

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**ŞİZOFRENİ, ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK, PSİKOTİK ÖZELLİKLİ BİPOLAR
DUYGUDURUM BOZUKLUĞU, SANRILI BOZUKLUK HASTALARINDA
AYLIK DEPO ANTİPSİKOTİK KULLANIMINDA TEDAVİ UYUMUNU
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Duygu ESEN ÖZ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**ŞİZOFRENİ, ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK, PSİKOTİK ÖZELLİKLİ BİPOLAR
DUYGUDURUM BOZUKLUĞU, SANRILI BOZUKLUK HASTALARINDA
AYLIK DEPO ANTİPSİKOTİK KULLANIMINDA TEDAVİ UYUMUNU
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Duygu ESEN ÖZ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mustafa YILDIZ

Etik Kurul Onay Nu: KÜ GOKAEK 2017/259

2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktararak eğitimime katkıda bulunan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmamım Prof. Dr. Mustafa Yıldız'a,

Birlikte çalışma şansı yakaladığım akademik gelişimim yanında kişisel gelişimime olan katkıları ve emekleri nedeniyle değerli hocalarım Prof. Dr. Aslıhan Polat, Prof. Dr. Ümit Tural, Prof. Dr. Bülent Coşkun, Doç. Dr. Cem Cerit, Doç. Dr. Elif Tatlıdil Yayılacı'ya,

Tez süresince her türlü yardım ve bilgisine başvurduğum, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşım Aysel İncedere'ye,

Bir parçası olmaktan son derece keyif aldığım ve kendilerinden çok şey öğrendiğim psikoz ekibine, değerli asistan arkadaşlarıma ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca aldığım her kararda yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiğim annem Kudret Esen'e, babam Cevdet Esen'e, kardeşim Tuğçe Esen'e,

Varlığıyla hayatımı kolaylaştıran ve tez yazım sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatı paylaştığım sevgili eşim Onur Öz'e,

Farkında olmasalar da mesleğimin en önemli kazanımlarını elde etmemde katkıları olan tüm hastalarımaya sonsuz teşekkürler.

Haziran-2020

Duygu ESEN ÖZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Şizofreni.....	3
2.1.1. Şizofreni tanı ölçütleri (DSM -5'e göre)	3
2.2. Şizoaffektif Bozukluk	4
2.2.1. Şizoaffektif bozukluk tanı ölçütleri (DSM-5'e göre)	5
2.3. Sanrılı Bozukluk	6
2.3.1. Sanrılı bozukluk tanı ölçütleri (DSM-5'e göre).....	8
2.4. Bipolar Duygudurum Bozukluğu	8
2.4.1. Bipolar affektif bozukluk tanı ölçütleri (DSM-5'e göre)	9
2.5. Psikotik Bozukluklarda İlaç Tedavisi	11
2.6. Tedavi Uyumu	12
2.6.1. Tedaviye uyumu etkileyen etmenler.....	15
2.6.1.1. Hasta ile ilişkili etmenler.....	15
2.6.1.2. Hastalıkla ilişkili etmenler	16
2.6.1.3. Tedavi ile ilişkili etmenler.....	17
2.6.1.4. Çevresel etmenler.....	18
2.6.2. Tedaviye uyumsuzluğun sonuçları	18
2.6.3. Tedavi uyum bozukluğunu gidermek için neler yapılabilir.....	19
2.7. Depo Antipsikotik İlaçlar	20
2.7.1. Haloperidol dekanat	22
2.7.2. Paliperidon	22
2.7.3. Aripiprazol	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Örneklem	25
3.2. Çalışmanın Uygulanması.....	25
3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler	26

3.4. İstatistiksel Değerlendirme	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Hastaların Nüfus ve Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular	29
4.2. Hastaların Kullanılan Depo Antipsikotiklere Göre Nüfus ve Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular	30
4.3. Hastaların Birlikte Kullandığı İlaçlara İlişkin Bulgular	31
4.4. Hastaların İlk Laboratuvar Ölçümlerine İlişkin Bulgular.....	32
4.5. Hastaların İlaçları Kullanım Süreleri ve Bırakma Nedenleri.....	32
4.6. Tedaviye Devam Eden Hastaların Klinik Sonuçlarına İlişkin Bulgular.....	33
4.7. Tedaviye Devam Eden Hastaların Laboratuvar Sonuçlarına İlişkin Bulgular	34
4.8. Tedaviye Devam Eden ve Tedaviyi Bırakan Hastaların Nüfus ve Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular	35
5. TARTIŞMA.....	36
5.1. Çalışmanın Sınırlılıkları.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
6.1. Sonuçlar	41
6.2. Öneriler	41
7. ÖZET	42
8. ABSTRACT.....	43
EKLER	44
KAYNAKLAR.....	54

KISALTMALAR DİZİNİ

AD	: Antidepresan
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
AİMS	: Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
APİ	: Antipsikotik ilaç
ARİ	: Aripiprazol
B-Blok	: Beta bloker
BKG	: Beden Kitle Göstergesi
BKAPİ	: Birinci kuşak antipsikotik ilaçlar
BNZ	: Benzodiazepin
BPB	: Bipolar Bozukluk
DDD	: Duygudurum dengeleyici
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyogram
EKT	: Elektrikli Nöbet Tedavisi
HAL	: Haloperidol
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
ICD-10	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması- 10. Baskısı
İDÖ	: İçgörünün Üç Bileşenini Değerlendirme Ölçeği
İGD	: İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği
İKAPİ	: İkinci kuşak antipsikotik ilaçlar
KGİ-Ş	: Klinik Genel İzlenim-Şiddet
PALİ	: Paliperidon
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PRL	: Prolaktin
SAS	: Simpson- Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği
ŞAB	: Şizoaffektif Bozukluk
TG	: Trigliserid
UKU	: UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Hastaların nüfus ve klinik özellikleri (n=60)	29
Tablo 4.2. Uzun etkili depo antipsikotik ilaç kullanan grupların nüfus ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	30
Tablo 4.3. Uzun etkili depo antipsikotik ilaç kullanan grupların nüfus ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.4. Birlikte Kullanılan İlaçlar.....	31
Tablo 4.5. Uzun etkili depo antipsikotik ilaç kullanan grupların ilk laboratuvar ölçümleri.....	32
Tablo 4.6. Kullanılan İlaçlar – Kullanım Süresi- Bırakma Nedenleri.....	33
Tablo 4.7. Tedaviye devam eden hastaların 12 aylık klinik sonuçları	33
Tablo 4.8. Tedaviye devam eden hastaların 12 aylık laboratuvar sonuçları	34
Tablo 4.9. Tedaviyi bırakan ve tedaviye devam eden hastaların nüfus ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	35

ŞİZOFRENİ, ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK, PSİKOTİK ÖZELLİKLİ BİPOLAR DUYGUDURUM BOZUKLUĞU, SANRILI BOZUKLUK HASTALARINDA AYLIK DEPO ANTİPSİKOTİK KULLANIMINDA TEDAVİ UYUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psikoz sanrı, varsanı, dağınık konuşma, dağınık davranışlar gibi düşünce, davranış ve algı ile ilgili alanlarda görülen ve kişinin duygusal tepkileri, gerçeği değerlendirme yetisi ve sosyal ilişkilerinin bozulmasına neden olan bir belirtiler kümesi olarak tanımlanır. Psikotik bozukluklar, psikotik belirtileri içermeleri ile tanımlanırlar. Şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sanrılı bozukluk gibi bozukluklar psikozun belirleyici olduğu bozukluklar olarak bilinmektedir. Bipolar duygudurum bozukluğu psikozun eşlik ettiği bir bozukluk türüdür. Psikozun belirleyici olduğu bozuklukların ilk örneği şizofrenidir. Bu yüzden hem Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) hem de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmalarını Şizofreni Yelpazesi ve Diğer Psikotik Bozukluklar olarak yapmaktadır.^{1,2}

APA tarafından hazırlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı – 5. baskısında, kısaca DSM-5, “Şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden diğer psikotik bozukluklar” başlığı altında; “şizotipal kişilik bozukluğu, sanrılı bozukluk, kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk, şizofreni, şizoaffektif bozukluk, madde/ilacın yol açtığı psikotik bozukluk, başka bir sağlık durumuna bağlı psikotik bozukluk, katatoni, tanımlanmış/tanımlanmamış diğer bir şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden diğer bozukluklar” tanı kategorileri yer almaktadır.³

DSÖ tarafından hazırlanan Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması- 10. baskısında – kısaca ICD-10, “psikotik bozukluklar” başlığı altında; “şizofreni, şizotipal bozukluk, persistan delüzyonel bozukluk, akut ve geçici psikotik bozukluklar, başka etkenlerle ortaya çıkan delüzyon, şizoaffektif bozukluklar, diğer organik olmayan psikotik bozukluklar, tanımlanmamış organik olmayan psikotik bozukluklar” yer almaktadır.⁴

Süreğen ruhsal hastalıklarda ilaç tedavisi tedavinin temel bileşenidir ve tedaviye uyumsuzluk kötü sonuçların güçlü bir yordayıcısıdır. Kötü uyum, şizofreni veya bipolar duygudurum bozukluğu olan bireyler arasında işlevselliğin bozulması ve yineleme oranlarının artması ile güçlü şekilde ilişkilidir. Depo antipsikotik ilaçlar tedavi

uyumsuzluğunu gidermek için iyi bir seçenektir. Bu çalışmanın amacı polikliniğimizde şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sanrılı bozukluk ve psikotik özellikli bipolar duygudurum bozukluğu tanısıyla takip edilen ve depo antipsikotik kullanan hastaların tedaviye uyumlarını ve depo antipsikotikler arasında uyum açısından bir fark olup olmadığını belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

Psikotik belirtilerin görüldüğü en önemli ruhsal hastalık şizofrenidir. Şizofreni genellikle genç yaşlarda başlayan, insanın kişiler arası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasında yaşadığı; düşünce, algı, duygulanım ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü ağır ruhsal hastalıktır. Şizofreni klinik olarak; karakteristik düşünce ve algı bozuklukları, motor bozukluklar, bilişsel fonksiyonlarda bozulmalar, istenç yitimi, duygu dışavurumunda azalma ve sosyal iletişim güçlükleri gibi bulgularla kendini göstermektedir. Normal işlevlerde aşırılık ya da sapmalar olarak bilinen pozitif belirtiler; sanrı, varsanı, dağınık konuşma ve dağınık ya da katatonik davranışları içermektedir. Normal işlevlerin azalması ya da yitimi şeklinde tanımlanan negatif belirtiler ise; duygu dışavurumunda azalma, duygulanımda küntleşme, konuşmanın azalması, istenç yitimi, zevk alamama, toplumsal geri çekilme şeklinde kendini göstermektedir.^{5,6} Şizofreni sıklık ve yaygınlığının geçmiş yıllarda kadın ve erkeklerde aynı olduğu düşünülürken son yıllarda erkeklerde biraz daha fazla olduğu ve daha erken yaşlarda başladığı kabul edilmektedir.^{2,5} Pik başlangıç yaşı erkeklerde 10-25 yaş, kadınlarda 25-35 yaş aralığındadır. Genel olarak hastalığın seyri kadınlarda daha iyidir.⁷ Farklı ülkelerde yapılan çalışmaları değerlendiren sistematik bir gözden geçirmenin verilerine göre yaşam boyu hastalanma riski %0,7 olarak bulunmuştur.⁸ Ülkemizde yapılan sistematik bir gözden geçirme çalışmasında ise yaşam boyu hastalanma riski %0,89 olarak bulunmuştur.⁹ Şizofreni hastalarının genel topluma göre eğitim sürelerinin düşük olduğu, bekar veya boşanmış olma ihtimallerinin de daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.² Birçok şizofreni hastası ilk ataktan sonra önemli ölçüde iyileşse de çoğunluk yeniden atak geçirir ve sadece az bir kısım hastalık öncesi işlevsellik düzeyine döner.¹⁰

2.1.1. Şizofreni tanı ölçütleri (DSM -5'e göre)

A. Aşağıdaki belirtilerden en az ikisi, bir aylık sürenin önemli bir kısmında bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Dağınık konuşma

4. İleri derecede dağınık davranış veya katatoni davranışı

5. Negatif belirtiler

B. Rahatsızlığın başlangıcından itibaren işlevsellik düzeyi bir veya daha çok alanda (ör. iş, kişiler arası ilişkiler, özbakım, akademik başarı) hastalıktan önceki döneme göre bozulmuştur.

C. Hastalık belirtileri en az altı ay sürmeli ve en azından bir ayı A ölçütündeki belirtileri karşılamalıdır.

D. Şizoaffektif bozukluk, psikotik özellikli depresyon, bipolar bozukluk dışlanmalıdır.

E. Bu bozukluk başka herhangi bir madde etkisi veya tıbbi bir durumla açıklanamamalıdır.

F. Kişide otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocukluk döneminde başlayan bir iletişim bozukluğu geçmişi varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için yukarıda bahsedilen ölçütlere ek olarak en az 1 ay süreyle belirgin sanrı veya varsanıların görülmesi halinde ayrıca şizofreni tanısı da konur.³

2.2. Şizoaffektif Bozukluk

Güncel tanı sistemlerine göre hastalar altı özelliğten birine sahipse şizoaffektif bozukluk tanısı alabilir:

1. Duygudurum belirtileri olan şizofreni hastaları
2. Şizofreni belirtileri olan duygudurum bozukluğu hastaları
3. Hem şizofreni hem de duygudurum bozukluğu olan hastalar
4. Şizofreni ve duygudurum bozukluğu ile ilişkisiz üçüncü bir psikozu olan hastalar
5. Şizofreni ve duygudurum bozukluğu arasında hastalık belirtileri olanlar
6. Yukarıdaki özelliklerin birleşimine sahip olanlar

Araştırma tanı ölçütleri (Research Diagnostic Criteria- RDC) şizoaffektif bozukluk için ilk özgün tanı ölçütlerini tanımlamıştır. Buna göre şizoaffektif bozukluk, duygudurum bozukluğu ölçütlerinin karşılandığı ve bizar sanrılar, birinci sıra belirtiler veya varsanılar gibi şizofreninin çekirdek belirtilerinin birlikte bulunduğu bir bozukluktur. Bu tanı ölçütlerine göre de şizoaffektif-depresif, şizoaffektif-manik ve kronik-kronik olmayan alt

tiplere ayrılmıştır.^{11,12} DSM-5'te şizoaffektif bozukluğun temel özelliğinin, hastalık süresi boyunca şizofreninin esas belirtilerine ek olarak majör bir duygudurum bozukluğunun iyileşme ve yinelemelerle seyretmesi olduğu vurgulanmıştır. Duygudurum belirtileri hastalık döneminin en az %30'unu temsil etmeli ve en az 2 hafta süre ile belirgin bir duygudurum belirtisi olmadan psikotik belirtiler olmalıdır.¹²

Şizoaffektif bozukluk inatçı psikotik belirtiler (örn. varsanılar, sanrılar) ve depresif, manik ve / veya karma duygudurum atakları ile karakterizedir. Şizoaffektif bozukluk tanısı koyabilmek için duygudurum belirtilerinin bir duygudurum bozukluğu tanısı alacak şiddette olması gerekir. Şizoaffektif bozukluğun yaşam boyu yaygınlığının %0,2-%1,1 arasında olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. En sık olduğu zaman bile şizoafektif bozukluğun, şizofreni kadar sık, bipolar bozukluktan ise daha nadir görüldüğü bildirilmiştir. Bulgulardaki çeşitliliğe rağmen başlama yaşı aralığı şizofreni ve bipolar bozukluktakine benzerdir ve başlangıç yaşının ortancası bu iki hastalığın arasındadır.¹³ Yapılan çalışmalar kadınlarda daha sık olduğunu göstermiştir. Şizoaffektif bozukluğun, şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu üzerinde durulmaktadır ve kalıtsal bir kökeni olması olasıdır. Yapılan aile çalışmalarında şizoaffektif bozukluğun şizofreni ve duygudurum bozukluğu hastalarının akrabalarında genel popülasyona göre daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur. Şizoaffektif bozukluğun bipolar türünün biyolojik olarak en geçerli tanı alt birimi olduğu sonucuna ulaşılmıştır.^{12,14} Şizoaffektif bozukluk duygudurum görünümüne göre kesitsel olarak şizo-depresif, şizo-manik ve şizomanik-şizodepresif karma tip olarak alt tiplere ayrılabilir. Uzunlama sınıflamasında ise unipolar ve bipolar olarak alt tiplere ayrılmıştır. Unipolar tip kadınlarda daha fazla görülürken, bipolar tipte hastalık başlangıç yaşı daha genç, atak ve döngü sıklığı daha fazla, döngü uzunluğu daha kısa ve duygudurum dengeleyicilere önleyici tedavi yanıtı daha fazladır. Hastalığın uzun süreli seyrine bakıldığında şizofreniden daha iyi bipolar bozukluktan daha kötü olduğu söylenebilir. Epidemiyolojik çalışmalara göre, şizoaffektif bozukluk hastalarının yaklaşık %12'si intihar nedeniyle ölmektedir.¹⁵

2.2.1. Şizoaffektif bozukluk tanı ölçütleri (DSM-5'e göre)

A. Majör bir duygu durum dönemiyle (majör depresyon ya da mani dönemi) eşzamanlı olarak şizofreninin A tanı ölçütünün karşılandığı, kesintisiz bir hastalık sürecinin olması. (Majör depresyon dönemi A1 tanı ölçütünü kapsamalıdır: Çökkün duygu durum.)

B. Hastalık süresince, majör bir duygu durum döneminin olmadığı en az iki hafta boyunca, sanrı veya varsanılar bulunur.

C. Majör bir duygu durum döneminin tanı ölçütlerini karşılayan belirtileri, toplam sürenin büyük bir çoğunluğunda bulunur.

D. Bu bozukluk başka herhangi bir madde etkisi veya tıbbi bir durumla açıklanamamalıdır.³

2.3. Sanrılı Bozukluk

Geçmiş dönemlerde paranoya ve paranoid bozukluklar olarak bilinen bu bozukluk günümüz sınıflandırma sistemlerinde sanrılı bozukluk başlığı altında ele alınmaktadır. İlk olarak 19. yüzyılda Karl Kahlbaum paranoya kavramından bahsetmiş ve süreğen, mantıklı sanrılarla karakterize ruhsal bir hastalık olarak tanımlamıştır. Günümüzde de geçerliliğini koruyan tanımı Emil Krapelin tarafından yapılmıştır. Bu tanıma göre paranoya bir dizge içinde birbiriyle bağlantılı acayip nitelik taşımayan sanrılarla giden, süreğen, yıkıma neden olmayan bir bozukluktur. Sanrı, aksi kanıtlara rağmen, dış gerçekliğin yanlış yorumlanmasına dayanan sabit, yanlış bir inançtır. Bu inanç kişinin kültürüne uygun değildir ve neredeyse herkes tarafından yanlış olduğu kabul edilir.^{16,17} DSM-5 (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013) ve ICD-10 (Dünya Sağlık Örgütü 1992) tanımlarına göre sanrılı bozukluğun temel belirtisi süreğen sanrı ya da sanrılardır, bunların dışında hastada belirgin bir bozukluk bulunmaz ve bu durum herhangi bir tıbbi rahatsızlığa ve madde kullanımına bağlı olarak gelişmemiştir. Sanrılar dışında bilişsel fonksiyonlarda bozulma, düşünce biçim bozukluğu, garip davranışlar, duygu dışavurumunda bozulma gibi şizofreni belirtileri görülmez. Sanrı temalarıyla ilişkili olan varsanılar görülebilir. Sanrılar nedeniyle toplumsal ve mesleki işlevsellikte bozulmalar görülebilir.¹⁸ Sanrılı bozukluk, sanrı içeriğine göre birkaç alt tipe ayrılmaktadır.

1. Kötülük görme (Perseküsyon) tipi: Sanrılı bozukluğun en sık görülen alt tipidir. Kişi başkası ya da başkaları tarafından kötülük ya da zarar göreceğine inanır. Bu düşünceye sinirlilik ve öfke eşlik eder ve kişi şiddete başvurabilir. Kötülük gördüğünü düşündüğü kişilere karşı dava açabilir.

2. Kıskançlık tipi: Sanrının içeriği eşinin ya da sevgilisinin kendisini aldattığı ile ilişkilidir. Kişi sanrısını desteklemek amacıyla sürekli olarak kanıt bulmaya ve eşini baskı altında tutmaya çalışır. Erkeklerde daha sık görülür.
3. Erotomanik tip: Kişi genellikle kendinden daha yüksek konumda olan başka bir kişinin kendisine aşık olduğuna inanır. Bu hastalar genellikle sosyal olarak geri çekilmiş, bağımlı, sosyal ve mesleki işlevsellik bakımından başarısız ve cinsel olarak da ketlenmiş durumdadırlar.
4. Somatik tip: Sanrının içeriği vücut işlevleri veya duyuları ile ilişkilidir. Hastaların çoğunda sanrının şiddeti değişmekle beraber hastalık tam olarak iyileşmez. Karakteristik özelliği aşırı kaygı ve sürekli tetikte olma halidir. Vücudundan kokular yayıldığı inancı, parazit infestasyonları, vücut özellikleri ile aşırı uğraşma, vücut bölümlerinin çalışmadığı inancı tekrarlayıcı olarak görülebilir.
5. Grandiyöz (Büyüklük) tip: Sanrının içeriği olağanüstü bir yeteneği olduğu, bir buluş yaptığı ile ilişkilidir.
6. Karma tip: Birden fazla tipin bir arada görüldüğü durumları tanımlar.
7. Belirlenmemiş tip: Baskın olan sanrı tipi belirlenemiyorsa ya da özgül tiplerden herhangi biri olarak tanımlanamıyorsa bu alt tip uygulanır.^{17,19,20}

Sanrılı bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %0,18'dir.¹⁶ Sanrılı bozukluk genellikle orta yaş ve daha sonrasında ortaya çıkar. En yüksek sıklık ise 35-55 yaş aralığındadır. Cinsiyet baskınlığı görülmez. Sanrılı bozukluk etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Düşük sosyoekonomik seviye, ileri yaş, ailede ruhsal hastalık öyküsü, duyu kayıpları (görme ve işitme), zorlayıcı yaşam olayları sanrılı bozukluk için risk faktörleridir. Hastaların çoğunun sanrısına dair içgörüsü yoktur. İçgörü eksikliği göz önünde bulundurulduğunda sanrılı bozukluğun tedavisi zordur. Hastaların neredeyse %50'sinde tam iyileşme görülür; %20'si belirtilerinde bir azalma bildirirken %30'u bazı semptomlarda minimum bir değişiklik bildirir veya hiç değişiklik bildirmez. İyi prognoz, daha yüksek sosyal ve mesleki işlevsellik, 30 yaşından önce erken başlangıç, kadın cinsiyet, semptomların ani başlangıç ve kısa süre ile ilişkilidir.^{16,20} Sanrılı Bozukluk (SB), yüksek işlevsellik, hastalığın farkında olma durumunun zayıflığı ve reçete edilen tedaviye zayıf uyum nedeniyle muhtemelen hekimler tarafından yeterince tanı konulamayan, yaygınlığı düşük olan bir hastalıktır. Tedaviye uyum

SB'nin tedavisinde öne çıkan en büyük zorluklardan biridir. Yazın tedaviye zayıf uyumun ve hastaların iyileşmemesinin bağlantılı olduğunu bildirmekte, SB'nin prognozunu iyileştirmek için önemli bir unsur olarak tedaviye uyum eksikliğinin giderilmesinin ele alınması gerektiğini öne sürmektedir.²¹

2.3.1. Sanrılı bozukluk tanı ölçütleri (DSM-5'e göre)

- A. Bir ay ya da daha uzun süren, bir (ya da fazla) sanrının varlığı.
- B. Şizofreninin A tanı ölçütü hiçbir zaman karşılanmamıştır. Varsanılar varsa bile belirgin değildir ve sanrısız konu ile ilişkilidir.
- C. Sanrının (sanrılarının) etkileri ya da sonuçları dışarıda tutulacak olursa, işlevsellik belirgin olarak bozulmamıştır ve davranışlar yadırganacak kadar garip değildir.
- D. Mani ya da majör depresyon dönemleri ortaya çıkmışsa bunların süresi, sanrısız dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.
- E. Bu bozukluk başka herhangi bir madde etkisi veya tıbbi bir durumla açıklanamamalıdır.³

2.4. Bipolar Duygudurum Bozukluğu

Bipolar bozukluk (BPB) dünya nüfusunun %1'inden fazlasını etkileyen, genellikle, genç yaşlarda başlayan, mani, depresyon ya da karma duygudurum ataklarıyla karakterize ciddi, tekrarlayan ruhsal bir hastalıktır. Gençler arasında engelliliğin temel nedenlerinden biridir, bilişsel ve işlevsel bozulmalara ve ölümlerin, özellikle de intihar ile olan ölümlerin artmasına neden olmaktadır.^{22,23} Tekrarlayan duygudurum atakları, kötü bilişsel performans ve daha fazla hastaneye yatış dahil olmak üzere olumsuz sonuçlarla ilişkilidir.²³ Bipolar bozuklukta (BPB) başarılı sonuçlar almak için hastanın bir tedavi rejimine bağlılığı çok önemlidir. Birçok antipsikotik çalışması, uzun etkili birinci ve ikinci nesil ajanlar da dahil olmak üzere depo antipsikotiklerin, uyumsuzluğun önlenmesinde, kısmen uyumda ve BPB'ta yinelemeyi azaltmada etkili olduğunu ileri sürmüştür. Çok sayıda atak geçiren ve düşük tedavi uyumu olan, birden fazla oral ilaç kullanımına rağmen kalıntı belirtileri olan BPB hastalarında uzun etkili antipsikotik kullanımı önerilmiştir.²⁴

2.4.1. Bipolar affektif bozukluk tanı ölçütleri (DSM-5'e göre)

Bipolar bozukluk tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir kez mani dönemi geçirilmiş olması gerekir. Mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da majör depresyon dönemleri bulunabilir.

Mani dönemi

A. En az bir hafta süreyle (hastaneye yatış gerekiyorsa süreye bakılmaksızın) anormal ve sürekli şekilde yükselmiş, öforik veya irritable ayrı bir duygudurum döneminin varlığı.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden en az üçünün (duygudurum irritable ise dördünün) belirgin derecede ve sürekli varlığı.

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
2. Uyku ihtiyacında azalma
3. Her zamankinden daha konuşkan olma
4. Fikir uçuşması
5. Dikkatin kolayca dağılması
6. Amaca yönelik etkinlikte artış ya da psikomotor ajitasyon
7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Duygudurum bozukluğunun iş yaşamı, sosyal etkinlik ve ilişkilerde önemli bozulmaya yol açacak ya da kendine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmasını gerektirecek ağırlıkta ya da psikotik özellikte olması.

D. Bu dönem, başka herhangi bir madde etkisi veya tıbbi bir durumla açıklanamamalıdır.

Hipomani dönemi

A. En az dört gün devam eden kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlik ile içsel güçte olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin olması

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az üçü (irritable duygu durum varsa dördü) belirgin derecede devam etmiştir.

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
 2. Uyku ihtiyacında azalma
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma
 4. Fikir uçuşması
 5. Dikkatin kolayca dağılması
 6. Amaca yönelik etkinlikte artış ya da psikomotor ajitasyon
 7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma
- C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlara göre işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.
- D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca fark edilebilir düzeydedir.
- E. Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak veya kendisine, başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılacak düzeyde şiddetli değildir veya psikotik özellikler göstermez.
- F. Bu dönem, başka herhangi bir madde etkisi veya tıbbi bir durumla açıklanamamalıdır.

Majör depresyon dönemi

- A. İki hafta süresince ya çökkün duygu durum ya da ilgisini yitirme/zevk almamadan en az birini içeren aşağıdaki en az beş belirtinin varlığı.
1. Neredeyse her gün günün büyük bir kısmında çökkün duygudurumun olması
 2. Neredeyse her gün günün büyük bir kısmında etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu
 3. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5 'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da yeme isteğinde azalma ya da artma.
 4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme veya aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon veya yavaşlama.
6. Neredeyse her gün, bitkinlik veya enerji düşüklüğü.
7. Neredeyse her gün, değersizlik veya aşırı, uygunsuz suçluluk duyguları
8. Neredeyse her gün, odaklanmakta güçlük çekme veya kararsızlık yaşama.
9. Yineleyici ölüm düşünceleri.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya veya toplumsal, işle ilgili veya önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, başka herhangi bir madde etkisi veya tıbbi bir durumla açıklanamamalıdır.

Bipolar I bozukluğu

- A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır.
- B. Mani ve majör depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk veya diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.³

2.5. Psikotik Bozukluklarda İlaç Tedavisi

Antipsikotik ilaçlar, şizofreni, bipolar ve şizoaffektif bozukluk ve psikotik semptomları içeren diğer tıbbi durumlar için temel terapötik tedavidir. Şizofreninin uzun süreli tedavisinde antipsikotik ilaçlara uyum tedavinin en zorlu yönlerinden biridir.²⁵

Mevcut farmakolojik seçenekler içinde, depo antipsikotiklerin (APİ), özellikle terapötik uyumu iyileştirmede ve yinelemelerin önlenmesinde giderek artan bir rolü vardır. Buna rağmen ve depo antipsikotiklerin 1960'ların sonundan beri mevcut olmasına rağmen, birçok yazar bu terapötik seçeneğin yeterince kullanılmadığını düşünmektedir.^{26,27,28} Çalışmalar, depo antipsikotiklerin, hastanın tedaviye devam etmesini sağladığını ve oral formlara kıyasla yeniden yatış riskini %20-30 oranında azalttığını göstermiştir.^{29,30,31} Hem birinci hem de ikinci kuşak depo antipsikotiklerin, plasebo kontrollü karşılaştırmalı klinik çalışmalarda şizofreni tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır.³²

Depo antipsikotik ilaç kullanımı ile klinisyenler kaçırılan bir poliklinik kontrolünü veya enjeksiyonu hemen fark eder ve bu sayede semptomlar tekrarlanmadan önce müdahale etme

imkanları olur. Ayrıca depo antipsikotikler hastanın sürekli ilaç etkisi altında olacağına dair klinisyene güvence verir. Hastalar için depo APİ kullanmanın faydaları semptomları kontrol edebilme duygusu, günlük daha az ilaç alma ihtiyacı ve ilaç hatırlatmalarıyla ilgili bakım verenlerle daha az çatışma yaşamaktır. Bazı hastalar enjeksiyon bölgesinde ağrı ve şişlik gibi nedenlerle enjeksiyonu yaptırmaktan rahatsız olabilir ama bu çoğu hasta için önemli bir engel değildir. Ayrıca, susam yağı bazlı araçlara sahip birinci kuşak APİ yerine ikinci kuşak APİ kullanılarak veya küçük enjeksiyon hacmi veya enjeksiyon aralığı daha uzun bir depo APİ kullanılarak bu rahatsızlık düzeyi en aza indirilebilir.³³

2.6. Tedavi Uyumu

Tedaviye uyum, bir kişinin davranışının verilen tıbbi tavsiyeyle ne ölçüde uyduğu olarak tanımlanabilir. Uyum, ilaç tedavisinin yanı sıra kontrollere düzenli gelmeyi, bir tedavi programına başlamayı ve devam ettirmeyi ve önerilen davranış değişikliklerini yerine getirmeyi içerir. Tedaviye uyumsuzluk, reçete edilen ilaçları kullanmama, düzensiz kullanma ya da önerilen dozlarda kullanmama, reçete edilmeyen ilaçları kullanma, kontrollere düzenli gitmeme, önerilen davranış değişikliklerini uygulamama gibi farklı davranış örüntüleri şeklinde karşımıza çıkabilir. Bu davranışlar, hastalık seyrini olumsuz yönde etkiler ve daha yüksek yineleme ve hastaneye yatış oranlarına, belirtilerin kötüleşmesine ve hastane maliyetlerinde artışlara yol açar.^{34,35}

Tedaviye uyum yüzde olarak belirtilir ve bireyin bir ay boyunca aldığı dozun önerilen bir aylık doza bölünmesi ile elde edilir. Araştırmacılar bipolar bozukluk ve şizofreni için önerilen ilaçların %80'inden fazlasının alınmasını yüksek tedavi uyumu olarak değerlendirmiştir. İlaçların %50-79'unu alanlar kısmi uyumlu, %50 ve altında alanlar tedaviye uyumsuz olarak değerlendirilmiştir.³⁶

Şizofrenide ilaç tedavisine uyumsuzluk oranları, birçok kronik tıbbi durumda olduğu gibi yüksektir. Psikotik bozukluklarda antipsikotik ilaç tedavisine uyum ile ilgili yapılan üç sistematik derleme, hastaların önerilen ilaç miktarının ortalama %58'ini aldığını, %41'inin reçete edilen ilaçları düzenli olarak almadığını, reçeteleri tamamlama oranlarının %28-%85 arasında değiştiğini ve düzensiz ilaç kullanım oranlarının %31-%62 arasında değiştiğini göstermiştir. Oral antipsikotiklerin bırakma oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Bu oran kronik şizofreni için Klinik Antipsikotik Müdahale Etkililik Çalışmasında (CATIE) 18 ayda

%74 iken, ilk atak şizofreni için Avrupa İlk Atak Şizofreni Çalışmasında (EUFEST) 12 ayda %42'dir.^{37,38}

Uzun süreli ilaç tedavisi önerilen hastaların en az yarısı bu süreci tamamlamamaktadır, bu durum, tedaviye uyum oranlarının diğer hastalıklara göre daha düşük olduğu kronik ruhsal hastalıklarda ciddi bir problemdir. Şizofreni yelpaze bozukluğu ve bipolar duygudurum bozukluğu olan hastalarla yürütülen 38 çalışmanın analizinde, daha genç yaş, madde kötüye kullanımı, zayıf içgörü, bilişsel bozukluklar, düşük eğitim düzeyi, kötü terapötik işbirliği, sanrılar ve şüpheliğin yoğunluğu, düşük sosyoekonomik düzey, azınlık etnik köken, kötü hastaneye yatış deneyimi her iki bozuklukta ilaç uyumsuzluğu için başlıca risk faktörleri olarak bulunmuştur.³⁹

Geniş bir veritabanı çalışması şizofreni hastalarının %10'undan azının bir yıl içinde ilaçlarını tekrar reçete ettirip aldıklarını göstermiştir.⁴⁰

Yapılan bir gözden geçirme çalışmasında şizofreni hastalarında tedaviye uyumsuzluk oranları %41-50 arasında bulunmuştur. Gözden geçirilen 39 makalede, tutarlı bir şekilde uyumsuzlukla ilişkili faktörler arasında içgörü zayıflığı, ilaca yönelik olumsuz tutum ya da ilaca nesnel cevap, daha önceki uyumsuzluk öyküsü, madde kötüye kullanımı, daha kısa hastalık süresi, yetersiz taburculuk planlaması ve daha zayıf terapötik iş birliği yer almaktadır. Yaş, cinsiyet, etnik köken, medeni durum, eğitim düzeyi, bilişsel bozukluk, psikotik belirtilerin şiddeti, ilaç yan etkilerinin şiddeti, yüksek antipsikotik dozu, duygudurum belirtilerinin varlığı, ilaç tedavisinin uygulama yolu ve aile katılımı gibi diğer faktörler uyumsuzluğun tutarlı yordayıcıları olarak bulunmamıştır.⁴¹

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı ile takip edilen 72 hasta ile yapılan, tedaviye uyumun değerlendirildiği bir çalışmaya göre zayıf uyum daha düşük içgörü, daha zayıf terapötik iş birliği ve tedaviye bağlı algılanan travma ile anlamlı derecede ilişkili olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada terapötik iş birliği, ilaç uyumunun güçlü bir yordayıcısı olarak bulunmuş ve terapötik iş birliğinin psikotik semptomların tedavi uyumu üzerindeki rolünü azalttığı gösterilmiştir.⁴²

Tedavi rejiminin karmaşıklığı (tablet sayısı, ilaç sayısı ve ilaç aralığı) uyumu olumsuz etkiler. Aynı şekilde, yaşam tarzında değişiklik gerektiren rejimler veya düzenlemeler

hastalar tarafından daha az kabul görür. Sistematik bir gözden geçirme, günlük reçete edilen doz sayısının uyumla ters ilişkili olduğunu göstermiştir.⁴³

Yatarak tedavi alan 95 psikotik bozukluk hastasının tedavi uyumunun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların sadece %43' ünün antipsikotik ilaçlarının reçete edildiği şekilde aldığı, ilaç tipinin (tipik ya da atipik) uyumu etkileyen bir faktör olmadığı, psikiyatristleriyle düzenli görüşmelere devam eden hastaların ve genç hastaların tedavi uyumunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Düşük içgörünün uyumsuzluğun yordayıcısı olduğu ve daha da önemlisi, içgörünün artmasıyla beraber uyumla ilgili gelişmelerin yaşandığı saptanmıştır.⁴⁴

Uyumsuzluğun yordayıcıları arasında hastalık şiddetinin azalması (ve iyi hissetme), özyeterlilik, klinisyenlerle olan anlaşmazlık veya klinisyenlere duyulan güvenin az olması ve düşük düzeyde tıbbi bilgi alınması sayılabilir.⁴⁵

Perkins in 2002 yılına kadar olan makaleleri gözden geçirdiği çalışmasında uyumsuzlukla bağlantılı olarak hastaların, hastalıkları ve tedavinin yararlarına dair inançları (hastalığa ilişkin içgörü, ilacın semptomları iyileştirebileceğine dair inanç), algılanan tedavi maliyetleri ve tedavinin önündeki engeller (tedaviye erişim kolaylığı, aile desteği veya sosyal desteğin derecesi) bulunmuştur.⁴⁶

Düşük içgörü, daha zayıf bilişsel işlevle ilişkilendirilebilir ve bir çalışma, tedavinin ilk yılında kötü premorbid bilişsel işlevselliği olan hastaların tedaviyi bırakma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir.⁴⁷

Şizofreni tanılı 307 kişi ile yapılan bir çalışmada terapist ile olumlu bir ilişki ve hasta yakınlarının antipsikotik tedaviye karşı olumlu tutumu tedavi uyumuna katkıda bulunmuştur. Uyumsuzluğun nedenleri ise, ilaç tedavisinin gerekliliğinin kabul edilememesi ve içgörü eksikliği olarak saptanmıştır.⁴⁸

Yeni bir psikotropik ilaca başlamadan önce, klinisyenlerin hastaya ilaç almanın zorluklarını açıkça bildirmesi, gerçekçi faydaları belirtmesi ve olası yan etkileri tartışması ve tedavi alternatiflerini dikkate alması önerilmektedir. Böyle bir iletişim içinde olan hastalar daha bilgilidir ve tedavileri hakkında daha olumlu ilk inançları vardır.⁴⁹

37 makalenin incelendiği sistematik bir gözden geçirmenin sonuçlarına göre içgörü eksikliği, madde bağımlılığı, ilaçlarla ilgili olumsuz inançlar ve daha önceki tedaviye uyum

göstermeme tedavi uyumsuzluğu ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuş ve kullanılan antipsikotik sınıfı ile uyum arasında kesin bir ilişki saptanamamıştır.⁵⁰

Zayıf içgörü ve sanrılarının yoğunluğu uyumsuzluğa neden olan yaygın nedenlerdendir. BPB için uyumsuzluğa neden olabilecek etmenler; psikotik belirtiler, depresif epizodların ciddiyeti, hızlı döngülü olması, kaygı bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluk gibi eş tanıların varlığı, kilo alımı ve bilişsel etkiler gibi yan etkilerdir. Şizofreni için uyumsuzluğa neden olabilecek etmenler; pozitif semptomlar, başlangıçta depresyon şiddetinin fazla olması, erken disforik yanıt, kısa hastalık süresi, ekstrapiramidal belirtiler, nöroleptik disfori, akatizi, cinsel işlev bozukluğu ve kilo alımı gibi yan etkiler, tedaviye zayıf cevap veya tolerans gelişmesi, erken tedavi kesilme oranları ve tedaviye karşıtlık olarak bulunmuştur.³⁹

2.6.1. Tedaviye uyumu etkileyen etmenler

2.6.1.1. Hasta ile ilişkili etmenler

Hastanın yaşı, cinsiyeti, kişilik özellikleri ve zeka kapasitesi uyumu etkileyebilir. Her cins, yaş ve sosyal sınıfta uyumsuzluk gözlenebilir. Tedaviye önceden uyum göstermemiş olmak, sonraki uyumsuzluğun önemli yordayıcılarından biridir. Narsistik ve paranoid kişilik özellikleri uyumu olumsuz etkilemektedir. Hastalık öncesi bilişsel işlevsellik bozuk olması, unutkanlık, görme ve işitme kusurları da hastaya ilişkin uyumsuzluk nedenleri arasında sayılabilir. Ek tanıların varlığı uyumu olumsuz yönde etkileyen diğer bir etmenddir. Özellikle alkol ya da madde kullanım bozukluğu ek tanıları tedavi uyumunu en fazla bozan tanı olarak belirlenmiştir.³⁴ Yapılan çalışmalarda yaş ve tedavi uyumu arasında olumlu bir ilişki ve düşük eğitim düzeyi ile olumsuz bir ilişki tanımlansa da kanıtlar, cinsiyet ve aile / medeni durum gibi nüfus özelliklerinin uyumsuzluğu etkilemediğini düşündürmektedir çünkü uyumsuzluk ile bu değişkenler arasındaki ilişki çoğu çalışmada anlamlı değildir. Hastaların ilaçlarla ilgili işe yaramadıkları ya da günlük yaşam üzerine olumlu etkileri olduğuna dair inançları da tedaviye uyumu etkileyen durumlardır. Çalışmaların sonuçları hastanın ilacın etkinliğine olan güveninin ve inancının uyumu olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.⁵⁰

Genç yaş, birçok çalışmada şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında zayıf uyumun bir yordayıcısı olarak tanımlanmıştır. Ek olarak hastalık başlangıç yaşı, bu iki hastalıkta tedaviye uyumsuzluk için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Bazı çalışmalar tedavi uyumu olmayan şizofreni hastalarının daha erken başlangıç yaşı, daha düşük yaşam kalitesi ve daha

düşük premorbid işlevselliğe sahip olduğunu bulmuştur. Lindenmayer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, şizofreni hastası olan 599 hastada, başlangıçtaki depresif belirtilerin şiddeti ve çalışma sırasındaki yüksek düşmanlık düzeyi uyumsuzluk için risk faktörleri iken, nüfus özellikleri, ilk vücut ağırlığı ve madde kötüye kullanım öyküsü dahil olmak üzere hastaların hiçbir temel karakteristik özelliği bulunmadığı görülmüştür.⁵¹ Bu bulgularının aksine, alkol ve esrar kötüye kullanımı, çeşitli çalışmalarda tedaviye uyumsuzluk ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Şizofreni tanısı alan 1154 hastanın incelendiği 2 çalışmayı birleştiren bir meta analizde tedaviye uyumsuzluğun madde kötüye kullanımı ve düşmanlık ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Her iki hastalık için de hastalığa karşı farkındalık ve ilaca duyulan güven, iyi uyumu sağlamak için yordayıcı faktörler olarak bulunmuştur. Şizofrenide, hastalara göre, ilaç tedavisine devam etmenin en önemli nedenleri, pozitif semptomların kontrolü, iyileşme algısı, hastanede yatış oranlarının azalması ve yinelemelerin önlenmesi açısından faydalı etkileridir. Hastalara göre tedaviyi sonlandırma nedenleri iyileşememe, ilacın istenmeyen etkileri, hastalığın reddedilmesi ve ilacın gereksiz olduğu düşüncesidir.³⁹

2.6.1.2. Hastalıkla ilişkili etmenler

Hastalık şiddetinin fazla olması, özellikle kötülük görme ve büyüklük sanrılarının varlığı tedavi uyumunu ciddi biçimde bozmaktadır. Ayrıca negatif belirtiler, motivasyon eksikliği ve apati de uyumu bozan diğer durumlardır. Düşmanca tutum, hastalığın inkarı ve dağınık davranışların varlığı tedaviyi reddetmeye neden olabilir. Yapılan çalışmalarda, hastalık süresinin uzun olması ve sık hastane yatışları, hastalarda; hastalıklarının düzelmeyeceği ve tedavi girişimlerinin etkili olamayacağı şeklinde inanışlara neden olarak tedavi uyumunu bozabilmektedir.⁵²

Şizofreni hastalarının birçoğunun hastalıklarına ilişkin zayıf içgörüleridir veya hiç içgörüsü yoktur, yani hastalık belirtilerinin ve sonuçlarının farkında değildirler. Hasta olduğunu kabul etmeyen hastaların belirtilerinin yönetilebilecek bir şey olduğuna inanmayacağı ve bu nedenle ilaç almak gibi belirtilerini gidermek için gereken adımları atmaya daha az hevesli olacakları düşünülmüştür.⁵⁰

2.6.1.3. Tedavi ile ilişkili etmenler

Tedavi ile ilişkili uyumsuzluğun en önemli nedeni ilaç yan etkileridir. Genel olarak birinci ve ikinci kuşak antipsikotikler farklı yan etki profilleri ile ilişkilendirilir. Birinci kuşak antipsikotikler ekstrapiramidal belirtilerle daha fazla ilişkilendirilirken, ikinci kuşak antipsikotikler metabolik sendrom ve kilo alımı ile ilişkilendirilir.^{53,54} Ekstrapiramidal semptomlar (akatizi, psödoparkinsonizm, diskinezi ve akut distonik reaksiyonlar), nöroleptik disfori, cinsel işlev bozukluğu ve kilo alımı gibi bazı yan etkiler şizofreni hastalarında uyumsuzlukla ilişkilidir. Öznel sıkıntı, kilo alımı ve beden kitle göstergesi (BKG), terapötik uyumsuzluğu öngördüğü bulunmuştur, özellikle obez bireylerde, normal BKG olan hastalara göre uyumsuzluğun iki kat daha fazla görüldüğü bulunmuştur.³⁹ Karışık sonuçlar nedeniyle, yan etkiler ve uyumsuzluk arasındaki nedensel ilişki hakkında bir sonuç çıkarmak zordur.⁵⁰ Gün içinde alınan ilaç sayısı da uyumu etkileyebilmektedir. Günlük doz sayısı artırıldığında tedavi uyumunun azaldığı bulunmuştur.⁵⁵ Hasta ve hekim arasındaki terapötik iş birliği ve aile desteği hem BPB hem şizofreni hastalarında tedavi uyumunun iyi olması ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Mümkünse, tedavinin yararları hakkında bilgilendirici ve açıklayıcı bir tartışma ile birlikte hastaların tedaviye eşlik etmesi ve çoklu ilaç kullanımının azaltılması önemlidir. Bu, yan etkiler ve farmakokinetik etkileşim riskini artırır, böylece uyumsuzluk olasılığını artırır. Gün içinde alınan ilaç sayısının azaltılması, hastaların ilaç alımını hatırlamalarını ve ilaçlarını takip etmelerini kolaylaştırır.⁵⁶

Birinci kuşak antipsikotikler (BKA) ve ikinci kuşak antipsikotikleri (İKA) karşılaştıran 298 şizofreni hastasının katıldığı bir çalışmada, İKA'lar BKA'lardan anlamlı olarak daha az tedavi değişimi ve daha az eşzamanlı ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁷ Uyumsuzluk için risk faktörlerinin gözden geçirilmesinde Lacro ve ark., uyumsuzluk ile tedavi tipi arasında bir ilişki olduğuna dair kesin kanıt bulunmadığını bildirmişlerdir.⁴¹ Sadece şizofrenide yapılan çalışmaları içeren sistematik bir derlemede 2 tip antipsikotik türü arasındaki uyum oranlarında anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir.⁵⁸ Uygulama yolu ile ilgili olarak, depo antipsikotikler, ciddi uyum eksikliği olan hastalar için en yaygın olarak seçilen tiptir, ancak sonuçlar çalışma desenine göre farklılık gösterir.⁵⁹ Depo antipsikotik kullanılmasına rağmen, içgörü eksikliği veya zaman içinde terapötik iş birliğinin azalması nedeniyle, hastalar tekrar tedaviye uyumsuzluk gösterebilir. Ne ilaçların etkin olmaması ne de uygulama yolu seçiminin hastaların tedaviye devam etmesini engelleyen gerçek faktörler olmadığı sonucuna varılmıştır.³⁹ Risperidon enjeksiyonu ile uzun etkili haloperidol

tedavisinin karşılaştırılmasında risperidon ile tedavi uyumunun daha iyi olduğu bulunmuş ama ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.⁶⁰ Atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere göre daha iyi tolere edilebildiği varsayılmaktadır.^{61,62}

2.6.1.4. Çevresel etmenler

Çevre ile ilgili faktörler arasında klinisyenle ilişki, damgalanma ve aile desteği yer almaktadır. Kanıtlar, ilaç alımında izleme ve rehberlik ile terapötik bir ilişkinin iyi uyuma önemli katkıda bulunduğunu göstermektedir. Uyumu olumlu yönde etkileyen diğer çevresel faktörler arasında aile veya sosyal destek bulunmaktadır. İlaç kullanma ile ilgili damgalanmanın ve sosyal destek eksikliğinin uyumu olumsuz etkilediği bulunmuştur.⁵⁰

Ailenin ilaca ve hastalığa karşı tutumu ile duygu dışavurumun yüksekliği tedaviye uyumu etkileyen diğer nedenlerdir. Ailede başka psikotik hastaların bulunmasının, kullanılan ilaçların benzer olmasının ve yan etkiler gözlenmesinin, hastada tedavi ile ilgili olumsuz düşüncelere yol açtığı ve uyumsuzluğu arttırdığı gözlenmiştir. Damgalanma uyumu olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biridir. Sağlık merkezlerine olan coğrafi mesafe, randevuların bekleme zamanı, sosyal güvence ve ilaçların maliyeti uyumu etkileyen diğer nedenler gibi durmaktadır.⁵²

2.6.2. Tedaviye uyumsuzluğun sonuçları

Çalışmalar tutarlı bir şekilde uyumsuzluğun daha fazla yatış riski, daha fazla acil servis kullanımı, daha uzun hastanede kalış süresi ve daha yüksek intihar riski gibi kötü sonuçlarla anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir. Tedaviye uyumsuzluk, yinelemelere neden olur, bu da acil servise daha fazla ziyaret, yeniden hastaneye yatış ve klinisyen müdahalesine olan ihtiyaç anlamına gelir bunlar da sağlık sistemlerinde artan maliyetlere yol açar.⁵⁰ Çok merkezli, 1906 hastayı kapsayan büyük bir prospektif çalışma, uyumsuzluğun, psikiyatri yatışları ve acil psikiyatri hizmetlerinin kullanımı gibi daha büyük riskler de dahil olmak üzere, daha kötü sonuçlarla önemli ölçüde ilişkili olduğu sonucuna varmıştır.⁶³ Uyumsuzluğun sonuçları için yapılan bir başka inceleme uyumsuzluk ve kısmi uyumun tutarsız semptom kontrolü, yineleme ve yeniden yatış ile sonuçlanan olayların uzun vadede işlevsellik ve özerklik kaybına, eğitim veya istihdam olanaklarının kaybına, evsizliğe ve hatta intihara yol açabileceğini bildirmiştir.⁶⁴

2.6.3. Tedavi uyum bozukluğunu gidermek için neler yapılabilir

Tedaviye uyumu artırmak amacıyla hasta ve aile eğitimi, ruhsal toplumsal beceri eğitimi, destekleyici girişimler, toplum temelli girişimler ve bilişsel davranışçı tedavilerin yanı sıra depo antipsikotik ilaç kullanımı da günlük uygulamalarda yer almaktadır.⁶⁵ Ruhsal toplumsal beceri eğitiminin temel amacı hastaların hastalıklarının farkına varmalarını sağlayarak tedaviye uyumlarını, hastalık belirtileriyle baş etme gücünü, bireysel ve toplumsal yaşama becerilerini artırmaktır.⁶⁶ Hastaların tedaviye uyumlarında hekim-hasta ilişkisinin niteliği de önemlidir.⁶⁵ Hekim hastayı, hastalığı ve ilaç tedavisi konusunda eğitmeli, olası yan etkilerle ilgili bilgi vermelidir. İlaç seçimi bireye özgü yapılmalı ve daha önceki ilaç kullanımları ve yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Kontrollerde detaylı yan etki değerlendirmesi yapılarak hastanın tolere edebileceği karmaşık olmayan bir ilaç rejimi seçilmelidir. İlaç uyumsuzluğunun önemli nedenlerinden biri olan ekonomik güçlükler ilaçların yüksek maliyetleri ile karşımıza çıkabilir. Bu durum da sosyal güvence sahibi olmanın önemini göstermektedir. Sağlık sisteminin yapısı, hastanın tedavi olduğu merkeze olan coğrafi uzaklığı ve sosyokültürel sebeplerden dolayı sağlık merkezlerinden yeterince yararlanamaması gibi olumsuz etkenler ortadan kaldırılmalıdır. İlaçların aile üyeleri tarafından verilmesi, ilaç kutularının hazırlanması ve kolay ulaşılabilir yerlere konulması, saat alarmı ve randevu hatırlatıcı gibi önlemler hastanın ilaç uyumunu artıracaktır. Uygun olan tedavinin başlangıcında bu koşulların sağlanmasıdır.⁵²

İçgörü, terapötik iş birliği ve tedavi uyumu arasındaki ilişki göz önüne alındığında, zayıf içgörüsü olan hastalarda tedavi ekibi ile terapötik iş birliğini iyileştirmek için özellikli yaklaşımlar yararlı olabilir, çünkü bu iş birliği doğrudan uyumu etkiler.⁴²

Kronik hastalığı olan hastalarda tedavi uyumu için yapılan müdahalelerin son zamanlardaki sistematik bir incelemesi, eğitim, vaka yönetimi, klinik hatırlatıcılar, hasta giderlerinin azaltılması ve çok bileşenli yaklaşımları içeren müdahalelerin tedavi uyumunu artırdığını göstermiştir. Psikoeğitim, psikososyal beceri eğitimi ve grup terapilerini içeren tüm aile müdahale çalışmaları, pozitif ve negatif semptomlarda ve semptom şiddetinde azalma, hastaneye yeniden yatış ve yineleme süresinin daha uzun olması gibi olumlu etkiler bildirmiştir.⁶⁷

Antipsikotik ilaçlar, psikotik belirtileri azaltarak yinelemeyi önlerken ilaç tedavisine uyum, tedavinin etkinliğinde kilit bir rol oynar. Yapılan çalışmalar tedavi uyumsuzluğunun hastane

yatışı ve işlev kaybı riskini arttırdığını göstermiştir. Depo antipsikotik ilaçlar, günlük ilaç dozu ihtiyacını ortadan kaldırır ve bu da tedaviye uyumda iyileşmeye ve hastanede yatış oranlarında azalmaya neden olabilir.⁶⁰

Depo antipsikotiklerin kullanımı, hasta uyumuyla ilgili endişeleri ortadan kaldırır. Şizofreni için güncel kılavuzlar, özellikle yerleşik uyumsuzluğun üstesinden gelmek için, idame tedavi olarak depo antipsikotik ilaçlara yer verir. Şizofreni tanısıyla ilk kez hastaneye yatan hastalarla ilgili yapılan ve depo API ve eşdeğer oral formülasyonları arasındaki ikili karşılaştırmada enjeksiyon kullanan hastalarda yeniden hastaneye yatma riski, oral ilaç kullananların yaklaşık üçte biri olarak bulunmuştur.⁶⁸

2.7. Depo Antipsikotik İlaçlar

1957 yılında oral bir antipsikotik olan flufenazin geliştirilmiş, 1960'lı yıllarda ilacın etkinlik süresini uzatmak ve serbest ilacın salınmasını geciktirmek için bileşiğin yan zincirindeki alkol grubuna çeşitli uzun zincirli yağ asitleri bağlanmış ve ilk depo (uzun etkili) antipsikotik olan flufenazin enantat daha sonra da flufenazin dekanat geliştirilmiştir. Birinci kuşak depo antipsikotikler, antipsikotik bileşiğin, bileşiği daha lipofilik hale getiren uzun zincirli bir yağ asidi (örn., dekanat veya palmitat) ile esterleştirilmesiyle oluşturulur. Esterleşmiş bileşik farmakolojik olarak aktif değildir. Enjeksiyondan sonra doku esterazları ile hidrolize olarak aktif hale gelir. Böylece ana molekül tekrar oluşur ve farklı vücut dokularına dağılır. İkinci kuşak depo antipsikotikler ise su bazlıdır. İlaç suda çözünmeyen bir enjeksiyon süspansiyonu (olanzapin) veya biyolojik olarak parçalanabilir bir polimer (risperidon) içinde kapsüllenir veya nanokristal teknolojisi (paliperidon) kullanılarak değiştirilir.⁵⁴ Depo antipsikotik ilaçların özelliği uygulama yoluna bakılmaksızın en az bir hafta etkinliklerinin devam etmesidir. Türkiye'de bulunan depo antipsikotikler; zuklopentiksol, flufenazin, flupentiksol, haloperidol, risperidon, paliperidon ve aripiprazol depo antipsikotiklerdir. Zuklopentiksol dekanat, flufenazin dekanat, flupentiksol dekanat, haloperidol dekanat birinci kuşak antipsikotik sınıfında iken, risperidon, paliperidon palmitat ve aripiprazol ikinci kuşak antipsikotik sınıfında bulunan ilaçlardır.

Birinci kuşak (tipik) antipsikotikler dopamin-2 (D2) reseptörlerini bloke ederek etki gösterir. Tedavi edici etkileri özellikle mezolimbik dopamin yolağında D2 reseptörlerinin blokajı ile ilişkilidir. Bu blokaj ile psikozun pozitif belirtilerine etki eder. D2 reseptör blokajı

ile ödüllendirme sistemi de bloke olarak hastaları apatik, anhedonik, motivasyonu azalmış ve sosyal etkileşimlere ilgisiz hale getirir. Bunlar ikincil negatif belirtiler olarak nitelendirilir. Nigrostriatal dopamin yolağındaki D2 reseptörlerin blokajı ile ilaca bağlı parkinsonizm denilen hareket bozukluğu ortaya çıkar ve bu yolak ekstrapiramidal sinir sisteminin bir parçası olduğundan bu motor yan etkiler ekstrapiramidal yan etkiler (EPS) olarak nitelendirilir. Nigrostriatal dopamin yolağındaki D2 reseptörleri süregelen bir şekilde bloke edilirse hiperkinetik bir hareket bozukluğu olan tardif diskinezi gelişebilir ve bu geri dönüşsüz olabilir. Tuberoinfundibular yolaktaki D2 reseptör blokajı ile hiperprolaktinemi gelişebilir ve galaktore, amonere gibi klinik tablolar ortaya çıkabilir. BKAPİ muskarinik kolinerjik reseptörleri bloke ederek ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilir. İkinci kuşak yani atipik antipsikotikleri atipik yapan özellikleri ise hem serotonin (5-hidroksitriptamin (5HT)) hem dopamin antagonisti olması, D2 reseptörlerinden hızlı ayrılması, D2 parsiyel agonizması ve 5-HT1A parsiyel agonizması özellikleridir. Ayrıca 5-HT2A reseptörleri üzerinde antagonistik etki ile düşük EPS ve negatif belirtilerde azalma ile ilişkilidir.⁶⁹ Atipik antipsikotik ilaçların, EPS'ye neden olma ihtimali tipik antipsikotiklere göre daha az iken metabolik sendrom ve vasküler hastalık riskini artırdığı gözlenmiştir.⁷⁰

Depo antipsikotikler ile terapötik uyumu arttırmak ve yerini tutan oral preparatlara kıyasla kan seviyesi değişkenliğini azaltmak amaçlanmıştır.⁷¹

Depo antipsikotik ilaçların seçimi, önceki antipsikotiklere yanıt, tolere edilebilirlik ve yan etki profillerini göz önünde bulundurmak açısından oral bir ilacın seçimine benzerdir. Şizofreni tedavisinde depo antipsikotik ilaç kullanmanın zararları, genellikle aynı ilacın oral formülasyonunu kullanmanın zararlarıyla karşılaştırılabilir. Bazı hastalar için, yan etkiler daha az sorun yaratabilir, çünkü ilaç formülasyonlarındaki farmakokinetik farklılıklar nedeniyle ilaç seviyelerinin tepe noktaları oral ilaçlara göre daha az belirgin olacaktır. Öte yandan, depo enjeksiyonlar ile gelişen yan etkiler, farmakokinetik farklılıklar nedeniyle oral ilaçlar ile gelişen yan etkilerden daha uzun sürebilir. Ek olarak, depo antipsikotik ilaçlarla enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişme, kızarıklık veya sertleşme gibi enjeksiyonla ilişkili yan etkiler gelişebilir.³³

Hem BKAPİ hem de İKAPİ için, etkinliği ve tolere edilebilirliği değerlendirmek üzere eşdeğer oral formülasyon ile enjeksiyon öncesi tedavi tercih edilir. Enjeksiyon tedavisinin

en düşük terapötik doz ile başlanması ve mümkün olan en uzun lisanslı aralıkta kullanılması önerilir. Depo antipsikotik ilaçlar daha önce antipsikotik kullanmayan hastalara önerilmez. Aripiprazol, paliperidon, risperidon ve olanzapin depo enjeksiyonları, birinci kuşak depo enjeksiyonlara kıyasla EPS için nispeten daha düşük bir eğilime sahiptir.⁷²

2.7.1. Haloperidol dekanat

1980'lerde tanıtılan haloperidol dekanat, 02.12.2010 tarihinde ruhsat alarak ülkemizde kullanıma giren birinci kuşak antipsikotiktir. Oral haloperidol dozunu depo formuna dönüştürmek için farklı formüller önerilmiştir. Depo form için 50-300 mg'lık aylık doz veya günlük oral dozun 10-15 katının aylık olarak uygulanması önerilmektedir. Enjeksiyon bölgesi başına maksimum hacim 3 ml'yi geçmemelidir. İlk enjeksiyondan sonra 4 hafta boyunca oral destek gereklidir. Dozlar arasında önerilen aralık 4 haftadır. Haloperidol dekanatın oral haloperidole göre üstünlükleri; hastaların tedaviye daha iyi uyum sağlamaları, emiliminin tahmin edilebilir oluşu, kontrollü plazma düzeyi sağlanması, ekstrapramidal yan etkilerinin daha az olması ve oral formu kadar klinik etki göstermesidir. İlaça bağlı yan etkilerin görülmesi durumunda önerilen her enjeksiyonda verilen ilaç dozunun azaltılması ya da enjeksiyon aralığının açılmasıdır. Haloperidol dekanat, plazma doruk düzeyine 3-9 gün sonra ulaşır. Yarı ömrü 3 haftadır ve plazma denge düzeyi 2-3 ayda sağlanır. Oral formda bu süre 7 gündür. Bu nedenle uzun etkili tedaviye başlanmadan önce oral formun kullanımı önerilmektedir. Haloperidol, glukuronidasyon ve sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi (özellikle CYP3A4 veya CYP2D6) dahil olmak üzere çeşitli yollarla metabolize edilir. Haloperidol dekanat tedavisine karbamazepin gibi CYP enzimi indükleyen ilaçlarla uzun süreli tedavi eklendiğinde, haloperidol plazma seviyelerinde önemli bir düşüş meydana gelir.^{73,74}

2.7.2. Paliperidon

2009 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration- FDA) onayı alan paliperidon palmitat, 11.08.2011 tarihinde ruhsat alarak ülkemizde kullanıma girmiştir. Risperidonun aktif metaboliti (9-OH risperidon) olan paliperidon bir serotonin dopamin antagonistidir. Oral formu sürekli salınımlı bir formülasyondadır, bu nedenle günde bir kez alınmalıdır. Bu daha az doz titrasyonu gerektirir ve plazmadaki tepe değerlerinin daha düşük olmasına ve risperidona kıyasla daha az EPS yan etkileri ve sedasyon oluşmasına yol açabilir. Paliperidon kullanımı ile ilişkili olabilecek yan etkiler kilo alımı, insülin direnci,

diyabet ve prolaktin yükselmesidir.⁶⁹ Depo enjeksiyonda paliperidon parçacıkları sulu bir süspansiyon içinde dağıtılır ve artan yüzey alanı ile nanokristallere dönüştürülür, bu işlem artan bir emilim ve biyoyararlanım oranı sağlar. Paliperidon çözünürlüğünün düşük olması sebebiyle sistemik dolaşıma yavaş biçimde geçer. Tek dozun ardından en yüksek plazma düzeyine 13 günde ulaşır. Plazma denge düzeyine yaklaşık 2 enjeksiyondan sonra ulaşmaktadır. Başlangıçta 150 mg'lık ampul 8.günde ise 100 mg'lık ampül kas içi yapılır. Aylık önerilen idame dozu 75 mg kadardır. Hastanın gereksinimine göre bu doz 25-150 mg arasında değişebilir. 25-49 gün aralığında yapılabilir. Tam etkinin gözlenmesi aylar alır. Paliperidon idrarla değişmeden atılır. Böbrek yetmezliğinde başlangıç dozu 100 mg olmalı ve idame doz düşük tutulmalıdır. Hafif ve orta karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanımında yeterli bilgi yoktur.^{73,74} 3 aylık paliperidon preparatı, 1 aylık formülasyondan daha büyük nanokristallere sahiptir, bu da uzun süreli ve sürekli serum ilaç konsantrasyonları ile sonuçlanır. Dikkat edilmesi gereken, 3 aylık paliperidon enjeksiyonunu almadan önce hastalar 1 aylık paliperidon enjeksiyon kullanımı ile en az 4 ay klinik olarak stabil olmalıdır.⁷⁵

2.7.3. Aripiprazol

Aripiprazol depo antipsikotik 2013 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration- FDA) onayı almıştır ve 400 mg'lık formu 15.07.2015 tarihinde ruhsat alarak ülkemizde kullanıma girmiştir. İki farklı aripiprazol depo enjeksiyon formülasyonu geliştirilmiştir. Ayda bir kez yapılan polimorfik monohidrat-su preparatı (hazır ilaç) daha düşük bir moleküler ağırlığa sahiptir ve sulu süspansiyon liyofilize edilebilir. İkinci aripiprazol depo enjeksiyon preparatı moleküler ağırlığı daha yüksek bir ön ilaç biçiminde olan lauroksil formülasyonudur (N-asiloksimetil). Kas içi enjeksiyondan sonra aripiprazol lauroksil, esteraz enzimi tarafından N-hidroksimetil aripiprazole ve daha sonra aripiprazole parçalanır. Aripiprazol lauroksil, her 4., 6. ve 8. haftada bir uygulanabilen formülasyonlarda mevcuttur. Farklı depo enjeksiyon formülasyonları, karşılık gelen oral doz rejimlerinin iki aripiprazol depo enjeksiyon arasında farklı olduğu anlamına gelir. Monohidrat ve lauroksil preparatları, yeterli serum ilaç konsantrasyonlarına ulaşmak için sırasıyla 14 ve 21 günlük oral dozlama gerektirir.⁷⁵ Dopamin D2 kısmi agonist aktivitesi olan tek depo antipsikotiktir. Sistemik dolaşıma katılması görece yavaştır. Tek doz enjeksiyon sonrası en yüksek plazma düzeyine 5-7 günde ulaşır. Atılım yarı ömrü 29-45 gündür. 4 hafta aralıklarla yapılan 300 ve 400 mg'lık enjeksiyonlarda plazma denge düzeyine ulaşması 4.enjeksiyon sonrasında olur.

Başlangıç dozu olarak 400 mg önerilir. Enjeksiyonla beraber 14 gün oral aripiprazol ya da diğer antipsikotik tedaviye devam edilmelidir. Enjeksiyon aralığı 5 haftayı geçerse 2 hafta kadar oral aripiprazol başlanmalıdır.^{73,74} Aripiprazol ile diğer ikinci kuşak antipsikotiklerle gelişen prolaktin ile ilişkili ve metabolik yan etkiler gelişmez ve bu nedenle bu ilaçlara karşı iyi bir seçenektir. Akatizi, uykusuzluk, bulantı ve huzursuzluk yan etkilerinin ortaya çıkma sıklığı, oral aripiprazol ile benzerlik gösterir.⁷²



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Çalışmanın örneklemini Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD polikliniğinde DSM-5 (APA 2013) tanı ölçütlerine göre şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sanrılı bozukluk ve psikotik özellikli bipolar duygudurum bozukluğu tanısıyla takip edilen hastalar oluşturdu. Hastalar düzenli aylık takiplerle 1 yıl boyunca izlendi. Ön görüşmeleri yapılan ve çalışma hakkında bilgi verilen hastalar içerisinde bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan 60 hasta çalışmaya dahil edildi.

Kabul Ölçütleri

1. DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni, şizoaffektif bozukluk, bipolar bozukluk, sanrılı bozukluk tanısı almak
2. Çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya onam vermek
3. 18-70 yaş arasında olmak

Dışlama Ölçütleri

1. Zeka geriliği
2. Gebe olmak
3. DSM-5' e göre Alkol- Madde Kullanım Bozukluğu tanı kriterlerinin karşılamak
4. Nörolojik bir tanısının bulunması

3.2. Çalışmanın Uygulanması

Hastalar Nüfus ve Klinik Özellikler Veri Formu, Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (PANSS), İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGD), Klinik Genel İzlenim Ölçeği-Şiddet (KGI-Ş), UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU), İçgörünün Üç Bileşenini Değerlendirme Ölçeği (İDÖ), Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (SAS), Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS) ile değerlendirildi. Polikliniğimizde rutin olarak bakılan hemogram, biyokimya tetkikleri (açlık kan şekeri, HbA1c, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan iyonları, trigliserid, HDL kolesterol (yüksek yoğunluklu lipoprotein)) ve prolaktin hormonu için serum örnekleri alındı. Tüm hastaların boy ve kilo değerleri ölçülerek beden kitle göstergeleri hesaplandı.

Elektrokardiyogram (EKG) tetkiki yapıldı. Hastalar 1 yıl boyunca aylık düzenli takiplerle izlendi. Klinik psikopatoloji ve yan etkileri değerlendirmek için yapılan ölçekler ve tetkikler 6. ay ve 12. ayın sonunda tekrarlandı.

3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler

Nüfus ve Klinik Özellikler Veri Formu

Hastaların hastalıkları ile ilgili bilgilerini ve nüfus özelliklerini değerlendirme amacıyla hazırlanan bu form; yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum, tanı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, daha önceki tedavi öyküsü, hastanede yatış sayısı ve süresi, ailede psikotik bozukluk öyküsü, intihar girişimi bilgilerinden oluşmaktadır. Veriler hastane kayıtları, hasta ve hasta yakınlarının verdiği bilgilere başvurularak tamamlanmıştır.

Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (PANSS)

Kay ve ark.⁷⁶ tarafından 1987’de geliştirilen Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği, 30 maddelik ve 7 puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir belirti ölçeğidir. 30 psikiyatrik belirtiden 7’si pozitif belirti alt ölçeğine, 7’si negatif belirti alt ölçeğine ve 16’sı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.⁷⁷

İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGD)

Hastanın ruhsal, toplumsal ve mesleki işlevselliğini değerlendirmek için kullanılan, hastanın klinik seyrini izlemeye yardımcı bir ölçektir. Hastayla görüşmeyi yapan klinisyen hastanın genel uyum düzeyini 0-100 arasında değişen bir ölçek puanı üzerinden değerlendirir. Onlu değerlendirme basamaklarına bölünmüş olan ölçekte gerekli görüldüğü takdirde ara değerler kullanılmaktadır. Ölçekten alınan yüksek puan, işlevselliğin yüksek olduğunu göstermektedir.⁷⁸

Klinik Genel İzlenim Ölçeği-Şiddet (KGI-Ş)

Klinik genel izlenim ölçeği hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren 3 bölümden oluşur. Bu çalışmada hastalık şiddeti alt ölçeği kullanılmıştır. Bireyin hastalık şiddeti 1 ile 7 arasında puanlanır. 1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7=En

ağır derecede hasta anlamına gelmektedir.⁷⁹ Yüksek puan klinik belirtilerin şiddetli olduğunu gösterir.

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU)

Psikotrop ilaç kullanımına bağlı olarak meydana gelen yan etkileri nedensel ilişki kurarak değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir.⁸⁰ Ölçeğin ilk bölümü ruhsal, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkileri sorgulayan dört alt bölümden oluşur. İkinci bölümü yan etkilerin işlevsellik üzerine etkiler ve üçüncü bölüm de yapılan müdahaleleri içermektedir. Ölçek soru listesi şeklinde hazırlanmıştır ve puanların toplanmasından ziyade yan etkilerin detaylı bir şekilde saptanmasına yöneliktir.⁸¹

Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS)

Amerika Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından 1974 yılında geliştirilen bu test 12 madde içerir. Vücudun farklı bölümlerindeki anormal hareketleri ölçmek için geliştirilmiştir. Kısa bir nörolojik muayeneden sonra uygulanması uygundur. Anormal hareketler ve hastanın bunlara dair farkındalığı ile ilgili değerlendirme sağlar. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır.⁸²

Simpson- Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (SAS)

Simpson ve Angus tarafından 1970 yılında geliştirilmiş, 10 maddeli bir ölçektir. Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen parkinsonizm ve benzeri yan etkileri ölçmek için kullanılır. Rijidite, tremor, akinezi ve salivasyon gibi belirtileri sorgular. Her madde 0-5 arası puanlanır. Nörolojik muayene ve gözlem sonucu doldurulmalıdır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır.⁸²

İçgörünün Üç Bileşenini Değerlendirme Ölçeği (İDÖ)

David⁸³ (1990) tarafından geliştirilen tedaviye uyum, hastalığın farkında olma durumu, psikotik yaşantıları doğru olarak tanıma gibi üç bileşenden yola çıkarak, klinisyen tarafından uygulanan ve içgörüyü niceliksel olarak değerlendiren ölçektir. Hazırlanan 7 maddeli İçgörünün Üç Bileşenini Değerlendirme Ölçeği'nin araştırmacılarca Türkçe'ye çevrilip, 2 madde eklenmesiyle oluşturulan ölçek kullanılmıştır. En yüksek toplam puan 18'dir. Hastanın yüksek puan alması yüksek içgörü düzeyini gösterir. Bu ölçeğin Türkçe'de güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Aslan ve arkadaşları⁸⁴ (2001) tarafından yapılmıştır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın sayımsal çözümlenmesi Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (SPSS) 22 (Armonk, New York, ABD) kullanılarak yapıldı. Hastaların nüfus bilgileri ve klinik durumlarının ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Ölçeklerden alınan puanların normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Simirnov testi ile belirlendi. Normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis Test ve Ki kare kullanıldı. Tekrarlı yapılan ölçümler arasındaki ilişkiye Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Nüfus ve Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran 60 hasta katıldı. 30'u şizofreni, 16'sı şizoaffektif bozukluk, 9'u sanrılı bozukluk ve 5'i bipolar bozukluk hastası idi. Hastalar aynı hekim tarafından ilk, 6.ay ve 12.ay kontrollerinde değerlendirildi. 22 hasta çeşitli nedenlerle tedaviyi bıraktı. Çoğu erkek (%66), bekar (%73) ve işsiz (%45) olan hastaların yaş ortalaması 42, başarı ile tamamladığı eğitim yılı ortalaması 9 yıl idi. Ortalama hastalık süresi 15 yıl, ortalama hastane yatış sayısı ise 2 idi. 11 hastanın (%18) birinci derece yakınında psikotik bozukluk öyküsü, 14 hastada (%23) ise özkiyım girişimi öyküsü vardı. Hastaların yarısı sigara kullanmaktaydı. Hastaların nüfus özelliklerine ait veriler Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. Hastaların nüfus ve klinik özellikleri (n=60)

Yaş (ortalama ± SS, aralık)		42,2±11,4 (22-68)
Eğitim yılı (ortalama ± SS, aralık)		9,8±3,8 (0-21)
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama ±SS, aralık)		26,7±9,2 (14-53)
Hastalık süresi/yıl (ortalama ± SS, aralık)		15,5±9,4 (2-39)
Hastane yatış sayısı (ortalama ± SS, aralık)		2,7±2,3 (0-12)
Cinsiyet/Erkek (sayı, %)		40 (%66,7)
Medeni Durum/ (sayı, %)	Bekar/Boşanmış/Ayrı	44 (%73,3)
	Evli	16 (%26,7)
Yaşam Biçimi (sayı, %)	Aile ile	37 (%61,7)
	Eş-Çocuk	19 (%31,7)
	Yalnız	4 (%6,7)
İş yaşamı (sayı, %)	Çalışmıyor	43 (%71,6)
	Çalışıyor	17 (%28,4)
Tanı	Şizofreni	30 (%50,0)
	Şizoaffektif Bozukluk	16 (%26,7)
	Sanrılı Bozukluk	9 (%15,0)
	Bipolar Bozukluk	5 (%8,3)
Sigara içme	Var	30 (%50,0)
Madde kullanımı	Var	1 (%1,7)
Ailede psikotik bozukluk öyküsü*	Var	11 (%18,3)
Özkiyım girişimi	Var	14 (%23,3)

*1. Derece yakınında psikotik bozukluk (şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sanrılı bozukluk).

4.2. Hastaların Kullanılan Depo Antipsikotiklere Göre Nüfus ve Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular

Hastaların ilk görüşmede kullanılan ilaçlara göre klinik durumunu ve ilaç yan etkilerini değerlendiren ölçek puanları arasında ve yaş, başarı ile tamamlanan eğitim yılı, hastalık başlangıç yaşı ve süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Haloperidol kullanan hastaların ortalama yatış sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,049). Haloperidol kullanan hastaların KGİ-Ş ve PANSS ölçek puanları yüksek olmasına rağmen diğer ilaçlarla aralarında anlamlı bir fark saptanmadı. Haloperidol kullanan 12 hastanın 11'i (%91) şizofreni hastası idi (p=0,031). Hastaların nüfus ve klinik özelliklerinin karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 4.2 ve Tablo 4.3' de gösterildi.

Tablo 4.2. Uzun etkili depo antipsikotik ilaç kullanan grupların nüfus ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	HAL (12)	PALİ (30)	ARİ (18)	P*
Yaş	42,5± 13,6	43.1± 11,5	40.5± 10.0	0,742
Eğitim yılı	9.0± 4.1	9.6± 3,3	10.6± 4.4	0,477
Hastalığın başlangıç yaşı	23,4±8,1	28,3±10.8	26,1±6,5	0,285
Hastalık süresi	19,1±9,9	14,7±8.4	14,4±10.5	0,331
Yatış sayısı	4.2± 3,5	2,3±1,9	2,4± 1,6	0,049
PANSS	84,2± 13.7	76.7±11.4	78.5± 10.7	0,179
KGİ-Ş	4.2± 0.9	3.8± 0.9	3.8± 0.8	0,423
İGD	55.4±6,8	58,1±8,2	58.3±7.6	0,541
SAS	3.6± 4.4	3.6± 5.8	1.6± 1.1	0,187
UKU	8,3± 4.7	11,3± 8,2	7,0± 7,1	0,090
AİMS	0,8± 0,2	0,7± 2,9	0,7± 1,7	0,709

*Kruskal Wallis Test **HAL:** Haloperidol, **PALİ:** Paliperidon, **ARİ:** Aripiprazol, **PANSS:** Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği, **KGİ-Ş:** Klinik Genel İzlenim Ölçeği-Şiddet, **SAS:** Simpson- Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği, **UKU:** UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği, **AİMS:** Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği

*p<0,05

Tablo 4.3. Uzun etkili depo antipsikotik ilaç kullanan grupların nüfus ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	HAL (12)	PALİ (30)	ARİ (18)	P*
Cinsiyet (Erkek)	%75,0(9)	%76,7(23)	%44,4(8)	0,057
Medeni Durum (Bekar)	%83,3(10)	%76,7(23)	%61,1(11)	0,34
İş yaşamı (Çalışmayan)	%50,0(6)	%30,0(9)	%66,7(12)	0,077
Tanı (Şizofreni)	%91,7(11)	%43,3(13)	%33,3(6)	0,031

*Ki kare *p<0,05

4.3. Hastaların Birlikte Kullandığı İlaçlara İlişkin Bulgular

Depo antipsikotikler ve birlikte kullanılan ilaçlara bakıldığında haloperidol kullanan hastaların yarısı başka bir antipsikotik tedavi de almaktaydı ve yan etki giderici ilaç (biperiden, beta bloker) kullanımını açısından üç depo antipsikotik arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Birlikte kullanılan ilaçlarla ilgili veriler Tablo 4.4'de gösterildi.

Tablo 4.4. Birlikte Kullanılan İlaçlar

İlaçlar	Diğer (sayı, %)						
	API (sayı, %)	Biperiden	B-BLOK	BNZ	AD	DDD	TOP
HAL (12)	6 (%50,0)	4 (%33,3)	2 (%16,7)	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%8,3)	8
PALİ (30)	7 (%23,3)	5 (%16,7)	5 (%16,7)	1 (%3,3)	10 (%33,3)	1 (%3,3)	22
ARİ (8)	3 (%16,7)	1 (%4,6)	4 (%22,2)	1 (%5,6)	3 (%16,7)	1 (%5,6)	10
P	0,576*	0,135**	0,878**	0,708**	0,163**	0,792**	

*Kruskal Wallis Test, **Ki kare **API:** Antipsikotik ilaç, **B-BLOK:** Beta bloker, **BNZ:** Benzodiazepin, **AD:** Antidepresan, **DDD:** Duygudurum dengeleyici, p<0,05

4.4. Hastaların İlk Laboratuvar Ölçümlerine İlişkin Bulgular

Hastaların ilk kontrolünde bakılan ortalama trigliserid (TG) düzeyleri sağlıklı bir yetişkinde olması gereken sınırın (<150 mg/dL) üstündeydi ancak TG değerinde üç antipsikotik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Beden kitle göstergesine (BKG) bakıldığında üç ilacı kullanan hastaların fazla kilolu ve üzeri sınıflandırmasına (BKG: >25 kg/m²) dahil olduğu görüldü ancak ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Laboratuvar sonuçları arasında sadece prolaktin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Ortalama prolaktin düzeyi, paliperidon kullananlarda 39 ng/mL, haloperidol kullananlarda 24 ng/mL, aripiprazol kullananlarda 11 ng/mL olarak saptandı (p=0,003). Ortalama prolaktin düzeyinin en yüksek olduğu hastalar paliperidon kullanan hastalardı. Laboratuvar sonuçlarına ilişkin veriler Tablo 4.5’de gösterildi.

Tablo 4.5. Uzun etkili depo antipsikotik ilaç kullanan grupların ilk laboratuvar ölçümleri

	HAL (12)	PALİ (30)	ARİ (18)	P*
AKŞ	117,1± 31,7	109,2± 20,2	112,5± 36,6	0,714
QTc	394,5± 37,2	384,2± 45,4	388,2± 45,7	0,797
TG	182,9±109,4	205,4±114,2	192,7±104,2	0,673
HDL	46,4±13,6	41,9±9,8	45,0±6,5	0,377
PRL	24,2±17,9	39,7± 34,4	11,0± 16,4	0,003
HbA1c	5,6±0,4	5,7± 0,5	5,7± 0,4	0,705
BKG	30,0±6,6	29,5±5,6	33,8± 10,1	0,215

*Kruskal Wallis Test **AKŞ**: Açlık Kan Şekeri, **QTc**: Düzeltilmiş QT aralığı. Erkeklerde > 440 ms ya da kadınlarda > 460 ms ise QTc uzamıştır. **TG**: Trigliserid, **HDL**: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, **BKG**: Beden Kitle Göstergesi, **HbA1c**: Hemogloblin A1c **PRL**: Prolaktin, 16-60 yaş, kadın: 6,50-30,00 ng/ml, erkek: 3,50-20,00 ng/ml, *p<0,05

4.5. Hastaların İlaçları Kullanım Süreleri ve Bırakma Nedenleri

60 hastanın ortalama ilaç kullanım süresi 28 ay idi. İlaçlarını bırakan 22 (%36) hastanın ortalama ilaç kullanım süresi ise 12 ay idi ve üç ilaç arasında ilacı bırakma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bırakma nedenlerine bakıldığında haloperidol kullanan hastaların 2’si (%28) etkisizlik, 3’ü (%42) yan etki, 2’si (%28) içgörüsüzlük, paliperidon kullananların 2’si (%28) etkisizlik, 1’i (%14) yan etki, 4’ü (%57)

içgörüsüzlük, aripiprazol kullananları ise 3'ü (%37) etkisizlik, 5'i (%62) içgörüsüzlük nedeniyle tedaviyi bıraktı. Aripiprazol kullanan hastaların tedaviyi bırakma nedenleri arasında yan etki saptanmadı. Bırakma nedenleri arasında en yüksek sayıyı 11 hasta ile içgörüsüzlük nedeniyle bırakanlar oluşturmaktaydı. Hastaların kullandığı ilaçları kullanma süresi ve bırakma nedenleri Tablo 4.6'da gösterildi.

Tablo 4.6. Kullanılan İlaçlar – Kullanım Süresi- Bırakma Nedenleri

İlaçlar	Kişi Sayısı	Kullanma Süresi/ay (ortalama, aralık)	Bırakan Kişilerin		Bırakma Nedenleri		
			(sayı, %)	Kullanma Süresi/ay (ortalama, aralık)	Etkisizlik (sayı, %)	Yan Etki (sayı, %)	İçgörüsüzlük (sayı, %)
HAL	12	26,3 (4-70)	7 (58,3)	14,7(4-61)	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)
PALİ	30	33,8 (4-72)	7 (23,3)	8,1(4-72)	2 (28,6)	1 (14,3)	4 (57,1)
ARİ	18	19,8 (2-34)	8 (44,4)	11,0(2-34)	3 (37,5)	-	5 (62,5)
p		0,091*	0,075**	0,915*		0,293**	
Toplam	60	28,1 (2-72)	22 (36,6)	12,9 (2-61)	7	4	11

*Kruskal Wallis Test, **Ki kare, p<0,05

4.6. Tedaviye Devam Eden Hastaların Klinik Sonuçlarına İlişkin Bulgular

Hastaların 0.-6. ve 12.ay PANSS, KGİ-Ş, İGD, UKU ölçek puanları ortalamalarının anlamlılığı Tablo 4.7'de gösterildi. Haloperidol kullanan hastaların sadece PANSS ölçek puanlarında, paliperidon ve aripiprazol kullananların PANSS, KGİ, İGD, UKU ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Tablo 4.7. Tedaviye devam eden hastaların 12 aylık klinik sonuçları

	PANSS	KGİ	İGD	SAS	UKU	AİMS	
	0.ay	84,0± 13,5	4,0± 1,0	57,0±7,5	3,0± 1,2	8,5± 5,0	0,2± 0,4
HAL(5)	6. ay	78,0± 8,8	3,8± 0,8	59,0±6,5	3,2± 1,3	8,7± 5,6	2,0± 2,8
	12. ay	77,0± 8,6	3,8± 0,8	59,0±6,5	2,4± 1,3	6,7± 4,2	1,2± 1,6
p		0,011	0,374	0,41	0,498	0,349	0,147
	0.ay	76,3± 12,0	3,7± 1,0	58,6±9,0	3,2± 4,7	10,0± 7,0	0,9± 3,3
PAL(23)	6. ay	70,6± 8,7	3,4± 0,8	62,3±6,8	2,1± 2,2	7,4± 4,2	0,9± 3,2

	12. ay	69,4± 9,4	3,3± 0,8	63,0±6,5	2,1± 2,3	6,4± 4,1	1,0± 3,5
p		0,004	0,001	0,000	0,052	0,000	0,539
ARİ(10)	0.ay	76,5± 9,7	3,8± 0,9	58,5±7,8	1,1 ± 0,6	8,3± 8,9	0,4± 1,3
	6. ay	73,5± 7,5	3,5± 0,7	62,0±6,7	1,1 ± 0,3	6,3± 6,0	0,1± 0,3
	12. ay	69,7± 6,5	3,4± 0,6	63,5±6,6	1,1 ± 0,3	4,8±5,2	0,1± 0,3
p		0,004	0,029	0,011	1	0,018	0,39

*Wilcoxon Signed Ranks Test, p<0,05

4.7. Tedaviye Devam Eden Hastaların Laboratuvar Sonuçlarına İlişkin Bulgular

Tedaviye devam eden 38 hastanın laboratuvar sonuçlarına bakıldığında paliperidon kullanan 23 hastanın 6. ve 12.ay kontrol HDL değerlerinin normal sınırın altında (40 mg/dL) olduğu saptandı ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p=0,003). Tedaviye devam eden hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 4. 8’de gösterildi.

Tablo 4.8. Tedaviye devam eden hastaların 12 aylık laboratuvar sonuçları

		AKŞ	QTc	TG	HDL	Prolaktin	HbA1c	BKG
HAL(5)	0.ay	111,7± 20,8	419,3± 56,8	199,0±114,5	49,4±19,6	22,3±14,3	5,6±0,5	32,9± 6,5
	6. ay	102,7± 17,5	432,0± 6,9	170,2±119,4	50,3±23,5	31,3±28,3	5,4±0,3	33,4± 6,5
	12. ay	111,0± 38,3	395,6± 25,3	170,8±60,7	51,7±23,8	30,0±26,4	5,3±0,5	32,9± 6,8
p		0,567	0,519	0,584	0,523	0,258	0,154	0,488
PAL(23)	0.ay	109,5± 22,5	380,1± 37,3	199,2±97,5	41,3±10,0	42,0±39,6	5,8±0,6	28,0± 5,4
	6. ay	113,0± 39,9	391,7± 42,4	228,5±127,4	37,3±10,0	45,1±42,8	5,8±0,5	28,1± 4,8
	12. ay	103,1± 20,4	394,1± 45,2	197,5±87,9	38,4±10,1	39,0±35,3	6,0±1,2	28,2± 4,5
p		0,385	0,229	0,307	0,003	0,087	0,271	0,932
ARİ(10)	0.ay	114,9± 40,7	384,3± 47,9	177,6±58,8	45,4±6,9	13,7±21,0	5,8±0,5	35,4± 11,9
	6. ay	103,3± 14,6	411,3± 37,4	209,7±98,6	45,4±7,8	6,8±7,2	5,8±0,7	34,2± 12,0
	12. ay	101,7± 23,8	394,3± 44,0	212,3±75,4	44,0±7,1	6,4±7,7	5,7±0,7	34,0± 11,3
p		0,297	0,053	0,449	0,639	0,257	0,552	0,107

*Wilcoxon Signed Ranks Test, $p < 0,05$

4.8. Tedaviye Devam Eden ve Tedaviyi Bırakan Hastaların Nüfus ve Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular

Tedaviye devam eden ve tedaviyi bırakan hastaların yaş, eğitim yılı, cinsiyet, medeni durum, hastalık süresi, hastane yatış sayısı, ailede psikotik bozukluk öyküsü ve intihar girişimi gibi özellikleri ile ilgili veriler Tablo 4.9'da gösterildi.

Tablo 4.9 Tedaviyi bırakan ve tedaviye devam eden hastaların nüfus ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Devam Edenler (n=38)	Bırakanlar (n=22)	p
Yaş (ortalama ± SS, aralık)	43,8±11,5 (22-68)	39,5±10,8 (22-57)	0,167*
Eğitim yılı (ortalama ± SS, aralık)	9,2±4,4 (0-21)	10,6±2,3 (5-15)	0,138*
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama ±SS, aralık)	27,1±8,3 (14-53)	26,0±10,8 (14-52)	0,286*
Hastalık süresi/yıl (ortalama ± SS, aralık)	16,7±9,6 (2-34)	13,5±8,7 (3-39)	0,219*
Hastane yatış sayısı (ortalama ± SS, aralık)	2,6±2,3 (0-12)	3,0±2,4 (0-8)	0,556*
Cinsiyet (sayı, %) Erkek	24 (%63,2)	16 (%72,7)	0,449**
Medeni Durum (sayı, %) Bekar	29 (%76,3)	15 (%68,2)	0,492**
Yaşam Biçimi (sayı, %) Aile	21 (%55,3)	16 (%72,7)	0,200**
İş yaşamı (sayı, %) İşsiz	15 (%39,5)	12 (%54,5)	0,854**
Tanı (Şizofreni)	20 (%52,6)	10 (%45,5)	0,724**
Sigara içme (Var)	20 (%52,6)	10 (%45,5)	0,592**
Madde kullanımı (Var)	0 (%0)	1 (%4,5)	0,185**
Ailede psikotik bozukluk öyküsü (Var)	8 (%21,1)	3 (%13,6)	0,474**
Özkiyım girişimi (Var)	10 (%26,3)	4 (%18,2)	0,473**

*Mann-Whitney U testi, ** Ki kare, $p < 0,05$

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ciddi ruhsal hastalığı olması nedeniyle üç depo antipsikotik (haloperidol, paliperidon, aripiprazol) tedaviden birini alan bireylerde tedaviye uyumu etkileyen faktörleri değerlendirmek ve depo antipsikotikler arasında uyum açısından bir fark olup olmadığını saptamak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada psikiyatri polikliniğine başvuran 60 hasta 12 ay boyunca takip edilmiştir. Hastaların %50'si (n=30) şizofreni, %26'sı (n=16) şizoaffektif bozukluk, %15'i (n=9) sanrılı bozukluk, %8'i (n=5) bipolar bozukluk hastası idi. Hastaların uzun bir hastalık öyküsü (ortalama 15 yıl hastalık süresi ve 2 yatış sayısı) olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, depo antipsikotiklerin çoğunlukla birkaç yıllık hastalık öyküsü olan ve çok sayıda terapötik başarısızlıktan sonra, ciddi ruhsal hastalığı olan bireylere uygulandığını doğrulamaktadır.^{85,86,87} Hastaların nüfus özelliklerine bakıldığında %66'sının (n=40) erkek, %73'ünün bekar (n=44), %71'inin işsiz (n=43) olduğu ve %61'inin (n= 37) ailesi (anne ve/veya baba) ile yaşadığı tespit edilmiştir. Bu veriler, depo antipsikotiklerin düşük gelirli ve/veya sosyoekonomik sorunları olan kişilere daha sık reçete edildiğini vurgulayan çalışmaların verileriyle benzerlikler göstermektedir.^{71,88} Haloperidol kullanan hastaların %91'i şizofreni hastası idi. Bu hastaların KGI-Ş ve PANSS ölçek puanlarının diğer ilaçları kullananlara göre daha yüksek olduğu ve yatış sayılarının da daha fazla olduğu görülmüştür. Hastalık tanısı ve yatış sayıları dışında dikkat çekici bir farklılığa rastlanmamıştır. Bu verilerden haloperidol kullanan hastaların klinik şiddetinin daha ağır ve işlevselliklerinin daha kötü olduğu yorumu yapılabilir.⁷¹ Şizoaffektif bozukluk hastalarında ikinci kuşak depo antipsikotikleri tercih etme eğilimi, ikinci kuşak depo antipsikotiklerin bipolar bozukluk için de onaylandığı farklı ülkelerde yapılan diğer çalışmalarda da gösterilmiştir.^{89,90}

Üç depo antipsikotiği kullanan hastaların yaş, cinsiyet, eğitim yılı, medeni durum, iş yaşamı gibi nüfus özellikleri ve ilk görüşmede yapılan hastalık şiddetini ve yan etkileri değerlendiren ölçeklerine bakıldığında üç depo antipsikotik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu, nüfus özellikleri ve klinik şiddeti birbirine yakın hastaların çalışmaya alındığının bir göstergesidir.

Depo antipsikotikler ve birlikte kullanılan ilaçlara bakıldığında yan etki giderici ilaç (biperiden, beta bloker) kullanımını açısından üç depo antipsikotik arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ekstrapiramidal yan etkileri gidermek amacıyla kullanılan biperiden %33

oran ile en fazla haloperidol depo enjeksiyon alan hastalar tarafından kullanılmaktaydı. Yazın doğrultusunda, haloperidol çoğunlukla nörolojik yan etkilere neden olmuştur ve bu yan etkileri gidermek amacıyla biperiden kullanılmıştır.⁸⁹ Beta bloker kullanımına bakıldığında en fazla %22 oran ile aripiprazol depo enjeksiyon alan hastalarda kullanıldığı gözlemlenmiştir. İlaç kullanımına bağlı olarak gelişen tremor ve akatizi gibi yan etkileri gidermek amacıyla beta bloker kullanımı olmuştur. Bu veri aripiprazol depo enjeksiyon kullanımının tremor ve akatizi ile ilişkilendirildiği diğer çalışmalarla uyumludur.^{91,92}

Hastaların ilk laboratuvar ölçümlerine bakıldığında trigliserid düzeylerinin normal sınırın üzerinde olduğu ve BKG değerinin fazla kilolu ve üzeri sınıflandırılmasına dahil olduğu görülmüştür. Bu verilerle ilgili üç depo antipsikotik arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ortalama prolaktin düzeyi paliperidon kullananlarda en yüksek iken aripiprazol kullananlarda en düşük değere sahiptir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. İlk kontrolde paliperidon kullanan hastalarda prolaktin değerinde anlamlı bir farklılık olması, ortalama ilaç kullanım süresinin 33 ay olmasından kaynaklanıyor olabilir. Antipsikotiklerin iştahı, yeme davranışını ve günlük kalori alımını artırdığı ve bu şekilde kilo artışı ve obeziteye yol açtığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.⁹³ Şizofreni hastalarının hareketsiz yaşam tarzı ve sağlıksız yeme alışkanlıkları da bu sürece katkıda bulunmaktadır. Hastaların ilk görüşmede BKG değerlerinin fazla olması bu bilgilerle uyumludur. Antipsikotik kullanan hastaların %50'sinde klinik olarak belirgin kilo alımı ortaya çıkar.⁹⁴ Kilo artışı, yalnız ikinci kuşak antipsikotik tedavi ile değil, birinci kuşak antipsikotik tedavi ile de görülmektedir.⁹⁵ Fakat ikinci kuşak antipsikotik ilaçların birinci kuşak antipsikotik ilaçlara göre daha fazla kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir.⁹⁴

12 ay izlem süresi içinde 22 hasta (%36) çeşitli nedenlerle tedaviyi bırakmıştır. Bu sonuç ile haloperidol, paliperidon ve aripiprazol depo enjeksiyon kullanan hastaların 12 ay içinde tedaviyi bırakma oranı %14 olarak bulunan çalışmadan daha fazla bir bırakma oranı saptanmıştır.⁷¹ Haloperidol depo enjeksiyon kullanan hastaların %58'i, paliperidon depo enjeksiyon kullanan hastaların %23'ü ve aripiprazol depo enjeksiyon kullanan hastaların %44'ü tedaviyi bırakmıştır. Çalışmamızda, 7 aylık izlemde paliperidon depo enjeksiyon kullananların tedaviyi bırakma oranlarının, aripiprazol depo enjeksiyon kullananlara göre daha fazla olduğu bir çalışmadan farklı bir sonuç elde edilmiştir.²⁹ 12 ve 18 ay boyunca tedavi devamlılığının araştırıldığı üç farklı çalışmada paliperidon depo enjeksiyon bırakma oranları %34, %36 ve %52 olarak çalışmamıza göre daha yüksek bulunmuştur.^{90,96,97}

Kullanılan üç farklı depo antipsikotik arasında tedaviyi bırakan kişi sayısı ve bırakma nedenleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Haloperidol depo antipsikotik kullanan 12 hastanın 7'si (%58) tedaviyi bırakmıştır. Bırakma nedenleri arasında %42 (n=3) ile ekstrapiramidal yan etkiler ilk sıradadır. Diğer 4 hastanın 2'si etkisizlik, 2'si içgörüsüzlük nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Paliperidon kullanan 30 hastanın 7'si (%23) tedaviyi bırakmıştır. Bırakma nedenleri arasında %57 (n=4) ile içgörüsüzlük ilk sıradadır. %28'i (n=2) etkisizlik, %14'ü (n=1) yan etki nedeniyle tedavisini bırakmıştır. Aripiprazol kullanan 18 hastanın 8'i (%44) tedaviyi bırakmıştır. Bırakma nedenlerine bakıldığında, %62 (n=5) ile içgörüsüzlük ilk sıradadır ve %37 (n=3) ile etkisizlik diğer bir bırakma nedenidir. Aripiprazol kullanan hastalar içinde, tedaviyi bırakma nedenleri arasında yan etki saptanmamıştır. Bu veri daha önce yapılan çalışmalarda aripiprazol kullananlarda yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranlarının, haloperidol ve paliperidon kullananlardan daha düşük olduğunu gösteren çalışma verileri ile uyumludur.^{53,91} Paliperidon ve aripiprazol kullanan hastalar en fazla içgörüsüzlük nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Haloperidol tedavisi için yan etkiler ön plana çıkarken, paliperidon ve aripiprazol tedavileri için etkisizlik ve içgörüsüzlük önemli durumlar olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız ilaçlar arasında tedaviye devam etme konusunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir.⁷¹ Yan etkilerin, depo antipsikotikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadan ilaçların bırakılmasına neden olduğu görülmüştür. Bu veriler depo antipsikotiklerin benzer bir güvenlik profili gösterdiği çalışmalarla uyumludur.⁵³ Üç depo antipsikotik arasında tedavi uyumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.^{41,58}

Tedaviye devam eden hastalarda klinik psikopatolojiyi değerlendiren ölçeklere (PANSS) bakıldığında ölçek puanlarında anlamlı bir düzelme saptanmıştır. Haloperidol kullanan hastalarda sadece PANSS değerlerinde anlamlı bir azalma, paliperidon ve aripiprazol kullananlarda PANSS, KGI-Ş, İGD ve UKU ölçek puanlarında anlamlı bir düzelme görülmüştür. Haloperidol kullanan hastaların bu ölçek puanlarında düzelme olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda, haloperidol ve paliperidon depo antipsikotiklerin karşılaştırmasında etkinlik açısından fark bulunmadığını gösteren çalışma ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.⁸⁹ Bu sonuçlar, aripiprazol depo antipsikotiğin belirtileri azaltarak işlevselliği artırdığı çalışma verileri ile uyumludur.⁹⁸

Tedaviye devam eden hastaların laboratuvar ölçümlerine bakıldığında AKŞ, QTc, trigliserid, prolaktin, HbA1c, BKG değerlerinin üç ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

göstermediği bulunmuştur. Bu sonuçlar paliperidon ile haloperidol depo antipsikotiklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ortaya çıkan laboratuvar ölçümleri arasında anlamlı bir fark olmaması ile uyumlu bulunmuştur.⁸⁹ Trigliserid düzeylerinin normal değerlerin üzerinde olduğu, paliperidon kullanan hastalarda ortalama değerinin daha yüksek olduğu ve üç antipsikotik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Haloperidol kullanan hastaların ortalama trigliserid ve HDL değerlerine bakıldığında, HDL değerlerinin üç kontrolde de diğer ilaçları kullananlara göre daha yüksek olduğu, trigliserid değerlerinin de 6. ay ve 12.ay kontrollerinde daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu veriler de haloperidolün lipit profilleri üzerinde minimal etkiye sahip olduğu bilgisini doğrulamaktadır.⁷² Ortalama prolaktin düzeylerinin en yüksek olduğu hastalar paliperidon kullanan hastalar olarak saptanmıştır. Prolaktin yükselmesi antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda sık görülür.³³ Sonuçlar paliperidon kullanımı ile görülen ortalama prolaktin düzeylerinde daha önce bildirilen artışları da desteklemektedir.²⁹ Yazın doğrultusunda paliperidon temel olarak metabolik ve endokrin sistemle ilgili yan etkilere neden olmuştur.^{53,54,55,71,96,99,100}

Tedaviye devam eden ve bırakan hastaların nüfus ve klinik özelliklerine bakıldığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum daha önce yapılan iki çalışmanın sonuçları ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.^{50,51}

Yazın verileri doğrultusunda, sonuçlarımız bazı klinik ve işlevsellik alanlarda farklılıklar olsa bile, şu anda bir depo antipsikotiğin diğerine kıyasla etkinlik olarak üstünlüğünün kesin olarak gösterilemediğini desteklemektedir.^{37,71,101,102,103}

Yan etki risklerini değerlendirmek, uzun vadeli sonuçlarını incelemek ve kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımına izin verecek biyobelirteçleri tanımlamak için uzun süre antipsikotik kullanan hastalarla ilgili veriler gereklidir. İlaçlar hakkında güvenilir verilerin derlenmesi ve bu bilgilerin karar verme sürecinin bir parçası olması gereken hastalara açık bir şekilde iletilmesi önemlidir. Antipsikotik tedavi başlanması planlanan hastalar depo antipsikotiklerin varlığı ile ilgili bilgilendirilmelidir. Birçok hasta depo API olumlu ve olumsuz yönleri hakkında bilgi almaları durumunda bu tedavi seçeneğini tercih edebilir.

5.1. Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamız ülkemizde üç depo antipsikotik ilacın tedavi uyumu açısından karşılaştırıldığı ilk çalışma olma özelliğine sahip olmakla birlikte bazı kısıtlılıklar çerçevesinde

değerlendirilmelidir. Çalışma tek merkezden yürütüldüğü için sonuçları genellemek zor olabilir. Çalışmanın gözlem süresi 1 yıl ile sınırlı olduğundan daha uzun bir süre daha fazla bilgi sağlayabilirdi. Çalışma başlangıcında hastaların bir kısmı halihazırda depo enjeksiyon tedavisi alırken diğer bir kısmına çalışma sürecinde enjeksiyon tedavisi başlanmıştır. Bu nedenle hastalar arasında enjeksiyon kullanım süresi açısından farklılık bulunmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Hastaların 1 yıllık izlem sürecinde düzenli kontrollere çağırılması ile tedaviye devam etmeleri sağlanmıştır. Klinik iyileşmelerinde anlamlı oranda artış sağlanmıştır. Düzenli kontroller ile hastalar ilaç yan etkileri açısından detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir. Gerekli olan hastalarda doz değişikliği yapılmış ve yan etki giderici ilaç başlanmıştır. İlgili diğer branş hekimlerine yönlendirilerek metabolik yan etkilerin kontrol altına alınması hedeflenmiştir.

6.2. Öneriler

Ciddi ruhsal hastalığı olan bireylerde tedaviye uyum önemli bir sorundur. Bu hastaların birçoğunun hastalığa ve tedavi ihtiyacı olduğuna yönelik içgörüsü yoktur. Tedaviye uyumu sağlamaya yönelik olarak atılacak en önemli adımlar hasta ile iyi bir tedavi işbirliği kurmak ve tedavi sürecine hastayı dahil etmektir. İçgörü sorunu olan, daha önce tedavi uyumsuzluğu olan, sosyal desteği zayıf olan hastalarda depo antipsikotik ilaçlarla tedavinin devamlılığı sağlanır. Böylece klinik iyileşme ve toplumsal işlevsellikte artışa katkıda bulunulur.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı ciddi ruhsal hastalığı olan ve depo antipsikotik (haloperidol dekoanat, paliperidon palmitat, aripiprazol) kullanan hastaların tedaviye uyumlarını ve depo antipsikotikler arasında uyum açısından bir fark olup olmadığını belirlemektir.

Yöntem: Çalışmaya şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sanrılı bozukluk ve psikotik özellikli bipolar duygudurum bozukluğu tanısı olan ve çalışmaya katılmak için onam veren 60 hasta katıldı. Hastalar başlangıçta, 6. ay ve 12. aylarda işlevsellik, klinik durum, yan etkiler, tedavi uyumu ve biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma sürecinde 12 ay içinde 22 hasta tedaviyi bıraktı. Tedaviyi bırakan hasta sayısı ve bırakma nedenleri açısından üç depo antipsikotik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tedaviye devam eden hastaların 6. ay ve 12. ay kontrollerinde, haloperidol dekoanat kullanan hastaların sadece Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (PANSS) puanlarında, paliperidon palmitat ve aripiprazol kullanan hastaların PANSS, Klinik Genel İzlenim-Şiddet (KGI-Ş), İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi (İGD) ve UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Kronik psikotik bozuklukların tedavisinde haloperidol, paliperidon ve aripiprazol depo ilaç kullanımını etkili bulunmakla birlikte tedaviyi bırakma sorununun ciddiyetini koruduğu söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: Ciddi Ruhsal Hastalık, Depo Antipsikotikler, Şizofreni, Tedavi Uyumu

8. ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine the compliance of patients with severe mental illness and who use depot antipsychotic (haloperidol deconate, paliperidone palmitate, aripiprazole) to treatments and whether there is a difference between depot antipsychotics with respect to compliance to treatments.

Method: 60 patients who were diagnosed with schizophrenia, schizoaffective disorder, delusional disorder and bipolar mood disorder with psychotic features and who gave consent to participate were included to the study. Patients were assessed at baseline stage, the 6th and 12th month regarding functionality, clinical status, side effects, treatment compliance and biochemical parameters.

Results: During the study period, 22 patients stopped treatment within 12 months. There was no statistically significant difference between the three depot antipsychotics in terms of the number of patients who stopped treatment and the reasons for discontinuing. In the 6th and 12th month controls of the patients who continued to the treatment, as statistically, a significant difference ($p < 0,05$) was found for the patients who use haloperidol deconate at only their Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), the patients who use paliperidone palmitate and aripiprazole at their PANSS, Clinical General Impression-Severity (CGI-S), Global Assessment of Functioning (GAF) and The UKU Side Effect Rating Scales.

Conclusion: Although haloperidol, paliperidone and aripiprazole depot medication is effective in the treatment of chronic psychotic disorders, it can be said that the problem of quitting treatment remains serious.

Keywords: Severe mental illness, Depot Antipsychotics, Schizophrenia, Compliance to Treatment

EKLER



EK-1

NÜFUS VE KLİNİK ÖZELLİKLER VERİ FORMU

Ad Soyad:	Tarih:
Doğum Tarihi:	Cinsiyet: <input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> Kadın
Doğum yeri (Şehir):	Eğitim (başarıyla tamamladığı yıl):
Medeni durum:	Şu anki çalışma durumu:
<input type="checkbox"/> Bekar	<input type="checkbox"/> Çalışıyor
<input type="checkbox"/> Evli	<input type="checkbox"/> Çalışmıyor
Yaşam biçimi (kimlerle yaşıyor, bakıcıları):	Ailede Ruhsal Hastalık (Sch, ŞAB, Sanrılı boz., BPB)
<input type="checkbox"/> Aile <input type="checkbox"/> Eş/Çocuk <input type="checkbox"/> Yalnız	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var/kimde.....
Hastalığım başlangıç yaşı:	Toplam hastane yatış sayısı:
Hastalığım süresi (yıl):	Toplam yatış günü:
Günlük sigara tüketimi (son 6 ay):	Esrar kullanımı (son 6 ay):
<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var, sayı/gün:	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Arada alıyor <input type="checkbox"/> Düzenli kullanıyor.
Alkol kullanımı (son 6 ay):	Diğer madde kullanımı (son 6 ay):
<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Arada içiyor <input type="checkbox"/> Düzenli içiyor	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Arada kullanıyor
Başkasına fiziksel şiddet davranışı (hastalık sonrası)	Özkiyım girişimi (hastalık sonrası):
<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
EKT uygulaması (son 6 ayda):	Adli olay (hastalık sonrası):
<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var
Tanı: <input type="checkbox"/> Şizofreni <input type="checkbox"/> Şizoaffektif boz <input type="checkbox"/> Bipolar Duygudurum Bozukluğu <input type="checkbox"/> Sanrılı boz	
Ek ruhsal hastalık: <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var	
Ek tıbbi hastalık:	Boy..... Kilo..... BKG:.....
Kullandığı Aylık Depo APİ: <input type="checkbox"/> Haloperidol <input type="checkbox"/> Paliperidon <input type="checkbox"/> Aripiprazol	
Kullanım Süresi/Ay:	Şu Anda İlaça Devam Etme Durumu:
	<input type="checkbox"/> Ediyor <input type="checkbox"/> Etmiyor
Bırakma Nedeni: <input type="checkbox"/> Yan Etki <input type="checkbox"/> Etkisizlik <input type="checkbox"/> İlgörüsüzlük <input type="checkbox"/> Diğer	
Birlikte Kullanılan APİ/Doz:	Birlikte Kullanılan APİ Dışı İlaçlar:
Depo APİ Tedavisi Başlanmadan Önceki Tedavi Durumu:	
<input type="checkbox"/> İlaç Kullanmıyor <input type="checkbox"/> Oral APİ Kullanıyor <input type="checkbox"/> Oral ve Depo AP Kullanıyor <input type="checkbox"/> Oral ve Depo AP Kullanıyor	

EK-2

POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

P1	Sanrılar	1	2	3	4	5	6	7
P2	Düşünce Dağınıklığı	1	2	3	4	5	6	7
P3	Varsanılar	1	2	3	4	5	6	7
P4	Taşkınlık	1	2	3	4	5	6	7
P5	Büyüklik Duyguları	1	2	3	4	5	6	7
P6	Şüphencilik / Kötülük Görme	1	2	3	4	5	6	7
P7	Düşmanca Tutum	1	2	3	4	5	6	7
N1	Duygulanımda Küntleşme	1	2	3	4	5	6	7
N2	Duygusal İçe Çekilme	1	2	3	4	5	6	7
N3	İlişki Kurmada Güçlük	1	2	3	4	5	6	7
N4	Pasif / Kayıtsız Biçimde Kendini Toplumdan Çekme	1	2	3	4	5	6	7
N5	Soyut düşünme güçlüğü	1	2	3	4	5	6	7
N6	Konuşmanın kendiliğinden ev akıcı olmasının kaybı	1	2	3	4	5	6	7
N7	Stereopitik düşünme	1	2	3	4	5	6	7
G1	Bedensel kaygı	1	2	3	4	5	6	7
G2	Anksiyete	1	2	3	4	5	6	7
G3	Suçluluk duyguları	1	2	3	4	5	6	7
G4	Gerginlik	1	2	3	4	5	6	7
G5	Menyerizm ve vücut duruşu	1	2	3	4	5	6	7
G6	Depresyon	1	2	3	4	5	6	7
G7	Motor yavaşlama	1	2	3	4	5	6	7
G8	İşbirliği kuramama	1	2	3	4	5	6	7
G9	Olağandışı düşünce içeriği	1	2	3	4	5	6	7
G10	Yönelim bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G11	Dikkat azalması	1	2	3	4	5	6	7
G12	Yargılama ve içgörü eksikliği	1	2	3	4	5	6	7
G13	İrade bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G14	Dürtü kontrolsüzlüğü	1	2	3	4	5	6	7
G15	Zihinsel aşırı uğraşı	1	2	3	4	5	6	7
G16	Aktif biçimde sosyal kaçınma	1	2	3	4	5	6	7

EK-3

İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi (İGD)

Ruhsal sağlık-hastalığın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sırtıavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması, çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenti tepkileridir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma)
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. Ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışamaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür(örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımını en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımını en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

EK-4

Klinik Genel İzlenim –Şiddet (KGI-Ş)

Hastalık Şiddeti

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

EK-5

UKU YAN ETKİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. RUHSAL YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	Nedensel İlişki*		
						1	2	3
1.1. Konsantrasyon sorunları								
1.2. Kuvvetsizlik / Halsizlik / Kolay yorulma								
1.3. Uyku hali / Sedasyon								
1.4. Unutkanlık								
1.5. Depresyon								
1.6. Gerginlik / İç huzursuzluğu								
1.7. Uyku Süresinde Uzama								
1.8. Uyku Süresinde Azalma								
1.9. Rüya Görmede Artma								
1.10. Duygusal Kayıtsızlık								
2. NÖROLOJİK YAN ETKİLER								
2.1. Distoni								
2.2. Rijidite								
2.3. Hipokinezi / Akinezi								
2.4. Hiperkinezi								
2.5. Tremor								
2.6. Akatizi								
2.7. Epileptik Nöbetler								
2.8. Pareteziler								
3. OTONOMİK YAN ETKİLER								
3.1. Akomodasyon Bozuklukları								
3.2. Artmış Salivasyon								
3.3. Azalmış Salivasyon (Ağızda Kuruluk)								
3.4. Bulantı / Kusma								
3.5. İshal								
3.6. Kabızlık								
3.7. İşeme Sorunları								
3.8. Poliüri / Polidipsi								
3.9. Ortostatik Baş Dönmesi								
3.10. Çarpıntı / Taşikardi								
3.11. Terlemede Artış								
4. DİĞER YAN ETKİLER								
4.1. Döküntü								
a- Morbiliform								
b- Peteşi								
c- Ürtiker								
d- Psöriatik								
e- Sınıflandırılmayan								

EK-6

**ANORMAL İSTEMSİZ HAREKETLER ÖLÇEĞİ (AİHÖ) ABNORMAL
INVOLUNTARY MOVEMENT SCALE (AIMS)**

<i>Direktifler: Derecelendirmeyi yapmadan önce muayene yönteminin tümünü inceleyiniz, gözlenen belirtilerden en şiddetli olanı işaretleyiniz.</i>						
0: Hiç yok Şiddetli	1. Minimal, normalin üst sınırı	2: Hafif	3: Orta	4:		
YÜZ VE AĞIZ HAREKETLERİ	1. Yüz İfade Kasları Örnek: Alın, göz kapakları, periorbital alan ve yanakların hareketleri; göz kırpma, gülümseme, yüz buruşturma	0	1	2	3	4
	2. Dudaklar ve ağız çevresi Örnek: Ağız buruşturma, dudak bükme, ağız şapırdatma gibi	0	1	2	3	4
	3. Çene Örnek: Isırma, dişleri sıkma, ağız açma, yan hareketler	0	1	2	3	4
	4. Dil Yalnızca ağız içi ve ağız dışı hareketlerdeki artmayı derecelendiriniz, hareketleri yapabilme yetersizliğini değil	0	1	2	3	4
KOL VE BACAK HAREKETLERİ	5. Üst kısım (Kollar, el bilekleri, eller, parmaklar) Koreik hareketler (hızlı, amaçsız, düzensiz, kendiliğinden olanlar), atetoid hareketler (yavaş, düzensiz, karmaşık, yılanvari olanlar) derecelendirilir. Tremor dahil EDİLMEZ (yani tekrarlayıcı, düzenli ve ritmik olanlar).	0	1	2	3	4
	6. Alt kısım (Bacaklar, dizler, ayak bilekleri ve parmaklar) Örnek: Dizlerin dışa hareketi, ayak vurma, düşük topuk, ayakların kıvrılması, çarpık basma gibi.	0	1	2	3	4
GÖVDE HAREKETLERİ	7. Boyun, omuzlar, kalçalar Örnek: Sallanma, kıvrılma, kıvrınma, pelvis dönüklüğü gibi	0	1	2	3	4
GENEL YARGI	8. Anormal hareketlerin şiddeti	Hiç yok, normal Minimal Hafif Orta Şiddetli				0 1 2 3 4
	9. Anormal hareketlerden dolayı beceri kaybı	Hiç yok, normal Minimal Hafif Orta Şiddetli				0 1 2 3 4
	10. Hastanın bu anormal hareketlerin farkında olup olmadığı Yalnızca hastanın bildirimini değerlendiriniz.	Farkında değil				0
		Farkında, sıkıntıda değil				1
		Farkında, hafif sıkıntıda				2
		Farkında, orta sıkıntıda				3
		Farkında, şiddetli sıkıntıda				4
DİŞ DURUMU	11. Halen diş ve / veya diş protezi ilgili bir sorunu var mı?	Hayır			0	
		Evet			1	
	12. Hasta genellikle diş protezi mi kullanır?	Hayır			0	
		Evet			1	

Toplam Sayı:

EK-7

**SIMPSON-ANGUS NÖROLEPTİKLERE BAĞLI HAREKET BOZUKLUKLARINI
DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (SAS)**

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. YÜRÜYÜŞ	<input type="checkbox"/>
2. KOLLARIN DURUMU	<input type="checkbox"/>
3. OMUZ SALLAMA	<input type="checkbox"/>
4. DİRSEK RİJİDİTESİ	<input type="checkbox"/>
5. BİLEK RİJİDİTESİ	<input type="checkbox"/>
6. BACAĞIN SARKAÇ HAREKETLERİ	<input type="checkbox"/>
7. BAŞIN DURUMU	<input type="checkbox"/>
8. GLABELLA REFLEKSİ	<input type="checkbox"/>
9. TREMOR	<input type="checkbox"/>
10. SALYA	<input type="checkbox"/>
TOPLAM PUAN:

EK-8**İÇGÖRÜ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (İDÖ)**

1. HERHANGİ BİR HASTALIĞI OLDUĞUNU DÜŞÜNÜYOR MU?	0. Hayır 1. Bazen 2. Evet
2. BİR AKIL/RUH HASTALIĞI OLDUĞUNU KABUL EDİYOR MU?	0. Hayır 1. Şüpheleri var 2. Evet
3. BU HASTALIĞI NASIL AÇIKLIYOR?	0. Hezeyanlı açıklama 1. Bilmiyor 2. Sosyokültürel düzeyine göre kabul edilebilir açıklama
4. YAŞANTILARINI PATOLOJİK/FARKLI OLARAK DEĞERLENDİRİYOR MU?	0. Kesinlikle karşı çıkıyor 1. Telkin edilebilir 2. Evet
5. SEMPTOMLARINI NASIL AÇIKLIYOR?	0. Dış güçlere, hezeyanlarına bağlıyor 1. Yorgunluk, stres gibi dış etkenler 2. Hastalığının bir parçası olarak
6. TEDAVİ İÇİN KENDİ TALEBİ VAR MI?	0. Hayır 1. Bazen 2. Evet
7. TEDAVİYİ KABUL EDİYOR MU?	0. Hayır (Zor kullanarak) 1. Bazen 2. Evet (Her zaman)
8. NEDEN TEDAVİYİ KABUL EDİYOR?	0. Zorunlu olduğu için "Başka çare yok" 1. Başkalarının isteği/ başka amaçlar için 2. Şikayetlerini ortadan kaldıracağı için
9. ÖNCEKİ HASTALIKLARINI NASIL DEĞERLENDİRİYOR?	0. Hiçbir zaman hastalığını kabul etmiyor 1. Geçştiriyor 2. Doğru, kabul edilebilir açıklama
Toplam Puan:	
Puan (B):	

KAYNAKLAR

1. Stahl SM. Psikoz ve Şizofreni. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi, Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar. Çeviri: Uzbay T. 3. Basım. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. 2012:247-325.
2. Kırılı U, Binbay T. Psikoz ve Şizofreni Epidemiyolojisi. Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy Kaymak S, ed. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar, 2. Basım. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları. 2018:29-50.
3. Amerikan Psikiyatri Birliği (2013) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı, çev. Köroğlu E, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2014.
4. Dünya Sağlık Örgütü. Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması (ICD-10). Çev. ed: Öztürk MO, Uluğ B. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını. 1993.
5. Öztürk O, Uluşahin A. Şizofreni. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 13. Basım. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi. 2015:189-248.
6. Kocal Y, Karakuş G, Sert D. Şizofreni: Etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2017;26(2):251-267. doi:10.17827/aktd.303574
7. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorder. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 11. Basım. Wolters Kluwer. 2015:300-339.
8. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. PLoS Med. 2005;2(5):141.
9. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye'de psikoz epidemiyolojisi: yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme. Türk Psikiyatri Derg. 2011;22(1):40-52.
10. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane J ve diğ. Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry. 2005;162(3):441-449.
11. Fennig S, Fochtmann LJ, Bromet EJ. Şizoaffektif Bozukluk. Sadock BJ, Sadock VA, ed. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Çeviri: Aydın H, Bozkurt A. 8. baskı, cilt 2. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2007:1533-1536.
12. Esen-Danacı A, Balıkçı K, Aydın O. Şizoafektif Bozukluk. Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy Kaymak S, ed. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar, 2. Basım. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları. 2018:220-239.

13. Abrams DJ, Rojas DC, Arciniegas DB. Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4:1089-1109.
14. Padhy S, Hedge A. Şizoafektif Bozukluk: Kavramın Ortaya Çıkışı ve Güncel Durumu. *Türk Psikiyatri Derg*. 2015;26:131-137.
15. Marneros A, Schizoaffective disorder. *Korean J Schizophr Res*. 2012;15:5-12.
16. Öztürk O, Uluşahin A. Sanrılı Bozukluklar. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 13. Basım. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi. 2015:249-255.
17. Fennig S, Fochtmann LJ, Bromet EJ. Sanrılı Bozukluk ve Paylaşılmış Psikotik Bozukluk. Sadock BJ, Sadock VA, ed. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Çeviri: Aydın H, Bozkurt A. 8. baskı, cilt 2. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2007:1525-1533.
18. Atbaşoğlu C. Ayırıcı Tanı. Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy Kaymak S, ed. *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*, 2. Basım. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları. 2018:73-92.
19. Köroğlu E. Şizofreni. *Klinik Psikiyatri*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2012:107-143.
20. Erişim adresi 1: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539855/> (Ziyaret Tarihi: 16 Ocak 2020).
21. Serrano BG , Bailón LA, Calvo P, Negro JEM, Ballesteros JC. Psychiatrists' opinion on treatment adherence in Delusional Disorder. *Eur Psychiatry*. 2016;33(Suppl 1)-S570.
22. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387:1561-1572.
23. Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M ve ark. Early Intervention in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2018;175(5):411-426.
24. Chou YH, Chu PC, Wu SW, Lee JC, Lee YH, Sun IW. A Systemic Review and Experts' Consensus for Long-acting Injectable Antipsychotics in Bipolar Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(2):121-128.
25. Wade M, Tai S, Awenat Y, Haddock G. A systematic review of service-user reasons for adherence and nonadherence to neuroleptic medication in psychosis. *Clin Psychol Rev*. 2017;51:75-95.
26. Heres S. Long-acting injectable antipsychotics: an underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(11):1263-1265.
27. Carpenter WT Jr, Buchanan RW. Expanding therapy with long-acting antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):745-746.

28. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. 2013;12(3):216-226.
29. Hodgson RE. Evaluating the cost and clinical effectiveness of long-acting, injectable aripiprazole and paliperidone palmitate once a month in a real-world setting. *Clinicoecon Outcomes Res*.2019;11:517-524.
30. Anderson JP, Icten Z, Alas V, Benson C, Joshi K. Comparison and predictors of treatment adherence and remission among patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate or atypical oral antipsychotics in community behavioral health organizations. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):346.
31. Tiihonen J, Mittendorfer-Ruiz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E ve ark. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):686-693.
32. Erişim adresi 3: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-schizophrenia-long-acting-injectable-antipsychotic-drugs> (Ziyaret Tarihi: 13 Şubat 2020).
33. Erişim adresi 2: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/clinical-practice-guidelines> (Ziyaret Tarihi: 13 Şubat 2020).
34. Demirkol ME, Tamam L. Psikiyatrik Bozukluklarda Tedavi Uyumu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2016;8(1):85-93.
35. Jeste SD, Patterson TL, Palmer BW, Dolder CR, Goldman S, Jeste DV. Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;63:49-58. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00314-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00314-6)
36. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R ve ark. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 (Suppl 4):1-46.
37. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO ve ark. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-1223.
38. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H ve ark. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371:1085-1097.
39. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E ve ark. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(4):355-371.

40. Lauriello J, Bustillo JR, Keith SJ. Şizofreni: Sorunun Kapsamı. Sadock BJ, Sadock VA, ed. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Çeviri: Aydın H, Bozkurt A. 8. baskı, cilt 2. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2007:1345–1354.
41. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: A comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:892-909.
42. Tessier A, Boyer L, Husky M, Bayle F, Llorca PM, Misdrahi D. Medication adherence in schizophrenia: The role of insight, therapeutic alliance and perceived trauma associated with psychiatric care. *Psychiatry Res*. 2017;257:315-321. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.063>
43. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-1310.
44. Rittmannsberger H, Pachinger T, Keppelmüller P, Wancata J. Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment. *Psychiatr Serv*. 2004;55(2):174-179.
45. Piette, J. D., Heisler, M., Krein, S, Kerr EA .The role of patient–physician trust in moderating medication nonadherence due to cost pressures. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1749-1755.
46. Perkins, D.O. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(12):1121-1128.
47. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2002;57:209-219.
48. Löffler W, Kilian R, Toumi M, Angermeyer MC. Schizophrenic patients' subjective reasons for compliance and noncompliance with neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36(3):105-112.
49. Bultman DC, Svarstad BL. Effects of physician communication style on client medication beliefs and adherence with antidepressant treatment. *Patient Educ Couns*. 2000;40(2):173-185.
50. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3(4):200-218.
51. Lindenmayer JP, Liu-Seifert H, Kulkarni PM, Kinon BJ, Stauffer V, Edwards SE ve ark. Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):990–996.

52. Üstünsoy Çobanoğlu ZS, Aker T, Çobanoğlu N. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluğu olan hastalarda tedaviye uyum sorunları. *Düşünen Adam*. 2003;16(4):211-218.
53. Majer IM, Gaughran F, Sapin C, Beillat M, Treur M. Efficacy, tolerability, and safety of aripiprazole once-monthly versus other long-acting injectable antipsychotic therapies in the maintenance treatment of schizophrenia: a mixed treatment comparison of double-blind randomized clinical trials. *J Mark Access Health Policy*. 2015;3(1):27208.
54. Agid O, Foussias G, Remington G. Long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Their role in relapse prevention. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(14):2301-2317.
55. Böke Ö, Özdin S. Tedaviye Uyumsuzluğu Değerlendirme ve Baş Etme. Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy Kaymak S, ed. *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*, 2. Basım. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları. 2018:457-472.
56. Abdel-Baki A, Lesage A, Nicole L, Cossette M, Salvat E, Lalonde P. Schizophrenia, An Illness With Bad Outcome: Myth or Reality? *Can J Psychiatry*. 2011;56(2):92-101.
57. Menzin J, Boulanger L, Friedman M, Mackell J, Lloyd JR. Treatment adherence associated with conventional and atypical antipsychotics in a large state Medicaid program. *Psychiatr Serv*. 2003;54(5):719-723.
58. Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2015;225:14-30.
59. Haddad PM, Kishimoto T, Correll CU, Kane JM. Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(3):216-221.
60. Wu CS, Cheng IC, Feng J, Chen CL. Comparison of treatment effectiveness and medical costs for different long-acting injectable antipsychotics in patients with schizophrenia in Taiwan: A nationwide population-based cohort study. *Schizophr Res*. 2016;173:37-44.
61. Rossi G, Frediani S, Rossi R, Rossi A. Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: use in daily practice from naturalistic observations. *BMC Psychiatry*. 2012;12:122.
62. Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry*. 2013;13:340.

63. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JM. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(3):453-460.
64. Llorca PM. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res*. 2008;161(2):235-247.
65. Yıldız M, Yüksel AG, Erol A. Şizofrenide Ruhsal ve Toplumsal Beceri Eğitimi Uygulaması Grup Eğitimi Deneyimleri. *Türkiye’de Psikiyatri*. 2005;7(1):25-32.
66. Yıldız M, Yüksel AG. Psikotik bozuklukların tedavisinde depo antipsikotik ilaç (flufenazin dekanat) kullanımını neden hala önemlidir?: Klinik sonuç açısından bir inceleme. *Klinik Psikofarmakol Bulteni*.2006;16:103-108.
67. Hartung D, Low A, Jindai K, Mansoor D, Judge M, Mendelson A ve ark. Interventions to improve pharmacological adherence among adults with psychotic spectrum disorders and bipolar disorder: a systematic review. *Psychosomatics*. 2017;58(2):101-112.
68. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011;168(6):603-609.
69. Stahl SM. Antipsikotik İlaçlar. Stahl’ın Temel Psikofarmakolojisi, Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar. Çeviri: Uzbay T. 3. Basım. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. 2012:327-451.
70. Duman B, Saka MC, Devrimci Özgüven H, Atbaşoğlu EC. Antipsikotik İlaçların Nörolojik, Kardiyolojik, Hematolojik, Endokrinolojik ve Antikolinergik Yan Etkileri. Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka MC ve ark. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar, 2. Basım. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları. 2018:411-441.
71. Di Lorenzo R, Ferri P, Cameli M, Rovesti S, Piemonte C. (2019). Effectiveness of 1-year treatment with long-acting formulation of aripiprazole, haloperidol, or paliperidone in patients with schizophrenia: retrospective study in a real-world clinical setting. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:183-198.
72. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. Schizophrenia and Related Psychoses. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13. Basım. Chichester: Wiley Blackwell. 2018:3-202.
73. Yüksel N. Antipsikotikler. Psikofarmakoloji, Ankara: Ada Basım Yayın Ltd. Şti. 2016:39-144
74. Khan AY, Salaria S, Ovais M, Ide GD. Depot antipsychotics: Where do we stand? *Ann Clin Psychiatry*. 2016;28(4):289-298.
75. Jann MW, Penzak SR. Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics: An Update and Comparison Between Agents. *CNS Drugs*. 2018;32(3):241-257.

- 76.. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-276.
77. Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Derg.* 1999;14(44):23-32.
78. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Tam Metin (DSM-IV)*, 4.basım. Köroğlu E, çev. ed. Ankara:Hekimler Yayın Birliği. 1996.
79. Guy W. *Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* Revised US Dept Health, Education and Welfare Publication (ADM), Rockville, National Institute of Mental Health. 1976;218-222.
80. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987;334(suppl.):1-100.
81. Aydemir Ö, Köroğlu E. *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler.* Dördüncü baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2009:420-424.
82. Sarı Narğis B. Şizofreni hastalarında B-Wise Ölçeği'nin geçerlik güvenilirlik çalışması ve metabolik sendrom ve kendilik algısıyla ilişkisi. Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Hatay, 2011.
83. David AS. Insight and psychosis. *Br J Psychiatry.* 1990;156(6):798-808.
84. Aslan S, Günay Kılıç B, Karakılıç H, Coşar B, Işıklı S, Işık E. İçgörünün üç bileşenini değerlendirme ölçeği: Güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türkiye'de Psikiyatri.* 2001;3(1):17-24.
85. Stahl SM. Long-acting injectable antipsychotics: shall the last be first? *CNS Spectr.* 2014;19(1):3-5.
86. Patel MX, Haddad PM, Chaudhry IB, Mcloughlin S, Husain N, David AS. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol.* 2010;24(10):1473-1482.
87. Iyer S, Banks N, Roy MA, Tibbo P, Williams R, Manchanda R ve ark. A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: Part I-patient perspectives. *Can J Psychiatry.* 2013;58(5 Suppl 1):14-22.
88. 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.* 2016;178:58-63.

89. Mcevoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz MS, Rosenheck RA ve ark. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(19):1978-1987.
90. Cordiner M, Shajahan P, Mcavoy S, Bashir M, Taylor M. Effectiveness of long-acting antipsychotics in clinical practice: 1. A retrospective, 18-month follow up and comparison between paliperidone palmitate, risperidone long-acting injection and zuclopenthixol decanoate. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(1):22-32.
91. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker RA, Hertel P, Eramo A, Jin N ve ark. Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(11):1254-1260.
92. Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P, McQuade R, Carson W, Sanchez R ve ark. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophr Res*. 2013;150(1):281-288.
93. Fountaine RJ, Taylor AE, Mancuso JP, Greenway FL, Byerley LO, Smith SR ve ark. Increased food intake and energy expenditure following administration of olanzapine to healthy men. *Obesity*. 2010;18(8):1646-1651.
94. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Treatment of schizophrenia, weight gain, diabetes and hiperlipidemia, *Textbook of Psychopharmacology*, The American Psychiatric Publishing, Third Edition, 2004; 897-898.
95. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC ve ark. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1686-1696.
96. Whale R, Pereira M, Cuthbert S, Fialho R. Effectiveness and predictors of continuation of paliperidone palmitate long-acting injection treatment: a 12-month naturalistic cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(5):591-595.
97. Taka'cs P, Czobor P, Fehe'r L, GimesiOrsza'gh J, Fadgyas-Freyler P, Bacskai M ve ark. Comparative effectiveness of second generation long-acting injectable antipsychotics based on nationwide database research in Hungary. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0218071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218071>
98. Sacchetti E, Grunze H, Leucht S, Vita A. Long-acting injection antipsychotic medications in the management of schizophrenia. *Evidence-based Psychiatric Care*. 2015;1:27-36.
99. Rosso G, Pessina E, Martini A, Di Salvo G, Maina G. Paliperidone Palmitate and Metabolic Syndrome in Patients With Schizophrenia: A 12-Month Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(3):206-212.

100. Goff DC. Maintenance treatment with long-acting injectable antipsychotics: comparing old with new. *JAMA*. 2014;311(19):1973-1974.
101. Miyamoto S, Fleischhacker WW. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2017;4(2):117-126.
102. Taylor DM, Paton C, Kapur S. Schizophrenia. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 12 Baskı. Chichester: Wiley Blackwell; 2015;15-186.
103. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP ve ark. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1079-1087.

