



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ŞİZOFRENİ ve BENZERİ PSİKOTİK BOZUKLUK HASTALARINDA UZUN
ETKİLİ ENJEKTABL ANTİPSİKOTİKLER'İN ORAL ANTİPSİKOTİKLER
İLE SOSYAL PERFORMANS, YAN ETKİ, BAKIM VEREN YÜKÜ,
KOGNİSYON AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Umut Can FİLİZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ ve BENZERİ PSİKOTİK BOZUKLUK HASTALARINDA UZUN
ETKİLİ ENJEKTABL ANTİPSİKOTİKLER'İN ORAL ANTİPSİKOTİKLER
İLE SOSYAL PERFORMANS, YAN ETKİ, BAKIM VEREN YÜKÜ,
KOGNİSYON AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Umut Can FİLİZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Enver Yusuf SİVRİOĞLU

BURSA-2022

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	19
Bulgular.....	24
Tartışma.....	43
Sonuç.....	57
Kaynaklar	58
Ekler.....	73
Teşekkür	82
Özgeçmiş.....	83

ÖZET

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar; sanrı, varsanı, dağınıklık gibi pozitif belirtiler ve konuşmada fakirleşme gibi negatif belirtilerle karakterize, hastanın ve ailesinin yaşamını etkileyen kronik bir hastalıktır. Psikotik bozuklukların temel tedavisi antipsikotik tedavidir. Antipsikotik tedavi oral antipsikotik (Oral-AP) veya uzun etkili enjektabl antipsikotik (UEE-AP) olarak uygulanabilir. Bu çalışmada şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar hastalarında, antipsikotiklerin UEE-AP veya Oral-AP uygulanmasının hastalık şiddeti, depresyon, sosyal işlevsellik, yan etki, kognisyon ve bakım veren yükü bakım veren yükü bakımından incelenmesi ve karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Psikiyatri Polikliniği'nden takip edilen 49 uzun etkili enjektabl antipsikotik kullanan hasta ve bakım verenleri ile 50 oral antipsikotik kullanan hasta ve bakım verenleri dahil edildi. Katılımcılar bir defa kesitsel olarak görüldü; hastalar, Sosyodemografik Veri Formu, Anamnez Bilgi Formu, Calgary Şizofreni Depresyon Ölçeği (CŞDÖ), Şizofrenide Kısa Klinik Değerlendirme Ölçeği (ŞKKDÖ), Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (BSPÖ), Glasgow Antipsikotik Yan Etkilerini Değerlendirme Ölçeği (GAYEDÖ), Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA) ile; bakım verenleri Zarit Bakıcı Yük Ölçeği (ZBYÖ) ile değerlendirildi.

UEE-AP grubundaki hastaların soygeçmişinde hastalık bulunma oranı, hastane yatış sayısı, şizofreni tanısı, işçi olarak çalışma oranı, çıldırı, varsanılar bakımından Oral-AP grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, soyutlama bakımından anlamlı olarak daha düşük skorlar aldığı görüldü. Şizofreni tanısı alan hastaların diğer psikotik bozukluklar grubuna göre; ŞKKDÖ, ZBYÖ bakımından daha yüksek skorlara sahip olduğu, BSPÖ, görsel mekânsal, yönetici işlevler, soyut düşünme skorları bakımından daha düşük skorlara sahip olduğu görüldü.

Psikotik spektrumdaki hastaların ilaç uyumsuzluğu, bireysel farklılıklar açısından dikkate alınarak gereklilik halinde erken dönemde UEE-AP başlanması hastalık seyrine olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, Uzun Etkili Antipsikotik, Oral Antipsikotik, Hastalık Şiddeti, Sosyal İşlevsellik.



SUMMARY

Comparing Long Acting Injectable Antipsychotics versus Oral Antipsychotics for the Schizophrenia and Other Psychotic Disorders In Terms of Social Functioning, Side Effects, Caregiver Burden and Cognition

Schizophrenia (SC) and other psychotic disorders (OPD) are diseases characterized by; positive symptoms such as delusion and hallucination, negative symptoms such as poverty of speech which can affect patients' and families' lives in several domains. Antipsychotic treatment is essential when treating people with SC and OPD. Antipsychotic treatment can be received as long acting injectable antipsychotic (LAIA) and oral antipsychotic (OA). The aim of this study was to examine the symptom severity, depression, social functioning, side effects, caregiver burden and cognition in patients who live with SC and OPD, and comparing LAIA and OA groups by these aspects.

49 patients treated with LAIA and 50 patients treated with OA who were being followed-up by Bursa Uludağ University Psychiatry Polyclinic and their caregivers were included in the study. Participants and their caregivers were seen once cross-sectionally and evaluated with the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), Brief Clinical Assessment Scale for Schizophrenia (BCASS), Personal and Social Performance Scale (PSP), Glasgow Antipsychotic Side Effect Scale (GASES) Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) and Zarit Caregiver Burden Scale (ZCBS).

Family history of disease, hospitalization rates, psychosis, hallucinations scores were significantly higher among LAIA group and abstraction scores were significantly lower among LAIA group when compared to OA group. BCASS and ZCBS scores were significantly higher in SC group compared to OPD group. Visuospatial and executive functions, abstraction and PSP scores were lower in SC group compared to OPD group.

In conclusion, patients with psychotic spectrum disorders must be evaluated in domains of treatment adherence and personal differences. Clinicians should always mind offering and initiating LAIA for patients with low treatment adherence. It has been speculated early initial of LAIA may be positively impact prognosis of psychotic disease.

Keywords: Schizophrenia, Long Acting Injectable Antipsychotics, Oral Antipsychotics, Symptom Severity, Social Functioning.



GİRİŞ

Şizofreni, Türkiye’de yeti kaybına yol açan hastalıklar arasında 9. sırada yer almakta (1), dünya genelinde ise engelliliğe en fazla sebep olan 20 hastalıktan biri olarak belirtilmektedir (2). Şizofreni, psikiyatrik rahatsızlıklar arasında en şiddetli, yıkıcı tabloların başında gelmektedir (3).

Şizofreni, oldukça heterojen bir klinik görüntüye sahiptir. Şizofreninin çekirdek semptomları pozitif belirtiler (sanrı, varsanı vs.) olup tabloya negatif belirtiler (motivasyonda azalma, kendiliğinden konuşmada azalma, sosyal içe çekilme vs.) ve bilişsel bozukluklar eşlik edebilmektedir (4). Pozitif belirtiler, bazı hastalarda rezidüel pozitif psikotik belirtiler olarak süregenleşse de, relaps ve remisyonlarla seyretmekte; negatif ve kognitif belirtiler ise süregen olmakta ve uzun dönemde psikososyal işlevselliği belirlemektedir (5).

Şizofreni hastalarında pozitif, negatif semptomlara (6), kognisyondaki bozulmalara (7), işsizlik oranlarına, düşük gelir ve düşük bedensel sağlık seviyesine (8) bağlı olarak depresyon görülme sıklığı oldukça yüksektir (9). Şizofreni hastalarının yaklaşık %25’i hayatlarının bir döneminde depresif bozukluk tanı kriterlerini karşılamaktadır (10). Şizofreni hastalarında eşikaltı depresif bulguların görülme sıklığı oldukça yüksektir. 2010 yılında Avusturalya’da yapılmış bir çalışmaya göre şizofreni hastalarının %79.6’sının hayatının bir döneminde depresif bir ruh halini yaşamış olduğu tespit edilmiştir (8). Şizofrenide depresif semptomların süregen hale gelmesi psikotik bulguların relaps riskini artırmaktadır (11). Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotiklerin dopamin 2 reseptörleri üzerine etkisi bulunmaktadır. Dopamin 2 reseptörlerinde yüksek düzeyde blokaj veya yüksek doz tipik antipsikotik kullanımı depresif bulguları kötüleştiriyor veya depresyon gelişime katkı sağlıyor olabilir (12,13). Antipsikotik dozunu azaltmanın veya tedaviyi atipik antipsikotik ile değiştirmenin depresyon gelişimini azaltabileceğini öne sürülmüştür (10,14). Fakat atipik antipsikotiklerin yaygın olarak kullanıma girmesine rağmen şizofrenide depresyon prevelansı yüksek kalmıştır (15).

Şizofrenide görülen, prefrontal korteksteki disfonksiyel dopaminerjik ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) etkileşimler ile hipocampusta görülen bozulmuş glutaminerjik nörotransmisyonun, kognitif bozulmaların altında yatan sebep olabileceği öne sürülmüştür (16). Sürengen negatif belirtilerin tedaviye direnç ile (17), negatif belirtilerin ise kognitif bozulmayla ilişkili olduğu (18-20), bu belirtilerin hastalık gidişatı, yaşam işlevselliği ile de ilişkisinin bulunduğu tespit edilmiştir (21). Büyük ölçekli çalışmalardan ve meta analizlerden edinilen bilgiye göre antipsikotikler psikotik sürecin gidişatında mütevazı da olsa kognisyon üzerinde yararlı etkilere sahip olmakla beraber atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere göre daha anlamlı iyileşme sağladığı konusunda yeterli kanıt yoktur (22, 23). Antipsikotiklerin, dopamin 2 reseptörlerini yüksek dozda işgal ettiği durumlarda, yüksek dozda kullanıldığı durumlarda, tedavide polifarmasi kullanıldığı durumlarda, antikolinerjik ilaç ile birlikte kullanıldığı durumlarda kognisyon üzerine olumsuz etkisi olma ihtimali de mevcuttur (24, 25).

Şizofreninin akut döneminde tedavinin amacı belirtileri azaltmak, remisyonu sağlamak ve hastayı iyileşme safhasına geçirmektir. Akut fazı izleyen stabil fazda ise amaç hasta ile klinisyenin; düzenli/uzun dönem ilaç kullanımı sağlayacak bir tedavi konusunda uzlaşması, hastanın yaşam kalitesinin artırılması, semptomatik remisyonun devamı, gerekli psikososyal girişimlerin yapılmasıdır. Yan etkiler belli aralıklarla değerlendirilmeli, gerekiyorsa ilaç revizyonu yapılmalıdır. Antipsikotik ilaçların yan etkileri ilaçlar arasında değişebilir. Nörolojik, endokrin, metabolik, cinsel, kardiyovasküler, sedatif yan etkiler bunlardan bazılarıdır. İlaç yan etkileri uzun dönemli ilaç seçiminde kararı etkileyen en önemli faktörlerdendir. Tipik antipsikotikler ekstrapiramidal sistem yan etkisi (EPSYE) konusunda dezavantajlıyken, atipik antipsikotikler metabolik ve kardiyak yan etkiler konusunda dezavantajlıdır. Kombine antipsikotik tedavisi düşünülürse klinisyen ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olmalıdır. İlk atak şizofrenide çoklu relapsları olan hastalara göre daha düşük dozda antipsikotik ilaca ihtiyaç duymaktadır (26). İlk atak şizofrenide hastaların %80'i psikotik bulgulara tam remisyona ulaşmakta (27), remisyona ulaşan hastaların %80'i 5 yıl içinde yeni bir psikotik atak

yaşamaktadır (28). Her relapsla tedavi cevabı azalmakta, tedavi süresi uzamaktadır (29). İlk atak şizofrenide tedaviyle remisyona ulaşmış hastalar dahi relaps konusunda yüksek risk altındadır, bu risk antipsikotik tedavinin sürekliliğini sağlamakla azaltılabilir (30). Velligan ve ark.'nın (31) yaptığı bir derlemede tedavi uyumsuzluğunun %27,8 oranında ilaç yan etkileri ile ilgili olduğu bulunmuştur.

Şizofreninin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) tanı ölçütlerinin B ölçütü iş, kişilerarası ilişkiler, kendine bakım alanlarının birinde ya da çoğunda hastalık öncesine göre belirgin bozulma olarak tanımlanmıştır (32). Sosyal işlevselliğin negatif belirtilerle ve kognitif belirtilerle ilişkili olduğu söylenebilir (21). Sosyal işlevsellikteki düşüş, yaşam kalitesini ciddi oranda etkilemekte, relapsı, kötü prognozu ve çalışmamayı yordamaktadır (33, 34).

Şizofreni, kapsamlı ve çok yönlü bakım gerektiren gerektiren bir rahatsızlık olduğundan; hastanın ailesinin tedavi sürecine katılması beklenebilir (35). Bakım veren yükü, bakım verenin bakım verme esnasında yaşanan fiziksel, psikolojik, maddi ve sosyal sıkıntıları tanımlar (36). Bulgular şizofreni hastalarındaki düşük işlevselliğin bakım veren yükünü artırdığını öne sürmektedir (37). Bakım vermek, bakım verenlerde kronik strese yol açan, bakım verenlerin ruhsal sağlığını olumsuz etkileyen bir süreçtir. Kronik stres bakım verende psikiyatrik komorbiditelere neden olabilir (38).

Çeşitli tedavi rehberleri şizofreniye çok yönlü tedavi yaklaşımında, düzenli antipsikotik ilaç kullanımının temel rolünde uzlaşmakta ve antipsikotik ilaç tedavisinin önemini vurgulamaktadır (3).

Antipsikotik ilaçların hem oral yoldan alınan hem kas içine enjekte edilen, uzun etkili enjektabl antipsikotik (UEE-AP) tipleri vardır. UEE-AP'LERİN oral antipsikotiklere göre hastane yatışlarını %20-30 oranında azalttığı (39), ölüm oranlarını %30 azalttığı (40), EPSYE (akatizi hariç) ve nöroleptik malign sendrom yan etkisine oral antipsikotiklere göre daha az sebep olduğu (41) tespit edilmiştir. Güncel tarihli 19 şizofreni tedavi kılavuzunu inceleyen bir derlemede, UEEA-P kullanımı; 18 kılavuz tarafından (%94,7)

önerilmiş, 14 kılavuzda (%77,8) primer olarak tedavi uyumsuzluğu olan hastalarda önerilmiştir (42).

Literatür bulguları göstermektedir ki, UEE-AP ilaçların etkinliğinin bilinmesine rağmen klinisyenlerin UEE-AP seçim oranı nispeten düşüktür (43). UEE-AP'lerin oral antipsikotiklerle karşılaştırıldığı naturalistik çalışmalar UEEA-AP'leri oral antipsikotiklere göre daha yararlı bulurken (44-46), randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) çalışmalar UEE-AP'leri oral antipsikotiklere eşit/bazı durumlarda hafifçe daha etkili göstermektedir (47, 48). RKÇ'lerin hasta dahil etme kriterlerinin ek hastalık yokluğu, hastalığın tedaviye dirençli olmaması, hastanın tedavi uyumunun yüksek olması vb. gibi şartlar olarak belirlenmesi nedeniyle 'gerçek dünya' koşulları ile RKÇ'lerin koşulları uyuşmamaktadır. Naturalistik/gözlemsel çalışmalar RKÇ'lerin aksine 'gerçek dünya' koşulları ile daha çok uyuşmaktadır. Şizofreni hastalarında görülen yüksek tedavi uyumsuzluğu, Lieberman ve ark.'nın çalışmasına göre oral antipsikotiklerde %74 oranında olup (49), yüksek tedavi uyumsuzluğu oranları naturalistik çalışmalarda UEE-AP'lerin oral antipsikotiklere göre daha üstün olmasını açıklıyor olabilir.

Çalışmamızda, Psikoz Polikliniği'nde düzenli olarak tedavi gören, tedavi uyumu olan, RKÇ'lere göre gerçek hayatla daha uyumlu hasta popülasyonunda UEE-AP'lerin oral antipsikotiklere göre depresyon, belirti şiddeti, sosyal ve bireysel performans, kognisyon, bakım veren yükü ve yan etki yüküne etkisini araştırmayı amaçladık.

1. Şizofreni

1.A. Tanım

Şizofreni, çekirdek bulguları pozitif bulgular (sanrı, varsanı gibi gerçeği değerlendirmenin bozulduğu), negatif bulgular (motivasyonda ve kendiliğinden konuşmada azalma, sosyal içe çekilme) ve kognitif bulgular (yürütücü işlevlerde azalma gibi) olan (4), pozitif bulguların relaps ve remisyonlarla seyredebileceği, negatif bulguların süregelen olarak seyrettiği (5), kronik obstruktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus görülme sıklığının genel topluma

göre anlamlı olarak yüksek olduğu (50), toplam yaşam süresinin hastalarda topluma göre ortalama 15 sene kısa olduğu (51) beyin rahatsızlığına verilen isimdir. İlk atak şizofreni genelde geç ergenliğe veya genç yetişkinlikte, sıklıkla prodromal dönemi takiben ortaya çıkar (52, 53). Bazı hastalarda hastalık öncesi sosyal ve kognitif alanlarda bozulmanın hastalık tablosunun ortaya çıkmasından çok önceye uzandığı görülebilir (54).

1.B. Epidemiyoloji

Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı her toplum için %1 olarak değerlendirilse de 1960-2000 arası 46 ülkede yapılmış bir gözden geçirme, şizofreni yaşam boyu yaygınlığının %0,46-0,92 arasında dağılım gösterdiğini bildirmiştir (55). Binbay ve ark.'nın (56) yaptığı bir çalışmada Türkiye'de şizofreninin yaşam boyu çalışmalar şizofreninin her iki cinsiyette de eşit olduğunu belirtse de (55) McGrath (57) erkeklerin şizofreni geliştirme riskinin kadınlara göre 1,4 kat yüksek olduğunu belirtmiştir. Binbay ve ark.'nın (56) çalışması Türkiye'de şizofreni hastalarında işsizliğin, evlenmemenin ve eğitim sürecinin aksamamasının normal popülasyona göre yüksek olduğuna işaret etmektedir.

1.C. Tarihçe

Şizofreni tarih boyunca hekimleri ve düşünürleri ilgilendirmiştir. 19. yüzyılın sonlarına doğru bilimsel olarak incelenmeye başlanmıştır. Morel 1860 yılında erken bunama anlamına gelen 'dementia praecox' terimini kullanmış, Hecker hebefreniyi, Kahlbaum katatoniyi tanımlamıştır. 19. yüzyılın sonlarına doğru Emil Kraepelin bu hastalık tiplerine paranoid ve basit tiplerini de ekleyerek hepsini "dementia praecox " tanısı altında toplamıştır. 1911'de Bleuer, şizofrenide erken başlangıcın ve bunamayla sonuçlanmasının gerekli olmadığını söyleyerek Yunanca zihin bölünmesi anlamına gelen 'şizofreni' tabirini kullanmıştır (58). Amerikan Psikiyatri Birliği (APA)1952 yılında yayınladığı DSM ilk sayısında şizofrenik reaksiyon tabirini kullanmış, şizofreni tanı kriterleri DSM-3 ile ilk defa resmi olarak tanımlanmıştır.

1.D. Etyoloji

Şizofreni, etyolojik olarak genetik, biyokimyasal, çevresel, obsetrik, nörogelişimsel faktörlerle ortaya çıkan bir sendromdur.

Yapılan oldukça geniş kapsamlı bir genom ilişkilendirme çalışmasında şizofreni ile ilgili 108 lokus tespit edilmiştir (59). Fakat bu çalışma ve bu çalışmadan sonra yapılan çalışmalar şizofreni etyolojisinin yalnızca bir bölümünü açıklamaktadır. Bu da gen-çevre etkileşiminin (60) ya da epigenetik mekanizmaların önemi olabileceğini düşündürmektedir (61).

Acil sezeryan doğum, gebelikte kanama, preeklampsi şizofreni ile ilişkilendirilen obstetrik komplikasyonlardandır (62). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda gebelik esnasında influenza, toxoplasmosis, herpes simplex tip 2 gibi enfeksiyöz ajanlara maruziyetin şizofreni riskini artırdığı ileri sürülmüştür (63, 64).

Çocuklukta veya erişkinlikte yaşanan travma ve sosyal güçlüklerin şizofreni etiyolojisinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Varese ve ark. (65) çocuklukta yaşanan cinsel ve fiziksel istismar, duygusal psikolojik istismar, ihmal ve ebeveyn ölümünün erişkinlikte şizofreni riskini artırdığını öne sürmüştür.

Şizofreni genelde ergenlik ve genç yetişkinlikte kendini gösterse de şizofreni tanılı bireylerin hayatın ilk yıllarında gelişimsel geriliklerinin olduğunu öne sürülmüştür (66).

Psikoz oluşumunda çokça çalışılmış klasik görüş mezolimbik yolaktaki dopamin 2 (D2) reseptörlerindeki hiperaktivitenin pozitif bulgulara yol açtığı görüşüdür (67, 68). Görece yeni ve heyecan verici bir görüş olarak dopamin hiperaktivitesinin prefrontal kortexte glutamat disregülasyonuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür (68). Gamma amino bütirik asit (GABA) ara nöronlarındaki azalmış NMDA reseptör aktivitesinin glutamat aktivitesinde artış ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Glutamat aşırı aktivitesi ventral tegmental alan (VTA)'daki mesolimbik dopamin yolağını aşırı uyararak işitsel halüsinasyonlara ve paranoid sanrılara sebep oluyor olabilir (69). Parkinson Hastalığı'na bağlı psikotik semptomlarda D2 reseptör antagonizması olmadan yapılan 5HT-2A reseptörü antagonizmasının psikotik semptomları yatıştırmada etkili olduğu tespit edilmiştir (70). Günün sonunda bu nöronal yollar ve nörotransmitterler birbiriyle bağlı olmakta ve mesolimbik dopamin yolaktaki hiperaktiviteye sebep olmaktadır (69).

1.E. Klinik Belirtiler

Şizofreni, çeşitli alanlarda bulgular ve bozulmalarla giden bir beyin hastalığıdır. Bu alanlardan bazıları düşünce ve algı bozuklukları, kognitif bozulmalar, motor anomaliler, avolüsyon ve apati, iletişimde zorluk ve azalmış duygusal ifadedir. Bu bozulmalar genel olarak pozitif, negatif, kognitif, dezorganizasyon, duygudurum, motor semptom kümeleri altında sınıflandırılmış ve bu farklı semptom kümeleri hastadan hastaya değişen şekillerde ve hastalığın gidişatı sürecince değişebilen biçimlerde klinik olarak prezente olmaktadır (71).

Pozitif bulgular gerçeği değerlendirmenin bozulmasıyla ilişkili olup sanrı ve varsanıyı içerir (4). Perseküsyon (kötülük görme) sanrıları ve referans (alınanlık) sanrıları en sık rastlanan sanrılarıdır. Kişinin yaşam deneyimlerinden ve sosyokültürel ortamından etkilenen çeşitli başka sanrılar da görülebilir. Varsanılar 5 duyusal modalitede (işitme, görme, koku, dokunsal, tat) görülebilir. En sık rastlanan işitsel varsanılardır. İşitsel varsanı olarak kendi aralarında konuşan sesler, kişinin yaptıkları hakkında yorum yapan sesler birinci sıra belirtileri olarak adlandırılır. Kişiyi tehdit eden ya da kişiyle konuşan işitsel varsanılar en sık görülen varsanı tipidir. Hiçbir semptomun patognomik bir değer taşımasına karşın bizar (gerçekte olması mümkün olmayan) ve duygudurumla uyumsuz sanrılar şizofreni tanısını destekleyebilir (71).

Negatif bulgular kişiyi gayretten alıkoyan, duygudurumsal küntleşmeye neden olan bulgulardır. Bu bulgulardan bazıları duygusal deneyim ifadede azalma, abuli (motivasyon kaybı), aloji (konuşmada fakirlik), anhedoni (zevk alamama), avolüsyon (girişimde azalma), apati (çevreye ilgi duymama), azalmış sosyal iletişimidir (72,73). Birincil negatif bulgular şizofreninin kendisiyle ilişkiliyken ikincil negatif bulgular çevresel yoksunluk (kişisel ve entelektüel gelişmeyi etkileyecek eğitimsel, sosyal fırsat vb. şeylerden yoksun olma), antipsikotik tedavisi ve depresyon ile ilişkilidir. Şizofreni hastalarının yalnızca bir alt grubunun kalıcı birincil negatif veya eksiklik bulguları gösterdiği ve bunların varlığının defisiter şizofreniyi non defisiter şizofreniden ayırdığı öne sürülmüştür (74).

Yapısal düşünce bozukluğu, düşüncenin mantıksal, amaca yönelik yapısında hafiften şiddetliye kadar varabilen düzeylerde bozulmayı tanımlar (75). Dezorganize davranış sıklıkla yapısal düşünce bozukluğu ile birlikte seyreder ve şizofreninin alevlenmeleri esnasında daha belirgindir (71). Kognitif bozulmaların da yapısal düşünce bozukluğu ile bağlantılı olduğu öne sürülmüştür (76).

Depresyonun şizofreniye sıklıkla eşlik etmesinin (9) yanında, şizofreni hastaları sıklıkla pozitif psikotik bulgulara eşlik eden uyarılmışlık ve duygusal tepkisellik semptomları da gösterebilir (77). Şizofreninin klinik seyrinde şizofreninin kendisiyle de ilişkili olabilmekle beraber içgöründe artma, komorbid majör depresyon veya ilaç etkisiyle de ilişkili olabilir (71).

Şizofrenide görülen, prefrontal kortekste bozulmuş dopaminerjik ile hipokampusta görülen bozulmuş glutaminerjik nörotransmisyonun, şizofrenide görülen kognitif bozulmaların altında yatan sebep olabileceği öne sürülmüştür (16). Süreğen negatif belirtilerin tedaviye direnç ile ilişkili olduğu (17), negatif belirtilerin kognitif bozulmayla ilişkili olduğu (18-20), bu belirtilerin hastalık gidişatı, yaşam işlevselliği ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (21). Büyük ölçekli çalışma ve meta analizlerden edinilen bilgiye göre antipsikotikler; psikotik sürecin seyrinde, kognisyon üzerinde mütevazı da olsa yararlı etkilere sahiptir. Fakat atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere göre daha anlamlı iyileşme sağladığı konusunda yeterli kanıt yoktur (22, 23). Antipsikotiklerin, özellikle D2 reseptörlerini yüksek dozda işgal ettiği, yüksek dozda kullanıldığı, polifarmasi olarak kullanıldığı, antikolinerjik ilaç ile birlikte kullanıldığı durumlarda kognisyon üzerine olumsuz etkisi olma ihtimali de mevcuttur (24, 25).

1.F.Tanı

Palomar-Ciria ve ark. (78) 39.965 katılımcının dahil edildiği, 39 çalışmayı incelemiş, şizofreni tanısının tanısal tutarlılığını (%70-90) diğer psikiyatrik bozukluklara göre yüksek olarak yorumlamışlardır.

Psikiyatrik rahatsızlıkların tanısında sıkça başvuru alan DSM-5, şizofreniyi 'Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar' başlığı altında ele almış ve tanı ölçütlerini şöyle belirlemiştir (32):

A. Aşağıdaki belirtilerde ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1) Sanrılar

2) Varsanılar

3) Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılma konuşma).

4) İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı

5) Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışmama).

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok başlıca alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcında önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır. (Çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az 1 aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif bozukluk) ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da iki uçlu (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer

belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

1.G. Klinik Seyir, Gidiş ve Sonlanım

Şizofreni seyri birbirini izleyen bir dizi süreçten oluşur. Premorbid faz, non-spesifik motor ve kognitif bulguların mevcut olduğu, sosyal işlevsellikte bozulmanın olduğu (79), prodromal faz zayıf pozitif semptomların (attenuated) veya basit semptomların (basic symptoms) ve işlevsellikte düşmenin olduğu dönemdir (80, 81). İlk atak psikoz bireyde şizofreninin ilk ortaya çıktığı dönem olup ilk atak psikozu tekrarlayan psikotik dönemler izler. Tekrarlayan psikotik dönemler arasında süresi ve toparlanma oranı kişiden kişiye değişebilen, her tekrarlama ile işlevsellikte düşmenin arttığı dönem-arası-remisyonlar (inter-episode remission) bulunur. İşlevsellikteki düşme ilk atak psikozu izleyen beş sene içerisinde belirgin hale gelir (82-84). Plato fazı ya da stabil faz pozitif psikotik semptomların azaldığı, negatif semptomların ve kognitif bozulmanın baskın olduğu dönemdir. Değişen derecelerde iyileşme hastalığın her safhasında görülebilir (85). Krapelin'in ortaya koymuş olduğu şizofrenide önlenemez kötüye gidiş görüşünün aksine hastaların bir bölümü kayda değer bir iyileşme göstermektedir (82, 83).

Hastalığın klinik seyrinde yukarıda yazılan ardışık dönemler tanımlanmasına rağmen bu dönemler arasında keskin sınırlar yoktur. Premorbid dönem ve prodromal dönem arasındaki ayırım, prodromal dönemdeki bozulmaların hastalığın erken manifestasyonu olmasına karşın premorbid dönemdeki işlevsellik bozulmasının şizofreninin işaretçisi veya şizofreni geliştirmenin risk faktörü olduğu yönündeki kanıtlanmamış varsayıma dayanmaktadır. Prodromal dönemi işaret eden zayıf psikotik semptomlar gösteren bireylerin yarısından fazlası şizofreni geliştirmemektedir. İlk atak psikoz genelde sinsi başlangıçlı olup bu tam olarak nerede başladığı tespit edilemeyebilir. Psikotik dönemler dönemsel olarak tekrarlamayabilir. Hastalığın klinik seyrinde hastalar arasında çok büyük farklılıklar olabilir (71).

Şizofreninin klinik seyri, hastalığın hangi koşullara bağlı başladığı, hastalığın karakteri, premorbid kişilik, hastalık başlangıcında kişinin yetenek

ve becerileri, tedavi şartları sosyal ve çevresel koşullardan etkilenebilir (71). Menezes ve ark. (86) optimal antipsikotik tedavinin ve psikososyal terapinin daha iyi gidiş ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

2. Şizofreninin Farmakolojik Tedavisi

2.A. Tarihçe

1951 yılının Aralık ayında klorpromazin sentezlenmiş, 1952 yılında ilk antipsikotik ilaç olarak kullanıma girmiştir (87) 1955 yılında klorpromazin monoterapisi kullanan hastalarda duygusal donukluk ve motor hareketlerde azalma farkedilmiştir, bu tabloya nöroleptik sendrom denmiştir. İlk nöroleptiğin kullanıma girmesinin ardından yeni ilaç sentezleme çalışmaları devam etmiş, haloperidol, trifluorfenazin, tioridazin, flufenazin kullanımına girmiştir. Daha az yan etkiye sahip ilaçların arayışında klozapin kullanıma girmiş, bu yeni molekülün yan etki azlığından dolayı bazı uzmanlarca gerçek bir antipsikotik olmadığı düşünülmüştür. 1984 yılında klozapin ile yapılan çalışmalarda klozapinin klorpromazine göre pozitif ve negatif semptomlarda daha yüksek oranda iyileşme sağladığı tespit edilmiş, ek olarak yan etki olarak ekstrapiramidal semptomların görülme azlığından dolayı klozapin 'atipik antipsikotik' olarak isimlendirilmiştir (88).

1990'lı yıllar diğer atipik antipsikotiklerin gelişimine şahit olmuştur. Risperidon, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon gibi atipik antipsikotikler geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Atipik antipsikotikler tipik antipsikotikler kadar etkili olmakla beraber daha az ekstrapiramidal yan etki profili ve daha çok metabolik sendrom, kan diskrazisi profili ile ortaya çıkmıştır (88). Bütün bu gelişmeler sürerken bir yandan oral antipsikotik tedaviye uyumsuzluk bildiren hastaların tedavisi için yeni bir ilaç arayışına girilmiştir. İlk UEE-AP olan flufenazin enantat 1966 yılında sentezlenmiş, 1981 yılında haloperidol dekonat kullanımına girmiştir. Klinisyenlerin UEE-AP'lerin oral antipsikotik ilaçlara göre artmış yan etki, düşük etkinliğe sahip olduğu endişeleri UEE-AP lehine kanıtlar arttıkça giderilmiş ve UEE-AP ilaçlar daha yüksek oranda kullanılmaya başlanmıştır (89). 1990'larda atipik antipsikotiklerin kullanıma girmesiyle tipik UEE-AP'lerin kullanımı azalmaya başlamıştır (90). Fakat

zamanla oral yoldan kullanılan atipik antipsikotik ilaçların birinci kuşak (tipik) UEE-AP'lere göre daha fazla tedavi uyumu sağlamadığı anlaşılmış, 2000li yıllarda atipik UEE-AP'lerin kullanıma girmesiyle atipik antipsikotik ilaçların sağladığı yan etki profili avantajı ile atipik UEE-AP'ler kullanılabilir hale gelmiştir (91). 1998 yılında UEE-AP kullanımı öneren ilk şizofreni tedavi kılavuzu yayınlanmış, sözkonusu ilaçların 'uzun süreli ilaç kullanımına ihtiyaç duyan şizofreni tanılı hastalarında' endike olduğunu belirtmiştir (92). Güncel tarihli 19 şizofreni tedavi kılavuzunu inceleyen bir derlemede, UEE-AP kullanımı; 18 kılavuz tarafından (%94,7) önerilmiş, 14 kılavuzda (%77,8) primer olarak tedavi uyumsuzluğu olan hastalarda önerilmiş, 12 kılavuzda (%66,7) hasta tercihi doğrultusunda önerilmiştir. 5 kılavuz (%27,8) ilk atak psikozda UEE-AP kullanımını önerirken 5 kılavuz (%27,8) ilk atak psikozda UEE-AP kullanımı önermek için yeterli kanıt olmadığı öne sürülmüştür (42).

2.B. Etki Mekanizması Yönünden Antipsikotik Tipleri

Günümüzde oldukça çeşitlenmiş olan antipsikotikler farklı gruplandırmalar altında incelence de şöyle bir sınıflandırma uygun olabilir:

1-Tipik/Birinci Kuşak Antipsikotikler: Tüm tipik tipik antipsikotiklerin temel etki mekanizması D2 reseptörlerine yüksek afinite ve antagonizma göstermeleridir (93). Görüntüleme çalışmaları; tipik antipsikotik ilaçlarla beklenen antipsikotik etkinin oluşması için striatal D2 reseptörlerinde %65-70 blokajın olması gerektiğini, %80 ve üzeri blokajın EPSYE riskini artırdığını göstermektedir (94).

2-Atipik/İkinci Kuşak Antipsikotikler: Atipik antipsikotiklerin, tipik antipsikotikler gibi tek bir mekanizma üzerinden etki etmediğinden; atipik antipsikotiklerin etki mekanizmasını açıklamak, tipik antipsikotiklere göre güçtür. Ancak D2 reseptörler antagonizması bu ilaçlar için ilk koşuldur. Atipik antipsikotikler gurbundaki ilaçlar EPSYE de dahil olmak üzere yan etkileri ve reseptör profilleri olarak farklı özellikler sergilemektedir. Atipiklik kavramı bu grubu tipik antipsikotiklerden ayırmaktadır (93). Atipiklik kavramını oluşturan özelliğin ne olduğu konusunda çeşitli varsayımlar vardır.

Bir varsayım atipik antipsikotiklerin 5HT-2A reseptörüne bağlanma oranının D2 reseptörlerine bağlanma oranına göre daha yüksek olduğudur.

Fakat yalnızca 5HT-2A reseptör antagonizması D2 reseptör antagonizması ile karşılaştırıldığında belirgin antipsikotik etki sağlamamaktadır. Bu reseptörü antagonize etmenin D2 reseptör antagonizmasının etkinliğini artırdığı, modüle ettiği anlaşılmaktadır (95). Atipik antipsikotiklerin aynı zamanda 5HT-1A, 5HT-2C, 5HT-6, 5HT-7 reseptörleri üzerinde etkisinin bulunması ilaçların etkisine katkı sağlamaktadır (96).

Diğer bir yaklaşım atipik antipsikotiklerin D2 reseptörlerini seçici bir şekilde antagonize etmesidir. Atipik antipsikotikler mezolimbik yolaktaki reseptörlere nigrostriatal yolağa göre daha seçici bir şekilde bağlanmaktadır (95).

Varsayımlardan bir diğeri atipik antipsikotiklerin D2 reseptöründen tipik antipsikotiklere göre daha hızlı ayrıldığı varsayımdır (95). Kapur ve Seeman (97) bunun atipik antipsikotikleri tipik antipsikotiklerden ayıran en önemli özellik olduğunu öne sürmüştür.

Aripiprazol dopamin reseptörlerine parsiyel agonist şeklinde bağlanmaktadır. Parsiyel D2 reseptör agonizmasının şizofrenide mezolimbik ve mezokortikal dopamin nörotransmisyonunu stabilize ettiği düşünülmektedir (98).

Etkililik bakımından tipik bir antipsikotik olan haloperidolü atipik antipsikotiklerle karşılaştıran bazı çalışmalarda; atipik antipsikotiklerin (klozapin, risperidon, olanzapin, amisülpirid) haloperidole göre üstün olduğu tespit edilmiştir (99, 100). Atipik antipsikotikler ile düşük-orta doz tipik antipsikotiklerin etkisini karşılaştıran çalışmalar klozapinin tedaviye dirençli şizofrenide diğer ilaçlara göre üstün olduğunu, fakat diğer antipsikotikler arasında tutarlı bir fark bulunmadığını öne sürmüştür (101, 102). Tipik antipsikotikleri kendi içinde karşılaştıran çalışmalar düşük, orta, yüksek doz tipik antipsikotikler arasında etkililik açısından fark olmadığını öne sürmüştür (103-106). Atipik antipsikotikleri kendi aralarında karşılaştıran çalışmalar akut etkinlik açısından atipik antipsikotiklerin birbiri arasında fark bulunmadığını (107-109), fakat klozapinin tedaviye dirençli şizofrenide diğer atipik antipsikotiklere göre üstün olduğunu (110-113) tespit etmiş ve kronik şizofreni

hastalarında olanzapin ile daha yüksek tedavi uyumunun sağlandığını (49,107,109,114) öne sürülmüştür (115).

2.C. Uzun Etkili Enjektabl Antipsikotikler

Depo antipsikotikler olarak da adlandırılan UEE-AP'ler kas içi enjeksiyon ile vücuda uygulanan, ilacı vücuda zamanla yayan antipsikotik formülasyonlardır. Depo antipsikotiklerin bu özelliği 2 hafta-birkaç ay arasında idame dozu yapılmasını mümkün kılar (116). Antipsikotik ilacın yavaş saliverilmesi ve uzun yarı ömrü, kararlı ilaç plazma konstrasyonu sağlayarak relaps riskini ve yan etki riskini (117), ilaç dozu unutulduğunda veya atlandığında ilacın etkinliğini kaybetme riskini düşürür (118). Plazma ilaç konsatrasyonlarında geniş dalgalanmaların klinik yanıtı ve tolerabiliteyi azaltılabileceği öne sürülmüştür. Bilhassa bu dalgalanmada plazma ilaç konsantrasyonunun yüksek olduğu durumlarda yan etki şiddeti artabilir (119). UEE-AP'lerin oral antipsikotiklere göre emiliminin yavaş olduğu, bunun da daha iyi tolerabilite ve daha az yan etki ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (119).

Oral antipsikotikler ile UEE-AP'leri karşılaştıran RKÇ'leri inceleyen bir meta analiz UEE-AP'lerin oral antipsikotiklere göre relapslar ve hastane yatışlarını azaltmak konusunda üstün olmadığını göstermiştir (120). Fakat RKÇ'ler tedavi uyumu daha iyi olan ve hastalık şiddeti düşük olan hastaları çalışmalara dahil etmekte, klinik çalışmalara katılan hastaların tedavi deneyimleri gerçek hayatla uyuşmamaktadır. Bu sebeplerden RKÇ dizaynının UEE-AP'lerin etkinliği değerlendirmek için en uygun yöntem olmadığı öne sürülmüştür. Belli bir süre oral antipsikotik kullanan hastaların ilaçlarını UEE-AP'ler ile değiştiren 'ayna-görüntüsü' çalışmaların UEE-AP'ler ile oral antipsikotikleri naturalistik koşullarda daha iyi karşılaştırılabileceği öne sürülmüştür (45). 5940 şizofreni hastasının dahil edildiği, 12 aydan uzun süre antipsikotik kullanımı olan (oral antipsikotikler için 6 ay ve daha uzun süre, UEE-AP için 6 ay ve daha uzun süre kullanım) oral antipsikotikleri UEE-AP antipsikotikler ile değiştirildiği 25 ayna-görüntüsü çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, UEE-AP'lerin oral antipsikotiklere göre hastane yatışlarını anlamlı ölçüde azalttığı, yatış süresini kısalttığı tespit edilmiştir (45). Oral

antipsikotik kullanan hastaların tedavisinin bir UEE-AP olan paliperidon palmitat ile değiştirildiği bir ayna-görüntüsü çalışmasında tedavi UEE-AP ile değiştikten sonra tedavi uyumunun anlamlı olarak arttığı ve hastane yatış süresinin anlamlı ölçüde kısaldığı tespit edilmiştir (121). Prospektif ve retrospektif 42 kohort çalışmasının dahil edildiği, 101624 şizofreni hastasının dahil edildiği 2017 tarihli bir meta-analiz çalışmasında UEE-AP'lerin oral antipsikotiklere göre hastane yatış sayılarını azalttığı, tedavi uyumunu anlamlı şekilde artırdığı tespit edilmiştir (122). İsveç'te, 2006-2013 yılları arasında, yaşları 16-64 arasında değişen 29823 şizofreni hastasının dahil edildiği bir kohort çalışmasında, UEE-AP kullanımının oral antipsikotik kullanımına göre anlamlı ölçüde hastane yatışlarını azalttığı; hastane yatışı, intihar girişiminde bulunma, tedaviyi bırakma, tedaviyi değiştirme ya da ölüm olarak tanımlanan tedavi başarısızlığının klorapinde en düşük olduğu, klorapini UEE-AP'lerin takip ettiği tespit edilmiştir (39). Bununla birlikte, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klorapin tedavisine UEE-AP eklenmesinin etkisini araştıran bir çalışmada; kombine kullanım grubunda yalnızca klorapin kullanan gruba göre yatış sayısının anlamlı olarak azaldığı, hastane yatış süresinin anlamlı olarak kısaldığı, relapsların anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Gruplar arasında yan etki (çalışmada yan etki parametreleri nötrofil sayısı, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, trigliserid, kolesterol, prolaktin ve açlık kan glukoz düzeyi olarak belirlenmiş) bakımından anlamlı fark oluşmadığı saptanmıştır (123).

UEE-AP'ler ile oral antipsikotikleri yan etki açısından karşılaştıran çalışmalara bakıldığında; 2004 ile 2018 yılları arasında Japon İlaç Yan Etkisi Raporu'na (Japanese Adverse Drug Event Report) bildirilen 540123 vakadan 5226'sının incelendiği bir çalışmada, EPSYE, nöroleptetik malign sendrom ve distoniye UEE-AP'lerin oral antipsikotiklere göre anlamlı derecede daha az sebep oldukları tespit edilmiştir (41). İsveç'te 16-64 yaş arasındaki 29823 şizofreni hastasının dahil edildiği bir kohort çalışmasında, antipsikotik kullanan hastalarda kullanmayanlara göre ölüm oranının daha az olduğu, antipsikotik kullanan hastalarda UEE-AP grubunda hastane yatış öyküsü, madde kullanımı öyküsü, suicid girişimi öyküsü daha yüksek bulunmasına rağmen UEE-AP

kullanan hastaların ölüm oranının oran antipsikotik kullanan gruba göre %33 düşük olduğu tespit edilmiş, UEE-AP'ler arasında atipik UEE-AP kullanan grubun ölüm oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (40). Buna karşın, 52 RKÇ'yi dahil eden bir meta-analiz çalışması UEE-AP ve Oral-AP gruplarını ölüm oranları ve intihara bağlı ölüm oranları açısından karşılaştırdığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiş (124), 4902 şizofreni hastasının dahil edildiği 16 RKÇ'yi gözden geçiren bir meta-analiz çalışmasında (125) UEE-AP'ler ile oral antipsikotikler arasında tedavi uyumsuzluğu, ölüm oranları, EPSYE açısından anlamlı fark tespit edilememiş, atipik UEE-AP'lerin daha fazla anksiyeteye neden olduğunu ve LDL'de anlamlı oranda yükselişe yol açtığını tespit etmiş, kilo alma ve diğer metabolik parametrelerde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

3. Şizofrenide Depresyon

Şizofreni hastalarının yaklaşık %25'i hayatlarının bir döneminde depresif bozukluk tanı kriterlerini karşılamaktadır (10). Tarihsel olarak şizofreni seyrinde duygudurum belirtilerinin bulunması iyi prognostik faktör olarak değerlendirilmiş olsa da (126), depresyonun, şizofrenide kötü seyir ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (127, 128). Şizofrenide depresyon varlığı uzun vadede yaşam kalitesini ve fonksiyonel iyileşmeyi azaltır, adli olaylarla karışma, adli mağduriyetler yaşama, daha yüksek madde kullanımı riskini artırır, ilaç uyumunda azalma, yaşam doyumunda azalma ve aile ilişkilerinde bozulma ile de ilişkilidir (129). Şizofreni hastalarında intihar oranları genel topluma göre 13 kat yüksek olup (130), depresyon varlığı şizofrenide tamamlanmış intiharla en ilişkili faktör olarak tespit edilmiştir (131).

4. Şizofrenide Kognisyon

Kognitif bozulma şizofreninin temel belirtilerinden olup (132), yaşam kalitesi ve sosyal işlevsellik üzerinde potansiyel olarak sanrı ve varsanılardan daha çok etkilidir (133). Şizofrenide kognitif bozulma çeşitli alanlarda olmaktadır. Bu alanlardan bazıları çalışma belleği, yürütücü işlevler, epizodik

bellek, işlem hızı, dikkat, duyuşal işleme (sensory processing) alanlarıdır (134, 135). Literatürde değişik veriler olmakla beraber, en çok bozulma olan alanların sözel bellek, çalışma belleği, yürütücü işlevler alanları olduğu gösterilmektedir (136). Birçok çalışma kognitif bozulmanın ilk atak şizofreniden itibaren olduğunu bildirmektedir (137).

Dorsolateral prefrontal korteksin yürütücü işlevler, dikkat, bellek ile ilişkili olduğu öne sürölüp bu alandaki bozulmanın davranış kontrolündeki azalma ile ilgili olduğu ve şizofreni hastalarında bu bölgenin hacminin azaldığı düşünölmektedir (138, 139). Temporal lob işitsel ve görsel işlevler, bellek ve emosyondan sorumlu olup limbik bölge ve diğer temporal bölgeler öğrenme ve hatırlama ile ilişkilidir (138).

Kısa süreli bellek ve çalışma belleği kronik hastalarda akut alevlenmeyi takiben sosyal işlevsellikle ilişkili (140), erken başlangıçlı şizofreni hastalarında sözel bellek, yürütücü işlevler, işlem hızı ve çalışma belleği sosyal işlevselliğin belirleyicisi (141, 142) olarak bulunmuş olsa da, şizofrenide antipsikotik tedavinin kognitif bozulma üzerine etkisi kısıtlıdır (138). Geniş örnekleme sahip çalışmalar olan EUFEST ve CATIE çalışmaları tipik ve atipik antipsikotikler arasında kognisyon açısında anlamlı fark tespit edememiştir (23, 143). Clissold ve Crowe (144), ‘pin’ ve ‘don’ grubu atipik antipsikotikleri karşılaştırdığı çalışmalarında iki grup antipsikotiğin kognisyon üzerine toplam etkisini arasında anlamlı bir fark tespit edememiş fakat grupların kognisyonun farklı alanlarında birbirlerine göre karşılaştırılmasında küçük ama anlamlı farklar tespit etmişlerdir.

5. Şizofrenide Bakım Veren Yüğü

Bakım veren yüğü, bakım verenin bakım verme esnasında yaşanan fiziksel, psikolojik, maddi ve sosyal sıkıntıları tanımlar (36). Dünya Sağlık Örgütü süreğen hastalara bakım vermenin sürekli enerji, bilgi, empati ve maddi güç gerektirdiğini ve bakım verenlerin hayatını ciddi ölçüde etkilediğini bildirmiştir. Bakım verenler bakım verme sürecinde kendi bedensel ve ruhsal sağlıklarını sıklıkla ihmal etmektedirler (145). Spesifik olarak hangi belirtilerin bakım veren yükünü artırdığı konusunda uzlaşma olmasa da (146), pozitif ve

negatif belirtilerde artışın bakım veren yükünü artırdığı öne sürülmüştür (147). Yazıcı ve ark. (148) hastanın hastane yatışının sayısının artmasının, hastanın fonksiyonelliğinin azalmasının bakım veren yükünü artırdığını öne sürmüştür.

Günümüzde hastalığın seyrinin hastanın evindeki psikososyal çevre ile ilişkili olabileceğini öne süren kanıtlar mevcuttur (149-151).

6. Şizofrenide Sosyal İşlevsellik

Sosyal işlevsellik, çalışabilme, kişilerarası ilişkileri yürütebilme, kendine bakabilme yetileri olarak tanımlanabilir. Sosyal işlevsellikte bozulma şizofreninin tanımlayıcı belirtilerinden olup, hastalık seyri boyunca süren özelliklerinden biridir (152). Sosyal işlevsellikte bozulma, şizofrenide hastalık başlangıcından önce olan, hastalığın gidişini öngören faktörlerden biridir (153, 154). Şizofrenide sosyal işlevselliğin; negatif, pozitif belirtiler, sosyal çevre (155), eğitim, iş sahibi olma, sosyal destek (156, 157), nörobilişsel faktörlerden (158, 159) faktörlerinden etkilenebileceğini göstermiştir.

Sosyal işlevselliğin sağlanmasında semptomatik remisyonun kesin bir gereklilik olmadığı (160), fakat sosyal işlevselliğin; relapslarda artışla ve tedavi edilmeden geçen sürenin uzamasıyla ve hastane yatışlarında artma ile azaldığı, relapsları ve hastane yatışlarını takiben işsizliğin arttığı öne sürülmüştür (161).

Norman ve ark. (162) şizofreni hastalarının sübjektif (özbildirim) ve objektif yaşam kalitesinin sosyal işlevsellikle anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Parker ve ark.(163) sosyal becerilerle yaşam kalitesi anlamlı arasında ilişki tespit edememiştir. Aki ve ark. (164) sosyal ilişki kurabilme ve özbakım becerilerinin yaşam kalitesini anlamlı ölçüde olumlu etkilediğini bildirmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

1. Örneklem Seçimi

Hasta grubu, 02.03.2023-04.07.2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar tanısıyla takip edilen hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmaya dâhil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan 99 Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluk hastası ve bakım verenleri çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gönüllüler, araştırmanın amacı ve süreci ile ilgili hem sözel olarak hem de yazılı materyal (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca onaylanmış olan "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Anket Araştırmaları İçin)" ile bilgilendirilmiş ve katılımcıların onamları alınmıştır. Çalışma ile ilgili etik kurul onayı 19 Ocak 2022 tarihinde 2022-2/33 nolu karar numarası ile alınmıştır.

2. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Hasta grubu, 18-65 yaş arasında, en az 2 senedir antipsikotik ilaç kullanan, DSM-5'e göre Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Tanımlanmamış Diğer Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikiyatri Giden Diğer Bozukluklar tanılarından birisini almış ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler arasından seçilmiştir.

3. Çalışmadan Dışlama Ölçütleri

Ölçeklerin uygulanmasına engel bir durumu bulunanlar (okuma-yazma bilmeyenler), alkol-madde kötüye kullanımı/bağımlılığı olanlar, tedavi edilmemiş veya tıbbi takip ve tedavisi olmayan organik hastalığa sahip olanlar, tedavi uyumu olmayanlar ve çalışmaya katılmak istemeyen kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir.

4. Veri Toplama Araçları

Araştırmada, sosyodemografik bilgiler için Sosyodemografik Veri Formu (EK-1), anamnez bilgisi için Anamnez Bilgi Formu (EK-2), depresyon belirtilerini değerlendirmek amacıyla Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (EK-3), şizofreni belirtilerini değerlendirmek amacıyla Şizofrenide Kısa Klinik Değerlendirme Ölçeği (EK-4), sosyal performansı değerlendirmek amacıyla Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (EK-5), ilaç yan etkisini değerlendirmek amacıyla Glasgow Antipsikotik Yan Etkilerini Değerlendirme Ölçeği (EK-6), bilişsel becerileri değerlendirmek amacıyla Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (EK-7), bakım veren yükünü değerlendirmek amacıyla Zarit Bakıcı Yük Ölçeği (EK-8) kullanılmıştır. Katılımcılar ve bakım verenleri bir defa kesitsel olarak görülmüş, ölçekler gönüllüler tarafından doldurulmuştur.

4.A. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmacılar tarafından hazırlanmış olan bu formla, araştırmaya katılan bireylerin yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, çocuk sayısı, eğitim düzeyi, mesleği, çalışma durumu, aylık geliri, sigara kullanımı, alkol kullanımı, sistemik hastalık varlığı ve bu hastalığa yönelik ilaç kullanımı ile ilgili bilgiler edinilmiştir.

4.B. Anamnez Bilgi Formu

Çalışmacılar tarafından hazırlanmış olan bu formla, araştırmaya katılan bireylerin tanısı, kaç senedir hasta olduğu, hangi psikiyatrik ilaçları ne zamandır kullandığı, ilaçları ne sıklıkta kullandığı, hastane yatışı olduysa ne zaman olduğu, elektrokonvülsif tedavi aldıysa ne zaman aldığı, intihar girişimi olduysa nasıl ve ne zaman olduğu, adli olayı olduysa ne zaman ve ne olduğu, madde kullanımı olduysa ne zaman hangi maddeyi kullandığı, ailesinde psikiyatrik hastalık olup olmadığı, varsa hangi hastalık olduğu ve ne ilaç kullandığı ile ilgili bilgiler edinilmiştir.

4.C. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (ÇŞDÖ)

Addington ve ark. (165) tarafından şizofreni hastalarını depresyon yönünden değerlendirme aracı olarak geliştirilen ÇŞDÖ, 9 maddeden oluşan görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik

çalışması 2000 yılında Aydemir ve ark. tarafından yapılmış olup kesme puanı 11/12 olarak belirlenmiştir (166). Puan artışı depresyon şiddetinde artma anlamına gelmektedir.

4.D. Şizofrenide Kısa Klinik Değerlendirme Ölçeği (ŞKKDÖ)

Yıldız ve ark. (167) tarafından PANSS (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği)'nden geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan ŞKKDÖ, takıntılar ve bellek zorluğu maddelerinin de eklendiği 14 maddeden oluşan, belirtilerin işlevselliğe yansımaları dördü şiddet derecelendirmesi ile inceleyen bir ölçektir. Çıldırı (sanrılar, varsanılar, coşkunluk, düşmanca tutum, içgörüsüzlük), eksiklik/bilişsel bozulma (düşünce yoksulluğu, duygulanım donukluğu, bellek zorlukları, dikkat azalması), duygusal sıkıntı (çökkünlük, kaygı, takıntılar), dağınıklık (düşünce dağınıklığı, davranış dağınıklığı/katıkalım) alt boyutları mevcuttur. Belirtiler son 1-2 hafta için şiddet derecelerine göre işaretlenir. Puan artışı belirtinin şiddetli olduğunu göstermektedir.

4.E. Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (BSPÖ)

Bireysel ve sosyal performans ölçeği, Morosini ve ark. (168) tarafından geliştirilmiş, şizofreni hastalarında sosyal işlevselliği değerlendirmek için oluşturulmuştur. Toplam 100 puandan oluşmaktadır. Skor, hastanın performansının sosyal etkinlikler, kişisel ve sosyal ilişkiler, özbakım, rahatsız edici ve saldırgan davranışlar başlıkları altında dört kategoride değerlendirilmesine dayanmaktadır. Ölçeğin, şizofreninin akut (169) ve stabil (170) döneminde hastalarının kişisel ve sosyal işlevselliğinin değerlendirilmesinde yüksek güvenilirlik ve geçerlilik ile kullanılabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve ark. tarafından 2009 yılında yapılmıştır (171). Puan arttıkça belirtilen alanda işlevsellik artar, yüksek puan işlevselliğin yüksek olduğunu göstermektedir

4.F. Glasgow Antipsikotik Yan Etkilerini Değerlendirme Ölçeği (GAYEDÖ)

GAYEDÖ 2008 yılında Waddell ve Taylor (172) tarafından geliştirilmiş, antipsikotiklerin yan etkilerini içeren 22 maddelik öz bildirim ölçeğidir. Ölçeğin bir maddesi yalnızca kadınlar, bir maddesi yalnızca erkekler tarafından doldurulur. Türkçe çevirisi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Aslan ve ark. (173) tarafından yapılmış, ölçeğin yedi alt faktörden oluştuğu (F1-antikolinerjik yan etkiler, F2-kolinerjik yan etkiler, F3-antihistaminerjik yan etkiler, F4-ortostatik hipotansiyon yan etkileri, F5-hiperprolaktinematik/cinsel yan etkiler, F6- galaktore, F7- ekstrapiramidal sistem yan etkileri) tespit edilmiştir. Ölçekteki 11. 12. 13. ve 16. maddelerin puanları F1'e yüklenmiştir. Ölçekteki 8. ve 15. maddelerin puanları F2'ye yüklenmiştir. Ölçekteki 1. 2. ve 22. maddelerin puanları F3'e yüklenmiştir. Ölçekteki 3. 4. 9. 11. ve 14. maddelerin puanları F4'e yüklenmiştir. Ölçekteki 17. 19. 20. ve 21. maddelerin puanları F5'e yüklenmiştir. Ölçekteki 18. maddenin puanı F6'ya yüklenmiştir. Ölçekteki 5. 6. 7. ve 10. maddelerin puanları F7'ye yüklenmiştir. Ölçek ilk 20 soru için sözü geçen yan etkiye yönelik olarak son dönemlerde yan etkiyi: 'hiç hissetmedim, bir gün hissettim, birkaç gün hissettim, her gün hissettim' şeklinde sıklık açısından tanımlamakta, rahatsız edici olup olmadığını ayrıca belirtmektedir. 21. ve 22. sorular son 3 ay için evet ya da hayır şeklinde cevaplanmakta, rahatsız edici olup olmadığı belirtilmektedir. Ölçeğin puanı yükselmesi yan etki şiddetinin arttığını göstermektedir.

4.G. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA)

Hafif bilişsel bozukluğu değerlendirmek için Nasreddine ve ark. (174) tarafından geliştirilen MOCA, dikkat ve dikkati yoğunlaştırma, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimi ölçen, alınabilecek toplam puanın 30 olduğu, 21 ve üstünün normal biliş olarak değerlendirildiği bir tarama testidir. Türkçeye Selekler ve ark. (175) tarafından uyarlanmıştır. Ölçeğin puanının yükselmesi kognisyonun iyi olduğunu göstermektedir.

4.H. Zarit Bakıcı Yük Ölçeği (ZBYÖ)

Demans tanısı alan bireylerin akrabalarında bakım veren yükünü ölçmek için Zarit ve ark. (176) tarafından geliştirilmiş olan ZBYÖ, sonraki çalışmalarda şizofreni hastalarının akrabalarının bakım veren yükünü ölçmek için kullanılmış (177), orijinali 22 madde olan ölçek 3 madde çıkarılarak 19 madde ile (178) Türkçeye uyarlanmış, geçerlilik güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. 5li Likert tipi değerlendirme ile değerlendirilen ölçekte puanların artması bakım veren yükünün yüksek olduğunu işaret etmektedir.

5. İstatistiksel Yöntem

Analizlerimiz SPSS 21.0 programı ile yapılmıştır ve %95 güven düzeyinde çalışılmıştır.

Ki-kare testi, Bağımsız gruplar t testi, ANOVA testi, LSD testi ve regresyon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Ölçek puanlarının 2 gruplu değişkenlere göre farklılık gösterme durumu t testi, 3 ve daha fazla gruplu değişkenlere göre farklılık gösterme durumu ANOVA testi ile analiz edilmiştir. ANOVA testinde fark çıkması durumunda çoklu karşılaştırma LSD testi ile analiz edilmiştir. Ölçek puanları arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Ölçek puanları arasındaki etki regresyon testi ile analiz edilmiştir. Yan Etkinin; Antikolinerjik kullanımı ve Grup Etkileşimi Açısından İncelenmesi ise MANOVA testi ile analiz edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya şizofreni tanısı alan 57 hasta (21 oral antipsikotik, 36 UEE-AP) ile diğer psikotik bozukluklar tanısı alan 42 hasta (29 oral antipsikotik, 13 UEE-AP) olmak üzere toplam 99 kişi katılmıştır. Hasta grubunun %31,3'ü kadın (n=31), %68,7'si (n=68) erkektir. Hastaların yaşlarının ortanca değeri 41,87 (18-64) olarak tespit edilmiştir. Oral-AP grubu ortalama 40,22 yaşındayken UEE-AP grubu 43,57 yaşındaydı. Oral antipsikotik (Oral-AP) ile UEE-AP grupları arasında meslek arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Oral-AP hasta grubunda yer alanların %40,0'ı çalışmamış/ev hanımı iken UEE-AP kullanan hasta grubunda yer alanların %59,2'si işçidir. Oral-AP ve UEE-AP grupları arasında sosyodemografik diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Hasta grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Hasta grubunun sosyodemografik özellikleri bakımından karşılaştırılması.

		Oral-AP, UEE-AP						Ki-kare	p
		Oral-AP		UEE-AP		Total			
		n	%	n	%	n	%		
Yaş	40 yaş ve altı	24	48,0	20	40,8	44	44,4	,267	,605
	41 yaş ve üstü	26	52,0	29	59,2	55	55,6		
Cinsiyet	Kadın	15	30,0	16	32,7	31	31,3	,005	,946
	Erkek	35	70,0	33	67,3	68	68,7		
Medeni durum	Bekar	35	70,0	33	67,3	68	68,7	,365	,833
	Evli	7	14,0	9	18,4	16	16,2		
	Dul/Boşanmış	8	16,0	7	14,3	15	15,2		
Çocuk sayısı	0	40	80,0	35	71,4	75	75,8	2,235	,525
	1	5	10,0	4	8,2	9	9,1		
	2	3	6,0	7	14,3	10	10,1		
	3	2	4,0	3	6,1	5	5,1		
Eğitim durumu	Okuma yazma bilmiyor/İlkokul	6	12,0	9	18,4	15	15,2	2,690	,442
	Ortaokul	11	22,0	9	18,4	20	20,2		

	Lise	18	36,0	22	44,9	40	40,4		
	Üniversite	15	30,0	9	18,4	24	24,2		
Meslek	Çalışmamış/ev hanımı	20	40,0	15	30,6	35	35,4	12,081	,007*
	İşçi	14	28,0	29	59,2	43	43,4		
	Teknik eleman	10	20,0	4	8,2	14	14,1		
	Öğretmen, mühendis, doktor	6	12,0	1	2,0	7	7,1		
Çalışma durumu	Yok	20	40,0	17	34,7	37	37,4	2,841	,417
	Çalışıyor	14	28,0	11	22,4	25	25,3		
	Malul	12	24,0	19	38,8	31	31,3		
	Emekli	4	8,0	2	4,1	6	6,1		
Aylık gelir	1,0	37	74,0	42	85,7	79	79,8	2,307	,316
	2,0	10	20,0	6	12,2	16	16,2		
	3,0	3	6,0	1	2,0	4	4,0		
Sigara kullanımı	Yok	20	40,0	25	51,0	45	45,5	1,212	,271
	Var	30	60,0	24	49,0	54	54,5		
Alkol kullanımı	Yok	48	96,0	49	100,0	97	98,0	2,000	,157
	Nadiren/sosyal içici	2	4,0	0	0,0	2	2,0		
Teşhis edilmiş ek tıbbi hastalık var mı?	Yok	36	72,0	40	81,6	76	76,8	,804	,370
	Var	14	28,0	9	18,4	23	23,2		

Değerlendirilen kesitte hasta grubunun %100'ünün (n=99) psikotrop ilaç kullanımları olduğu görüldü. Oral-AP ile UEE-AP grupları ile tanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p=0,03). Oral-AP grubunda yer alanların %58,0'inde diğer psikotik bozukluklar tanısı varken UEE-AP grubunda yer alanların %73,5'inde şizofreni tanısı vardır. UEE-AP grubunda şizofreni tanısı anlamlı olarak daha fazladır.

Oral-AP/UEE-AP grupları ile hastane yatışı olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0,01). Oral-AP grubunda yer alanların %56,0'sında; UEE-AP grubunda yer alanların %73,7'sinde hastane yatışı olmuştur.

Oral-AP/UEE-AP grupları ile ailesinde tanı konulmuş psikiyatrik hastalık olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p=0,05). Oral-

AP grubunda yer alanların %52,6'sının; UEE-AP grubunda yer alanların %91,3'ünün ailesinde psikotik bozukluk/bipolar bozukluk tanısı konulmuş hastalık bulunmaktadır.

Oral-AP/UEE-AP grupları ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Hasta grubunun anamnez özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Hasta grubunun anamnez özellikleri bakımından karşılaştırılması.

		Oral-AP, UEE-AP						Ki-kare	p
		Oral-AP		UEE-AP		Total			
		n	%	n	%	n	%		
Tanı	Şizofreni	21	42,0	36	73,5	57	57,6	8,787	,003*
	Atipik psikoz	29	58,0	13	26,5	42	42,4		
Klozapin kullanımı	Kullanmıyor	33	66,0	34	69,4	67	67,7	0,021	,884
	Kullanıyor	17	34,0	15	30,6	32	32,3		
Duygu Durum Dengeleyici Kullanımı	Yok	45	90,0	46	93,9	91	91,9	0,115	,735
	Var	5	10,0	3	6,1	8	8,1		
Antidepresan Kullanımı	Yok	34	68,0	34	69,4	68	68,7	0,000	1,000
	Var	16	32,0	15	30,6	31	31,3		
Anksiyolitik Kullanımı	Yok	48	96,0	42	85,7	90	90,9	3,168 ^a	,075
	Var	2	4,0	7	14,3	9	9,1		
Antikolinergik Kullanımı	Yok	31	62,0	21	42,9	52	52,5	2,910	,088
	Var	19	38,0	28	57,1	47	47,5		
Tedavi uyumu	Yok	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
	Var	50	100,0	49	100,0	99	100,0		
Hastane yatışı oldu mu?	Hayır	22	44,0	4	8,2	26	26,3	14,614	,000*
	Evet	28	56,0	45	91,8	73	73,7		
EKT aldı mı?	Hayır	40	80,0	34	69,4	74	74,7	0,968	,325
	Evet	10	20,0	15	30,6	25	25,3		
İntihar girişimi var mı?	Yok	37	74,0	41	83,7	78	78,8	0,867	,352
	Var	13	26,0	8	16,3	21	21,2		
Adli olayı var mı?	Yok	47	94,0	41	83,7	88	88,9	1,729	,189
	Vasi	3	6,0	8	16,3	11	11,1		
Soygeçmiş	Yok	31	62,0	26	53,1	57	57,6	2,429 ^a	,297

	1.derece akraba	17	34,0	17	34,7	34	34,3		
	2.derece akraba	2	4,0	6	12,2	8	8,1		
Ailesinde tanı konulmuş psikiyatrik hastalık var mı?	Psikoz/bipolar	10	52,6	21	91,3	31	73,8	10,619 ^a	,005*
	Nevrotik bozukluk	7	36,8	0	0,0	7	16,7		
	Şüpheli	2	10,5	2	8,7	4	9,5		

Yaş ve hastalık başlangıç yaşı, Oral-AP ile UEE-AP grupları göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Hastalık süresi, Oral-AP/UEE-AP gruplarına göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,02$). Sonuçlar incelendiğinde UEE-AP grubunda olanlarda hastalık süresi ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır. Mevcut psikiyatrik tedaviyi kullanım süresi, Oral-AP/UEE-AP kullanımına göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Yaş, hastalık süresi, mevcut psikiyatrik tedaviyi kullanım süresi ve hastalık başlangıç yaşının gruplara göre dağılımı Tablo-3'te verilmiştir.

Tablo-3: Yaş ve hastalık başlangıç yaşının gruplara göre dağılımı.

	UEE-AP, Oral-AP						t	p
	Oral-AP		UEE-AP		Total			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
Yaş	40,22	9,14	43,57	11,49	41,88	10,46	-1,607	,111
Hastalık başlangıç yaşı	23,92	6,41	23,61	6,98	23,77	6,67	,229	,820
Hastalık süresi	16,30	6,66	19,96	8,83	18,11	7,99	-2,330	,022*
Mevcut Psikiyatrik Tedaviyi kullanım süresi	6,58	4,12	5,55	3,94	6,07	4,05	1,269	,207

Oral-AP grubunda yalnız atipik Oral-AP kullanım oranı %84,0; Tipik+atipik Oral-AP kombine kullanım oranı %6,0; UEE-AP grubunda tipik ve atipik kombine UEE-AP ve Oral-AP kullananların oranı %38,7; Yalnız atipik UEE-AP kullanım oranı %14,3; toplamda ise Atipik Oral-AP olanların oranı %42,4; tipik ve atipik kombine UEE-AP ve Oral-AP kullananların oranı %20,2'dir. Antipsikotik tipinin hasta gruplarına göre dağılım oranları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo-4: Antipsikotik tipinin hasta gruplarına göre dağılım oranları.

		Oral-AP, UEE-AP					
		Oral-AP		UEE-AP		Total	
		n	%	n	%	n	%
ANTİPSİKOTİK	Tipik oral antipsikotik	3	6,0	0	0,0	3	3,0
	Atipik oral antipsikotik	42	84,0	0	0,0	42	42,4
	Tipik oral- uzun etkili kombine antipsikotik	0	0,0	1	2,0	1	1,0
	Atipik oral-uzun etkili kombine antipsikotik	0	0,0	19	38,7	19	19,1
	Tipik-atipik kombine oral-uzun etkili kombine antipsikotik	0	0,0	20	40,8	20	20,2
	Yalnız tipik uzun etkili antipsikotik	0	0,0	2	4,0	2	2,0
	Yalnız atipik uzun etkili antipsikotik	0	0,0	7	14,3	14	14,1
	Yalnızca klozapin	2	4,0	0	0,0	2	2,0
	Tipik-atipik kombine oral antipsikotik	3	6,0	0	0,0	3	3,0

ŞKKDÖ ölçeğinin hasta grupları açısından incelenmesi için yapılan Bağımsız gruplar t testi sonuçları incelendiğinde, çıldırı puanlarının UEE-AP grubunda Oral-AP grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,03). Ölçeğin diğer alt puanları ve toplam puanları gruplara göre incelendiğinde anlamlı fark tespit edilememiştir. ŞKKDÖ ölçeği puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo-5: ŞKKDÖ ölçeği puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranları.

	Oral-AP, UEE-AP						t	p
	Oral-AP		UEE-AP		Total			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
Çıldıırı	7,46	2,17	8,45	2,49	7,95	2,37	-2,108	,038*
Eksiklik/Bilişsel Bozulma	7,34	2,68	7,98	2,60	7,66	2,65	-1,205	,231
Duygusal Sıkıntı	4,88	1,73	5,04	1,89	4,96	1,81	-,441	,660
Dağınıklık	2,24	0,69	2,37	0,70	2,30	0,69	-,915	,363
ŞKKDÖ Toplam P	21,92	5,00	23,84	5,18	22,87	5,16	-1,873	,064

Çıldırı Maddelerinin; Oral-AP/UEE-AP Açısından İncelenmesi için yapılan Bağımsız gruplar t testi sonuçları aşağıda verilmiştir

Varsanılar maddesi, Oral-AP/UEE-AP gruplarına göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,01$). Sonuçlar incelendiğinde depo grubunda olanlarda ortalama anlamlı şekilde daha fazladır. İçgörüsüzlük maddesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmasa da UEE-AP grubunda yüksek bulunmuştur ($p=0,057$). Çıldırı maddeleri puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranları Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo-6: Çıldırı maddeleri puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranları.

	Oral-AP, UEE-AP				t	p
	Oral-AP		UEE-AP			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
Sanrılar	1,88	,75	2,10	,85	-1,384	,169
Varsanılar	1,44	,67	1,84	,87	-2,530	,013*
Coşkunluk	1,22	,46	1,24	,52	-0,251	,802
Düşmanca Tutum	1,14	,35	1,16	,51	-0,263	,793
İçgörüsüzlük	1,78	,82	2,10	,85	-1,927	,057

CŞDÖ puanlarının; Oral-AP/UEE-AP grupları açısından incelenmesi için yapılan bağımsız gruplar t testi sonuçlarına göre gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. CŞDÖ puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranı Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo-7: CŞDÖ ölçeği puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranları.

	Oral-AP, UEE-AP						t	p
	Oral-AP		UEE-AP		Total			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
CŞDÖ Toplam Puan	3,28	4,10	3,73	5,45	3,51	4,80	-,470	,640

BSPÖ puanlarının; Oral-AP/UEE-AP grupları açısından incelenmesi için yapılan bağımsız gruplar t testi sonuçlarına göre gruplar toplam sonuç açısından fark tespit edilmemiştir. BSPÖ puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo-8 : BSPÖ puanlarının hasta gruplarına göre dağılımı.

	Oral-AP, UEE-AP						t	p
	Oral-AP		UEE-AP		Total			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
BSPÖ	66	13,28	62,35	14,10	64,19	13,75	1,327	,188

GAYEDÖ puanlarının; Oral-AP/UEE-AP grupları açısından incelenmesi için yapılan bağımsız gruplar t testi sonuçlarına göre gruplar arasında alt gruplar ve toplam sonuç açısından fark tespit edilmemiştir. GAYEDÖ puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo-9: GAYEDÖ puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranları

	Oral-AP, UEE-AP						t	p
	Oral-AP		UEE-AP		Total			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
Antikolinerjik Yan Etki	1,00	1,32	1,31	1,78	1,15	1,57	-,971	,334
Kolinerjik Yan Etki	1,50	1,68	1,51	1,73	1,51	1,70	-,030	,976
Antihistaminik Yan Etki	4,28	2,73	4,00	2,68	4,14	2,70	,514	,608
Ortostatik Hipotansiyon Yan Etki	2,24	2,50	2,39	2,21	2,31	2,35	-,312	,756
Hiperprolaktine mi, Cinsel Yan Etki	1,80	1,98	1,61	2,18	1,71	2,07	,449	,654
Galaktore	0,00	0,00	0,10	0,51	0,05	0,36	-1,400	,168

Ekstrapiramidal Sistem Hareket Bozukluğu Yan Etkileri	1,74	2,61	2,08	2,25	1,91	2,43	-,697	,488
GAYEDÖ Toplam	11,76	7,29	13,94	7,63	12,84	7,50	-1,453	,149

Yan Etkinin antikolinerjik ilaç kullanımı ve grup etkileşimi açısından incelenmesi için yapılan MANOVA testi sonuçları aşağıda verilmiştir. Antikolinerjik yan etki, antikolinerjik kullanımı ve Grup Etkileşimine göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,01$). Sonuçlar incelendiğinde Oral-AP grubunda olanlarda antikolinerjik ilaç kullananların antikolinerjik yan etki ortalaması anlamlı şekilde daha fazla iken, UEE-AP grubunda antikolinerjik ilaç kullanmayanlarda antikolinerjik yan etki ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır. Galaktore, antikolinerjik ilaç kullanımı ve grup etkileşimine göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,02$). Sonuçlar incelendiğinde Oral-AP grubunda olanlarda antikolinerjik ilaç kullananlar ve kullanmayanların ortalaması sıfır iken, UEE-AP grubunda antikolinerjik ilaç kullanmayanlarda galaktore ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır. GAYEDÖ alt maddelerinin antikolinerjik ilaç kullanımı ve grup etkileşimi açısından incelenmesi için yapılan MANOVA testi sonuçları Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-10: GAYEDÖ alt maddelerinin antikolinerjik ilaç kullanımı ve grup etkileşimi açısından incelenmesi için yapılan MANOVA testi sonuçları.

	Oral-AP				UEE-AP				F	p
	ANTİKOLİNERJİK				ANTİKOLİNERJİK					
	Yok		Var		Yok		Var			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
Antikolinerjik Yan Etki	,81	1,25	1,32	1,42	2,00	2,21	,79	1,17	4,352	,016*
Kolinerjik Yan Etki	1,71	1,64	1,16	1,74	1,62	1,91	1,43	1,62	0,074	,928
Antihistaminik Yan Etki	4,26	3,04	4,32	2,21	3,81	2,80	4,14	2,63	0,221	,802
Ortostatik Hipotansiyon Yan Etki	2,23	2,67	2,26	2,26	2,43	2,23	2,36	2,23	0,054	,948
Hiper Prolaktinemi Cinsel Yan Etki	2,19	2,09	1,16	1,64	2,14	2,26	1,21	2,06	1,316	,273
Galaktore	,00	0,00	0,00	0,00	0,24	0,77	,00	0,00	3,812	,026*

Ekstrapiramidal Sistem Hareket Bozukluğu Yan Etkileri	1,58	2,54	2,00	2,77	1,71	2,12	2,36	2,34	0,658	,520
Glasgow Yan Etki Ölçeği	11,77	8,16	11,74	5,79	16,10	7,70	12,32	7,30	2,649	,076

MOCA puanlarının; Oral-AP/UEE-AP grupları açısından incelenmesi için yapılan bağımsız gruplar t testi sonuçlarına göre soyut düşünme, Oral-AP grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Diğer ölçek puanları, Oral-AP ile UEE-AP gruplarına göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). MOCA puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo-11: MOCA puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranları.

	Oral-AP, UEE-AP						t	p
	Oral-AP		UEE-AP		Total			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
Görsel Mekansal Yönetici İşlev	3,98	1,25	3,76	1,33	3,87	1,29	,866	,389
Adlandırma	2,92	0,34	2,73	0,67	2,83	0,54	1,729	,088
Dikkat	5,16	1,35	4,76	1,92	4,96	1,66	1,213	,229
Lisan	2,48	0,84	2,37	1,11	2,42	0,98	,570	,570
Soyut Düşünme	1,38	0,83	0,90	0,87	1,14	0,88	2,817	,006*
Gecikmeli Hatırlama	2,96	1,43	3,10	1,58	3,03	1,50	-,469	,640
Yönelim	6,00	0,00	5,92	0,45	5,96	0,32	1,273	,209
MOCA Toplam Puan	24,88	4,65	23,51	5,69	24,20	5,21	1,314	,192

ZBYÖ puanlarının; Oral-AP/UEE-AP grupları açısından incelenmesi için yapılan bağımsız gruplar t testi sonuçlarına göre gruplar arasında alt gruplar ve toplam sonuç açısından fark tespit edilmemiştir ZBYÖ puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo-12: ZBYÖ puanlarının hasta gruplarına göre dağılım oranları.

	Oral-AP, UEE-AP						t	p
	Oral-AP		UEE-AP		Total			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
Ruhsal Gerginlik ve Özel Yaşamın Bozulması	12,26	6,67	14,22	6,79	13,23	6,77	-1,452	,150
Sinirlilik ve Kısıtlanmışlık	5,26	2,99	6,14	3,33	5,70	3,18	-1,389	,168
Toplumsal İlişkilerde Bozulma	4,24	2,25	5,08	2,82	4,66	2,57	-1,642	,104
Ekonomik Yük	9,34	4,47	9,98	3,83	9,66	4,16	-,764	,447
Bağımlılık	5,52	2,87	5,67	2,66	5,60	2,75	-,276	,783
ZBYÖ Toplam Puan	36,54	17,19	41,37	16,66	38,93	17,01	-1,419	,159

Oral-AP ve UEE-AP grupları ile Ölçek Puanları Grupları Arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan Ki-kare testine göre, Oral-AP ve UEE-AP grupları arasında, CŞDÖ, BSPÖ, GAYEDÖ ve MOCA gruplamaları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Oral-AP ve UEE-AP grupları ile Ölçek Puanları Grupları Arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan Ki-kare testi sonuçları Tablo-13’de gösterilmiştir.

Tablo-13: Oral-AP ve UEE-AP grupları ile Ölçek Puanları Grupları Arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan Ki-kare testi sonuçları.

		Oral-AP, UEE-AP						Ki-kare	p
		Oral-AP		UEE-AP		Total			
		n	%	n	%	n	%		
CŞDÖ kategorik	0-10 arası	45	90,0	43	87,8	88	88,9	,001	,972
	11 ve üstü	5	10,0	6	12,2	11	11,1		
BSPÖ kategorik	Tam işlevsellik veya çok hafif düzeyde işlevsellik yitimi	21	42,0	15	30,6	36	36,4	1,807 ^a	,405
	Açıkça veya belirgin düzeyde işlevsellik yitimi	21	42,0	27	55,1	48	48,5		

	Şiddetli veya aşırı şiddetli işlevsellik yitimi	8	16,0	7	14,3	15	15,2		
GAYEDÖ kategorik	Yan etki yok/hafif düzey	45	90,0	41	83,7	86	86,9	,402	,526
	Orta düzey	5	10,0	8	16,3	13	13,1		
	Şiddetli düzey	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
MOCA kategorik	20 ve altı	6	12,0	9	18,4	15	15,2	,364	,546
	21 ve üstü	44	88,0	40	81,6	84	84,8		

Ölçek Puanlarının; klozapin kullanma durumu açısından incelenmesi için yapılan bağımsız gruplar t testi sonuçları aşağıda verilmiştir

Kolinerjik yan etki, klozapin kullanma durumuna göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,01$). Sonuçlar incelendiğinde klozapin kullananlarda kolinerjik Yan Etki ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır.

Diğer ölçek puanları, klozapin kullanma durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). CŞDÖ ve çıldırı puanları istatistiksel olarak anlamlılık sağlamasa da klozapin kullanan grupta daha yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0.074$, $p=0.062$) Klozapin kullanımına göre ölçek puanlarının dağılımı Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo-14: Klozapin kullanımına göre ölçek puanlarının dağılımı.

	KLOZAPİN				t	p
	Kullanmıyor		Kullanıyor			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
ÇŞDÖ	2,91	4,32	4,75	5,53	-1,805	,074
Çıldııı	7,64	2,37	8,59	2,30	-1,890	,062
Eksiklik/Bilişsel Bozulma	7,73	2,68	7,50	2,62	0,405	,686
Duygusal Sıkıntı	4,79	1,73	5,31	1,94	-1,349	,181
Dağıınıklık	2,24	0,65	2,44	0,76	-1,342	,183
Klinik Değerlendirme Ölçeği	22,40	4,95	23,84	5,51	-1,305	,195
Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği	65,59	12,77	61,25	15,39	1,480	,142
Antikolinerjik Yan Etki	1,21	1,68	1,03	1,31	0,526	,600
Kolinerjik Yan Etki	0,82	1,28	2,94	1,58	-7,118	,000*
Antihistaminik Yan Etki	4,04	2,79	4,34	2,54	-0,514	,609

Ortostatik Hipotansiyon Yan Etki	2,40	2,33	2,13	2,41	0,549	,584
Hiperprolaktinemi, Cinsel Yan Etki	1,78	2,14	1,56	1,95	0,478	,634
Galaktore	0,03	0,24	0,09	0,53	-0,823	,412
Ekstrapiramidal Sistem Hareket Bozukluğu Yan Etkileri	1,91	2,61	1,91	2,05	0,008	,994
GAYEDÖ	12,40	8,00	13,75	6,36	-0,834	,406
Görsel Mekansal Yönetici İşlev	3,88	1,34	3,84	1,19	0,132	,895
Adlandırma	2,81	0,56	2,88	0,49	-0,598	,551
Dikkat	4,91	1,74	5,06	1,50	-0,425	,672
Lisan	2,34	0,93	2,59	1,07	-1,192	,236
Soyut Düşünme	1,13	0,90	1,16	0,85	-0,115	,908
Gecikmeli Hatırlama	3,04	1,49	3,00	1,55	0,138	,890
Yönelim	5,99	0,12	5,91	0,53	0,830	,412
MOCA	24,09	5,41	24,44	4,83	-0,310	,758
Ruhsal Gerginlik ve Özel Yaşamın Bozulması	13,09	7,28	13,53	5,65	-0,302	,763
Sinirlilik ve Kısıtlanmışlık	5,85	3,39	5,38	2,69	0,695	,489
Toplumsal İlişkilerde Bozulma	4,64	2,77	4,69	2,15	-0,082	,935
Ekonomik Yük	9,43	4,53	10,13	3,25	-0,773	,441
Bağımlılık	5,57	2,94	5,66	2,35	-0,150	,881
ZBYÖ	38,66	18,50	39,50	13,63	-0,255	,799

Ölçek Puanlarının; Tanı Açısından İncelenmesi için yapılan Bağımsız gruplar t testi sonuçları aşağıda verilmiştir

Çıldırı, tanıya göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,01$). Sonuçlar incelendiğinde tanısı şizofreni olanlarda çıldırı ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır.

Eksiklik/Bilişsel Bozulma, tanıya göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,01$). Sonuçlar incelendiğinde tanısı şizofreni olanlarda eksiklik/bilişsel bozulma ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır.

Dağınıklık, tanıya göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,04$). Sonuçlar incelendiğinde tanısı şizofreni olanlarda dağınıklık ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır.

ŞKKDÖ, tanıya göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,01$). Sonuçlar incelendiğinde tanısı şizofreni olanlarda ŞKKDÖ ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır.

BSPÖ, tanıya göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,01$). Sonuçlar incelendiğinde tanısı şizofreni olanlarda BSPÖ ortalaması anlamlı şekilde daha düşüktür.

Görsel mekansal yönetici işlev, tanıya göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,04$). Sonuçlar incelendiğinde tanısı diğer psikotik bozukluklar olanlarda görsel mekansal yönetici işlev ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır.

Soyut Düşünme, tanıya göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,01$). Sonuçlar incelendiğinde tanısı diğer psikotik bozukluklar olanlarda soyut düşünme ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır.

Ruhsal gerginlik ve özel yaşamın bozulması, tanıya göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Sonuçlar incelendiğinde tanısı şizofreni olanlarda ruhsal gerginlik ve özel yaşamın bozulması ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır.

Toplumsal ilişkilerde bozulma, tanıya göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,01$). Sonuçlar incelendiğinde tanısı şizofreni olanlarda toplumsal ilişkilerde bozulma ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır.

Ekonomik yük, tanıya göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,02$). Sonuçlar incelendiğinde tanısı şizofreni olanlarda ekonomik yük ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır.

ZBYÖ toplam puanı, tanıya göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,02$). Sonuçlar incelendiğinde tanısı şizofreni olanlarda ZBYÖ ortalaması anlamlı şekilde daha fazladır.

Diğer ölçek puanları, tanıya göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Tanıya göre ölçek puanlarının dağılımı Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo-15: Tanıya göre ölçek puanlarının dağılımı.

	Tanı				t	p
	Şizofreni		Diğer Psikotik Bozukluklar			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
CŞDÖ	4,02	5,55	2,81	3,48	1,327	,188
Çıldıırı	8,82	2,54	6,76	1,48	5,079	,000*
Eksiklik/Bilişsel Bozulma	8,42	2,65	6,62	2,28	3,540	,001*
Duygusal Sıkıntı	4,91	1,88	5,02	1,72	-0,302	,763
Dağınıklık	2,46	0,83	2,10	0,37	2,926	,004*
ŞKKDÖ	24,61	5,35	20,50	3,80	4,472	,000*
BSPÖ	59,03	14,62	71,19	8,54	-5,189	,000*
Antikolinerjik Yan Etki	1,02	1,48	1,33	1,68	-0,991	,324
Kolinerjik Yan Etki	1,70	1,80	1,24	1,53	1,348	,181
Antihistaminik Yan Etki	4,09	2,52	4,21	2,95	-0,229	,819
Ortostatik Hipotansiyon Yan Etki	2,49	2,62	2,07	1,92	0,879	,382
Hiperprolaktinemi, Cinsel Yan Etki	1,89	2,19	1,45	1,89	1,051	,296
Galaktore	0,05	0,40	0,05	0,31	0,068	,946
Ekstrapiramidal Sistem Hareket Bozukluğu Yan Etkileri	1,96	2,31	1,83	2,62	0,265	,792
GAYEDÖ	13,63	7,59	11,76	7,33	1,229	,222
Görsel Mekansal Yönetici İşlev	3,65	1,38	4,17	1,10	-2,071	,041*
Adlandırma	2,81	0,55	2,86	0,52	-0,459	,648
Dikkat	4,75	1,76	5,24	1,49	-1,441	,153
Lisan	2,42	1,02	2,43	0,94	-0,038	,970
Soyut Düşünme	0,93	0,86	1,43	0,83	-2,887	,005*
Gecikmeli Hatırlama	2,95	1,54	3,14	1,46	-0,638	,525
Yönelim	5,93	0,42	6,00	0,00	-1,272	,209
MOCA	23,44	5,39	25,24	4,81	-1,717	,089
Ruhsal Gerginlik ve Özel Yaşamın Bozulması	14,40	7,03	11,64	6,12	2,038	,044*
Sinirlilik ve Kısıtlanmışlık	6,00	3,23	5,29	3,09	1,107	,271
Toplumsal İlişkilerde Bozulma	5,19	2,79	3,93	2,06	2,480	,015*
Ekonomik Yük	10,47	4,33	8,55	3,67	2,329	,022*

Bağımlılık	5,98	2,70	5,07	2,77	1,642	,104
ZBYÖ	42,35	17,77	34,29	14,91	2,386	,019*

BSPÖ puanlarının; meslek açısından incelenmesi için yapılan ANOVA testi sonuçları aşağıda verilmiştir

BSPÖ, mesleğe göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,02$). Sonuçlar incelendiğinde çalışmamış/ev hanımı olanların BSPÖ ortalaması teknik eleman ya da öğretmen, mühendis, doktor olanlara göre anlamlı şekilde daha düşüktür. Mesleğe göre BSPÖ puanı dağılımı Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: Mesleğe göre BSPÖ puanı dağılımı.

	Meslek							F	p		Çoklu karşılaştırma
	Çalışmamış/ev hanımı		İşçi		Teknik eleman		Öğretmen, mühendis, doktor				
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	Ortalama	ss	Ortalama	ss			
BSPÖ	59,57	14,21	64,76	9,63	69,28	19,88	73,57	12,14	3,282	,024*	1<3 1<4

BSPÖ puanlarının; cinsiyet açısından incelenmesi için yapılan ANOVA testi sonuçları aşağıda verilmiştir

BSPÖ, cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Cinsiyete göre BSPÖ puanı dağılımı Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo-14: Cinsiyete göre BSPÖ puanı dağılımı.

	Cinsiyet				t	p
	Kadın		Erkek			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
BSPÖ	66.93	12,25	62,94	14,30	1,346	,182

ZBYÖ'nün; soygeçmiş açısından incelenmesi için yapılan ANOVA testi sonuçları aşağıda verilmiştir

ZBYÖ ve alt boyut puanları, soygeçmişteki hastalığa göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). ZBYÖ puanlarının soygeçmişe göre dağılımı Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo-15: ZBYÖ puanlarının soygeçmişe göre dağılımı.

	Soygeçmişinde Hastalık						F	p
	Yok		1.derece akraba		2.derece akraba			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
Ruhsal Gerginlik ve Özel Yaşamın Bozulması	13,18	6,50	13,18	7,27	13,88	7,32	,038	,962
Sinirlilik ve Kısıtlanmışlık	5,42	2,87	5,97	3,53	6,50	3,89	,592	,555
Toplumsal İlişkilerde Bozulma	4,49	2,33	4,88	3,03	4,88	2,30	,274	,761
Ekonomik Yük	9,40	3,71	9,53	4,88	12,00	3,63	1,403	,251
Bağımlılık	5,40	2,75	5,91	2,91	5,63	2,20	,359	,699
ZBYÖ	38,02	15,71	39,44	19,01	43,25	18,62	,350	,705

Ölçek Puanlarının MOCA sonuçlarına etkisinin incelenmesi amacıyla yapılan regresyon testi sonuçları aşağıda verilmiştir

Etkinin incelenmesi amacıyla kurulan model anlamlıdır ($p < 0,01$). Sonuçlar incelendiğinde BSPÖ; MOCA puanlarını pozitif etkilemektedir ($\text{Beta} = -0,446$ $p < 0,01$). MOCA'daki değişimin %16,1'i BSPÖ tarafından açıklanmaktadır. Ölçek puanlarının MOCA'ya göre dağılımı Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: Ölçek puanlarının MOCA'ya göre dağılımı.

Bağımlı değişken	Bağımsız değişken	Beta	t	p	R2
MOCA	CŞDÖ	,168	1,583	,117	,161
	BSPÖ	,446	4,111	,000*	
	GAYEDÖ	,021	,205	,838	
	ZBYÖ	,082	,787	,433	
Model $F = 4,516$ $p = 0,002$					

BSPÖ ile diğer ölçek puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan Pearson korelasyon testi sonuçlarına göre BSPÖ ile CŞDÖ puanları arasında negatif yönlü orta bir ilişki; BSPÖ ile çıldırı arasında negatif yönlü güçlü bir ilişki; BSPÖ ile eksiklik/bilişsel bozulma arasında negatif yönlü orta

bir ilişki; BSPÖ ile dağınıklık arasında negatif yönlü orta bir ilişki; BSPÖ ile ŞKKD arasında negatif yönlü güçlü bir ilişki; BSPÖ ile ekstrapiramidal sistem, hareket bozukluğu yan etkileri arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki; BSPÖ ile görsel mekansal, yönetici işlev arasında pozitif yönlü orta bir ilişki; BSPÖ ile dikkat arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki; BSPÖ ile lisan arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki; BSPÖ ile soyut düşünme arasında pozitif yönlü orta bir ilişki; BSPÖ ile gecikmeli hatırlama arasında pozitif yönlü orta bir ilişki; BSPÖ ile yönelim arasında pozitif yönlü orta bir ilişki; BSPÖ ile MOCA arasında pozitif yönlü orta bir ilişki; BSPÖ ile ruhsal gerginlik ve özel yaşamın bozulması arasında negatif yönlü orta bir ilişki; BSPÖ ile sinirlilik ve kısıtlanmışlık arasında negatif yönlü orta bir ilişki; BSPÖ ile toplumsal ilişkilerde bozulma arasında negatif yönlü orta bir ilişki; BSPÖ ile ekonomik yük arasında negatif yönlü orta bir ilişki; BSPÖ ile ZBYÖ arasında negatif yönlü orta bir ilişki bulunmaktadır. BSPÖ ile diğer ölçek puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan Pearson korelasyon testi sonuçları Tablo-17’de gösterilmiştir.

Tablo-17: BSPÖ ile diğer ölçek puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan Pearson korelasyon testi sonuçları.

		BSPÖ
CŞDÖ	r	-,303**
	p	,002
Çıldırı	r	-,645**
	p	,000
Eksiklik/Bilişsel Bozulma	r	-,594**
	p	,000
Duygusal Sıkıntı	r	-,108
	p	,287
Dağınıklık	r	-,478**
	p	,000
ŞKKDÖ	r	-,704**
	p	,000
Antikolinerjik Yan Etki	r	,044
	p	,668
Kolinerjik Yan Etki	r	-,192
	p	,057

Antihistaminik Yan Etki	r	,154
	p	,127
Ortostatik Hipotansiyon Yan Etki	r	-,195
	p	,054
Hiperprolaktinemi Cinsel Yan Etki	r	-,048
	p	,639
Galaktore	r	-,136
	p	,181
Ekstrapiramidal Sistem Hareket Bozukluğu Yan Etkileri	r	-,207*
	p	,040
GAYEDÖ	r	-,194
	p	,054
Görsel Mekansal Yönetici İşlev	r	,368**
	p	,000
Adlandırma	r	,133
	p	,188
Dikkat	r	,244*
	p	,015
Lisan	r	,200*
	p	,047
Soyut Düşünme	r	,330**
	p	,001
Gecikmeli Hatırlama	r	,229*
	p	,023
Yönelim	r	,273**
	p	,006
MOCA	r	,357**
	p	,000
Ruhsal Gerginlik ve Özel Yaşamın Bozulması	r	-,401**
	p	,000
Sinirlilik ve Kısıtlanmışlık	r	-,354**
	p	,000
Toplumsal İlişkilerde Bozulma	r	-,412**
	p	,000
Ekonomik Yük	r	-,360**
	p	,000
Bağımlılık	r	-,195

	p	,053
ZBYÖ	r	-,417**
	p	,000



TARTIŞMA

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar spektrumu heterojen bir kümeyi temsil eden şemsiye bir tanımdır. Bu spektrumdaki bireylerin bireysel farklılıklarına uygun psikososyal/pikofarmakolojik tedaviyi başlamak ve tedaviyi sürdürmek optimal klinik seyirle ilişkilidir. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar tanısı alan bireylerde kişinin yaşamı pek çok alanda etkilenip yaşam kalitesi azalmakta, aile de hastalıktan etkilenmektedir.

Hastaların pozitif bulgularını tedavi etmeyi ön plana koyan eski paradigma, günümüzde yerini pozitif bulguları tedavi etmenin yanı sıra sosyal işlevselliği artıran, hastanın çok boyutlu iyileşmesini hedefleyen paradigmaya bırakmıştır.

Bu çalışmada şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların temel tedavisi olan antipsikotik ilaçları etkililik, yan etki, depresyon, bireysel ve sosyal performans, kognisyon, bakım veren yükü bakımından araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza UEE-AP ve antipsikotik olarak yalnızca Oral-AP kullanan 50 şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar hastası ve bakım verenleri ile antipsikotik olarak en az bir UEE-AP kullanan 49 şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar hastası ve bakım verenleri dahil edildi. Her iki grup sosyodemografik açıdan meslek haricinde benzer özelliklere sahipti. Çalışıp çalışmama durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, UEE-AP grubu istatistiksel olarak daha yüksek işçi olarak çalışma oranına sahip bulundu.

UEE-AP grubunun anlamlı olarak daha fazla hastane yatışına ve çıldırı puanına, varsanı puanına sahip olduğu, soygeçmişinde psikotik bozukluk/bipolar bozukluk hastalarının anlamlı olarak daha fazla olduğu, hastalık süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu, fakat tedavi süresinin istatistiksel olarak farklı olmadığı, bilişsel işlev skorları toplam farklılık göstermemesine karşın Oral-AP grubundaki hastaların soyutlama becerilerinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Depresyon, bakım veren yükü, yan etki ve diğer bakımlardan gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilemedi.

Şizofreni grubu diğer psikotik bozukluklar grubu ile karşılaştırıldığında; şizofreni hastalarının diğer psikotik bozukluklar hastalarına göre anlamlı ölçüde daha yüksek çıldırı, eksiklik/bilişsel bozulma, dağınıklık ve klinik şiddet skorlarına sahip olduğu, BSPÖ puanlarının diğer psikotik bozukluklar grubuna göre daha düşük olduğu, görsel-mekansal/yönetici işlevler bakımından şizofreni grubunun anlamlı olarak daha düşük skorlara sahip olduğu, soyut düşünmenin şizofreni grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Şizofreni hastaları ile diğer psikotik bozukluklar hastalarının bakım veren yükleri karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının bakım verenlerinin ruhsal gerginlik ve özel yaşamın bozulması, toplumsal ilişkilerde bozulma, ekonomik yük ve toplam skarlarda istatistiksel olarak daha fazla bakım veren yüküne sahip olduğu, fakat sinirlilik ve kısıtlanmışlık ile bağımlılık skorları bakımından istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir. Depresyon, yan etki bakımından gruplar arasında fark tespit edilememiştir.

Ölçekler klozapin kullanma/kullanmama durumuna göre değerlendirildiğinde klozapin kullanan grup yalnızca kolinerjik yan etkilerin fazlalığı bakımından klozapin kullanmayan gruptan anlamlı olarak ayrılmıştır.

Ölçeklerin birbiriyle ilişkisi incelendiğinde, teknik eleman ya da öğretmen, mühendis, doktor olarak çalışanların bireysel ve sosyal performanslarının; çalışmayanlara veya işçi olarak çalışanlara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Bilişsel değerlendirmenin GAYEDÖ toplam puanından anlamlı olarak etkilenmediği, bireysel ve sosyal performansı etkilediği tespit edilmiştir.

Çalışmamızdaki hasta grubu, Psikoz Polikliniği'nden alınmış olup, takip ve tedavinin düzenli olduğu, dolayısıyla hasta uyumunun naturalistik çalışmalara göre daha yüksek olduğu, fakat RKÇ'ler gibi dışlama kriterlerinin fazla olmadığı bir evrene aittir.

1. Klinisyenlerin UEE-AP Tercihinde Etkili Olabilecek Faktörler

Patel ve. ark'nın 2010'da (43) yaptığı çalışmada psikiyatristlerin %4 oranda UEE-AP'leri şizofreni tedavisinde ilk basamak olarak tercih ettiği tespit edilmiş, klinisyenin UEE-AP tercihinin %82 tedavi uyumsuzluğu, %14 hasta

isteği nedeniyle olduğu tespit edilmiştir. Psikiyatristlerin %66'sı UEE-AP başlarken atipik antipsikotiği tipik antipsikotiğe tercih edeceğini ifade etmiştir. Correl ve ark.'nın 2022 yılında (42) güncel tarihli 19 şizofreni tedavi kılavuzunu incelediği bir derlemede, UEEA-P kullanımı 14 kılavuzda (%77,8) primer olarak tedavi uyumsuzluğu olan hastalarda önerilmiştir.

Şizofreni hastalarında, hastalık süresi uzadıkça negatif belirtilerin artabileceği (179), yapılan görüntüleme çalışmaları, hastalık süresi uzadıkça beyinde sol süperior frontal girus, bilateral putamen, sağ süperior temporal girus, sağ süperior occipital girus, sağ talamusta gri madde kaybının olduğunu, bunun dikkati etkileyebileceğini (180), kronik şizofreni hastalarında ilk atak şizofreni hastalarına göre daha fazla gri madde kaybının olduğunu (181), hastalık süresi uzadıkça daha fazla gri madde kaybının olabileceğini (182) ortaya koymuştur.

Bora ve ark.'nın (183) 3127 ilk atak psikoz hastasını inceleyen 27 çalışmayı incelediği meta-analizde tedavi edilmemiş psikoz süresinin problem çözmede ve planlamada azalmış performansla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Penttila ve ark. (184) 2014 tarihli sistematik gözden geçirme ve meta-analizde tedavi edilmeden geçen psikoz süresinin; genel semptomatik seyirde, negatif ve pozitif belirtiler ile remisyonda olumsuz seyirle, düşük yaşam kalitesi ile, düşük psikososyal işlevsellik ile ilişkili olduğunu fakat çalışma oranları ile ilişkili olmadığını öne sürmüştür.

Suvisaari ve ark.'nın(185) 1950-1969 yılları arasında doğmuş şizofreni hastalarını incelediği çalışmasında, şizofreni hastalarının soygeçmişinde şizofreni hastalığının artmasının daha erken hastalık başlangıç yaşı, daha uzun hospitalizasyon, daha çok maluliyet ile ilişkili olduğunu tespit etmiş, Immonen ve ark.'nın(186) 2016 tarihli meta-analizinde şizofreni başlangıç yaşının remisyona, pozitif belirtiler, toplam semptomlar (total symptoms), genel klinik sonuç (general clinical outcome), çalışma oranı ilişkili olmadığını fakat relaps, hastane yatışları, negatif belirtiler, psikososyal işlevsellik, toplam sonuç (global outcome) ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür.

UEE-AP ve Oral-AP gruplarının anamnez verileri incelendiğinde UEE-AP grubunun hastane yatış sayısının fazla, hastalık süresi uzun,

soygeçmişinde psikotik bozukluk/bipolar bozukluk oranının yüksek olması ve iki grup arasında ilaç kullanım süresi olarak fark olmadığının tespit edilmesi, UEE-AP'lerin şiddeti daha yüksek olan hastalara başlandığına işaret etmektedir.

Citrome ve ark.'nın (187) 2022 tarihinde yayınladığı, 302 psikiyatri uzmanı ile 79 psikiyatri hemşiresi/doktor asistanının katıldığı bir anket çalışmasında psikiyatri uzmanlarının %86 oranında UEE-AP'lerin tedavi uyumsuzluğu olan şizofreni hastalarında kullanacaklarını ifade ettiklerini, psikiyatri uzmanlarının %35'inin UEE-AP tedavisinin daha şiddetli belirtilere sahip hastalarda tercih edeceklerini ifade etmişlerdir.

2008 yılında yayımlanmış, klinisyenlerin, hastaların ve hasta yakınlarının UEE-AP'lere bakışını inceleyen bir anket çalışmasında (188) 81 psikiyatri uzmanından %88'i UEE-AP'leri ilk atak psikozda tercih etmeyeceğini ifade etmiş, Oral-AP tedavisini UEE-AP ile değiştirme sebebini, %64 oranında hasta isteği, %43 oranında tedavi uyumsuzluğu, %33 yan etki, %22 semptom şiddeti olarak belirtmiş, UEE-AP kullanmayan hastaların %63'ü UEE-AP tedavi seçeneğinin var olduğunu bildiğini, %21'i psikiyatri uzmanının kendisini UEE-AP hakkında bilgilendirdiğini, %9'u psikiyatri uzmanının UEE-AP'ye geçiş önerdiğini ifade etmiştir.

Şizofreni grubunda çıldırı, dağınıklık, eksiklik/bilişsel bozulma, hastalık belirti şiddeti, bireysel ve sosyal performans, görsel mekansal/yönetici işlevler parametrelerinin diğer psikotik bozukluklar grubuna göre daha kötü skorlara sahip olduğu tespit edilmiştir. UEE-AP grubunun, Oral-AP grubuna göre anlamlı şekilde daha fazla şizofreni hastalarından oluşması, Oral-AP grubuna göre çıldırı skorunun anlamlı olarak yüksek bulunması, soyutlama skorlarının anlamlı olarak UEE-AP grubunda düşük olması, literatürde mevcut olan UEE-AP tedavisinin ilk tercih olmadığı bilgisiyle uyusmaktadır.

Verileri yorumlarken atipik UEE-AP'lerin tipik UEE-AP'lere göre klinisyenlerce daha fazla tercih edildiği ve atipik UEE-AP'lerin ülkemizde tipik UEE-AP/atipik Oral-AP'lere göre nispeten geç kullanıma girdiği unutulmamalıdır.

2020 senesinde 19'u psikiyatri araştırma görevlisi olan 136 klinisyen ile yapılan ankette psikiyatristlerin %19,1'i son 5 senede UEE-AP kullanımlarında ciddi artış olduğunu, %40,4'ü son 5 senede UEE-AP kullanımlarında hafif artış olduğunu ifade etmişlerdir (189).

2. Grupların Pozitif Belirtiler, İlgörü Bakımından Karşılaştırılması

Varsanılar ve çıldırı toplam skorunun UEE-AP grubunda Oral-AP grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, ilgürsüzlük puanının UEE-AP grubunda ($p=0.067$) Oral-AP grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Yang ve ark. (190) şizofreni spektrumu hastalarının %74 oranında ilaç tedavisine uyumsuz (reçete edilen %80'inden az kullanmak) olduğunu belirtmişlerdir. Zayıf ilaç uyumu relapsın önde gelen sebeplerindendir (191, 192). Beebe ve ark.'nın (193) 185 şizofreni ve şizoaffektik bozukluk hastasını dahil ettiği çalışmasında hastaların psikotrop ilaçlara uyumunu %64 olarak belirtmiş, ilaç uyumsuzluğunun yüksek hastalık şiddetinin tedavi uyumsuzluğu ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Yang ve ark.(190) coşkunluk, zayıf dürtü kontrolü, zihinsel aşırı uğraş skorları belirtilerindeki artışın tedavi uyumsuzluğu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. 41 psikiyatri uzmanı ile yapılan bir ankette, zayıf ilgörü, yan etki, tedaviye dirençli belirtileri etkin olarak tedavi edememe faktörlerinin şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında tedavi uyumsuzluğu ile ilgili olduğu uzmanlar tarafından belirtilmiştir (194). Mohamed ve ark. (195) ilgörü azlığının tedavi uyumsuzluğu ile ilişkili olduğunu tespit etmiş, ilgörü arttıkça hastalık şiddetinde düşme, toplumsal işlevsellikte artma, kognitif skorlarda iyileşme olduğunu fakat depresyon skorlarında artma olduğunu öne sürmüş, Eticha ve ark. (196) ileri hasta yaşı, yemen otu çiğneme, okuma-yazma bilmemenin tedavi uyumsuzluğu ile ilişkili olduğunu, yüksek ilgörü, az yan etkinin tedavi uyumunu artırdığını tespit etmiştir. Sweileh ve ark. (197) genç yaşın, pozitif belirtilerin, manik taşkınlığın, depresyonun, tedavinin yetersiz etkinliğinin tedavi uyumsuzluğu ile olduğunu, ilaç tipinin, negatif belirtilerin tedavi uyumsuzluğu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahip

olmadığını ifade etmiştir. Linden ve ark. (198) tipik antipsikotik ile tedavi edilen, %43,7'si tedaviye uyumsuz 570 hastasının tedavisini atipik bir antipsikotik olan amisülpirid ile değiştirmiş, tedavi uyumsuzluğu olan hastaların 3 aylık takip sonucunda %82,7'sinin tedavi uyumunun olduğunu tespit etmiştir. Antipsikotik değişimi sonrası tedavi uyumsuzluğu devam eden hastalarda hastane yatışlarının daha fazla olduğunu, tedavi uyumu artan hastaların başlangıç pozitif bulgularının daha şiddetli olduğunu, sürekli uyumlu hastaların hastalık şiddetinin başlangıçta daha az olduğunu, taşkınlık ve sanrı skorları ile duygulanımda küntleşme, toplumdan çekilme puanları yüksek olan hastaların tedavi uyumsuzluğunun yüksek olduğunu tespit etmiştir. Subotnik ve ark. (199) gerçeği değerlendirmedeki bozulmanın şiddetli olduğu durumlarda (varsanı ve sanrıların yoğunluğu halinde) ilaç uyumunun azaldığını, pozitif belirtilerin artması ile tedavi uyumunun azaldığı tespit etmiştir. Koç (200) pozitif belirtilerdeki artışın tedavi uyumsuzluğunu anlamlı olarak artırdığını öne sürmüştür.

UEE-AP grubu ile Oral-AP grubu karşılaştırıldığında; UEE-AP grubunun çıldırı, ve varsanı değerleri bakımından istatistiksel olarak daha yüksek içgörüsüzlük puanlarına sahip olması, pozitif belirtilerin şiddetinde artışın ve içgörüsüzlükte artışın tedavi uyumsuzluğuna sebep olması ile birlikte değerlendirildiğinde; klinisyenlerin UEE-AP tercihinde başat faktörün tedavi uyumsuzluğu olduğu literatür bilgisiyle uyumaktadır. Varsanı değerlerinin gruplar arasında anlamlı olarak farklı olması varsanı içeriklerinin tedavi uyumsuzluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

3. Grupların Kognisyon Bakımından Karşılaştırılması

UEE-AP grubu Oral-AP grubu ile karşılaştırıldığında çıldırı skorunun yanında, soyutlama skorları UEE-AP grubunda Oral-AP grubuna göre daha düşük bulunmuş, fakat gruplar diğer kognitif skorlarda anlamlı bir fark oluşmamıştır. Duygusal girdilerin, organize edilmiş ve açık olanın ötesinde zihinsel temsiller aracılığıyla yeniden yorumlanmasını ifade eden, karmaşık bir zihinsel süreci ifade eden soyutlamanın (201), şizofreni hastalarında bozulduğu uzun süredir bilinmektedir (201, 202). Soyut düşünme prensipler,

konseptler, fikirler ve nesneler arasındaki ilişkiyi kurabilmek anlamına gelir (201). Şizofreni, affektif psikoz ve unipolar depresyon tanılarına sahip toplam 352 hastayı 20 sene boyunca takip eden bir çalışmada (201), tüm kontrol noktalarında şizofreni hastalarının soyutlama becerilerinin diğer gruplara göre anlamlı ölçüde düşük olduğu, soyutlama becerilerinde azalmanın, sanrılarla pozitif korele olduğu, varsanıların hafif pozitif korele ($p = 0,08$) olduğu tespit edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda, içgörüdeki azalmanın kognitif bozulmayla pozitif korele olduğu tespit edilmiştir (203-212). Bu çalışmalarda en çok tekrarlanan bulgunun (yetişkinlerde soyutlama, problem çözme becerilerini ölçen); Wisconsin Kart Eşleme Testi'ndeki düşük performans ile düşük içgörünün pozitif korelasyonu (207,213-216) olduğu öne sürülmüştür (212).

Literatür verileri soyutlama becerilerinde zayıflık ile, içgörüsüzlüğün ve pozitif belirtilerde artışın pozitif korelasyonu olduğuna işaret etmekte, UEE-AP ve Oral-AP gruplarında kognisyon bakımından yalnız soyutlama açısından fark olması, kognitif alanlardan soyutlamanın içgörüsüzlükle ilgili olması, içgörüsüzlüğün tedavi uyumsuzluğuna sebep olması, klinisyenlerin bilhassa tedavi uyumsuzluğu olan hastalarda UEE-AP tercih etmesi bilgisi ile uyumaktadır.

4. Grupların Bakım Veren Yükü Bakımından Karşılaştırılması

Bakım veren yükü skorlarına bakıldığında UEE-AP ile Oral-AP grupları arasında anlamlı fark oluşmamış, fakat şizofreni grubunda diğer psikotik bozukluklar grubuna göre daha yüksek bakım veren yükü tespit edilmiştir. Rhee ve Rosenheck (217) şizofreni hastalarının bakım verenlerdeki yükün (bakım verenin hastaya bakım verme süresinin ortalama 13 sene olduğu örnekleme) klinik bulgulardaki değişimin bakım veren yükünü etkilemediğini, Rabinowitz ve ark.'nın (147) CATIE çalışmasından elde edilen verileri incelediği çalışmasında (hasta ortalama yaşı, hastalık süresi, bakım verenin bakım verme süresi belirtilmemiş) daha yüksek belirti şiddetinin daha yüksek bakım veren yükü ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Peng ve ark.'nın (218) şizofreni hastalarının yakınlarındaki bakım veren yükünü inceleyen 34 çalışmayı dahil ettiği meta-analiz çalışmasında, psikotik semptomlardaki

artışın, genel psikopatolojideki artışın, daha uzun hastalık süresinin, hastanın fonksiyonelliğindeki azalmanın bakım veren yükünü anlamlı olarak artırdığını öne sürmüştür. Peng ve ark. (218) Çinli topluluklarda semptom şiddetindeki artışın; bakıcı yükündeki artışı, Çinli olmayan topluluklara göre daha fazla etkilediğini; Çinli olmayan topluluklardaki hastaların fonksiyonelliğindeki azalmanın, Çinli topluluklara göre bakım veren yükünü daha fazla etkilediği tespit edilmiştir. Düşük-orta gelir düzeyine sahip ülkeler yüksek gelir düzeyine sahip ülkeler ile belirti şiddetinin bakım veren yüküne etkisi bakımından karşılaştırıldığında, gelir düzeyi düşük-orta olan ülkelerde semptom düzeylerindeki artma bakım veren yükündeki artma ile daha ilişkili bulunmuştur. Ran ve ark.'nın (219) Çin'in Chengdu şehrinin kentsel ve kırsal bölgelerinde 71 şizofreni hastası ve ailesi ile yaptığı çalışmalarında; kırsal bölgede yaşayan şizofreni hastalarının akrabalarının; kentsel bölgelere göre daha az eleştirel yorum yaptığı, daha az duygusal aşırı düşkünlük (duygu dışavurumu) sergilediği; şehirde yaşayan akrabaların anlamlı olarak daha sıcak davrandığı, olumlu ifadeler sergilediği tespit edilmiştir. 100 şizofreni hastası ve ailesinin bakım veren yükü ve duygu dışavurumu ilişkisini karşılaştıran 2019 tarihli bir çalışmada duygu dışavurumunun artması ile bakım veren yükünde anlamlı olarak artış olduğu tespit edilmiştir (220). Carra ve ark. (221), kronik hastaların ailesinde görülen yüksek duygu dışavurumun, bakım verme görevinden daha çok bakım verme görevine verilen kişisel tepkilerle ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Onwumere ve ark. (222) kronik hastaların bakım verenlerinin tedavi üzerinde kontrolü kaybettiği duygusuna kapıldığında daha fazla çökkün ve stres altında hissedeceklerini, bakım verme süreci hakkında daha olumsuz duygular hissedeceklerini öne sürmüştür.

Çalışmamızda sosyal işlevsellikteki düşmenin, ZBYÖ ölçeğindeki ruhsal gerginlik ve özel yaşamın bozulması, sinirlilik ve kısıtlanmışlık, toplumsal ilişkilerde bozulma, ekonomik yük ve ZBYÖ toplam skorundaki artış ile pozitif korele olması; sosyal işlevsellikteki düşmenin bakım veren yükünü artırdığı bulgusu ile örtüşmektedir (148, 218).

Çalışmamızda UEE-AP grubu ile Oral-AP grubunun pozitif belirtiler bakımından karşılaştırılmasında anlamlı farklılık olduğu, negatif belirtiler ve

sosyal işlevsellikte, bakım veren yükünde anlamlı farklılık olmadığı düşünüldüğünde, UEE-AP grubundaki daha şiddetli semptomlara rağmen bakım veren yükünün gruplar arasında istatistiksel olarak farklı oluşturmaması; UEE-AP tedavisinin bakım verenlerde kontrol duygusunu güçlendirdiği, dolayısıyla daha düşük bakım veren yükü ile ilişkili olabileceği savıyla açıklanabilir. Konu hakkında daha detaylı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar grubu bakım veren yükü bakımından karşılaştırıldığında şizofreni grubunun ruhsal gerginlik ve özel yaşamın bozulması, toplumsal ilişkilerde bozulma, ekonomik yük, ZBYÖ toplam skor değerlerinin diğer psikotik bozukluklar grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu, fakat bağımlılık ve sinirlilik kısıtlanmışlık skorlarında anlamlı bir farklılık oluşmadığı tespit edilmiştir. Şizofreni grubunda BSPÖ skorlarının anlamlı olarak daha düşük, şizofreni hastalarının bakım verenlerinde ekonomik yük skorlarının anlamlı olarak daha yüksek oluşuna rağmen, bağımlılık ile sinirlilik ve kısıtlanmışlık skorlarında anlamlı bir fark oluşmamış olması dikkat çekicidir. Hoenig ve Hamilton (223) 1966 tarihli yayınlarında bakım veren yükünün objektif ve subjektif olarak sınıflandırabileceğinden bahsetmişlerdir. Çalışmamızda bu bulguları, bakım verenlerin kültürel özellikleri ve duygu dışı vurumu skorları, bakım verenin görüşmeci ile olan görüşmesinin bakım verene ne ifade ettiği ile birlikte değerlendirmek bakım verenin bakış açısını daha iyi anlamamızı sağlayabilir. Konu hakkında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Klozapin Kullanan ve Kullanmayan Grubun Karşılaştırılması

Çalışmamızda klozapin kullanan ve klozapin kullanmayan grupları karşılaştırdığımızda, kolinerjik yan etkilerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde klozapin kullanan grupta daha fazla mevcut olduğu, çıldırı ($p=0,062$) ve CSDÖ ($p=0,074$) puanlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klozapin kullanan grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diğer ölçekler bakımından klozapin kullanan ve klozapin kullanmayan gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. UEE-AP ve Oral-AP gruplarında benzer oranda klozapin kullanımı olduğu görülmüştür.

Klozapin Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından tedaviye dirençli şizofreni ile şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarında intihar davranışlarının önlenmesi endikasyonlarında onaylanmış bir atipik antipsikotiktir.

Tedaviye dirençli şizofreni, çeşitli kılavuzlarda en az biri atipik antipsikotik olmak üzere, yeterli doz ve süreye rağmen, en az iki antipsikotiğe yetersiz cevap veren şizofreni tipi olarak tanımlanmıştır (224-226).

Tedaviye dirençli şizofreni hastaları diğer psikiyatrik hastalıklarla karşılaştırıldığında daha kötü klinik gidişe (227), daha düşük işlevselliğe, daha düşük evlenme oranlarına, bakım evinde daha fazla kalma oranlarına (228) sahiptirler. Ayrıca tedaviye dirençli şizofreni hastalarında tedaviye dirençli pozitif, negatif ve kognitif bulgular sosyal işlevselliği azaltmaktadır (229, 230).

Çalışmalar klozapinin tedaviye dirençli şizofreni grubunda diğer ilaçlara göre üstün olduğunu, diğer antipsikotikler arasında tutarlı bir fark bulunmadığını (101, 102), klozapinin tedaviye dirençli şizofrenide diğer atipik antipsikotik ilaçlara göre üstün olduğunu öne sürmüştür (110-113). Yüksek hasta sayısına sahip bir çalışmada tedavi başarısızlığının klozapin tedavisinde en düşük olduğu tespit edilmiştir (39).

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin başlanan 52 şizofreni hastasını başlangıçta ve 3. ayda karşılaştıran bir çalışma 3. ayın sonunda yaşam kalitesi, işlevsellik, pozitif ve negatif bulgular, depresyon, genel iyi oluş, kompulsif davranışlar, hastalık şiddeti ve içgörü alanlarında iyileşme olduğunu tespit etmiştir (231).

Klozapinin tedaviye dirençli şizofreni hastalarında kullanılması ve tedaviye dirençli şizofreni hastalarında psikopatolojinin daha şiddetli oluşu; çalışmamızda klozapin kullanan grupta klozapin kullanmayan gruba göre saptanan çıldırı puanlarındaki yükseklik; klozapin kullanan grubun başlangıç hastalık şiddetinin klozapin kullanmayan gruba göre daha şiddetli olmasıyla açıklanabilir.

Depresyon şizofrenide intihar riskini yordayan en önemli faktörlerdendir (232-235). Klozapinin şizofrenide intihar riskini azaltması (236); çalışmamızda klozapin kullanan grupta kullanmayan gruba göre depresyon yüksek çıkması,

depresyonu olan hastalarda intihar riski açısından klozapin tercih edilmesini açıkılıyor olabilir.

6. Grupların Yan Etki Bakımından Karşılaştırılması

Çalışmamızda UEE-AP grubu ile Oral-AP grubu karşılaştırıldığında yan etki açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. UEE-AP grubu Oral-AP grubu ile karşılaştırıldığında EPSYE açısından anlamlı bir fark oluşmamıştır.

Geniş örneklemli bir naturalistik çalışmada UEE-AP'lerin Oral-AP'lere göre EPSYE (akatizi hariç) ve nöroleptik malign sendrom yan etkisine, oral antipsikotiklere göre daha az sebep olduğu (41) tespit edilmiştir. Şizofreni hastalarında UEE-AP ve Oral-AP'leri yan etki açısından karşılaştıran 16 RKÇ'nin dahil edildiği bir meta analizde, UEE-AP grubunun anlamlı olarak anlamlı olarak akinezi, anksiyete, LDL artışında artma ile ilişkili olduğu; Oral-AP grubunun ise göre anlamlı olarak prolaktin artışı ile daha fazla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Grupların genel olarak yan etki bakımından birbirinden ayrılmadığı tespit edilmiştir (125).

Çalışmamızda, antikolinerjik kullanımı-yan etki ilişkisi UEE-AP ile Oral-AP grupları açısından karşılaştırıldığında; Oral-AP grubunda antikolinerjik ilaç kullanan grupta anlamlı olarak daha fazla EPSYE tespit edilmiş, UEE-AP grubunda antikolinerjik kullanmayan grupta daha fazla EPSYE tespit edilmiştir. Bu bulgu, pozitif bulguları yüksek olan hastalarda hastanın hekime olan kuşkuculuğundan dolayı kendisini ifade etmemesiyle yahut EPSYE belirtilerinin UEE-AP grubunda daha az daha az rahatsızlık verdiğinden dolayı tespit edilememesiyle açıklanabilir. Plazma ilaç konsantrasyonlarında geniş dalgalanmaların klinik yanıtı ve tolerabiliteyi azaltabileceği, bu dalgalanma esnasında plazma ilaç konsantrasyonunun yüksek olduğu durumlarda yan etki şiddetinin artabileceği, UEE-AP'lerin oral antipsikotiklere göre emiliminin yavaş olduğu, bunun da daha iyi tolerabilite ve daha az yan etki ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (119). UEE-AP grubunda EPS mevcut olduğu halde antikolinerjik ilaç kullanımının daha az olması, UEE-AP grubunda kan ilaç düzeyinin daha az dalgalanmasıyla ilişkili olabilir. Konu hakkında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

UEE-AP grubunda antikolinerjik ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında antikolinerjik ilaç kullanımı olmayanlarda galaktore yan etkisi anlamlı olarak daha fazla olarak tespit edilmiştir.

Kapur ve ark. (237) 22 ilk atak şizofreni hastasını 1 mg ve 2,5 mg haloperidol gruplarına randomize ettiği RKÇ'sinde, D2 reseptörlerinin %78 ve üzeri işgalinin EPSYE ile sonuçlandığını, %72 ve üzeri işgalinin hiperprolaktinemi ile sonuçlandığını bildirmiştir. Çalışmamızda antikolinerjik kullanımını olan UEE-AP grubunda, galaktore yan etkisi anlamlı ölçüde daha az çıkmıştır. Bu veriler literatür ile çalışmaktadır. Literatür taramamızda UEE-AP'lerin beynin farklı bölgelerindeki D2 reseptör işgalini inceleyen, kombinasyon ve monoterapi tedavilerinin yan-etkilerini karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda UEE-AP grubu monoterapi UEE-AP kullanmadığından verileri genelleştirmek mümkün görünmemektedir. Konu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. Grupların Sosyal İşlevsellik Bakımından Karşılaştırılması

UEE-AP ile Oral-AP grubu sosyal işlevsellik açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark oluşmadığı tespit edilmiştir. UEE-AP ve Oral-AP grupları karşılaştırıldığında, hastalık süresi, çıldırı skorlarında yükseklik ve soyutlama açısından Oral-AP lehine anlamlı fark oluşmuştur. Sosyal işlevselliği yordayan faktörlere baktığımızda Erol ve ark. (152) negatif belirtilerin şiddetindeki artış başta olmak üzere, eğitim azlığının, yüzde dışavuran duygularının tanınmasındaki zorluğun anlamlı olarak düşük sosyal işlevsellik ile ilişkili olduğu, evli hastaların sosyal işlevselliğinin daha iyi olduğu, cinsiyet, yaş ve hastalık süresinin sosyal işlevsellikle anlamlı ilişkisi olmadığı, negatif belirtilerin çalışan hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu, pozitif belirtilerin çokluğunun sosyal işlevsellikte azalma ile zayıf ama anlamlı korelasyon gösterse de önemli belirleyiciler arasına girmediğini saptamıştır. Şizofreni tanılı hastalarda depresif belirtiler de sosyal işlevsellik üzerine etkili olabilmektedir. Çalışmalar depresyon şiddetindeki artışın sosyal işlevselliği olumsuz yönde etkilediğini öne sürse de (238-240) Rieckmann ve ark. (241) şizofreni hastalarında

depresif belirtilerin çokluğunun sosyal işlevsellikte artış ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Fakat Rieckmann ve ark.'nın (241) çalışmasına bakıldığında depresif hastaların yaş ortalamasının depresif olmayan hastalara göre anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür. Şizofreni hastalarında yapılan bazı çalışmalarda hasta yaşındaki artışın sosyal işlevsellikteki düşüş ile ilgili olabileceği (242-244), Erol ve ark.'nın (152) çalışmasında yaşın sosyal işlevsellikle anlamlı ilişkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda depresif bulguların ve negatif belirtilerin artmasıyla sosyal işlevselliğin azaldığı görülmektedir. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Kognisyon ve sosyal işlevsellik ilişkisine bakıldığında, kısa süreli bellek ve çalışma belleği kronik hastalarda akut alevlenmeyi takiben sosyal işlevsellikle ilişkili (140), erken başlangıçlı şizofreni hastalarında sözel bellek, yürütücü işlevler, işlem hızı ve çalışma belleği sosyal işlevselliğin belirleyicisi (141, 142) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda; dikkatte, yürütücü işlevlerde, bellekte, lisan ve yönelimde azalmanın sosyal işlevselliği azalttığı tespit edilmiştir. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Sosyal işlevselliğin sağlanmasında semptomatik remisyonun kesin bir gereklilik olmadığı (160), fakat sosyal işlevselliğin; relapslarda artışla ve tedavi edilmeden geçen sürenin uzamasıyla ve hastane yatışlarında artma ile azaldığı, relapsları ve hastane yatışlarını takiben işsizliğin arttığı öne sürülmüştür (161). Kundu ve ark. (245) ise dağınıklık ve pozitif belirtilerde artışın sosyal işlevselliği azalttığını tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda pozitif bulgular ile dağınıklık şiddetinde artışın sosyal işlevselliği azalttığı tespit edilmiştir. Pozitif bulguların sosyal işlevsellik ile ilgisi hakkında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

UEE-AP ve Oral-AP grupları arasında sosyal işlevsellik bakımından fark oluşmaması, gruplar arasında negatif belirtiler, depresyon, yürütücü işlevler, bellek açısından fark oluşmaması ile açıklanabilir. Klinisyenlerin UEE-AP seçiminde önemli rol oynayan tedavi uyumsuzluğu faktörünün; relapslar, hastane yatışlarında artışa ve tedavi edilmeden geçen sürenin artmasına neden olduğu düşünüldüğünde, tedavi uyumsuzluğunun erken tespiti ile erken

dönemde UEE-AP başlanması sosyal işlevselliği olumlu etkileyeceği düşünülebilir.

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar grupları karşılaştırıldığında sosyal işlevselliğin şizofreni grubunda anlamlı olarak düşük olması, şizofreni grubundaki negatif belirtiler, yürütücü işlevlerde bozukluk, kognisyonda azalma ile açıklanabilir.



SONUÇ

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezli olması, örneklemin küçük olması, çalışmanın kesitsel olması nedeniyle hastaların sadece bir kez görülmesi, ilaç etken madde ve dozlarının analize dahil edilmemesi olarak sayılabilir.

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar yelpazesindeki hastalıklar süregelen ve progresif bir süreç ile ilerlemekte, bu süreçten hastanın işlevselliği, yaşam kalitesi, ailenin dinamikleri ve psikolojik iyi oluşu etkilenmektedir. Doğası gereği süregelen bir hastalık olan şizofrenide çeşitli psikofarmakolojik tedavi seçenekleri mevcut olup, klozapin kullanma endikasyonu olmayan durumlarda hastanın tedavi uyumunu en iyi sağlayacak antipsikotiği seçmek şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar hastalarının biyolojik tedavisinde temel nokta gibi görünmektedir. UEE-AP'lerin farmakokinetik yapısı nedeniyle tedavi uyumunu daha iyi sağlamakta olduğu görülmekte, fakat UEE-AP tedavinin yüksek oranda tedavi uyumsuzluğu, sık relapsla seyreden hastalık gidişi ve belirtilerin kontrol altına alınamadığı durumlarda tercih edildiği anlaşılmaktadır. Tedavi uyumsuzluğunu öngörecektörleri dikkate almak risk faktörleri varlığında UEE-AP tedaviyi erken başlamak klinik sonucu olumlu etkileyebileceği anlaşılmaktadır. Hastayı değerlendirirken kognitif profilini dikkate almak, yaşam şartlarını, sosyokültürel arka planını, beklentilerini gözönünde bulundurmak, ailesinin yaşadığı çevrenin sosyokültürel, sosyoekonomik yapısını anlamak, hastayı ve aileyi yeterince bilgilendirerek tedavi ve ortak karar alma sürecine dahil etmek, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar tedavisinin klinik seyrini iyileştirebilir gibi görünmektedir. Konu hakkında daha geniş örneklemler, uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım U (eds). Türkiye hastalık yükü çalışması 2004. 1rd edition. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2007.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.
3. Hasan A, Falkai P, Lehmann I, et al. Die aktualisierte S3-Leitlinie Schizophrenie: Entwicklungsprozess und ausgewählte Empfehlungen [Revised S3 guidelines on schizophrenia: Developmental process and selected recommendations]. *Nervenarzt* 2020;91(1):26-33.
4. Joyce EM, Roiser JP. Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(3):268-72.
5. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* 2016;388(10039):86-97.
6. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35(2):383-402.
7. Keefe RS, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment?. *Schizophr Bull* 2007;33(4):912-20.
8. Morgan VA, Waterreus A, Jablensky A, et al. People living with psychotic illness in 2010: the second Australian national survey of psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46(8):735-52.
9. Bosanac P, Castle DJ. Schizophrenia and depression. *Med J Aust* 2013;199:36-S39.
10. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2000;157(9):1379-89.
11. Lako IM, Taxis K, Bruggeman R, et al. The course of depressive symptoms and prescribing patterns of antidepressants in schizophrenia in a one-year follow-up study. *Eur Psychiatry* 2012;27(4):240-44.
12. Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved?. *Schizophr Bull* 1994;20(2):327-38.
13. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatr* 2005;6(3):132-91.
14. van Rooijen G, Vermeulen JM, Ruhé HG, de Haan L. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia. *CNS Spectr* 2019;24(2):239-48.
15. Ceskova E. Pharmacological strategies for the management of comorbid depression and schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21(4):459-465.
16. Castner SA, Williams GV. Tuning the engine of cognition: a focus on NMDA/D1 receptor interactions in prefrontal cortex. *Brain Cogn* 2007;63(2):94-122.
17. Kirkpatrick B, Kopelowicz A, Buchanan RW, Carpenter WT Jr. Assessing the efficacy of treatments for the deficit syndrome of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000;22(3):303-10.

18. Heydebrand G, Weiser M, Rabinowitz J, et al. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;68(1):1-9.
19. Good KP, Rabinowitz J, Whitehorn D, et al. The relationship of neuropsychological test performance with the PANSS in antipsychotic naïve, first-episode psychosis patients. *Schizophr Res* 2004;68(1):11-9.
20. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000;157(4):549-59.
21. Robison AJ, Thakkar KN, Diwadkar VA. Cognition and Reward Circuits in Schizophrenia: Synergistic, Not Separate. *Biol Psychiatry* 2020;87(3):204-14.
22. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8(3):457-72.
23. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(6):633-47.
24. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, et al. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;86(1-3):138-46.
25. Sakurai H, Bies RR, Stroup ST, et al. Dopamine D2 receptor occupancy and cognition in schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Schizophr Bull* 2013;39(3):564-74.
26. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14(1):2-44.
27. Lieberman J, Jody D, Geisler S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(5):369-76.
28. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(3):241-47.
29. Lieberman JA, Alvir JM, Koreen A, et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(3 Suppl):13-21.
30. Chen EY, Hui CL, Lam MM, et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c4024.
31. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:449-68.
32. Köroğlu E (ed). *Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-V)*. 5. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
33. Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein JM, Newman L. Social cognition in schizophrenia. *Psychol Bull* 1997;121(1):114-32.

34. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2006;32 Suppl 1(Suppl 1):44-63.
35. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry* 2016;3(2):171-78.
36. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980;20(6):649-55.
37. Inogbo CF, Olotu SO, James BO, Nna EO. Burden of care amongst caregivers who are first degree relatives of patients with schizophrenia. *Pan Afr Med J* 2017;28:284.
38. Schulz R, Sherwood PR. Physical and mental health effects of family caregiving. *Am J Nurs* 2008;108(9 Suppl):23-7.
39. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74(7):686-93.
40. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2018;197:274-80.
41. Hatano M, Kamei H, Shimato A, Yamada S, Iwata N. Trend survey on adverse event profiles of antipsychotic long-acting injections and oral agents using the Japanese adverse drug event report database. *Psychiatry Res* 2020;291:113249.
42. Correll CU, Martin A, Patel C, et al. Systematic literature review of schizophrenia clinical practice guidelines on acute and maintenance management with antipsychotics. *NPJ Schizophr* 2022;8(1):5.
43. Patel MX, Haddad PM, Chaudhry IB, et al. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol* 2010;24(10):1473-82.
44. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013;74(6):568-75.
45. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74(10):957-65.
46. Lafeuille MH, Dean J, Carter V, et al. Systematic review of long-acting injectables versus oral atypical antipsychotics on hospitalization in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2014;30(8):1643-55.
47. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry* 2014;205(2):135-44.
48. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):473-9.
49. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.

50. Brink M, Green A, Bojesen AB, et al. Excess medical comorbidity and mortality across the lifespan in schizophrenia.: A nationwide Danish register study. *Schizophr Res* 2019;206:347-54.
51. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295-301.
52. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001;50(11):884-97.
53. Addington J, Heinssen R. Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:269-89.
54. Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2011;41(2):225-41.
55. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2(5):e141.
56. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye'de Psikoz Epidemiyolojisi: Yaygınlık Tahminleri ve Başvuru Oranları Üzerine Sistemik Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Derg* 2011;22(1):40-52.
57. McGrath JJ. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology--the NAPE lecture 2004. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111(1):4-11.
58. Özpoyraz N, Tamam L. Şizofrenik Bozukluk. *Galenos* 1998; 1(8):26-36.
59. Ripke S, Neale BM, Corvin A et al. Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511(7510):421-7.
60. van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1066-82.
61. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21(10):100.
62. Mittal VA, Ellman LM, Cannon TD. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1083-94.
63. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, et al. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(11):1032-7.
64. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 2010;167(3):261-80.
65. Varese F, Smeets F, Drukker M, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 2012;38(4):661-671.
66. Sørensen HJ, Mortensen EL, Schiffman J, et al. Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophr Res* 2010;118(1-3):41-7.
67. Meltzer HY, Stahl SM. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 1976;2(1):19-76.
68. Stahl SM (ed). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013.

69. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr* 2018;23(3):187-91.
70. Stahl SM. Parkinson's disease psychosis as a serotonin-dopamine imbalance syndrome. *CNS Spectr* 2016;21(5):355-9.
71. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009;110(1-3):1-23.
72. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006;32(2):214-9.
73. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988;145(5):578-83.
74. Carpenter WT Jr. Clinical constructs and therapeutic discovery. *Schizophr Res* 2004;72(1):69-73.
75. Andreasen NC. Thought, language, and communication disorders. I. Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(12):1315-21.
76. Kerns JG, Berenbaum H. Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2002;111(2):211-24.
77. Aleman A, Kahn RS. Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia?. *Prog Neurobiol* 2005;77(5):283-98.
78. Palomar-Ciria N, Cegla-Schwartzman F, Lopez-Morinigo JD, et al. Diagnostic stability of schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res* 2019;279:306-14.
79. Schenkel LS, Silverstein SM. Dimensions of premorbid functioning in schizophrenia: a review of neuromotor, cognitive, social, and behavioral domains. *Genet Soc Gen Psychol Monogr* 2004;130(3):241-70.
80. Riecher-Rössler A, Rössler W. The course of schizophrenic psychoses: what do we really know? A selective review from an epidemiological perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248(4):189-202.
81. Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull* 2009;35(1):5-8.
82. Bleuler M (ed). *The schizophrenic disorders: Long-term patient and family studies*. 1st edition. New Haven: Yale University Press; 1978.
83. Ciompi L. The natural history of schizophrenia in the long term. *Br J Psychiatry* 1980;136:413-20.
84. McGlashan TH, Fenton WS. Subtype progression and pathophysiologic deterioration in early schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19(1):71-84.
85. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144(6):727-35.
86. Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med* 2006;36(10):1349-62.
87. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(4):495-500.

88. Ramachandraiah CT, Subramaniam N, Tancer M. The story of antipsychotics: Past and present. *Indian J Psychiatry* 2009;51(4):324-6.
89. Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4(5):198-219.
90. Patel MX, David AS. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Advances in Psychiatric Treatment*. 2005;11(3):203-11.
91. Johnson DA. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:7-12.
92. Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:63-67.
93. Yağcıoğlu AEA. Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizmaları: Şizofreni Tedavisinde "Atipiklik" Bir Üstünlük Mü?. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007;18(4):364-74.
94. Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(7):538-44.
95. Abi-Dargham A, Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry* 2005;20(1):15-27.
96. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(7):1159-72.
97. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360–9.
98. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, "Goldilocks" actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry* 2001;62(11):841-2.
99. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(6):553-64.
100. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9657):31-41.
101. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(9):789-96.
102. Bonham C, Abbott C. Are second generation antipsychotics a distinct class?. *J Psychiatr Pract* 2008;14(4):225-31.
103. Casey JF, Lasky JJ, Klett CJ, Hollister LE. Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives. A comparative study of chlorpromazine, triflupromazine, mepazine, prochlorperazine, perphenazine, and phenobarbital. *Am J Psychiatry* 1960;117:97-105.
104. Cole JO. Evaluation of drug treatments in psychiatry. *Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc* 1964;52:14–31.

105. Hollister LE. Clinical differences among phenothiazines in schizophrenics. Introduction: specific indications for antipsychotics: elusive end of the rainbow. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974;9(0):667-73.
106. Davis JM, Schaffer CB, Killian GA, Kinard C, Chan C. Important issues in the drug treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1980;6(1):70-87.
107. Johnsen E, Jørgensen HA. Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials. *BMC Psychiatry* 2008;8:31.
108. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;100(1-3):20-38.
109. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166(2):152-63.
110. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):990-9.
111. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158(4):518-26.
112. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32(4):715-23.
113. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):600-10.
114. Liu-Seifert H, Osuntokun OO, Feldman PD. Factors associated with adherence to treatment with olanzapine and other atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2012;53(1):107-15.
115. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010;122(1-3):1-23.
116. Park EJ, Amatya S, Kim MS, et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Arch Pharm Res* 2013;36(6):651-9.
117. McEvoy JP. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl 5):15-8.
118. Olfson M, Marcus SC, Ascher-Svanum H. Treatment of schizophrenia with long-acting fluphenazine, haloperidol, or risperidone. *Schizophr Bull* 2007;33(6):1379-87.
119. Sheehan JJ, Reilly KR, Fu DJ, Alphas L. Comparison of the peak-to-trough fluctuation in plasma concentration of long-acting injectable antipsychotics and their oral equivalents. *Innov Clin Neurosci* 2012;9(7-8):17-23.

120. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014;40(1):192-213.
121. Vincent PD, Demers MF, Doyon-Kemp V, et al. One year mirror-image study using paliperidone palmitate for relapse prevention of schizophrenia in four university hospitals in Canada. *Schizophr Res* 2017;185:96-100.
122. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, et al. Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies. *Schizophr Bull* 2018;44(3):603-19.
123. Çaliskan AM, Karaaslan M, İnanlı İ, et al. The effects of adding long-acting injectable antipsychotic drugs to clozapine on relapse and hospitalization in patients with treatment-resistant schizophrenia: a mirror-image retrospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2021;36(1):30-3.
124. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Schizophrenia bulletin* 2016;42(6):1438–45.
125. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 2016;176(2-3):220-30.
126. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010;196(2):92-5.
127. Gardsjord ES, Romm KL, Friis S, et al. Subjective quality of life in first-episode psychosis. A ten year follow-up study. *Schizophr Res* 2016;172(1-3):23-8.
128. Upthegrove R, Birchwood M, Ross K, et al. The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122(3):211-8.
129. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;90(1-3):186-97.
130. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(10):1123-31.
131. Dutta R, Murray RM, Allardyce J, Jones PB, Boydell J. Early risk factors for suicide in an epidemiological first episode psychosis cohort. *Schizophr Res* 2011;126(1-3):11-9.
132. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci* 2012;16(1):27-34.
133. Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF, et al. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37 Suppl 2(Suppl 2):33-40.
134. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009;23(3):315-36.
135. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39(6):889-905.

136. Ceylan ME, Çetin M (eds). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri - Şizofreni 1. Cilt. 4. Baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2009.
137. Hill SK, Reilly JL, Keefe RS, et al. Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Am J Psychiatry* 2013;170(11):1275-84.
138. Çelikbaş Z, Ergün S. Şizofrenide Nörobilişsel Bozukluklar Ve İşlevsellikle İlişkisi. *J Contemp Med* 2018; 8(2): 183-7.
139. Çakır S. Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar. *Klinik Psikiyatri* 2008;11:9–16.
140. Smith TE, Hull JW, Huppert JD, Silverstein SM. Recovery from psychosis in schizophrenia and schizoaffective disorder: symptoms and neurocognitive rate-limitors for the development of social behavior skills. *Schizophr Res* 2002;55(3):229-37.
141. Cervellione KL, Burdick KE, Cottone JG, Rhinewine JP, Kumra S. Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(7):867-78.
142. Oie M, Sundet K, Ueland T. Neurocognition and functional outcome in early-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: a 13-year follow-up. *Neuropsychology* 2011;25(1):25-35.
143. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*. 2009;166(6):675-82.
144. Clissold M, Crowe SF. Comparing the effect of the subcategories of atypical antipsychotic medications on cognition in schizophrenia using a meta-analytic approach. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2019;41(1):26–42.
145. Chan SW. Global perspective of burden of family caregivers for persons with schizophrenia. *Arch Psychiatr Nurs* 2011;25(5):339-49.
146. Awad AG, Voruganti LN. The burden of schizophrenia on caregivers: a review. *Pharmacoeconomics* 2008;26(2):149-62.
147. Rabinowitz J, Berardo CG, Bugarski-Kirola D, Marder S. Association of prominent positive and prominent negative symptoms and functional health, well-being, healthcare-related quality of life and family burden: a CATIE analysis. *Schizophr Res* 2013;150(2-3):339-42.
148. Yazıcı E, Karabulut Ü, Yıldız M, et al. Burden on Caregivers of Patients with Schizophrenia and Related Factors. *Noro Psikiyatr Ars* 2016;53(2):96-101.
149. Muela J, Godoy J. El estrés crónico en la esquizofrenia: la emoción expresada. *Revista Electrónica de Motivación y Emoción* 2001;4(7):1-18.
150. Weisman A. Integrating culturally based approaches with existing interventions for hispanic/latino families coping with schizophrenia. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* 2005;42(2):178-97.
151. Caqueo-Úrizar A, Miranda-Castillo C, Lemos Giráldez S, et al. An updated review on burden on caregivers of schizophrenia patients. *Psicothema* 2014;26(2):235-43.

152. Erol A, Keleş Unal E, Tunç Aydın E, Mete L. Sizofrenide sosyal işlevselliği yordayan etmenler. *Türk Psikiyatri Derg* 2009;20(4):313-21.
153. Stephens JH, Richard P, McHugh PR. Long-term follow-up of patients hospitalized for schizophrenia, 1913 to 1940. *J Nerv Ment Dis* 1997;185(12):715-21.
154. Harrison G, Croudace T, Mason P, Glazebrook C, Medley I. Predicting the long-term outcome of schizophrenia. *Psychol Med* 1996;26(4):697-705.
155. Mueser KT. Cognitive functioning, social adjustment and longterm outcome in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P (Eds). *Cognition in schizophrenia*. 1rd edition. New York: Oxford University Press, 2000. 157-77.
156. Mueser KT, Becker DR, Torrey WC, et al. Work and nonvocational domains of functioning in persons with severe mental illness: a longitudinal analysis. *J Nerv Ment Dis* 1997;185(7):419-26.
157. McDonald J, Badger TA. Social function of persons with schizophrenia. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2002;40(6):42-50.
158. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *Am J Psychiatry* 1996;153(3):321-30.
159. Liddle PF. Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;400:11-6.
160. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39(6):1296-306.
161. Emsley R, Chiliza B, Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;148(1-3):117-21.
162. Norman RM, Malla AK, McLean T, et al. The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeing and the Quality of Life Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102(4):303-9.
163. Parker G, O'Donnell M, Hadzi-Pavlovic D, Proberts M. Assessing outcome in community mental health patients: a comparative analysis of measures. *Int J Soc Psychiatry* 2002;48(1):11-9.
164. Aki H, Tomotake M, Kaneda Y, et al. Subjective and objective quality of life, levels of life skills, and their clinical determinants in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;158(1):19-25.
165. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl* 1993;(22):39-44.
166. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000;37(3):210-3.
167. Yıldız M, Incedere A, Gürcan MB, Osman E. Brief Clinical Assessment Scale for Schizophrenia (BCASS): Development, Validity, and Reliability Study. *Noro Psikiyatr Ars* 2021;59(1):14-20.
168. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:323-9.
169. Patrick DL, Burns T, Morosini P, et al. Reliability, validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and Social Performance scale in

- patients with acute symptoms of schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2009;25(2):325-38.
170. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;161(2):213-24.
 171. Aydemir Ö, Üçok A, Esen A, et al. Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği'nin Türkçe sürümünün Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:93-8.
 172. Waddell L, Taylor M. A new self-rating scale for detecting atypical or second-generation antipsychotic side effects. *J Psychopharmacol*. 2008;22(3):238-43.
 173. Aslan EA, Batmaz S, Yüncü ÖA, Sevil N, Erkek B. Glasgow antipsikotik yan etkilerini değerlendirme ölçeğinin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği. *J Clin Psy*. 2020; 23(3): 290-301.
 174. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695-9.
 175. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Power of discrimination of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Scale in Turkish Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Turkish Journal of Geriatrics* 2010;13(3): 166-71.
 176. Zarit S, Reeve K, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: Correlates of feeling of burden. *Gerontologist* 1980; 20:649-55
 177. Hanzawa S, Tanaka G, Inadomi H, Urata M, Ohta Y. Burden and coping strategies in mothers of patients with schizophrenia in Japan. *Psychiat Clin Neuros* 2008; 62:256-63.
 178. Özlü A, Yıldız M, Aker T. Zarit bakıcı yük ölçeğinin şizofreni hasta yakınlarında geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2009; 46:38-42.
 179. Becarevic N, Softic R, Osmanovic E. Does the Duration of the Illness Affect the Severity of Negative Symptoms of Schizophrenia?. *Mater Sociomed* 2022;34(1):25-7.
 180. Chan WY, Chia MY, Yang GL, et al. Duration of illness, regional brain morphology and neurocognitive correlates in schizophrenia. *Ann Acad Med Singap* 2009;38(5):388-8.
 181. Torres US, Duran FL, Schaufelberger MS, et al. Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *Neuroimage Clin* 2016;12:1-15.
 182. Tanskanen P, Ridler K, Murray GK, et al. Morphometric brain abnormalities in schizophrenia in a population-based sample: relationship to duration of illness. *Schizophr Bull* 2010;36(4):766-77.
 183. Bora E, Yalincetin B, Akdede BB, Alptekin K. Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2018;193:3-10.
 184. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2014;205(2):88-94.
 185. Suvisaari JM, Haukka J, Tanskanen A, Lönqvist JK. Age at onset and outcome in schizophrenia are related to the degree of familial loading. *Br J Psychiatry* 1998;173:494-500.

186. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry* 2017;11(6):453-60.
187. Citrome L, Belcher E, Stacy S, et al. Management of Schizophrenia with Long-Acting Injectable Antipsychotic Medications: An Assessment of the Educational Needs of Clinicians. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2022;18:111-23.
188. Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res.* 2010;175(1-2):58-62.
189. Patel MX, Bent-Ennakhl N, Sapin C, et al. Attitudes of European physicians towards the use of long-acting injectable antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2020;20(1):123.
190. Yang J, Ko YH, Paik JW, et al. Symptom severity and attitudes toward medication: impacts on adherence in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;134(2-3):226-31.
191. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas* 2014;5:43-62.
192. Hegedüs A, Kozel B. Does adherence therapy improve medication adherence among patients with schizophrenia? A systematic review. *Int J Ment Health Nurs* 2014;23(6):490-7.
193. Beebe LH, Smith K, Phillips C. Descriptions and Correlates of Medication Adherence, Attitudes, and Self-Efficacy in Outpatients With Schizophrenia Spectrum Disorders (SSDs). *Arch Psychiatr Nurs* 2016;30(3):400-5.
194. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009;70 (Suppl 4):1-48.
195. Mohamed S, Rosenheck R, McEvoy J, et al. Cross-sectional and longitudinal relationships between insight and attitudes toward medication and clinical outcomes in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35(2):336-46.
196. Eticha T, Teklu A, Ali D, Solomon G, Alemayehu A. Factors associated with medication adherence among patients with schizophrenia in Mekelle, Northern Ethiopia. *PLoS One* 2015;10(3):e0120560.
197. Sweileh WM, Ihbesheh MS, Jarar IS, et al. Antipsychotic medication adherence and satisfaction among Palestinian people with schizophrenia. *Curr Clin Pharmacol* 2012;7(1):49-55.
198. Linden M, Scheel T, Eich FX. Improvement of patient compliance after switching from conventional neuroleptics to the atypical neuroleptic amisulpride. *J Psychopharmacol* 2006;20(6):815-23.
199. Subotnik KL, Ventura J, Gretchen-Doorly D, et al. The impact of second-generation antipsychotic adherence on positive and negative symptoms in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;159(1):95-100.
200. Koç A. Kronik Psikoz Hastalarında Tedaviye Uyumu ve Tedaviye Uyumu İle İlişkili Etkenlerin Değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
201. Rosen C, Harrow M, Tong L, Jobe TH, Harrow H. A word is worth a thousand pictures: A 20-year comparative analysis of aberrant abstraction in

- schizophrenia, affective psychosis, and non-psychotic depression. *Schizophr Res* 2021;238:1-9.
202. Harrow M, Tucker GJ, Adler D. Concrete and idiosyncratic thinking in acute schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26(5):433-9.
 203. Monteiro LC, Silva VA, Louzã MR. Insight, cognitive dysfunction and symptomatology in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(7):402-5.
 204. Ritsner MS, Blumenkrantz H. Predicting domain-specific insight of schizophrenia patients from symptomatology, multiple neurocognitive functions, and personality related traits. *Psychiatry Res* 2007;149(1-3):59-69.
 205. Shad MU, Muddasani S, Prasad K, Sweeney JA, Keshavan MS. Insight and prefrontal cortex in first-episode Schizophrenia. *Neuroimage* 2004;22(3):1315-20.
 206. Keshavan MS, Rabinowitz J, DeSmedt G, Harvey PD, Schooler N. Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2004;70(2-3):187-94.
 207. Smith TE, Hull JW, Israel LM, Willson DF. Insight, symptoms, and neurocognition in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull* 2000;26(1):193-200.
 208. Drake RJ, Lewis SW. Insight and neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62(1-2):165-73.
 209. Rossell SL, Coakes J, Shapleske J, Woodruff PW, David AS. Insight: its relationship with cognitive function, brain volume and symptoms in schizophrenia. *Psychol Med* 2003;33(1):111-9.
 210. Startup M. Insight and cognitive deficits in schizophrenia: evidence for a curvilinear relationship. *Psychol Med* 1996;26(6):1277-81.
 211. Raffard S, Bayard S, Gely-Nargeot MC, et al. Insight and executive functioning in schizophrenia: a multidimensional approach. *Psychiatry Res* 2009;167(3):239-50.
 212. Mingrone C, Rocca P, Castagna F, et al. Insight in stable schizophrenia: relations with psychopathology and cognition. *Compr Psychiatry* 2013;54(5):484-92.
 213. Lysaker P, Bell M. Insight and cognitive impairment in schizophrenia. Performance on repeated administrations of the Wisconsin Card Sorting Test. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(11):656-60.
 214. Simon V, De Hert M, Wampers M, Peuskens J, van Winkel R. The relation between neurocognitive dysfunction and impaired insight in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2009;24(4):239-43.
 215. Young DA, Davila R, Scher H. Unawareness of illness and neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1993;10(2):117-24.
 216. Cooke MA, Peters ER, Kuipers E, Kumari V. Disease, deficit or denial? Models of poor insight in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112(1):4-17.
 217. Rhee TG, Rosenheck RA. Does improvement in symptoms and quality of life in chronic schizophrenia reduce family caregiver burden?. *Psychiatry Res* 2019;271:402-04.
 218. Peng MM, Xing J, Tang X, et al. Disease-Related Risk Factors for Caregiver Burden among Family Caregivers of Persons with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(3):1862.

219. Ran MS, Leff J, Hou ZJ, Xiang MZ, Chan CL. The characteristics of expressed emotion among relatives of patients with schizophrenia in Chengdu, China. *Cult Med Psychiatry* 2003;27(1):95-106.
220. Nuralita NS, Camellia V, Loebis B. Relationship between Caregiver Burden and Expressed Emotion in Families of Schizophrenic Patients. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7(16):2583-9.
221. Carrà G, Cazzullo CL, Clerici M. The association between expressed emotion, illness severity and subjective burden of care in relatives of patients with schizophrenia. Findings from an Italian population. *BMC Psychiatry* 2012;12:140.
222. Onwumere J, Kuipers E, Bebbington P, et al. Caregiving and illness beliefs in the course of psychotic illness. *Can J Psychiatry* 2008;53(7):460-8.
223. Hoenig J, Hamilton MW. The schizophrenic patient in the community and his effect on the household. *Int J Soc Psychiatry* 1966;12(3):165-76.
224. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
225. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(1-2):1-30.
226. Barnes TR. Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25(5):567-620.
227. Nucifora FC Jr, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis* 2019;131:104257.
228. Iasevoli F, Giordano S, Balletta R, et al. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;65:34-48.
229. Galderisi S, Rossi A, Rocca P, et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 2014;13(3):275-87.
230. Burton CZ, Vella L, Harvey PD, et al. Factor structure of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;146(1-3):244-8.
231. Verma M, Grover S, Chakrabarti S. Effectiveness of clozapine on quality of life and functioning in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 2021;75(2):135-44.
232. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry* 2005;187: 9–20.
233. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010;24(4 Suppl):81-90.

234. Fialko L, Freeman D, Bebbington PE, et al. Understanding suicidal ideation in psychosis: findings from the Psychological Prevention of Relapse in Psychosis (PRP) trial. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114(3):177-86.
235. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, et al. Suicidal behaviour and mortality in first-episode psychosis: the OPUS trial. *Br J Psychiatry Suppl* 2007;51:140-6.
236. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82-91.
237. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(4):514-20.
238. Reine G, Lançon C, Di Tucci S, Sapin C, Auquier P. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108(4):297-303.
239. Górna K, Jaracz K, Wrzyszczyńska L, Rybakowski F. Quality of life and depression in schizophrenic patients. *Adv Med Sci* 2007;52 (Suppl 1):108-11.
240. Harvey PD, Deckler E, Jones MT, et al. Autism symptoms, depression, and active social avoidance in schizophrenia: Association with self-reports and informant assessments of everyday functioning. *J Psychiatr Res* 2019;115:36-42.
241. Rieckmann N, Reichenberg A, Bowie CR, et al. Depressed mood and its functional correlates in institutionalized schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2005;77(2-3):179-87.
242. Martin EA, Öngür D, Cohen BM, Lewandowski KE. Social functioning and age across affective and nonaffective psychoses. *J Nerv Ment Dis* 2015;203(1):37-42.
243. Mueser KT, Pratt SI, Bartels SJ, et al. Neurocognition and social skill in older persons with schizophrenia and major mood disorders: An analysis of gender and diagnosis effects. *J Neurolinguistics* 2010;23(3):297-317.
244. Gould F, Bowie CR, Harvey PD. The influence of demographic factors on functional capacity and everyday functional outcomes in schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012;34(5):467-75.
245. Kundu PS, Sinha VK, Paul SE, Desarkar P. Current social functioning in adult-onset schizophrenia and its relation with positive symptoms. *Ind Psychiatry J* 2013;22(1):65-8.

EKLER

EK-1: Sosyodemografik Veri Formu:

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU

Yaşı:

Cinsiyeti:

Medeni durum:

Çocuk sayısı:

Eğitim durumu:

Mesleği:

Çalışıyor mu? Çalışıyorsa kaç senedir ve nerede:

Aylık geliri:

1- (0-4250 TL arası) 2- (4250-8000 TL arası) 3- (8000 TL ve üstü)

Sigara kullanımı var mı? Varsa kaç paket/yıl:

Alkol kullanımı var mı? Varsa kaç birim ve ne kadar süredir:

Teşhis edilmiş ek tıbbi hastalık var mı? Varsa ne zamandır tanılı, ne ilaç kullanıyor:

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Tarih: 19.04.2022
Karar No: 2022-2/33

EK-2: Anamnez Bilgi Formu

ANAMNEZ BİLGİ FORMU

Tanısı ve ICD kodu:

Kaç senedir hasta olduğu:

Psikiyatrik ilaç kullanımı var mı? Varsa ne zamandır hangi ilaç?:

Tedavi uyumu nasıl (bir ayda ilacını kaç gün almıyor

1. Her gün alıyor veya 1-5 gün almıyor
2. Ayda 6-10 gün almıyor
3. Ayda 11-20 gün almıyor

Hastane yatışı oldu mu?:

Evet ise ne zaman?:

EKT aldı mı?:

Evet ise kaç seans ve ne zaman:

İntihar girişimi var mı:

Evet ise ne zaman ve nasıl:

Adli olayı var mı:

Evet ise ne zaman ve hangi suç:

Madde kullanımı var mı?

Evet ise hangi madde ve ne kadar süre:

Ailesinde tanı konulmuş psikiyatrik hastalık var mı?:

Evet ise tanısı ve ne ilaç kullandığı:

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Kararından onaylanmıştır.
Tarih : 19.01.2022
Karar No : 2022-2/33

EK-3: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

Uygulayan:

Tarih:

1. Depresyon: Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız? Yeterince neşelenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzümlü müydünüz? Son iki hafta içinde, her gün ne kadar sıklıkla kendinizi (KENDİ KELİMELERİ) hissediyorsunuz? Gün boyu?

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Son iki haftada biraz üzümlü ya da güvensizlik ifade eder
☐ 2. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısından fazlasında süren belirgin çökkün duygudurum; her gün var
☐ 3. Şiddetli: Her gün zamanın yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum

Hasta No:

2. Umutsuzluk: Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizin için herhangi bir gelecek var mı? Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendinizi koyuverdiniz mi yoksa hala çaba göstermek için neden var mı?

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Son iki hafta boyunca bazen umutsuzluğa kapılmış ama hala gelecek için belli düzeyde umut taşıyor
☐ 2. Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebilir
☐ 3. Şiddetli: İsrarlı ve sıkı veren umutsuzluk duygusu

3. Değersizlik Duygusu: Başka insanlarla karşılaştığınızda, kendinizi nasıl görüyorsunuz? Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi, daha mı kötü, yoksa yaklaşık aynı düzeyde mi görüyorsunuz? Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta değersiz mi hissediyorsunuz?

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var; değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor.
☐ 2. Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor; ama zamanın yarısından fazlasında değersizlik duygusu
☐ 3. Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendisini değersiz hissediyor. Öyle olmadığı konusunda ikna edilebilir

4. Suçlulukla İlgili Alınma Düşünceleri: Bir konuda itham edildiniz ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hangi konuda? (Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dahil etmeyin. Suçluluk sanılarını dışlayın)

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendini itham altında hissetmez ama suçlu hissetmez
☐ 2. Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular
☐ 3. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışınca, öyle olmadığını kabul eder

5. Patolojik Suçluluk: Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde misiniz? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hakkettiğinizi düşünüyor musunuz?

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Kişi bazen bazı küçük kabahatler konusunda olmasa gerekenden daha fazla suçluluk duyar, ama bu, zamanın yarısından azını alır
☐ 2. Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yarısından fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar
☐ 3. Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hissederek

6. Sabah Depresyonu: Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleştiğini fark ettiniz mi?

- ☐ 0. Yok: Depresyon yok
☐ 1. Hafif: Depresyon var ama gün içi değişiklik yok
☐ 2. Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir
☐ 3. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon aşamaları düzelir

7. Erken Uyanma: Sabahları normalden daha erken mi uyanıyorsunuz? Bu, haftada kaç kez oluyor?

- ☐ 0. Yok: Erken uyanma yok
☐ 1. Hafif: Ara sıra (en çok haftada iki kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
☐ 2. Orta: Çoğunlukla (haftada en fazla 5 kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
☐ 3. Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

8. Özkıym: Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz? Yaşamınıza son vermek hiç içinden geçti mi? Kendinize ne yapabileceğinizi düşünüldü? Gerçekten denediniz mi?

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra özkıym düşünceleri
☐ 2. Orta: Üzerinde uğraşmış özkıym tasarısı ama girişimde bulunulmamıştır
☐ 3. Şiddetli: Açıkça ölümle sonuçlanmak üzere hazırlanmış özkıym girişimi (örn.: şansı eseri fark etmeye ya da etkisiz yöntem)

9. Gözlenen Depresyon: Tüm görüşme boyunca görüşmecinin gözlemlerine dayanır. Görüşmede uygun anlarda sorulan "Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?" sorusu bu gözle için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

- ☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir.
☐ 2. Orta: Kişi görüşme boyunca sıkın, tek düze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur.
☐ 3. Şiddetli: Kişi sıkı veren konularda boğulacak gibi olur, sıkıla derin iç çeker ve açıkça ağlar, ya da kişi ısrarlı olarak straptan donatılmış durumdadır ancak görüşmede depresyonun varoluşundan emindir.

Skor:

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Tarih : 13.01.2022
Kart No : 2022-2/33

EK-4: Şizofrenide Kısa Klinik Değerlendirme Ölçeği

Yıldız ve ark. Şizofrenide Kısa Klinik Değerlendirme Ölçeği

Arch Neuropsychiatry 2021

EK 1. ŞİZOFRENİDE KISA KLİNİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (Ş-İKKDÖ)

Adı soyadı: Tarih:/...../.....

Her belirtiyi son 1-2 hafta için aşağıdaki şiddet derecelerine uygunluğu ölçüsünde işaretleyiniz.

1. Sorun yok

2. Günlük yaşamını bozmayacak düzeyde hafif sorun var

3. Günlük yaşamı bozacak düzeyde orta derecede sorun var

4. Günlük yaşamı engelleyecek düzeyde ağır derecede sorun var

1.	Sanrılar	(1)	(2)	(3)	(4)
2.	Varsanılar	(1)	(2)	(3)	(4)
3.	Coşkunluk	(1)	(2)	(3)	(4)
4.	Düşmanca tutum	(1)	(2)	(3)	(4)
5.	İçgörüsüzlük	(1)	(2)	(3)	(4)
6.	Düşünce yoksulluğu	(1)	(2)	(3)	(4)
7.	Duygulanım donukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)
8.	Bellek zorlukları	(1)	(2)	(3)	(4)
9.	Dikkat azalması	(1)	(2)	(3)	(4)
10.	Çökkünlük	(1)	(2)	(3)	(4)
11.	Kayıp	(1)	(2)	(3)	(4)
12.	Takıntılar	(1)	(2)	(3)	(4)
13.	Düşünce dağınıklığı	(1)	(2)	(3)	(4)
14.	Davranış dağınıklığı/kaotiklik	(1)	(2)	(3)	(4)

Kişisel ve Sosyal Performans Ölçeği (PSP), devamı

- 100-91: Dört alanın hepsinde mükemmel işlevsellik. İyi nitelikleri nedeniyle kendisine saygı gösterilir, yaşama ilişkin güçlüklerle yeterince başa çıkar, çok çeşitli ilgi alanları ve aktiviteler ile meşgul olur
- 90-81: Dört alanın hepsinde iyi işlevsellik, yalnız sıradan problemler ve güçlüklerin bulunması
- 80-71: a-c alanlarından birinde veya daha fazlasında hafif güçlükler
- 70-61: a-c alanlarından birinde veya daha fazlasında görünür düzeyde ancak belirgin olmayan güçlükler ya da d alanında hafif güçlükler
- 60-51: a-c alanlarından birinde belirgin güçlükler ya da d alanında görünür düzeyde güçlükler
- 50-41: a-c alanlarından ikisinde veya daha fazlasında belirgin güçlükler ya da bir alanında şiddetli güçlükler, d alanında görünür düzeyde güçlüklerle birlikte olabilir veya olmayabilir
- 40-31: a-c alanlarından birinde şiddetli ve en azından bir alanda da belirgin güçlükler, ya da d alanında belirgin güçlükler
- 30-21: a-c alanlarından ikisinde şiddetli güçlükler, ya da a-c alanlarında bozukluk olsun ya da olmasın d alanında şiddetli güçlükler
- 20-11: a-d alanlarının hepsinde şiddetli güçlükler veya a-c genel alanlarında bir bozukluk olsun veya olmasın d alanında çok şiddetli güçlükler. Eğer kişi dışsal yönlendirmelere tepki veriyorsa önerilen skorlar 20-16 arasındadır; eğer tepki vermiyorsa önerilen skorlar 15-11 arasındadır
- 10-1: Aşırı davranışlarla birlikte temel fonksiyonlarda otonomi yokluğu ancak yaşamsal risk olmaksızın (derece 6-10) veya beslenme bozukluğu, dehidratasyon, enfeksiyonlar, belirgin tehlike içeren durumları kavrayamamaya bağlı ölüm riski gibi yaşamsal risk ile birlikte (derece 5-1)

Skor

--	--	--

Copyright© Blackwell Publishing. İzin alınarak çoğaltılmıştır. Morosini PL ve arkadaşları. Yönlendirici sosyal işlevsellik değerlendirmek için yeni bir DSM-IV Sosyal ve Mesleki İşlevsellik Değerlendirme Ölçeğinin (SOFAS) geliştirilmesi, güvenilirliği ve kabul edilebilirliği. Acta Psychiatrica Scan 2000; 101:323-329.

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Tarih : 13.01.2022
Karar No : 2022-2/33

EK-6: Glasgow Antipsikotik Yan Etkilerini Değerlendirme Ölçeği

Glasgow Antipsikotik Yan Etki Değerlendirme Ölçeği

Ad – Soyad:

Yaş:

Cinsiyet: E / K

Lütfen şu an kullanmakta olduğunuz ilaçları ve günlük dozlarını aşağıya yazınız:

Bu anket son dönemde kendinizi nasıl hissettiğinizle ilgilidir. Bu anketi kullanmakta olduğunuz antipsikotik ilaca bağlı şiddetli yan etkilerden muzdarip olup olmadığınızı anlamak için kullanıyoruz. Lütfen aşağıdaki yan etkileri ne oranda yaşadığınızı yanında yer alan sütunlara işaret koyarak belirtiniz. Eğer bu yan etkinin sizi rahatsız ettiğini düşünüyorsanız son sütuna da işaret koyunuz.

Geçen hafta içerisinde:	Hiç	Bir gün	Birkaç gün	Her gün	Rahatsız edici
1. Gün içerisinde uyuklu hissettim.					
2. Sersemlemiş ya da zombi gibi hissettim.					
3. Ayağa kalktığımda başım döndü ve/veya baygınlık yaşadım.					
4. Kalbimin düzensizce ya da olağandışı hızlı attığını fark ettim.					
5. Kas gerilmem veya seğirmem oldu.					
6. Ellerim ya da kollarım titredi.					
7. Bacaklarımda huzursuzluk hissettim ve/veya yerimde sakınca oturamadım.					
8. Ağzımdan salyama aktı.					
9. Hareketlerim ya da yürüyüşüm her zamankinden daha yavaş hale geldi.					
10. Yüzümde ya da vücudumda kontrol edemediğim hareketlerim oldu veya etrafımdakiler bunu fark etti.					
11. Bulanık görmeye başladım.					
12. Ağız kuruluğum oldu.					
13. İdrarımı yapmakta zorlandım.					
14. Midedim bulandı ya da kustum.					
15. Yatağıma ıslattım / İdrarımı kaçırdım.					
16. Çok susadım ve/veya sık sık idrara çıktım.					
17. Meme uçlarımda etrafı ağrılı ve şişkin hale geldi.					
18. Göğüslerimden sıvı geldiğini fark ettim.					
19. Cinsellikten zevk almakta zorlandım.					
20. Sadece erkekler: Sertleşme gücümü yitirdim.					
Son üç ay için aşağıdaki soruları evet veya hayır şeklinde işaretleyin.			Hayır	Evet	Rahatsız edici
21. Sadece kadınlar: Adetlerimde değişiklik olduğunu fark ettim.					
22. Erkekler ve kadınlar: Kilo almaya başladım.					

Özgün Ölçek: 2007 © Waddell & Taylor Ölçek Çevirisi: 2016 © Dr. Sedat BATMAZ

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Kararından onaylanmıştır.
Tarih : 13.01.2022
Karar No : 2022-2/33

EK-7: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN	
				Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []			___/5
ADLANDIRMA							
							___/3
BELLEK		Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun.				Puan yok	
		BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR	
		1. deneme					
		2. deneme					
DİKKAT		Sayı listesini okuyun (1 sayı / saniye). Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı. [] 2 1 8 5 4 Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı. [] 7 4 2				___/2	
		Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin. [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAAAB				___/1	
		100 den başlayarak yediler çıkarın. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.				___/3	
LİSAN		Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. [] Küpekler odadıyla kedi hep kanapenin altında saklanırdı. [] Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın. [] N z 11 kelime				___/2	
SOYUT DÜŞÜNME		Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [] tren - bisiklet [] saat - cetvel				___/2	
GEÇİKMELİ HATIRLAMA		BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR	Sadece [PUCUSUZ] hatırlanan kelimeler için puan verin
SEÇMELİ		[]	[]	[]	[]	[]	
YÖNELİM		[] Gün	[] Ay	[] Yıl	[] Gün adı	[] Yer	[] Şehir
TOPLAM							___/30

© Z.Nosreddine MD Version November 7, 2004

www.mocatest.org

Normal 21 / 30

Türkçe versiyon 2009. K. Selektier & B. Cangöz

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Tarih : 13.05.2022
Karar No : 2022-2 / 33

EK-8: Zarit Bakıcı Yük Ölçeği

ZARIT BAKICI YÜK ÖLÇEĞİ

Adı soyadı:

Tarih: / /

Aşağıda insanların bir başka insanın bakımını üstlendiğinde kendini nasıl hissedebileceğini yansıtan ifadelerden oluşan bir liste yer almaktadır. Her ifade için hangi sıklıkta kendinizi böyle hissettiğinizi belirtin: "Asla", "nadiren", "ara sıra", "oldukça sık", "nerdeyse her zaman" şeklinde. Yanlış ya da doğru cevap bulunmamaktadır.

	Asla	Nadiren	Ara sıra	Oldukça sık	Nerdeyse her zaman
1- Yakınınzla geçirdiğiniz zaman yüzünden kendinize yeterli zaman ayırmadığınızı düşünür müsünüz?	1	2	3	4	5
2- Yakınınzı bakma ve aileniz ya da işinizle ilgili diğer sorumlulukları yerine getirmeye çalışma arasında kalmaktan dolayı kendinizi sıkıntıda hisseder misiniz?	1	2	3	4	5
3- Yakınınzla birlikteyken kızgınlık hisseder misiniz?	1	2	3	4	5
4- Yakınınzın şu anda ailenin diğer üyeleri ya da arkadaşlarınızla olan ilişkinizi olumsuz şekilde etkilediğini düşünür müsünüz?	1	2	3	4	5
5- Yakınınzın geleceği ile ilgili korku hisseder misiniz?	1	2	3	4	5
6- Yakınınzın size bağımlı olduğunu düşünür müsünüz?	1	2	3	4	5
7- Yakınınzla birlikteyken kısıtlanmış hisseder misiniz?	1	2	3	4	5
8- Yakınınzla uğraşmaktan dolayı sağlığınızın bozulduğunu düşünür müsünüz?	1	2	3	4	5
9- Yakınınz yüzünden istediğiniz düzeyde bir özel hayatınız olmadığını düşünür müsünüz?	1	2	3	4	5
10- Yakınınzı bakmanız nedeniyle sosyal hayatınızın bozulduğunu hisseder misiniz?	1	2	3	4	5
11- Yakınınz nedeniyle arkadaşlarınızı davet etmekten rahatsızlık duyar mısınız?	1	2	3	4	5
12- Yakınınzın sanki sırtını dayayabileceği tek kişi sizmişsiniz gibi, sizden ona bakmasını beklediğini hisseder misiniz?	1	2	3	4	5
13- Kendi harcamalarınıza ek olarak yakınınzı bakacak kadar paranız olmadığını düşünür müsünüz?	1	2	3	4	5
14- Yakınınz hastalandığından beri yaşamınızı kontrol edemediğinizi hisseder misiniz?	1	2	3	4	5
15- Yakınınzın bakımını biraz da başkasına bırakabilmiş olmayı diler misiniz?	1	2	3	4	5
16- Yakınınzla ilgili ne yapacağınız konusunda kararsızlık hisseder misiniz?	1	2	3	4	5
17- Yakınınz için daha fazlasını yapmanız gerektiğini düşünür müsünüz?	1	2	3	4	5
18- Yakınınzın bakımı ile ilgili olarak daha iyisini yapabiliyordim diye düşünür müsünüz?	1	2	3	4	5
19- Tümünüyle değerlendirildiğinizde yakınınzın bakımı ile ilgili kendinizi ne kadar yük altında hissedersiniz?	1	2	3	4	5

Kaynak: Özlü A, Yıldız M, Aker T. Zarit Bakıcı Yük Ölçeğinin şizofreni hasta yakınlarında geçerlik ve güvenirlik çalışması. Nöropsikiyatri Arşivi, 2009; 46(Özel Sayı):38-42.

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
İsrolından onaylanmıştır.
Tarih : 13.01.2022
Karar No : 2022-2/33

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca emeğini, desteğini ve bilgisini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Enver Yusuf Sivrioğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Selçuk Kırılı, Prof. Dr. Aslı Sarandöl, Prof. Dr. Cengiz Akkaya ve Prof. Dr. Saygın Eker'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma; servis ve poliklinikteki hemşire, sekreter, personel olmak üzere tüm Uludağ Psikiyatri Ailesi'ne,

Rotasyonlarım süresince eğitimime katkısı bulunan değerli öğretim üyelerine ve hekim arkadaşlarıma,

Erişemediğim raflarda bana her daim yardımcı olan Kara Kuzgun A.E'ye,

Maddi ve manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgememiş meslektaşım, mesai arkadaşım ve sevgili eşim Dr. Ebru GÜRBÜZ FİLİZ'e, bana hekimlik mesleğini sevdiren, hekimlik ahlakını öğreten ve her anlamda destek olan kıymetli aileme çok teşekkür ederim.

İnsanın omzunda yükseldiği her deve, biraz daha güneş için perdeyi aralayan her ele, okumaktan yorulan her göze en derin sevgi ve hürmetlerimle.

ÖZGEÇMİŞ

tarihinde doğdum. İlkokulu ve ortaokulu Özel 21. Yüzyıl İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise eğitimimi 2006-2010 yılları arasında Eskişehir Fatih Fen Lisesi'nde tamamladım. 2011 yılında başladığım Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2017 yılında mezun oldum. Kasım 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında Bursa İnegöl Toplum Sağlığı Merkezi'nde ve Bursa İnegöl Verem Savaş Dispanseri'nde pratisyen hekim olarak zorunlu hizmet görevimi yaptım. Haziran 2018'de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım. Anadolu Psikoterapi Derneği tarafından verilen Bilişsel Davranışçı Terapiler Eğitiminde 1. Modül, Prof. Dr. Doğan Şahin tarafından verilen Dinamik Psikoterapi Eğitimi 1. Modül, Prof. Dr. Kültekin Ögel tarafından verilen Motivasyonel görüşme eğitimlerini aldım.