyonlarda arttığı gözlenmiştir (219). 2004-2013 yılları arasında yatan hastalarda antipsikotik kullanımının nasıl değiştiğini inceleyen İsrail'de yapılan bir çalışmada da atipik ila tipik antipsikotik kullanımının oranının, atipik ilaçlar yönünde önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir (320). Çalışmamızda 2001-2011 ve 2012-2021 yılları olacak şekilde iki grubu karşılaştırarak yaptığımız analizde literatür ile uyumlu olarak atipik antipsikotik kullanımı anlamlı olarak artmıştır

($p<0,001$). Hem dünyada hem ülkemizde atipik antipsikotiklerin kullanımının giderek artmasını, birinci kuşak ilaçların daha yüksek oranda EPS oluşturmaları ve bu bağlamda ikinci kuşakların daha iyi tolere edilmesi, tüm dünyada tedaviye direncin artması nedeni ile polifarmasiye başvurulması ve bu sırada daha çok atipik antipsikotikler ile kombinasyon yapılması ve ilaç uyumsuzluğu sorunu nedeni ile hem güvenilirlik hem de ulaşılabilirlik açısından ikinci kuşak depo antipsikotiklere geçiş planlanarak tedavi stratejisi planlanması ve antipsikotiklerin psikoz dışındaki hastalıklarda da kullanımının artması gibi faktörler olabilir.

Her bir antipsikotik için ayrı ayrı yıllar içindeki değişimi incelediğimizde çalışmamızda aripiprazol, paliperidon ve klozapin (her biri için eşit, $p<0,001$) kullanım oranlarının 2001-2011 yılları arasında yatanlara göre 2012-2021 yılları arasında yatanlarda anlamlı olarak yüksek saptadık. Avustralya çalışmasında 16 ilaçtan 11'i (aripiprazol, asenapin, breksipiprazol, klozapin, flupentiksol, lurasidon, olanzapin, paliperidon, ketiapin, ziprasidon ve zuklopentiksol) için yıllık reçete sayısında artış, diğer beş ilaç (amisülpirid, klorpromazin, perisiyazin ve risperidon) için ise yıllık reçete sayısında düşüş saptanmıştır (319). Japonya'da 2006-2012 yılları arasında ayaktan tedavi gören hastaların antipsikotik reçete eğilimlerinin incelendiği bir çalışmada olanzapin ve aripiprazol reçetelerinde yıllar içinde artış olduğu, risperidon ve haloperidolün düşüş gösterdiği ve ketiapin reçetelerinde dikkat çekici miktarda artış olduğu gözlenmiştir (321). İsrail çalışmasında ise yıllar içinde klozapin uygulaması %15 artarken, risperidon uygulamasının %18 azaldığı, ziprasidon uygulamasında da 3 kat azalma olduğu, paliperidon uygulamasında yaklaşık 9 kat artış ve aripiprazol kullanımında 1,5 kat artış olduğu belirtilmiştir (320).

Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde son dönemde geçerli olan kılavuzlarda depo antipsikotik kullanımı için tedavi uyumsuzluğu ya da kısmi uyumsuzluk olması nedeni ile nüksün artması, ilaç uyumsuzluğunun ekarte edilememesi ve hastaların tercih etmesi durumunda kullanılması önerilmektedir (85). İlaç uyumsuzluğu hastalığın seyrini en çok etkileyen faktörlerden biridir. Ayrıca depo antipsikotik kullanımı hergün ilaç almak zorunda olmayacak olan hasta için de bir konfor sağlamaktadır. Bu nedenle de giderek artan sıklıkta hem şizofreni spektrum bozukluklarında hem de bipolar affektif bozuklukta sıklıkla kullanılmaktadır. 2012-2021 yılları arasında yatarak tedavi görenlerde uzun etkili enjektabl antipsikotik kullanımı yatış yılı 2001-2011 arasında olanlardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). 2003 ve 2017 yılları arasında Québec'te uzun etkili antipsikotik kullanım

oranlarının incelendiği çalışmada ilk ikinci kuşak depo enjeksiyonun piyasaya sürüldüğü 2004 yılı itibariyle depo antipsikotik kullanımının istikrarlı bir şekilde artış gösterdiği belirtilmiştir (322). Fransa'da uzun etkili enjektabl antipsikotiklerin 2007'den 2014'e kadar değişimini inceleyen bir çalışmada ise UEA kullanım oranının özellikle ikinci kuşak UEA'ların artması ile birlikte belirgin arttığı saptanmıştır. Ayrıca yeni ajanlardan paliperidon palmitatın yaklaşık iki katına çıktığı belirtilmiştir (323). Çalışmamızda depo enjeksiyonlardan paliperidon bir aylık UEA, aripiprazol UEA ve haloperidol UEA kullanım oranları 2012-2021 yılları arasında anlamlı olarak daha fazla iken (her biri için aynı, $p<0,001$); risperidon UEA kullanım oranları ise anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Paliperidon ve aripiprazol UEA kullanımının artışı, bu ajanların ikinci on yıllık süreçte piyasaya çıkmış olması ile açıklanabilir. Haloperidol UEA literatür ile uyumsuz gibi durmakta olup uzun etkili ajanları birbiri ile yıllar içerisinde karşılaştıran az sayıda çalışma olduğundan dolayı kesin bir yorum yapmak çok doğru olmayacaktır. Risperidon depo enjeksiyon kullanımını ise 15 günde bir şeklinde olan uygulama zorluğu ve süreç içerisinde risperidonun yerine geçebilecek ikinci kuşak ilaçların depo enjeksiyonlarının piyasaya çıkmış olması ile açıklamak mümkündür.

Yatış yılı 2012-2021 arasında olanlarda yan etki görülme oranı ve yan etkiler içinde de metabolik yan etki görülme oranı daha fazlaydı. EPS görülme oranı yıllar içinde anlamlı farklılık göstermedi. Yan etki oranının artmış olması yine aynı yıllar arasında polifarmasi ve güçlendirme uygulanmış hastaların daha fazla olması ile, metabolik yan etki oranının fazla olması da atipik antipsikotiklerin daha fazla kullanılmış olması ile açıklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 2001-2021 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Psikiyatri Kliniği'nde Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar grubundaki tanılar ile yatarak tedavi görmüş hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendiğinde tanı grupları ve yıllara göre anlamlı farklılıklar saptandı.

En sık tespit edilen tanı şizofreni olarak görülürken; çalışmamızda incelenen tüm psikotik bozukluk tiplerinde, atipik antipsikotik ilaçlar daha yüksek oranda tercih edilmiştir. En sık tercih edilen antipsikotik ilaçlar değerlendirildiğinde ise tüm tanı gruplarında en sık tercih edilen ilk üç ilaç içerisinde ketiapin, risperidon ve olanzapin yer almaktadır.

Antipsikotik ve başka sınıf psikiyatrik ilaç kullanımlarına göre monoterapi, kombinasyon ve polifarmasi durumları değerlendirildiğinde, kombinasyon tedavisi diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak şizoaffektif bozuklukta yüksek iken; en çok polifarmasi oranı anlamlı fark olmamakla birlikte şizofreni hastalarında görüldü. Tüm dosyalar değerlendirildiğinde çalışmamızdaki polifarmasi oranının %38 olduğu gözlemlendi. İlk ve son 10 yılı karşılaştırdığımızda ise son 10 yıl içinde atipik antipsikotik kullanımında artış, tipik antipsikotik kullanımında düşüş, polifarmasi oranlarında artış ve yan etki görülme durumunda artış olduğu saptandı.

Çalışmamız, yaptığımız geniş literatür taraması sonucu elde ettiğimiz verilere göre bildiğimiz kadarıyla antipsikotik kullanım yaygınlığı, tedavi paternlerini, yan etkileri ve bu verilerin psikotik bozukluklar spektrumundaki tanılara göre dağılımını 20 yıllık bir süreçte tanımlayan ülkemizdeki ilk; dünya literatüründeki ise birkaç çalışmadan biri olma özelliği taşımaktadır.

Ayrıca çalışmamız yalnızca hastanemizdeki yatan hasta verileri ile yapılması nedeni ile ulusal verileri yansıtmayabileceği düşünülebilirse de Atatürk Üniversitesi'nin çevresindeki illerde gelişmiş psikiyatri merkezlerinin olmamasından dolayı 12 şehre, yaklaşık 4,5 milyon insana sağlık hizmeti verdiği göz önünde bulundurulduğunda, verilerimizin Türkiye'deki bir ilden daha fazlasını yansıttığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın yine de açıklanması gereken bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle verilerimiz sadece hastanemizde yatışı olan hastalar ile sınırlı olup ulusal verileri yansıtmayabilir. Ayrıca incelenen dosyalardan bazıları sosyoekonomik durum, özgeçmiş ve soy geçmiş verileri ile ölçek puanları açılarından eksik veri bulundurduğundan çalışmaya dahil edilememiştir ve bu durum analizlerin daha fazla

sayıda hasta verisi ile yapılabilmesine engel oluşturmıştır. Başka bir kısıtlayıcı durum ise dosyadaki verilerin takip eden klinisyenlerin görüşlerine göre doldurulmuş olabileceği ve hasta takibi sırasında klinisyen değişimi nedeni ile yanlışlık veya eksiklikler olabileceğidir.

Çalışmamızın tüm bu güçlü yanları ve kısıtlılıkları göz önünde bulundurulduğunda, daha fazla sayıda hasta üzerinden değerlendirme yapılan, ilaçların farmasötik formları ve dozlarının da değerlendirildiği, daha fazla bölgeyi içeren, daha geniş kapsamlı farmakoepidemiolojik çalışmalar planlanmalıdır.

Tedavi yaklaşım türlerinin belirlenmesi ve klinik süreç boyunca hastaya özgü tedavi modellerinin geliştirilebilmesi için farmakoepidemiolojik çalışmalar büyük önem taşımakta olup; bu çalışmaların daha sağlıklı yürütülebilmesi için tıbbi kayıtların standardizasyonunun sağlanması oldukça önemlidir.

Daha büyük örnekleme yapılacak, ilaçların farmasötik formları ve dozlarının da değerlendirildiği, daha fazla sayıda merkezi içeren, daha geniş kapsamlı farmakoepidemiolojik çalışmalara ve randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamız, psikotik bozukluk tanılı hastalarda tedavi yaklaşım türlerinin 20 yıllık süreçte, nispeten geniş bir örnekleme değerlendirildiği kapsamlı bir çalışma olup; çalışmamızın bu alanda yapılacak gelecek farmakoepidemiolojik çalışmalar açısından yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 16. bs. Ankara: Nobel Tıp; 2020.
2. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5). 5. bs. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
3. Lieberman JA, First MB. Psychotic Disorders. Ropper AH, editör. N Engl J Med. 19 Temmuz 2018;379(3):270-80.
4. Tan BL, Lee SA, Lee J. Social cognitive interventions for people with schizophrenia: A systematic review. Asian J Psychiatry. Haziran 2018;35:115-31.
5. Eaton WW, Chen C., Lieberman JA, Stroup TS,, Perkins DO. Textbook of Schizophrenia. 1. bs. Washington: American Psychiatric Pub.; 2006. 17-39 s.
6. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. World Psychiatry. Ekim 2018;17(3):341-56.
7. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, Lindenmayer JP, Agid O, Marder SR, vd. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. Npj Schizophr. 07 Ocak 2020;6(1):1.
8. Farooq S, Agid O, Foussias G, Remington G. Using Treatment Response to Subtype Schizophrenia: Proposal for a New Paradigm in Classification. Schizophr Bull. 01 Kasım 2013;39(6):1169-72.
9. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Psychiatry. Kasım 2017;62(11):772-7.
10. Lähteenvuo M, Tiihonen J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations. Drugs. Temmuz 2021;81(11):1273-84.
11. Yang Y, West-Strum D. Understanding Pharmacoepidemiology. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2010.
12. Montastruc JL, Benevent J, Montastruc F, Bagheri H, Despas F, Lapeyre-Mestre M, vd. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. Therapies. Nisan 2019;74(2):169-74.
13. Arciniegas DB. Psychosis. Continuum: Lifelong Learning in Neurology. Continuum (Minneapolis Minn). Haziran 2015;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):715-36.
14. Beer MD. The importance of the social and intellectual contexts in a discussion of the history of the concept of psychosis. Psychol Med. Mart 1995;25(2):317-21.

15. William F. Knoff. A History of the Concept of Neurosis, with a Memoir of William. *Am J Psychiatry*. Temmuz 1970;127(1):80-4.
16. Burgy M. The Concept of Psychosis: Historical and Phenomenological Aspects. *Schizophr Bull*. 20 Ağustos 2008;34(6):1200-10.
17. Bayer R, Spitzer RL. Neurosis, Psychodynamics, and DSM-III: A History of the Controversy. *Arch Gen Psychiatry*. 01 Şubat 1985;42(2):187-96.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders DSM-IV. American Psychiatric Pub.; 1994.
19. Benjamin J Sadock, Virginia A Sadock, Pedro Ruiz. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. 12. bs. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
20. Gaebel W, Kerst A, Stricker J. Classification and diagnosis of schizophrenia or other primary psychotic disorders: changes from ICD-10 to ICD-11 and implementation in clinical practice. *Psychiatr Danub*. 24 Aralık 2020;32(3-4):320-4.
21. Gaebel W, Zielasek J. Integrative Etiopathogenetic Models of Psychotic Disorders: Methods, Evidence and Concepts. *Schizophr Bull*. 01 Eylül 2011;37(suppl 2):S5-12.
22. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. Ağustos 2012;13(8):537-51.
23. Pers TH, Timshel P, Ripke S, Lent S, Sullivan PF, O'Donovan MC, vd. Comprehensive analysis of schizophrenia-associated loci highlights ion channel pathways and biologically plausible candidate causal genes. *Hum Mol Genet*. 15 Mart 2016;25(6):1247-54.
24. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, vd. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 11 Şubat 2016;530(7589):177-83.
25. Murphy KC, Owen MJ. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. Kasım 2001;179(5):397-402.
26. Van Os J, Selten JP. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia: The May 1940 invasion of the Netherlands. *Br J Psychiatry*. Nisan 1998;172(4):324-6.
27. Esen Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy Kaymak S. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 3. bs. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2021. (Çalışma Birimleri Dizisi 22).
28. Karlsson H, Dal H, Gardner RM, Torrey EF, Dalman C. Birth month and later diagnosis of schizophrenia. A population-based cohort study in Sweden. *J Psychiatr Res*. Eylül 2019;116:1-6.

29. Robinson N, Bergen SE. Environmental Risk Factors for Schizophrenia and Bipolar Disorder and Their Relationship to Genetic Risk: Current Knowledge and Future Directions. *Front Genet.* 28 Haziran 2021;12:686666.
30. Faust TW, Chang EH, Kowal C, Berlin R, Gazaryan IG, Bertini E, vd. Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 Ekim 2010;107(43):18569-74.
31. SM Stahl. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi(T Alkın Çev. Ed.). 4. bs. İstanbul Tıp Kitabevi; 2012.
32. Stahl SM. Parkinson's disease psychosis as a serotonin-dopamine imbalance syndrome. *CNS Spectr.* Ekim 2016;21(5):355-9.
33. Egerton A, Grace AA, Stone J, Bossong MG, Sand M, McGuire P. Glutamate in schizophrenia: Neurodevelopmental perspectives and drug development. *Schizophr Res.* Eylül 2020;223:59-70.
34. Garani R, Watts JJ, Mizrahi R. Endocannabinoid System in Psychotic and Mood Disorders, a review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 02 Mart 2021;106:110096.
35. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, vd. Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophr Bull.* Temmuz 2012;38(4):661-71.
36. van Dam DS, van der Ven E, Velthorst E, Selten JP, Morgan C, de Haan L. Childhood bullying and the association with psychosis in non-clinical and clinical samples: a review and meta-analysis. *Psychol Med.* Aralık 2012;42(12):2463-74.
37. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, vd. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. 2007;370.
38. Binbay T, Drukker M, Elbi H, Tanik FA, Özkınay F, Onay H, vd. Testing the Psychosis Continuum: Differential Impact of Genetic and Nongenetic Risk Factors and Comorbid Psychopathology Across the Entire Spectrum of Psychosis. *Schizophr Bull.* Eylül 2012;38(5):992-1002.
39. Nielsen SM, Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. Association between alcohol, cannabis, and other illicit substance abuse and risk of developing schizophrenia: a nationwide population based register study. *Psychol Med.* Temmuz 2017;47(9):1668-77.
40. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review. *Am J Psychiatry.* Ocak 2005;162(1):12-24.
41. Veling W. Ethnic minority position and risk for psychotic disorders. *Curr Opin Psychiatry.* Mart 2013;26(2):166-71.

42. Termorshuizen F, Smeets HM, Braam AW, Veling W. Neighborhood ethnic density and psychotic disorders among ethnic minority groups in Utrecht City. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. Temmuz 2014;49(7):1093-102.
43. Binbay T, Mısır E, Özsoydan Onrat E, Artuk M ve ark. Yeni Bir Sosyal Ortama Uyum Sürecinde Psikotik Yaşantılar. *Türk Psikiyatri Derg*. 2016;(27).
44. Linszen MMJ, Brouwer RM, Heringa SM, Sommer IE. Increased risk of psychosis in patients with hearing impairment: Review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev*. Mart 2016;62:1-20.
45. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. Hyman SE, editör. *PLoS Med*. 31 Mayıs 2005;2(5):e141.
46. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, vd. Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. *Arch Gen Psychiatry*. 01 Ocak 2007;64(1):19.
47. Binbay T, Ulaş H ve ark. The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates. *Turk J Psychiatry*. 2011;(22):1.
48. Chang WC, Wong CSM, Chen EYH, Lam LCW, Chan WC, Ng RMK, vd. Lifetime Prevalence and Correlates of Schizophrenia-Spectrum, Affective, and Other Non-affective Psychotic Disorders in the Chinese Adult Population. *Schizophr Bull*. 21 Ekim 2017;43(6):1280-90.
49. Binbay T, Alptekin K, Elbi H ve ark. Lifetime Prevalence and Correlates of Schizophrenia and Disorders with Psychotic Symptoms in the General Population of Izmir, Turkey. *Türk Psikiyatri Derg*. 2012;(23):149-60.
50. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. Şubat 2009;39(2):179-95.
51. Marneros A. Schizoaffective disorder: clinical aspects, differential diagnosis, and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. Mayıs 2003;5(3):202-5.
52. Marneros A, Pillmann F, Balzuweit S, Haring A. Features of acute and transient psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 01 Ağustos 2003;253(4):167-74.
53. Joseph SM, Siddiqui W. Delusional Disorder. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2022.
54. ICD-10 Sürümü:2019 [Internet]. Erişim adresi: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
55. Benazzi F. Outcome of schizophreniform disorder. *Curr Psychiatry Rep*. Mayıs 2003;5(3):192-6.

56. Karakuş G, Kocal Y, Sert D. Şizofreni: Etyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. Arşiv Kaynak Tarama Derg. 30 Haziran 2017;26(2):251-251.
57. Waters F, Fernyhough C. Hallucinations: A Systematic Review of Points of Similarity and Difference Across Diagnostic Classes. Schizophr Bull. Ocak 2017;43(1):32-43.
58. Kırpınar İ. Genç Psikiyatristin El Kitabı. İstanbul: Timaş Yayınları; 2013.
59. Mäkinen J, Miettunen J, Isohanni M, Koponen H. Negative symptoms in schizophrenia—A review. Nord J Psychiatry. Ocak 2008;62(5):334-41.
60. WT Carpenter, DW Heinrichs, AMI Wagman. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. Am J Psychiatry. Mayıs 1988;145(5):578-83.
61. Lavoie MA, Plana I, Bédard Lacroix J, Godmaire-Duhaime F, Jackson PL, Achim AM. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis. Psychiatry Res. Eylül 2013;209(2):129-35.
62. Siris SG. Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of “Atypical” Antipsychotic Agents. Am J Psychiatry. Eylül 2000;157(9):1379-89.
63. Roy MA. Delusional Disorders. The Medical Basis of Psychiatry. 1. bs. New York: Springer; 2016. 137-144 s.
64. Kendler KS. The Clinical Features of Paranoia in the 20th Century and Their Representation in Diagnostic Criteria From DSM-III Through DSM-5. Schizophr Bull. Mart 2017;43(2):332-43.
65. Lang FU, Kösters M, Lang S, Becker T, Jäger M. Psychopathological long-term outcome of schizophrenia - a review. Acta Psychiatr Scand. Mart 2013;127(3):173-82.
66. Castle D, Buckley P. Schizophrenia. 2. bs. New York: Oxford University Press; 2011. 27-32 s.
67. Herz MI, Lamberti JS, Mintz J, Scott R, O'Dell SP, McCartan L, vd. A Program for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Controlled Study. Arch Gen Psychiatry. 01 Mart 2000;57(3):277.
68. Oğuz Karamustafaloğlu. Temel ve Klinik Psikiyatri. Ankara: GüneşTıp Kitabevleri; 2018. 197-282 s.
69. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004;(161):1-56.
70. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, vd. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet. Eylül 2013;382(9896):951-62.

71. 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*. Ocak 2009;373(9657):31-41.
72. Lindsey A. Schrimpf, Arpit Aggarwal, John Lauriello. Psychosis. *Behav Neurol Psychiatry*. Haziran 2018;3(24):845-60.
73. Taylor M, Ng KYB. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. Temmuz 2013;47(7):624-30.
74. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis J. Pharmacological Treatment of Schizophrenia. *Fortschritte Neurol · Psychiatr*. 23 Mayıs 2013;81(05):e1-13.
75. Kapur S. Relationship Between Dopamine D2 Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 01 Nisan 2000;157(4):514-20.
76. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 01 Ocak 2005;10(1):79-104.
77. Freudenreich O. *Psychotic Disorders*. 2. bs. Springer; 2020. 171-184 s.
78. H Y Meltzer, S Matsubara, J C Lee. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*. Ekim 1989;(251(1):238-46.).
79. Wang HY, Gun WJ, Lli XJ et al. Higher required dosage of antipsychotics to relieve the symptoms of first-onset Acute and Transient Psychotic Disorder (ATPD) predicted the subsequent diagnostic transition to schizophrenia: A longitudinal study. *Schizophr Res*. Mart 2018;(193):461-2.
80. Keating D, McWilliams S, Schneider I. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open*. Ocak 2017;7(1).
81. Harrison P, Cowen P, Burns T et al. *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. Paranoid Symptoms and Syndromes*. 7. bs. New York: Oxford University Press; 2018. 299-312 s.
82. Manschreck TC, Khan NL. Recent Advances in the Treatment of Delusional Disorder. *Can J Psychiatry*. Şubat 2006;51(2):114-9.
83. Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath JJ. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. Ekim 2015;2015(10).
84. Üçok A. *Maudsley Psikiyatri Reçeteleme Rehberi*. 13. bs. İstanbul: EMA Tıp Kitabevi; 2019. 3-205 s.
85. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, vd. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 01 Eylül 2020;177(9):868-72.

86. Abidi S, Mian I, Garcia-Ortega I, Lecomte T, Raedler T, Jackson K, vd. Canadian Guidelines for the Pharmacological Treatment of Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders in Children and Youth. *Can J Psychiatry*. Eylül 2017;62(9):635-47.
87. Carter G, Page A, Large M, Hetrick S, Milner AJ, Bendit N, vd. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guideline for the management of deliberate self-harm. *Aust N Z J Psychiatry*. Ekim 2016;50(10):939-1000.
88. Taylor M, Perera U. NICE *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management* – an evidence-based guideline. *Br J Psychiatry*. Mayıs 2015;206(5):357-9.
89. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, vd. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophr Bull*. 01 Ocak 2010;36(1):71-93.
90. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of schizophrenia A national clinical guideline. Mart 2013;
91. Kirli U, Alptekin K. Pharmacotherapy of Schizophrenia in Acute and Maintenance Phase. *Arch Neuropsychiatry*. 2021;
92. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birnbaum ML, vd. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. Mart 2017;174(3):216-29.
93. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, Patel MX, MacCabe JH, Howes OD, vd. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med*. Ağustos 2017;47(11):1981-9.
94. Olfson M, Gerhard T, Crystal S, Stroup TS. Clozapine for Schizophrenia: State Variation in Evidence-Based Practice. *Psychiatr Serv*. Şubat 2016;67(2):152-152.
95. Tang Y, Horvitz-Lennon M, Gellad WF, Lave JR, Chang CCH, Normand SL, vd. Prescribing of Clozapine and Antipsychotic Polypharmacy for Schizophrenia in a Large Medicaid Program. *Psychiatr Serv*. Haziran 2017;68(6):579-86.
96. Farooq S, Choudry A, Cohen D, Naeem F, Ayub M. Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: systematic review. *BJPsych Bull*. Şubat 2019;43(1):8-16.
97. Elkis H. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. Eylül 2007;30(3):511-33.
98. Wagner E, Kane JM, Correll CU, Howes O, Siskind D, Honer WG, vd. Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia — Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment

Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. Schizophr Bull. 01 Aralık 2020;46(6):1459-70.

99. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and Correlates of Antipsychotic Polypharmacy: A Systematic Review and Meta-regression of Global and Regional Trends from the 1970s to 2009. Schizophr Res. Haziran 2012;138(1):18-28.
100. Gallig B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, vd. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. World Psychiatry. Şubat 2017;16(1):77-89.
101. Kamei H. Polypharmacy Management of Antipsychotics in Patients with Schizophrenia. Medicina (Mex). 03 Kasım 2022;58(11):1584.
102. Ceylan, D., Aktener, A., B Akdede, B., & Alptekin, K. Increase in antipsychotic polypharmacy treatment in patients with schizophrenia between 1994-2000 and 2010. Curr Psychopharmacol. 2014;3(2):108-12.
103. Correll CU, Shaikh L, Gallego JA, Nachbar J, Olshanskiy V, Kishimoto T, vd. Antipsychotic Polypharmacy: A Survey Study of Prescriber Attitudes, Knowledge and Behavior. Schizophr Res. Eylül 2011;131(1-3):58-62.
104. Siskind DJ, Lee M, Ravindran A, Zhang Q, Ma E, Motamarri B, vd. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Aust N Z J Psychiatry. Ağustos 2018;52(8):751-67.
105. Julian M Somers, Elliot M Goldner, Paul Waraich, Lorena Hsu. Prevalence and Incidence Studies of Anxiety Disorders: A Systematic Review of the Literature. Can J Psychiatry. Şubat 2006;(51):61-128.
106. Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Merette C, Roy MA. How Prevalent Are Anxiety Disorders in Schizophrenia? A Meta-Analysis and Critical Review on a Significant Association. Schizophr Bull. Temmuz 2011;37(4):811-21.
107. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. Schizophr Bull. 01 Mart 2009;35(2):383-402.
108. Braga RJ, Mendlowicz MV, Marrocos RP, Figueira IL. Anxiety disorders in outpatients with schizophrenia: prevalence and impact on the subjective quality of life. J Psychiatr Res. Temmuz 2005;39(4):409-14.
109. Goodwin R, Lyons JS, McNally RJ. Panic attacks in schizophrenia. Schizophr Res. 2002;
110. Levent Sevincok, Aybars Akoglu, Filiz Kokcu. Suicidality in schizophrenic patients with and without obsessive-compulsive disorder. Schizophr Res. Şubat 2007;(90):198-202.

111. Halis Ulaş, Selma Polat, Berna Binnur Akdede, Köksal Alptekin. Impact of panic attacks on quality of life among patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;(34):1300-5.
112. Ruth Cunill, Elena Huerta-Ramos, Xavier Castells. The effect of obsessive-compulsive symptomatology on executive functions in schizophrenia_ A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. Kasım 2013;210(1):21-8.
113. Wayne S. Fenton and Thomas H. McGlashan. The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Nisan 1986;143(4):437-41.
114. Ducasse D, Boyer L, Michel P. D2 and D3 dopamine receptor affinity predicts effectiveness of antipsychotic drugs in obsessive-compulsive disorders: a metaregression analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. Eylül 2014;231(18):3765-70.
115. Siris SG, Braga SM. Depression in schizophrenia. *Schizophrenia*. 2003;
116. Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry*. Ağustos 1999;46(3):365-73.
117. Sim K, Mahendran R, Siris SG, Heckers S, Chong SA. Subjective quality of life in first episode schizophrenia spectrum disorders with comorbid depression. *Psychiatry Res*. Aralık 2004;129(2):141-7.
118. Etminan M, Samii A. Pharmacoepidemiology I: A Review of Pharmacoepidemiologic Study Designs. *Pharmacotherapy*. Ağustos 2004;24(8):964-9.
119. Hajat C. An introduction to epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2011;(713):27-39.
120. Moore N, Blin P, Droz C. Pharmacoepidemiology. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;(260):433-51.
121. Muñoz-Negro JE, Ibanez-Casas I, de Portugal E, Ochoa S, Dolz M, Haro JM, vd. A dimensional comparison between delusional disorder, schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 01 Aralık 2015;169(1):248-54.
122. Bessaha ML, Shumway M, Smith ME, Bright CL, Unick GJ. Predictors of Hospital Length and Cost of Stay in a National Sample of Adult Patients with Psychotic Disorders. *Psychiatr Serv*. Haziran 2017;68(6):559-65.
123. Castagnini A, Foldager L. Variations in incidence and age of onset of acute and transient psychotic disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. Aralık 2013;48(12):1917-22.
124. Kessler RC. Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States: Results From the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 01 Ocak 1994;51(1):8.

125. Kao YC, Liu YP. Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 18 Ağustos 2010;10:63.
126. Heslin M, Khondoker M, Shetty H, Pritchard M, Jones PB, Osborn D, vd. Inpatient use and area-level socio-environmental factors in people with psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018;53(10):1133-40.
127. Queirazza F, Semple DM, Lawrie SM. Transition to schizophrenia in acute and transient psychotic disorders. *Br J Psychiatry*. Nisan 2014;204(4):299-305.
128. Sareen J, Afifi TO, McMillan KA, Asmundson GJG. Relationship between household income and mental disorders: findings from a population-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. Nisan 2011;68(4):419-27.
129. Miranda J, McGuire TG, Williams DR, Wang P. Mental health in the context of health disparities. *Am J Psychiatry*. Eylül 2008;165(9):1102-8.
130. Bennett D, Rosenheck R. Socioeconomic status and the effectiveness of treatment for first-episode psychosis. *Health Serv Res*. Haziran 2021;56(3):409-17.
131. Vita A, Perin AP, Cavanna M, Cobelli F, Rosa J, Valsecchi P, vd. Negative symptom severity at discharge from an index hospitalization and subsequent use of psychiatric care resources: A retrospective 1-year follow-up study on 450 patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*. 01 Şubat 2020;216:243-8.
132. Wang C, Zhang Y. Season of birth and schizophrenia: Evidence from China. *Psychiatry Res*. Temmuz 2017;253:189-96.
133. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A Systematic Review and Meta-analysis of Northern Hemisphere Season of Birth Studies in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 01 Ocak 2003;29(3):587-93.
134. Konrath L, Beckius D, Tran US. Season of birth and population schizotypy: Results from a large sample of the adult general population. *Psychiatry Res*. Ağustos 2016;242:245-50.
135. Bradbury TN, Miller GA. Season of Birth in Schizophrenia: A Review of Evidence, Methodology, and Etiology.
136. Jeffrey H. Boyd, Ann E., Pulver, Walter Stewart. Season of Birth: Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull*. 1986;12(2):173-86.
137. Baron M, Gruen R. Risk Factors in Schizophrenia Season of Birth and Family History.
138. Coury SM, Lombroso A, Avila-Quintero VJ, Taylor JH, Flores JM, Szejko N, vd. Systematic review and meta-analysis: Season of birth and schizophrenia risk. *Schizophr Res*. Şubat 2023;252:244-52.

139. Saleh A, King M, Hamilton J, Pigott T, Elkhatib R, Shah A, vd. Birth Seasonality of Schizophrenia and Bipolar Disorder? A Review of Inpatient Records. *J Affect Disord*. Mayıs 2021;287:15-8.
140. Edward Hare, , John S. Price, Eliot Slater. Mental Disorder and Season of Birth: A National Sample Compared with the General Population. *Br J Psychiatry*. Ocak 2018;124(578).
141. Gordon Parker, Megan Neilson. Mental Disorder and Season of Birth—A Southern Hemisphere Study. *Br J Psychiatry*. Ocak 2018;129(4).
142. Kendler KS. Demography of Paranoid Psychosis (Delusional Disorder): A Review and Comparison With Schizophrenia and Affective Illness. *Arch Gen Psychiatry*. 01 Ağustos 1982;39(8):890.
143. Díaz-Caneja CM, Cervilla JA, Haro JM, Arango C, Portugal E de. Cognition and functionality in delusional disorder. *Eur Psychiatry*. Ocak 2019;55:52-60.
144. Ertekin E, Ercis M, Aliyeva G, Gürşahbaz OC. Clinical profile of delusional disorder and its subtypes: a descriptive study from Turkey. *Riv Psichiatr*. 01 Kasım 2021;56(6):328-33.
145. Tondo L, Vázquez GH, Baethge C, Baronessa C, Bolzani L, Koukopoulos A, vd. Comparison of psychotic bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia: an international, multisite study. *Acta Psychiatr Scand*. Ocak 2016;133(1):34-43.
146. Lee EHM, Hui CLM, Chang WC, Chan SKW, Lin J, Chen EYH. Letter to the Editor: Comparison of cognitive functions, pre-morbid conditions and clinical characteristics between brief psychotic disorder and schizophrenia. *Psychol Med*. Temmuz 2016;46(9):2011-3.
147. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and Labor Market Status in the Long Run in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 01 Ocak 2004;61(1):28.
148. Tsang HWH, Leung AY, Chung RCK, Bell M, Cheung WM. Review on Vocational Predictors: A Systematic Review of Predictors of Vocational Outcomes Among Individuals with Schizophrenia: An Update Since 1998. *Aust N Z J Psychiatry*. 01 Haziran 2010;44(6):495-504.
149. Yıldız M, Kaytaz Yılmaz BN, İncedere A, Abut FB, Aydın AÖ, Sarandöl A, vd. Rates and correlates of employment in patients with schizophrenia: A multicenter study in Turkey. *Int J Soc Psychiatry*. 01 Mayıs 2019;65(3):235-43.
150. Esan O, Fawole O. Comparison of the Profile of Patients With Acute and Transient Psychotic Disorder and Schizophrenia in a Nigerian Teaching Hospital. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. Ekim 2013;25(4):327-34.
151. Muñoz-Negro JE, Ibáñez-Casas I, de Portugal E, Lozano-Gutiérrez V, Martínez-Leal R, Cervilla JA. A Psychopathological Comparison between Delusional Disorder and Schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. Ocak 2018;63(1):12-9.

152. Selten JP, Veen N, Feller W, Blom JD, Schols D, Camoenië W, vd. Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to the Netherlands. *Br J Psychiatry*. Nisan 2001;178(4):367-72.
153. Veling W, Susser E, van Os J, Mackenbach JP, Selten JP, Hoek HW. Ethnic Density of Neighborhoods and Incidence of Psychotic Disorders Among Immigrants. *Am J Psychiatry*. Ocak 2008;165(1):66-73.
154. Coid JW, Kirkbride JB, Barker D, Cowden F, Stamps R, Yang M, vd. Raised Incidence Rates of All Psychoses Among Migrant Groups: Findings From the East London First Episode Psychosis Study. *Arch Gen Psychiatry*. 03 Kasım 2008;65(11):1250-8.
155. Laursen TM, Labouriau R, Licht RW, Bertelsen A, Munk-Olsen T, Mortensen PB. Family History of Psychiatric Illness as a Risk Factor for Schizoaffective Disorder: A Danish Register-Based Cohort Study. *Arch Gen Psychiatry*. 01 Ağustos 2005;62(8):841.
156. van der Merwe NJ, Karayiorgou M, Ehlers R, Roos JL. Family history identifies sporadic schizoaffective disorder as a subtype for genetic studies. *South Afr J Psychiatry SAJP J Soc Psychiatr South Afr*. 20 Nisan 2020;26:1393.
157. Ran MS, Xiao Y, Zhao X, Zhang TM, Yu YH, Mao WJ, vd. Family history of psychosis and outcome of people with schizophrenia in rural China: 14-year follow-up study. *Asian J Psychiatry*. 01 Şubat 2018;32:14-9.
158. Carvill S. Sensory impairments, intellectual disability and psychiatry. *J Intellect Disabil Res JIDR*. Aralık 2001;45(Pt 6):467-83.
159. Blazer DG, Tucci DL. Hearing loss and psychiatric disorders: a review. *Psychol Med*. Nisan 2019;49(6):891-7.
160. Fors A, Abel KM, Wicks S, Magnusson C, Dalman C. Hearing and speech impairment at age 4 and risk of later non-affective psychosis. *Psychol Med*. Ekim 2013;43(10):2067-76.
161. Bhavsar V, Jauhar S, Murray RM, Hotopf M, Hatch SL, McNeill A, vd. Tobacco smoking is associated with psychotic experiences in the general population of South London. *Psychol Med*. Ocak 2018;48(1):123-31.
162. Jones HJ, Gage SH, Heron J, Hickman M, Lewis G, Munafò MR, vd. Association of Combined Patterns of Tobacco and Cannabis Use in Adolescence With Psychotic Experiences. *JAMA Psychiatry*. Mart 2018;75(3):240-6.
163. van Gastel WA, MacCabe JH, Schubart CD, Vreeker A, Tempelaar W, Kahn RS, vd. Cigarette smoking and cannabis use are equally strongly associated with psychotic-like experiences: a cross-sectional study in 1929 young adults. *Psychol Med*. Kasım 2013;43(11):2393-401.
164. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*. Temmuz 2005;76(2-3):135-57.

165. Levander S, Eberhard J, Lindström E. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(s435):27-32.
166. Mustonen A, Ahokas T, Nordström T, Murray GK, Mäki P, Jääskeläinen E, vd. Smokin' hot: adolescent smoking and the risk of psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(1):5-14.
167. Sallis HM, Croft J, Havdahl A, Jones HJ, Dunn EC, Davey Smith G, vd. Genetic liability to schizophrenia is associated with exposure to traumatic events in childhood. *Psychol Med.* 51(11):1814-21.
168. Bendall S, Jackson HJ, Hulbert CA, McGorry PD. Childhood Trauma and Psychotic Disorders: a Systematic, Critical Review of the Evidence. *Schizophr Bull.* Mayıs 2008;34(3):568-79.
169. Hlastala SA, McClellan J. Phenomenology and diagnostic stability of youths with atypical psychotic symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Haziran 2005;15(3):497-509.
170. Siu M, Chong CS, Lo WT. Prevalence and clinicians' awareness of psychiatric comorbidities among first-episode schizophrenia. *Early Interv Psychiatry.* 2018;12(6):1128-36.
171. Kessler T, Lev-Ran S. The association between comorbid psychiatric diagnoses and hospitalization-related factors among individuals with schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 01 Şubat 2019;89:7-15.
172. Bhalla IP, Stefanovics EA, Rosenheck RA. Mental health multimorbidity and poor quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 01 Kasım 2018;201:39-45.
173. Grover S, Biswas P, Avasthi A. Delusional disorder: Study from North India. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;61(5):462-70.
174. de Portugal E, Martínez C, González N, del Amo V, Haro JM, Cervilla JA. Clinical and Cognitive Correlates of Psychiatric Comorbidity in Delusional Disorder Outpatients. *Aust N Z J Psychiatry.* 01 Mayıs 2011;45(5):416-25.
175. González-Rodríguez A, Molina-Andreu O, Navarro Odriozola V, Gastó Ferrer C, Penadés R, Catalán R. Delusional disorder: an overview of affective symptoms and antidepressant use. *Eur J Psychiatry.* Aralık 2013;27(4):265-76.
176. Attademo L, De Giorgio G, Quartesan R, Moretti P. Schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: from comorbidity to schizo-obsessive disorder. *Riv Psichiatr.* 2012;47(2):106-15.
177. Bottas A, Cooke RG, Richter MA. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci JPN.* Mayıs 2005;30(3):187-93.

178. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 01 Mayıs 2006;30(3):327-37.
179. Swets M, Dekker J, van Emmerik-van Oortmerssen K, Smid GE, Smit F, de Haan L, vd. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates. *Schizophr Res*. 01 Şubat 2014;152(2):458-68.
180. Singh A, Beniwal RP, Bhatia T, Deshpande SN. Prevalence and clinical correlations of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Asian J Psychiatry*. 01 Ocak 2019;39:48-52.
181. Kokurcan A, Şafak Y. Assessment of obsessive-compulsive disorder comorbidity and obsessive-compulsive symptom dimensions in patients with schizophrenia. *Saudi Med J*. Mart 2020;41(3):275-82.
182. King BH. Intellectual Disability: Understanding Its Development, Causes, Classification, Evaluation, and Treatment. *JAMA*. 12 Mart 2008;299(10):1194.
183. White P, Chant D, Edwards N, Townsend C, Waghorn G. Prevalence of Intellectual Disability and Comorbid Mental Illness in an Australian Community Sample. *Aust N Z J Psychiatry*. 01 Mayıs 2005;39(5):395-400.
184. Enstitüsü TBDİ. DİE, Hanehalkı İşgücü İstatistikleri. Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası; 2002.
185. Ayık B, Mukaddes NM. Zihinsel Yetersizlik. İçinde: Nörogelişimsel Bozukluklar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018.
186. Stubbs B, Koyanagi A, Veronese N, Vancampfort D, Solmi M, Gaughran F, vd. Physical multimorbidity and psychosis: comprehensive cross sectional analysis including 242,952 people across 48 low- and middle-income countries. *BMC Med*. 22 Kasım 2016;14:189.
187. González-Rodríguez A, Monreal JA, Natividad M, Seeman MV. Collaboration between Psychiatrists and Other Allied Medical Specialists for the Treatment of Delusional Disorders. *Healthcare*. 08 Eylül 2022;10(9):1729.
188. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, vd. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. Haziran 2017;16(2):163-80.
189. Osimo EF, Brugger SP, de Marvao A, Pillinger T, Whitehurst T, Statton B, vd. Cardiac structure and function in schizophrenia: cardiac magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*. Ağustos 2020;217(2):450-7.
190. Pillinger T, Osimo EF, Brugger S, Mondelli V, McCutcheon RA, Howes OD. A Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis. *Schizophr Bull*. Eylül 2019;45(5):1120-33.

191. Sham PC, MacLean CJ, Kendler KS. A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity. *Acta Psychiatr Scand*. Şubat 1994;89(2):135-41.
192. Castagnini A, Berrios GE. Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): a review from a European perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 01 Aralık 2009;259(8):433-43.
193. Yamada N, Nakajima S, Noguchi T. Age at onset of delusional disorder is dependent on the delusional theme. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;97(2):122-4.
194. Hsiao MC, Liu CY, Yang YY, Yeh EK. Delusional disorder: Retrospective analysis of 86 Chinese outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;53(6):673-6.
195. Norman RMG, Lewis SW, Marshall M. Duration of untreated psychosis and its relationship to clinical outcome. *Br J Psychiatry*. Ağustos 2005;187(S48):s19-23.
196. Pickar D, Vinik J, Bartko JJ. Pharmacotherapy of Schizophrenic Patients: Preponderance of Off-Label Drug Use. *PLoS ONE*. 10 Eylül 2008;3(9):e3150.
197. APA. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am Psychiatr Assoc*. 1997;154:1-63.
198. Yang SY, Chen LY, Najoo E, Kallivayalil RA, Viboonma K, Jamaluddin R, vd. Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(8):572-9.
199. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. Mart 2010;23(2):103.
200. Stefan M, Travis M, Murray RM. An Atlas of Schizophrenia. İçinde: *The Encyclopedia of visual medicine series*. London, UK; 2002.
201. Şafak Y, Doğan Bulut S, Karadağ H, Orsel S. Evaluation of long acting, oral and combination antipsychotic treatments in patients with psychotic disorder (tur). *J Clin Psychiatry*. 2020;23(1):72-82.
202. Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: Systematic review. *Schizophr Res*. 01 Ağustos 2009;113(1):1-11.
203. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *The Lancet*. 22 Ağustos 2009;374(9690):620-7.
204. Armstrong KS, Temmingh H. Prevalence of and factors associated with antipsychotic polypharmacy in patients with serious mental illness: Findings from a cross-sectional study in an upper-middle-income country. *Braz J Psychiatry*. 06 Şubat 2017;39:293-301.
205. Anozie IG, James BO, Omoaregba JO. Antipsychotic Prescription and Polypharmacy among Outpatients with Schizophrenia in a Nigerian Hospital. *Niger Postgrad Med J*. Mart 2020;27(1):30.

206. Lai X, Zhu H, Huo X, Li Z. Polypharmacy in the oldest old (≥ 80 years of age) patients in China: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 02 Mart 2018;18(1):64.
207. Kim HY, Lee HW, Jung SH, Kang MH, Bae JN, Lee JS, vd. Prescription Patterns for Patients with Schizophrenia in Korea: A Focus on Antipsychotic Polypharmacy. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. Ağustos 2014;12(2):128-36.
208. Gamón V, Hurtado I, Salazar-Fraile J, Sanfélix-Gimeno G. Treatment patterns and appropriateness of antipsychotic prescriptions in patients with schizophrenia. *Sci Rep*. 29 Haziran 2021;11:13509.
209. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 01 Kasım 2017;234(22):3279-97.
210. Stephen A, Lui F. Brief Psychotic Disorder [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 02 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539912/>
211. Gaudiano BA, Guzman Holst C, Morena A, Reeves LE, Sydnor VJ, Epstein-Lubow G, vd. Complex Polypharmacy in Patients With Schizophrenia-Spectrum Disorders Before a Psychiatric Hospitalization: Prescribing Patterns and Associated Clinical Features. *J Clin Psychopharmacol*. Haziran 2018;38(3):180.
212. Zhu M, Ferrara M, Tan W, Shang X, Syed S, Zhang L, vd. Drug-naïve first-episode schizophrenia spectrum disorders: Pharmacological treatment practices in inpatient units in Hunan Province, China. *Early Interv Psychiatry*. Ağustos 2021;15(4):1010-8.
213. Dong M, Zeng LN, Zhang Q, Yang SY, Chen LY, Najoan E, vd. Prescription of antipsychotic and concomitant medications for adult Asian schizophrenia patients: Findings of the 2016 Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP) survey. *Asian J Psychiatry*. 01 Ekim 2019;45:74-80.
214. Gül ES, Yılmaz A, Soykan A, Saka MC. Hastanede yatan şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalardaki antipsikotik tedavi seçimlerinin geriye dönük değerlendirilmesi. *Klin Psikofarmakol Bül*. 2007;17(1):9-14.
215. Toto S, Grohmann R, Bleich S, Frieling H, Maier HB, Greil W, vd. Psychopharmacological Treatment of Schizophrenia Over Time in 30 908 Inpatients: Data From the AMSP Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 01 Temmuz 2019;22(9):560-73.
216. Brand BA, Haveman YRA, de Beer F, de Boer JN, Dazzan P, Sommer IEC. Antipsychotic medication for women with schizophrenia spectrum disorders. *Psychol Med*. Mart 2022;52(4):649-63.
217. Xiang YT, Weng YZ, Leung CM, Tang WK, Chan SSM, Wang CY, vd. Gender Differences in Sociodemographic and Clinical Characteristic and the Quality of Life of Chinese Schizophrenia Patients. *Aust N Z J Psychiatry*. 01 Mayıs 2010;44(5):450-5.

218. Xiang YT, Wang CY, Si TM, Lee EHM, He YL, Ungvari GS, vd. Sex Differences in Use of Psychotropic Drugs and Drug-Induced Side Effects in Schizophrenia Patients: Findings of the Research on Asia Psychotropic Prescription (REAP) Studies. *Aust N Z J Psychiatry*. 01 Mart 2011;45(3):193-8.
219. Hálfðánarson Ó, Zoëga H, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Fusté AC, vd. International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005–2014. *Eur Neuropsychopharmacol*. Ekim 2017;27(10):1064-76.
220. Højlund M, Pottegård A, Johnsen E, Kroken RA, Reutfors J, Munk-Jørgensen P, vd. Trends in utilization and dosing of antipsychotic drugs in Scandinavia: Comparison of 2006 and 2016. *Br J Clin Pharmacol*. Temmuz 2019;85(7):1598-606.
221. Machado-Alba JE, Morales-Plaza CD. Antipsychotic prescription patterns in patients affiliated to the Social Security Health System in Colombia. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. 2013;33(3):418-28.
222. Mahmood S, Hussain S, ur Rehman T, Barbui C, Kurdi AB, Godman B. Trends in the prescribing of antipsychotic medicines in Pakistan: implications for the future. *Curr Med Res Opin*. 02 Ocak 2019;35(1):51-61.
223. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, vd. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med*. 22 Eylül 2005;353(12):1209-23.
224. Li P, Benson C, Geng Z, Seo S, Patel C, Doshi JA. Antipsychotic utilization, healthcare resource use and costs, and quality of care among fee-for-service Medicare beneficiaries with schizophrenia in the United States. *J Med Econ*. 31 Aralık 2023;26(1):525-36.
225. Abdel-Baki A, Thibault D, Medrano S, Stip E, Ladouceur M, Tahir R, vd. Long-acting antipsychotic medication as first-line treatment of first-episode psychosis with comorbid substance use disorder. *Early Interv Psychiatry*. 2020;14(1):69-79.
226. Segarra R, Recio-Barbero M, Sáenz-Herrero M, Mentxaka O, Cabezas-Garduño J, Eguíluz JI, vd. Oral and Palmitate Paliperidone Long-Acting Injectable Formulations' Use in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Retrospective Cohort Study from the First Episode Psychosis Intervention Program (CRUPEP). *Int J Neuropsychopharmacol*. 02 Mayıs 2021;24(9):694-702.
227. Valevski A, Gilat Y, Olfson M, Benaroya-Milshtein N, Weizman A. Antipsychotic monotherapy and adjuvant psychotropic therapies in schizophrenia patients: effect on time to readmission. *Int Clin Psychopharmacol*. Mayıs 2012;27(3):159.
228. Xiang YT, Ungvari GS, Correll CU, Chiu HFK, Shinfuku N. Trends in the access to and the use of antipsychotic medications and psychotropic co-treatments in Asian patients with schizophrenia. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 20 Ağustos 2015;25(1):9-17.
229. Castle D, Castle D, Morgan V, Jablensky A. Antipsychotic Use in Australia: The Patients' Perspective. *Aust N Z J Psychiatry*. 01 Ekim 2002;36(5):633-41.

230. Haro JM, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) Study. *CNS Drugs*. 01 Nisan 2006;20(4):293-301.
231. Robinson DG, Schooler NR, John M, Correll CU, Marcy P, Addington J, vd. Medication Prescription Practices for the Treatment of First Episode Schizophrenia-Spectrum Disorders: Data from the National RAISE-ETP Study. *Am J Psychiatry*. 01 Mart 2015;172(3):237-48.
232. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B. Datapoints: Use of Mood Stabilizers Among Patients With Schizophrenia, 1994-2001. *Psychiatr Serv*. Ekim 2002;53(10):1212-1212.
233. Sim K, Yong KH, Chan YH, Tor PC, Xiang YT, Wang CY, vd. Adjunctive mood stabilizer treatment for hospitalized schizophrenia patients: Asia psychotropic prescription study (2001–2008). *Int J Neuropsychopharmacol*. 01 Ekim 2011;14(9):1157-64.
234. Assion HJ, Schweppe A, Reinbold H, Frommberger U. Pharmacological treatment for schizoaffective disorder. *Nervenarzt*. 01 Ocak 2019;90(1):1-8.
235. Chen H, Kennedy WK, Dorfman JH, Fincham JE, Reeves J, Martin BC. The effect of adjunctive mood stabilizers on antipsychotic utilization pattern and health resource utilization for Medicaid enrollees with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 01 Haziran 2007;23(6):1351-65.
236. Tseng PT, Chen YW, Chung W, Tu KY, Wang HY, Wu CK, vd. Significant Effect of Valproate Augmentation Therapy in Patients With Schizophrenia. *Medicine (Baltimore)*. 29 Ocak 2016;95(4):e2475.
237. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller DD, Patel JK, vd. Special Section on CATIE Baseline Data: Baseline Use of Concomitant Psychotropic Medications to Treat Schizophrenia in the CATIE Trial. *Psychiatr Serv*. Ağustos 2006;57(8):1094-101.
238. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Kinon BJ. The Burden of Depressive Symptoms in the Long-Term Treatment of Patients With Schizophrenia. *Schizophr Res*. Şubat 2007;90(1-3):186-97.
239. Englisch S, Knopf U, Scharnholtz B, Kuwilsky A, Deuschle M, Zink M. Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: an observational clinical trial. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 01 Kasım 2009;23(8):875-82.
240. Rummel-Kluge C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 Temmuz 2006;2006(3):CD005581.
241. Silver H, Chertkow Y, Weinreb O, Danovich L, Youdim M. Multifunctional pharmacotherapy: What can we learn from study of selective serotonin reuptake inhibitor augmentation of antipsychotics in negative-symptom schizophrenia? *Neurotherapeutics*. Ocak 2009;6(1):86-93.

242. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy With Antipsychotics, Antidepressants, or Benzodiazepines and Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 01 Mayıs 2012;69(5):476-83.
243. Tor PC, Ng TP, Yong KH, Sim K, Xiang YT, Wang CY, vd. Adjunctive benzodiazepine treatment of hospitalized schizophrenia patients in Asia from 2001 to 2008. *Int J Neuropsychopharmacol*. 01 Temmuz 2011;14(6):735-45.
244. Ekinci O, Ekinci A. Short-term, but not long-term, beneficial effects of concomitant benzodiazepine use on clinical course in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. Temmuz 2022;37(4):143.
245. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, vd. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(1):37-51.
246. Alosaimi FD, Alhabbad A, Abalhassan MF, Fallata EO, Alzain NM, Alassiry MZ, vd. Patterns of psychotropic medication use in inpatient and outpatient psychiatric settings in Saudi Arabia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 19 Nisan 2016;12:897-907.
247. Ouane S, Becetti I, Ghuloum S, Hammoudeh S, Shehata M, Ghabrash H, vd. Patterns of prescription of antipsychotics in Qatar. *PLoS ONE*. 09 Kasım 2020;15(11):e0241986.
248. Forrester T, Siskind D, Winckel K, Wheeler A, Hollingworth S. Increasing Clozapine Dispensing Trends in Queensland, Australia 2004–2013. *Pharmacopsychiatry*. Temmuz 2015;48(04/05):164-9.
249. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. Nisan 2004;65(4):464-70.
250. Özalmete ÖA, Ceylan ME, Özalmete O, Sevim ME. Yatan şizofreni hastalarında çoklu antipsikotik kullanımı. *Nöropsikiyatri Arş*. 2010;47:23-8.
251. Karao A. Changes in Drug Prescription Patterns in Schizophrenia in Five Years. 2008;18(3).
252. Casey DE. Implications of the CATIE trial on treatment: extrapyramidal symptoms. *CNS Spectr*. Temmuz 2006;11(7 Suppl 7):25-31.
253. Novick D, Haro JM, Bertsch J, Haddad PM. Incidence of Extrapyramidal Symptoms and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia: Thirty-Six-Month Results From the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study. *J Clin Psychopharmacol*. Ekim 2010;30(5):531.
254. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf*. 01 Temmuz 2012;11(4):527-42.

255. Hirano Y. Risk of Extrapyramidal Syndromes Associated With Psychotropic Polypharmacy: A Study Based on Large-Scale Japanese Claims Data. *Ther Innov Regul Sci*. 01 Mart 2020;54(2):259-68.
256. Meltzer HY, Bobo WV. Antipsychotic and anticholinergic drugs. *İçinde: Textbook of Psychiatry*. Oxford University Press New York; 2009.
257. J Wilkaitis, T Mulvihill, HA Nasrallah. Classic antipsychotic medications. *İçinde: Textbook of psychopharmacology*. 3. bs 2004.
258. Anıl Yağcıoğlu E. Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizmaları: Şizofreni Tedavisinde “Atipiklik” Bir Üstünlük Mü? *Türk Psikiyatri Derg*. 2007;18(3).
259. Rybakowski JK, Vansteelandt K, Remlinger-Molenda A, Fleischhacker WW, Kahn RS, Peuskens J. Extrapyramidal symptoms during treatment of first schizophrenia episode: Results from EUFEST. *Eur Neuropsychopharmacol*. 01 Eylül 2014;24(9):1500-5.
260. Xiang YT, Weng YZ, Leung CM, Tang WK, Ungvari GS. Long-Term Use of Mood Stabilizers and Its Impact on the Quality of Life of Chinese Patients With Schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. Şubat 2009;32(1):16.
261. Miller DS, Yatham LN, Lam RW. Comparative efficacy of typical and atypical antipsychotics as add-on therapy to mood stabilizers in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry*. Aralık 2001;62(12):975-80.
262. Leo RJ. Movement Disorders Associated With the Serotonin Selective Reuptake Inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 15 Ekim 1996;57(10):12315.
263. Subramoniam M, Lada A, Renata S, Ronald B. Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants—A review of the literature and an analysis of spontaneous reports – AACCP. *Am Acad Clin Psychiatry*. Ağustos 2010;22(3):148-56.
264. Janno S, Holi M, Tuisku K, Wahlbeck K. Prevalence of Neuroleptic-Induced Movement Disorders in Chronic Schizophrenia Inpatients. *Am J Psychiatry*. Ocak 2004;161(1):160-3.
265. Garg K, Rajan R, Singh M. Drug-Induced Parkinsonism. *Neurol India*. 03 Ocak 2021;69(2):437.
266. Shin HW, Chung SJ. Drug-Induced Parkinsonism. *J Clin Neurol Seoul Korea*. Mart 2012;8(1):15-21.
267. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, vd. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry*. Ekim 2008;193(4):279-88.
268. Koliscak LP, Makela EH. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced akathisia. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2009;49(2):e28-36; quiz e37-38.

269. Rothschild AJ, Locke CA. Reexposure to fluoxetine after serious suicide attempts by three patients: the role of akathisia. *J Clin Psychiatry*. Aralık 1991;52(12):491-3.
270. Lipinski JF, Mallya G, Zimmerman P, Pope HG. Fluoxetine-induced akathisia: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychiatry*. Eylül 1989;50(9):339-42.
271. Juncal-Ruiz M, Ramirez-Bonilla M, Gomez-Arnau J, Ortiz-Garcia de la Foz V, Suarez-Pinilla P, Martinez-Garcia O, vd. Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. Eylül 2017;234(17):2563-70.
272. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, vd. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*. 29 Mart 2008;371(9618):1085-97.
273. Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y, vd. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 01 Haziran 2010;13(5):635-47.
274. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. Haziran 2010;25 Suppl 2:S12-21.
275. Wang ZM, Xiang YT, An FR, Correll CU, Ungvari GS, Wang CY, vd. Frequency of Hyperprolactinemia and Its Associations With Demographic and Clinical Characteristics and Antipsychotic Medications in Psychiatric Inpatients in China. *Perspect Psychiatr Care*. 2014;50(4):257-63.
276. Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, Olberg H, Jørgensen HA. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Cross-Sectional Survey. *J Clin Psychopharmacol*. Aralık 2008;28(6):686.
277. Poyraz BÇ, Aksoy C, Balcıoğlu İ. Increased incidence of autoimmune thyroiditis in patients with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 01 Eylül 2008;18(9):667-72.
278. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B, Williams HR, Colizzi M, Carra E, vd. Hyperprolactinaemia in first episode psychosis - A longitudinal assessment. *Schizophr Res*. 01 Kasım 2017;189:117-25.
279. Howes OD, Smith S, Gaughran FP, Amiel SA, Murray RM, Pilowsky LS. The Relationship Between Prolactin Levels and Glucose Homeostasis in Antipsychotic-treated Schizophrenic Patients. *J Clin Psychopharmacol*. Aralık 2006;26(6):629.
280. Ames D, Carr-Lopez SM, Gutierrez MA, Pierre JM, Rosen JA, Shakib S, vd. Detecting and Managing Adverse Effects of Antipsychotic Medications: Current State of Play. *Psychiatr Clin North Am*. Haziran 2016;39(2):275-311.

281. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 01 Mart 2008;22(2_suppl):46-55.
282. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag*. 31 Aralık 2007;3(5):929-51.
283. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics—a review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2010;25(4):281-97.
284. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, vd. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry*. Kasım 2004;65(11):1491-8.
285. Henderson DC, Goff DC, Connolly CE, Borba CP, Hayden D. Risperidone added to clozapine: impact on serum prolactin levels. *J Clin Psychiatry*. Ağustos 2001;62(8):605-8.
286. Anil Yağcıoğlu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tümüklü M, Yazıcı MK, Alptekin K, vd. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry*. Ocak 2005;66(1):63-72.
287. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, vd. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. Aralık 1997;171:569-73.
288. Zink M, Kuwilsky A, Krumm B, Dressing H. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. Mayıs 2009;23(3):305-14.
289. Kuwilsky A, Krumm B, Englisch S, Dressing H, Zink M. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone. *Pharmacopsychiatry*. Ağustos 2010;43(6):216-20.
290. Chen CK, Huang YS, Ree SC, Hsiao CC. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 01 Aralık 2010;34(8):1495-9.
291. Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. Ekim 2010;30(5):596-9.
292. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. Şubat 1999;19(1):57-61.

293. Lai YC, Chiou CC, Chen CH, Huang MC. Significant elevations of prolactin levels in patients who shifted from conventional depot antipsychotics to long-acting risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. Ekim 2007;27(5):523-4.
294. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*. Nisan 2003;28 Suppl 2:55-68.
295. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Canatan H, Gecici O. Quetiapine Is Not Associated with Increase in Prolactin Secretion in Contrast to Haloperidol. *Arch Med Res*. 01 Kasım 2002;33(6):562-5.
296. Crespo-Facorro. Effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone on plasma prolactin levels in individuals with first episode nonaffective psychosis: Analysis of a randomized open-label 1 year study. *Schizophr Res*. 01 Kasım 2017;189:134-41.
297. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 01 Mayıs 2006;20(3):347-55.
298. Dar SA, Bhat BA, Khanam A, Wani ZA, Nabi J, Sheikh S. Thyroid hormone levels and ultrasonographic changes in the thyroid gland of patients on long-term Lithium treatment for affective disorders: A controlled study. *J Med Ultrasound*. 04 Ocak 2020;28(2):104.
299. Altınbaş K. Bipolar Bzukluk Tedavisinde Kullanılan Psikotrop İlaçların Yan Etkileri ve Yönetimi. İstanbul: EMA Tıp Kitabevi; 2023.
300. DE HERT M, CORRELL CU, BOBES J, CETKOVICH-BAKMAS M, COHEN D, ASAI I, vd. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. Şubat 2011;10(1):52-77.
301. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 01 Eylül 2008;110(1):149-55.
302. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. Şubat 2012;8(2):114-26.
303. Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, vd. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: Findings from the CAFE study. *Schizophr Res*. 01 Haziran 2009;111(1):9-16.
304. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, vd. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*. Mart 2008;371(9618):1085-97.
305. Kluge M, Schuld A, Himmerich H, Dalal M, Schacht A, Wehmeier PM, vd. Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating:

results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol.* Aralık 2007;27(6):662-6.

306. Saari K, Koponen H, Laitinen J, Jokelainen J, Lauren L, Isohanni M, vd. Hyperlipidemia in persons using antipsychotic medication: a general population-based birth cohort study. *J Clin Psychiatry.* Nisan 2004;65(4):547-50.
307. Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari AV, Hines P, L'Italien GJ. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. *Am J Psychiatry.* Ekim 2006;163(10):1821-5.
308. Holt RIG, Mitchell AJ. Diabetes mellitus and severe mental illness: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* Şubat 2015;11(2):79-89.
309. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry.* 15 Ekim 1998;44(8):778-83.
310. Westphal SA. Obesity, abdominal obesity, and insulin resistance. *Clin Cornerstone.* 2008;9(1):23-9; discussion 30-31.
311. Gautam D, Han SJ, Hamdan FF, Jeon J, Li B, Li JH, vd. A critical role for beta cell M3 muscarinic acetylcholine receptors in regulating insulin release and blood glucose homeostasis in vivo. *Cell Metab.* Haziran 2006;3(6):449-61.
312. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care.* Şubat 2004;27(2):596-601.
313. Wubeshet YS, Mohammed OS, Desse TA. Prevalence and management practice of first generation antipsychotics induced side effects among schizophrenic patients at Amanuel Mental Specialized Hospital, central Ethiopia: cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 18 Ocak 2019;19(1):32.
314. Nielsen J, le Quach P, Emborg C, Foldager L, Correll CU. 10-year trends in the treatment and outcomes of patients with first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* Kasım 2010;122(5):356-66.
315. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, vd. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* Temmuz 2009;19(7):520-32.
316. Keshavan MS, Roberts M, Wittmann D. Guidelines for clinical treatment of early course schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 01 Temmuz 2006;8(4):329-34.
317. Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, Rutz W, McIntyre JS. Schizophrenia practice guidelines: International survey and comparison. *Br J Psychiatry.* Eylül 2005;187(3):248-55.

318. 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.* 01 Şubat 2012;134(2):219-25.
319. Claassen JN, Park JS. Examining the dispensing patterns of antipsychotics in Australia from 2006 to 2018 - A pharmacoepidemiology study. *Res Soc Adm Pharm.* 01 Haziran 2021;17(6):1159-65.
320. Ponizovsky AM, Marom E, Ben-Laish M, Barash I, Weizman A, Schwartzberg E. Trends in the use of antipsychotics in the Israeli inpatient population, 2004–2013. *Isr J Health Policy Res.* 15 Haziran 2016;5:16.
321. Kochi K, Sato I, Nishiyama C, Tanaka-Mizuno S, Doi Y, Arai M, vd. Trends in antipsychotic prescriptions for Japanese outpatients during 2006–2012: a descriptive epidemiological study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(6):642-56.
322. Roy MA. The Evolution of Long-Acting Antipsychotics Use in Québec between 2003 and 2017. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* Temmuz 2020;65(7):510-1.
323. Verdoux H, Pambrun E, Tournier M, Bezin J, Pariente A. Antipsychotic long-acting injections: A community-based study from 2007 to 2014 of prescribing trends and characteristics associated with initiation. *Schizophr Res.* 01 Aralık 2016;178(1):58-63.

EKLER

EK-1.SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Örneklem No:

Hasta Adı-Soyadı:

1.Soru: Geliş Şekli:

1. Poliklinik
2. Acil
3. Zorunlu yatış
4. Adli vaka
5. Diğer

2.Soru: Cinsiyet:

1. Kadın
2. Erkek

3.Soru: Yaş:

4.Soru: Doğum Ayı:

1. Ocak
2. Şubat
3. Mart
4. Nisan
5. Mayıs
6. Haziran
7. Temmuz
8. Ağustos
9. Eylül
10. Ekim
11. Kasım
12. Aralık

5.Soru: Gebelik Durumu:

1. Var
2. Yok

6.Soru: Medeni Durum:

1. Evli-Dini Nikahlı
2. Bekar
3. Boşanmış
4. Dul
5. Ayrı yaşıyor

7.Soru: Kiminle Yaşadığı:

1. Yalnız
2. Ailesi ile
3. Arkadaşlarıyla
4. Diğer

8.Soru: Eğitim Durumu:

1. Okur-yazar değil
2. Okur-yazar
3. İlkokul mezunu
4. İlköğretim/ortaokul mezunu

5. Lise mezunu
6. Ön lisans mezunu
7. Üniversite mezunu
8. Yüksek lisans ve üzeri

9.Soru: Çalışma durumu: (Son 12 aydır düzenli bir işte çalışıyor mu?):

1. Çalışıyor
2. Çalışmıyor, hastalık nedeniyle
3. Çalışmıyor, normal emekli
4. Çalışmıyor, malulen emekli
5. Çalışmıyor, işsiz
6. Çalışmıyor, öğrenci
7. Çalışmıyor, ev hanımı

10.Soru: Sosyo-ekonomik düzeyi:

1. Düşük
2. Orta
3. Yüksek

11.Soru: Yaşadığı Yer:

1. Köy
2. İlçe
3. İl merkezi

12.Soru: Farklı etnik Köken:

1. Var
2. Yok

13.Soru: Göç öyküsü:

1. Var
2. Yok

14.Soru: Ailede boşanma

1. Var (hasta kaç yaşındayken boşanmışlar?)
2. Yok

15.Soru: Annesi hayatta mı?

1. Evet
2. Hayır (kaç yaşındayken ölmüş?.....)

16.Soru: Babası hayatta mı?

1. Evet
2. Hayır (kaç yaşındayken ölmüş?.....)

17.Soru: Annenin ruhsal hastalığı:

1. Yok
2. MDB
3. BAB
4. SCH
5. Şizoaffektif bozk
6. PB
7. Alkol kullanım bozk
8. Madde kullanım bozk
9. YAB
10. DEHB
11. OKB
12. Beden dismorfik bozk
13. Hastalık kaygısı bozk
14. Konversiyon
15. Kişilik bozukluğu
16. MR

18.Soru: Babanın ruhsal hastalığı:

1. Yok
2. MDB
3. BAB
4. SCH
5. Şizoaffektif bozk
6. PB
7. Alkol kullanım bozk
8. Madde kullanım bozk
9. YAB
10. DEHB
11. OKB
12. Beden dismorfik bozk
13. Hastalık kaygısı bozk
14. Konversiyon
15. Kişilik bozk
16. MR

19.Soru: Kardeşin ruhsal hastalığı:

1. Yok
2. MDB
3. BAB
4. SCH
5. Şizoaffektif bozk
6. PB
7. Alkol kullanım bozk
8. Madde kullanım bozk
9. YAB
10. DEHB
11. OKB
12. Beden dismorfik bozk
13. Hastalık kaygısı bozk
14. Konversiyon
15. Kişilik bozk
16. MR

20.Soru: Doğumsal travma:

1. Var
2. Yok

21.Soru: Çocukluk çağında ateşli hastalık öyküsü:

1. Var
2. Yok

22.Soru: Gelişiminde gerilik:

1. Var
2. Yok

23.Soru: Hastanın ek psikiyatrik hastalığı:

1. Yok
2. MDB
3. BAB
4. PB
5. Alkol kullanım bozk
6. Madde kullanım bozk
7. YAB
8. DEHB
9. OKB
10. Beden dismorfik bozk
11. Hastalık kaygısı bozk
12. Konversiyon
13. Kişilik bozk
14. MR

24.Soru: Hastanın ek tıbbi hastalığı:

1. Yok
2. HT
3. DM
4. KAH
5. ABY/KBY
6. KY
7. SVO
8. Epilepsi
9. MS
10. Hipotiroidi
11. Hipertiroidi
12. Dermatolojik
13. Hematolojik

25.Soru: Hastanın bedensel engel durumu:

1. Yok
2. İşitme engeli
3. Görme engeli
4. Ekstremité?
5. Diğer

26.Soru: Psikoz Önceki İlk Tanısı(ICD KODU):

27.Soru: En son tanısı(ICD KODU):

28.Soru: İlk Psikotik belirti başlangıç Yaşı:

29.Soru: Teşhis konulma yaşı:

30.Soru: İlk Belirti-İlk tedavi Alma Arasındaki Süre(DUP):

31.Soru: Hastanede Yatış Sayısı:

32.Soru: Kaçınıcı Yatışı Olduğu:

33.Soru: Bu yatışındaki Yatış Süresi(gün):

34.Soru: En uzun remisyon süresi(ay):

35.Soru: Toplam Hastalık Süresi(ay):

36.Soru: Alevlenme/atak sayısı:

37.Soru: Atağı Tetikleyen Nedenler:

1. İlaç uyumsuzluğu
2. İlacın etkisizliği
3. İlacın etkin dozda olmaması
4. Etkin doz+ilaç uyumu varken
5. Stresör faktör sonrası
6. Madde kullanımı ile
7. Alkol kullanımı ile

38.Soru: İlaç sayısı:

1. Monoterapi
2. Kombine tedavi
3. Polifarmasi

39.Soru: Kullanılan Atipik Antipsikotikler:

1. Yok
2. Olanzapin
3. Ketiapin
4. Aripiprazol
5. Risperidon
6. Paliperidon
7. Amisülpirid
8. Sülpirid
9. Klozapin
10. Sertindol
11. Ziprasidon

40.Soru: Kullanılan Tipik Antipsikotikler:

1. Yok
2. Haloperidol
3. Klorpromazin
4. Zyklopentiksöl
5. Flupentiksöl

6. Trifluoperazin
7. Flufenazin
8. Tioridazin
9. Pimozid

41.Soru: Kullanılan Depo Antipsikotikler:

1. Yok
2. Aripiprazol depo
3. Flupentiksöl dekonat
4. Haloperidol dekonat
5. Paliperidon palmitat aylık
6. Paliperidon palmitat 3 aylık
7. Risperidon depo
8. Zyklopentiksöl dekonat

42.Soru: Kullanılan Antipsikotiklerin Klorpromazin eşdeğer dozu

43.Soru: Kullanılan duygudurum düzenleyiciler:

1. Yok
2. Lityum
3. Valproik asit
4. Karbamazepin
5. Lamotrijin
6. Topiramat

44.Soru: Kullanılan trisiklik antidepresanlar:

1. Yok
2. Amitriptilin
3. Klomipramin
4. İmipramin

45.Soru: Kullanılan SSRI'lar:

1. Yok
2. Essitalopram
3. Sitalopram
4. Fluoksetin
5. Fluvoksamin
6. Paroksetin
7. Sertralin

46.Soru: Kullanılan SNRI'lar:

1. Yok
2. Venlafaksin
3. Duloksetin
4. Milnasipran

47.Soru: Kullanılan diğer antidepresanlar:

1. Yok
2. Mianserin

3. Mirtazapin
4. Maprotilin(ludiomil)
5. Reboksetin
6. Tianeptin(stablon)
7. Trazodon
8. Bupropion
9. Moklobemid(aurorix)
10. Agomelatin

48.Soru: Kullanılan benzodiazepinler:

1. Yok
2. Lorazepam
3. Klonazepam
4. Medazepam
5. Diazepam

49.Soru: Kullanılan diğer ilaçlar:

1. Yok
2. Antihistaminikler
3. Pregabalin
4. Gabapentin
5. Propranolol
6. Zopiklon
7. Zolpidem
8. Memantin
9. Rivastigmin
10. Donepezil
11. Disülfiram
12. Akampros
13. Naltrekson
14. Nalmefen
15. Metilfenidat
16. Modafinil
17. Atomoksetin
18. Biperiden

50.Soru: Tedaviye eklenen vitamin:

1. Yok
2. A vitamini
3. B vitamini(tüm gruplar)
4. C vitamini
5. D vitamini
6. E vitamini
7. K vitamini

51.Soru: Tedaviye eklenen mineral:

1. Yok
2. Ca
3. Na
4. P
5. K
6. Fe
7. Diğer

52.Soru: Tedaviye ek başka kullanılan ilaç/maddeler:

1. Yok
2. Omega 3
3. Mamalar
4. NAC
5. Diğer

53.Soru: İlaça bağlı intoksikasyon:

1. Var
2. Yok

54.Soru: İlaç-ilaç etkileşimi:

1. Var
2. Yok

55.Soru: Yatışı sırasında deliryum gelişimi:

1. Var
2. Yok

56.Soru: Yatışı sırasında PM ajitasyon/eksitasyon gelişimi:

1. Var
2. Yok

57.Soru: Yatışında sırasında katatoni:

1. Var
2. Yok

58.Soru: Yatışı sırasında katatoni gelişimi:

1. Var
2. Yok

59.Soru: Yaşı sırasında antidepresanlara bağlı Manik kayma gelişimi:

1. Var
2. Yok

60.Soru: Psikiyatriye başvurmada önce başka arayışları:

1. Var
2. Yok

61.Soru: Hastanın adli Öyküsü:

1. Var
2. Yok

62.Soru: Hayatı boyunca suisid girişimi:

1. Var
2. Yok

63.Soru: Birinci derece yakınlarında suisid öyküsü:

1. Var
2. Yok

64.Soru: Adli Öykü:

1. Var
2. Yok

65.Soru: Yatışında homisid:

1. Var
2. Yok

66.Soru: Hayatı boyunca Suisid Öyküsü:

1. Var
2. Yok

67.Soru: Annede Suisid Öyküsü:

1. Var
2. Yok

68.Soru: Babada suisid öyküsü:

1. Var
2. Yok

69.Soru: Kardeşte suisid öyküsü:

1. Var
2. Yok

70.Soru: Sigara kullanım süresi:

1. 0
2. 1-5 yıl
3. 6-10 yıl
4. 11-20 yıl
5. >20 yıl

71.Soru: Sigara kullanım miktarı:

1. 0
2. 1-10/adet gün
3. 11-20 adet/gün
4. >20 adet/gün

72.Soru: Alkol kullanım süresi:

1. 0
2. 1-5 yıl
3. 6-10 yıl
4. 11-20 yıl
5. > 20 yıl

73.Soru: Alkol kullanım miktarı:

1. 0
2. >20 gr/gün(hafif içici)
3. 20-70 gr/gün(ılımlı içici)
4. >70 gr/gün(ağır içici)

74.Soru: Esrar kullanım süresi:

1. 0
2. 1-5 yıl
3. 6-10 yıl
4. 11-20 yıl
5. >20 yıl

75.Soru: Esrar kullanım miktarı:

1. 0
2. 1-5 adet/gün
3. 6-10 adet/gün
4. >10 adet/gün

76.Soru: Başka madde kullanımı:

1. Yok
2. Opioid
3. Metamfetamin
4. Uçucu maddeler
5. Benzodiazepinler
6. Lyrica
7. Ecstasy

77.Soru: Fiziksel hayati tehdidi olan
Travma öyküsü:

1. Var
2. Yok

78.Soru: Çocukluk döneminde
duygusal istismar öyküsü:

1. Var
2. Yok

79.Soru: Çocukluk döneminde
fiziksel istismar öyküsü:

1. Var
2. Yok

80.Soru: Çocukluk döneminde cinsel
istismar öyküsü:

1. Var
2. Yok

81.Soru: panss:

82.Soru: cgi:

83.Soru: gas: