NÖRO PSİKİYATRİ ARŞİVİ
ARCHIVES OF NEUROPSYCHIATRY

**ARAŞTIRMA MAKALESİ**

**Makale No: 9**

**Arch Neuropsychiatry 2026;63:49–56**
https://doi.org/10.29399/npa.29018

# Gerçek Dünya Örnekleminde Tipik ve Atipik Uzun Etkili Antipsikotiklerin Tedavi Uyumu Açısından Karşılaştırılması ve Tedavi Seçimini Etkileyen Faktörler: Bir Yıllık İzlem Çalışması

## Comparison of Typical and Atypical Long-Acting Antipsychotics in a Real-World Sample in terms of Treatment Adherence and Factors Influencing Treatment Choice: A One-Year Follow-Up Study

**Özlem Devrim BALABAN[1], Yusuf Ezel YILDIRIM[2], Özge ARIKAN[2], Vesile ÇELİK[2,3], Muhammet Ali KARACA[2] Sevilay UMUT KILINÇ[2], Yasemin GÜRSOY[2], Osman ŞEHİTOĞULLARI[2,4]**

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye
[3]Söke Fehime Faik Kocagöz Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Aydın, Türkiye
[4]Kolan British Hospital, Psikiyatri Kliniği, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

## ÖZ

**Giriş ve Amaç:** Ağır ruhsal bozukluğu olan bireylerin tedavisinde çok önemli rolü olan antipsikotiklere uyumsuzluk bu hastalarda hastalık nüksünü en çok yordayan faktördür. Tedavi uyumunu sağlamada ve nüksleri önlemede uzun etkili enjektabl antipsikotik (UEA) etkinliği bilinmektedir. Ancak birinci ve ikinci kuşak UEA seçimini ve uyum farklılıklarını etkileyen araştırmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada şizofreni ve bipolar bozukluk tanılarıyla yatarak tedavi görmüş ve birinci ya da ikinci kuşak bir UEA ile taburcu edilmiş hastalar UEA seçimi açısından karşılaştırılmış ve UEA seçimini ve UEA'lara uyumu etkileyen faktörler ile UEA'lar arası uyum farklılıklarının incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamız, natüralistik izlem çalışmasıdır. Çalışmamızın örneklemi yatarak tedavi görmüş ve UEA tedavisi başlanarak taburcu edilmiş 99'u kadın, 88'i erkek; toplam 187 hastadan oluşmuştur. Hastalara ait sosyodemografik ve klinik bilgiler dosyalarından alınmış, hastalara ve/veya yakınlarına taburculuk sonrası 3, 6 ve 12. aylarda telefonla ulaşılmış tedaviye devam durumları öğrenilmiş ve sağlık sistemi kayıtlarından doğrulanmıştır.

**Bulgular:** Birinci kuşak UEA'lar daha çok; çalışmayan, şizofreni tanılı, daha uzun hastalık süresi ve daha çok yatırılarak tedavi sayısı olan, homisidal davranış ve elektrokonvülsif tedavi uygulanma öyküsü bulunan hastalarda tercih edilmiştir ($p<0,05$). Alkol ve madde kullanımı olan hastalarda daha erken tedaviye uyumsuzluk gelişmiştir ($p<0,05$). Bipolar bozukluğu olan hastalarda tedavi uyumu daha yüksektir ($p=0,025$). İkinci kuşak UEA'larda tedavi uyumu 12. ayda, 1. kuşaklara göre daha yüksektir. Uzun etkili (UE) aripiprazol ve UE paliperidon ile uyum diğer üç UEA'dan (haloperidol, risperidon ve zuklopentiksol) daha yüksektir ($p<0,05$). Yatış öncesi düzenli tedavi almak, 12. aydaki tedavi uyumunu anlamlı olarak yordamıştır ($p<0,001$). Dört haftada bir uygulanan UEA'lara uyum, 2 haftada bir uygulananlara göre daha yüksektir ($p=0,014$).

**Sonuç:** UEA'ya uyum konusunda sorun yaşaması öngörülen hastalarda daha uzun aralıklarla yapılan ikinci kuşak ajanlar tercih edilebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Aripiprazol, bipolar bozukluk, depo antipsikotik, paliperidon, şizofreni, uzun etkili enjektabl antipsikotik

## ABSTRACT

**Introduction:** Non-adherence to antipsychotics, which plays a critical role in the treatment of individuals with severe mental disorders, is the most significant predictor of relapse. The effectiveness of long-acting injectable antipsychotics (LAIs) in ensuring treatment adherence and preventing relapse is well established. However, studies examining the factors influencing the clinical choice between first-generation and second-generation LAIs and the adherence differences between them are limited. This study aimed to compare patients with schizophrenia and bipolar disorder, who were hospitalized and discharged on either a first– or second-generation LAI, in terms of LAI choice, factors influencing adherence to LAIs, and adherence differences between the two groups of LAIs.

**Methods:** Our study is a naturalistic, follow-up study. The sample consists of 187 patients (99 females, 88 males) who were hospitalized, initiated on LAI treatment, and discharged. Sociodemographic and clinical information was obtained from patient records. Patients and/or their relatives were contacted by phone at 3, 6, and 12 months after discharge to assess treatment continuation, and this information was verified through health system records.

**Results:** First-generation LAIs were more frequently chosen for patients who were unemployed, diagnosed with schizophrenia, had a longer illness duration, had a higher number of prior hospitalizations, exhibited homicidal behavior, or had a history of electroconvulsive therapy ($p<0.05$). Patients with alcohol or substance-use developed non-adherence to treatment earlier ($p<0.05$). Treatment adherence was higher in patients with bipolar disorder ($p=0.025$). Adherence to second-generation LAIs at 12 months was higher compared to first-generation LAIs. Adherence was particularly higher with long-acting (LA) aripiprazole and LA paliperidone compared to the other three LAIs (haloperidol, risperidone, and zuclopenthixol) ($p<0.05$). Adherence to treatment prior to hospitalization significantly predicted LAI adherence at 12 months ($p<0.001$). Adherence to LAIs administered every four weeks was higher than those administered every two weeks ($p=0.014$).

**Conclusion:** For patients expected to face challenges with adherence to LAIs, second-generation agents with longer administration intervals may be preferred.

**Keywords:** Aripiprazole, bipolar disorder, depot antipsychotic, long-acting injectable antipsychotic, paliperidone, schizophrenia

**Cite this article as:** Balaban ÖD, Yıldırım YE, Arıkan Ö, Çelik V, Karaca MA, Umut Kılınç S ve ark. Comparison of Typical and Atypical Long-Acting Antipsychotics in a Real-World Sample in terms of Treatment Adherence and Factors Influencing Treatment Choice: A One-Year Follow-Up Study. Arch Neuropsychiatry 2026;**63**:49–56. doi: 10.29399/npa.29018

**Yazışma Adresi:** Özlem Devrim Balaban, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Zuhuratbaba Mah., Dr. Tevfik Sağlam Cad. 25/2, Bakırköy, İstanbul, Türkiye • **E-posta:** ozlemdevrimbalaban@gmail.com
**Geliş Tarihi:** 26.12.2024, **Kabul Tarihi:** 10.04.2025, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 10.08.2025
©Telif Hakkı 2025 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir

## Öne Çıkan Noktalar

- **İkinci kuşak uzun etkili antipsikotiklere (UEA) uyum birinci kuşaklardan yüksektir.**
- **Dört haftada bir uygulanan UEA'lara uyum iki haftada bir uygulananlardan yüksektir.**
- **Bipolar bozukluk hastalarında UEA'lara uyum şizofreni tanılı hastalardan yüksektir.**
- **Alkol/madde kullanım bozukluğu varsa tedavi uyumsuzluğu daha erken görülür.**
- **Tedavi uyumu en yüksek olan UEA'lar aripiprazol ve paliperidondur.**
- **Geçmişte tedavi uyumunun iyi olması UEA'lara uyumu yordamaktadır.**

## GİRİŞ

Antipsikotikler, şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde ana farmakolojik tedavi olarak tüm kılavuzlarda yerini almaktadır (1,2). Her ne kadar bu iki bozuklukta antipsikotiklerin etkinliğine dair oldukça yüksek kanıtlar olsa da (1,2) her iki bozuklukta da tedaviye uyumun düşük düzeyde olduğu bilinmekte; bu uyumsuzluk da relaps, hastane yatışı, kendine zarar verme davranışı ve yeti yitiminin en güçlü yordayıcıları arasında yer almaktadır (3). Uzun etkili kas içi antipsikotiklerin (UEA) tedaviye uyumu artırma ve nüksleri önlemedeki etkinliği çalışmalarda sıkça elde edilen bir sonuçtur (4). Ayrıca UEA'lar hastanın ilacı kullanmasının tam olarak izlenmesine olanak sağladığı gibi self medikasyon ya da zararlı kullanım amaçlı ilaç kullanımının da önüne geçmiş olur. Stabil ilaç plazma seviyesi sağlaması, biyoyararlanımının yüksek olması, güvenilir ve tolere edilebilir olması UEA'ların diğer avantajlarıdır. Bu avantajlarının yanında bazı hastalarda enjeksiyon bölgesinde ağrıya neden olması, doz esnekliğinin kısıtlı olması ve yan etki durumunda ilaç dozunu hızlı düşürmenin ya da ilacı hızlıca kesmenin mümkün olmaması gibi dezavantajları da bulunmaktadır (5,6).

İlk kullanıma başlandığı yıllarda –ki o yıllarda sadece birinci kuşak UEA'lar kullanılmaktaydı– UEA'lar klinik pratikte daha çok sık nüks gösteren, kronik, tekrarlayan hastane yatışları olan, içgörüsü olmayan, agresif davranış paterni olan, tedaviye uyumsuz olduğu en azından tedavi bırakma nedenli birkaç hastane yatışı ile kesinleşmiş hastalarda kullanılmakta; tedavi kılavuzlarında da UEA'lar sadece "tedaviye uyumsuzluk" durumunda önerilmekteydi (7). Ancak ikinci kuşak UEA'ların kullanımının başladığı 2000'li yılların başından itibaren bu eğilim giderek değişmeye, özellikle ikinci kuşak UEA'ların şizofreninin erken döneminde ve hatta ilk atağında kullanımı ile ilgili çalışmaların da olumlu sonuçlarını takiben erken dönemde UEA kullanımı artmaya başladı ve bu çalışmaların sonuçları da tedavi kılavuzlarına UEA kullanımı önerisine "hastanın tercihi" durumunun da eklenmesiyle sonuçlandı (8,9). Aynı yıllarda UEA'ların sadece şizofrenide değil aynı zamanda bipolar bozuklukta kullanımının olumlu sonuçlarını yayımlayan çalışmalar da sayıca artmaya başladı (4,10). UEA'ların hastaların hayatlarını kolaylaştırıcı etkisinin gözlenmesi ve hastaların bu ajanlara olumlu bakış açılarını bildiren çalışmalar ile beraber klinik pratikte UEA'lar ile ilgili etiketleyici bakış açısı da azalmaya başladı (11).

Bu son gelişmeler ile birlikte UEA kullanımı ile ilgili tutum ve uygulamaların değiştiği gözlemlenmektedir. Ancak birinci kuşak ya da ikinci kuşak UEA kullanım tercihini etkileyen faktörler, seçilen UEA'ya uyumu etkileyen faktörler ve UEA'lar arasında tedavi uyumu açısından fark olup olmadığı birkaç çalışmada incelense de (12,13), gerçek dünya hastalarına ilişkin veriler kısıtlılık göstermektedir. Ülkemizde UEA seçimini (1. ya da 2. kuşak) etkileyen faktörleri ve UEA'ların tedavi uyumuna ilişkin farklılıklarını inceleyen retrospektif bir çalışmada şizofreni spektrumunda 1. kuşak UEA ile risperidon UE form karşılaştırılmış, her ne kadar tedavide kalma 1. kuşak UEA'larda daha uzun saptansa da yan etkiler ve halen aynı ilacı kullanıyor olma açısında risperidon UE form daha üstün bulunmuştur (14). Bipolar bozuklukta UEA kullanımını karşılaştıran retrospektif dosya çalışmasında ise UEA'lar ile manik dönemlerin önlendiği; 2. kuşak UEA'ların ise mani ve hastalık şiddetini ölçen ölçek skorlarını azalttığı saptanmıştır (15).

Bu çalışmada üçüncü basamak bir psikiyatri hastanesinde şizofreni ve bipolar bozukluk tanılarıyla yatarak tedavi görmüş ve birinci ya da ikinci kuşak bir UEA ile taburcu edilmiş hastalar UEA seçimi açısından karşılaştırılmış ve UEA'lar arasındaki uyum açısından farklılıkların incelenmesi amaçlanmıştır. İkinci kuşak UEA'ların 1. kuşaklara göre daha çok tercih edileceği; bipolar bozukluk tanılı, daha genç ve hastalık şiddeti daha düşük hastalarda ikinci kuşakların tercih edileceği; tedavi uyumunun da ikinci kuşak UEA'larda daha iyi olacağı varsayımında bulunulmuştur.

## YÖNTEM

### Çalışma Örneklemi ve İşlem

Çalışmamız, natüralistik bir izlem çalışmasıdır. Çalışmanın evrenini Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Eğitim ve Araştırma Hastanesi kliniklerinden belirlenmiş bir kadın ve bir erkek kapalı servisinde Kasım 2023-Kasım 2024 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüş hastalar oluşturmaktadır. Bu hastalardan bipolar bozukluk (Tip 1) ve şizofreni tanılı hastalar bilgi işlem sistemi üzerinden tespit edilerek tedavi dosyaları incelenmiştir. Çalışmamızda örneklem büyüklüğü araştırma kapsamına dâhil edilen beş farklı UEA seçeneğinin 12. aydaki devamlılık oranlarına göre hesaplanmıştır. Analizde kullanılan parametreler şu şekildedir: Etki büyüklüğü w=0,3 (orta düzeyde etki), anlamlılık düzeyi $\alpha$=0,05, güç değeri 1–$\beta$=0,95, df (serbestlik derecesi)=2. Bu parametrelerle yapılan güç analizinde, gerekli örneklem büyüklüğü 172 olarak hesaplanmıştır. Kayıp ve eksik veri ihtimali göz önüne alınarak örneklem sayısı 110 kadın ve 110 erkekten oluşan toplam 220 hasta olarak planlanmıştır. Alınması planlanan örneklem büyüklüğüne ulaşıldığında çalışma evreninden katılımcı alınması durdurulmuştur.

Hastaların tıbbi kayıtlarından UEA başlanan hastalar tespit edilmiş ve araştırmacılar tarafından oluşturulmuş sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Katılımcıların klinik özellikleri mevcut ve varsa geçmiş yatış dosya içeriklerinden elde edilmiştir. Yatış endikasyonlarında homisid riskinin belirtilmesi, dosya içeriğinde hastadan ve hasta yakınlarından alınan anamnezde cana yönelik saldırgan davranış varlığının tespiti homisidal davranış varlığı olarak değerlendirilmiştir. Ancak eksik dosya bilgisi (10 erkek, 1 kadın katılımcı) ve 3., 6. ve 12. ay takiplerinde katılımcılara ulaşılamaması/katılımcının onam vermemesi (12 erkek ve 10 kadın katılımcı) nedeniyle çalışma analizlerine 99 kadın ve 88 erkek katılımcı dâhil edilmiştir. Katılımcılar 1. ve 2. kuşak UEA tercihine göre gruplandırılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastalar UEA başlanan endeks yatış sonrası 3., 6. ve 12. aylarda telefonla aranıp çalışma ile ilgili sözel onamları alındıktan sonra ilaç uyumları ile ilgili bilgileri alınmış, son UEA enjeksiyonunun ne zaman uygulandığı sorulmuş, bu bilgiler yine hasta ve varsa hastanın vasisi tarafından onam alınarak 3., 6. ve 12. ayda medulla ve/veya e-nabız sisteminden teyit edilmiştir. Dört haftada bir uygulanan UEA'larda son enjeksiyon tarihinden itibaren sekiz hafta geçtiği; iki haftada bir uygulanan UEA'larda son enjeksiyon tarihinden itibaren dört hafta geçtiği halde UEA uygulanmamış ise tedavi uyumsuzluğu olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmaya dâhil edilecek hasta grubunun içleme kriterleri: 18 yaş ve üzeri olma, bipolar bozukluk ya da şizofreni tanısı ile UEA tedavisi düzenlenmiş olması, son bir yılda yatarak tedavi görmüş olmadır. Dışlama kriterleri ise veri formunu doldurmada yetersiz kalan dosya içeriği ve takip noktalarında katılımcılara ulaşılamamış olmasıdır.

Araştırma Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2023-22-13/ Tarih: 20.11.2023).

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS –Statistical Package for Social Sciences for Windows) sürüm 26.0 kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulanmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma, yüzdelik oranlar ve frekans değerleri içermektedir. Tanımlayıcı analizler yapıldıktan sonra, normal dağılıma uyan değişkenler için Bağımsız Örneklem T-Testi yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde, gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için ki-kare testi uygulanmıştır. Tedavi uyumunu öngören faktörlerin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi yapılmıştır. P değerinin 0,05'ten küçük olması, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza toplam 187 katılımcı dâhil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 43,43±10,82 yıl olup, %56,7'si kadın (n=99), %43,3'ü (n=88) ise erkektir. Katılımcıların %68,4'ü şizofreni (n=128), %31,6'sı (n=59) ise bipolar bozukluk tanısı almıştır. Katılımcıların %81,8'i (n=153) çalışmamakta, %88,7'si (n=166) şehir merkezinde yaşamakta, %66,8'ında (n=125) sigara, %13,3'ünde (n=25) alkol, %16,6'sında (n=31) psikoaktif madde kullanım bozukluğu bulunmaktadır.

Katılımcıların 68'inde (%36,7) 1. kuşak, 119'unda (%63,3) 2. kuşak UEA tercih edilmiştir. Katılımcıların 31'inde (%16,6) aripiprazol, 60'ında (%32,1) paliperidon, 28'inde (%15) risperidon, 41'inde (%21,9) haloperidol ve 27'sinde (%14,4) zuklopentiksol UE form tercih edildiği saptanmıştır. Birinci ve 2. kuşak UEA seçimi ile ilgili faktörlere bakıldığında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,064 ve p=0,76). Çalışma durumu incelendiğinde çalışmayanların %41,8'ine 1. kuşak UEA tercih edilirken, bu oran çalışan bireylerde %8,3 olarak bulunmuştur (p=0,004). Sigara, alkol ya da psikoaktif madde kullanım bozukluğuna göre UEA seçimi anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Tanı kategorisine göre yapılan analizde şizofreni tanılı hastaların %45,3'ünde Birinci kuşak UEA tercih edilirken, bipolar bozukluk tanılı bireylerde bu oran %16,9'dur (p<0,001). 1. kuşak UEA tercih edilen hastaların 2. kuşak tercih edilenlere göre hastalık süresinin daha uzun, yatış sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,032 ve p=0,005). Geçmişte homisidal davranış öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre ve elektrokonvülsif tedavi öyküsü olanlarda olmayanlara göre 1. kuşak UEA tercihinin daha fazla olduğu saptanmıştır

**Tablo 1.** 1. kuşak ve 2. kuşak UEA tercihlerinin sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

| | | 1. Kuşak UEA (n=68) | 2. Kuşak UEA (n=119) | p |
|---|---|---|---|---|
| | | Ortalama ± SS, n (%) | | |
| **Yaş* (yıl)** | | 45,3±10,3 | 42,3±10,9 | 0,064 |
| **Cinsiyet**** | Kadın | 35 (35,4) | 64 (64,6) | 0,763 |
| | Erkek | 33 (48,5) | 55 (46,2) | |
| **Çalışma durumu**** | Çalışmıyor | 64 (41,8) | 89 (58,2) | 0,004 |
| | Çalışıyor | 2 (8,3) | 22 (91,7) | |
| | Emekli | 2 (20,0) | 8 (80,0) | |
| **Sigara kullanımı**** | Yok | 24 (38,7) | 38 (61,3) | 0,747 |
| | Var | 44 (35,2) | 81 (64,8) | |
| **Alkol kullanım bozukluğu**** | Yok | 60 (37,0) | 102 (63,0) | 0,824 |
| | Var | 8 (32,0) | 17 (68,0) | |
| **Psikoaktif madde kullanım bozukluğu**** | Yok | 58 (37,2) | 98 (62,8) | 0,686 |
| | Var | 10 (32,3) | 21 (67,7) | |
| **Tanı**** | Şizofreni | 58 (45,3) | 70 (54,7) | **<0,001** |
| | Bipolar Bozukluk | 10 (16,9) | 49 (83,1) | |
| **Hastalık başlangıç yaşı* (yıl)** | | 25,6±7,7 | 26,2±8,7 | 0,652 |
| **Hastalık süresi* (yıl)** | | 15,9±10,7 | 12,5±10,2 | **0,032** |
| **Yatış sayısı*** | | 7,5±6,9 | 4,8±3,9 | **0,005** |
| **Yatış öncesi düzenli tedavi kullanımı**** | Yok | 58 (39,2) | 90 (60,8) | 0,137 |
| | Var | 10 (25,6) | 24 (74,4) | |
| **İndex yatış öncesi son bir yıl içerisinde yatış öyküsü**** | Yok | 27 (40,3) | 40 (59,7) | 0,431 |
| | Var | 41 (34,2) | 79 (65,8) | |
| **Geçmişte suisid girişimi**** | Yok | 50 (33,1) | 101 (66,9) | 0,082 |
| | Var | 18 (50,0) | 18 (50,0) | |
| **Homisidal davranış öyküsü**** | Yok | 21 (26,6) | 58 (73,4) | **0,021** |
| | Var | 47 (43,5) | 61 (56,5) | |
| **Geçmişte EKT öyküsü**** | Yok | 41 (31,5) | 89 (47,4) | **0,048** |
| | Var | 27 (68,5) | 30 (52,6) | |

EKT: elektrokonvülsif tedavi; SS: standart sapma; UEA: uzun etkili antipsikotik; SS: standart sapma
*Bağımsız örneklemler t testi; **Ki-kare analizi; p<0,05 anlamlı kabul edildi.

(p<0,05) (Tablo 1).

Katılımcıların uzun etkili antipsikotik tedavisine devam etme oranları incelendiğinde, 3. ayda katılımcıların %70,1'i (n=131) tedaviye devam etmiştir. Bu oran 6. ayda %50,8'e (n=95) düşerken, 12. ayda %39,0'a (n=73) gerilemiştir (Tablo 2).

Sosyodemografik özellikler ile tedavi uyumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, çalışma durumu açısından karşılaştırıldığında tedavi uyumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Bununla birlikte alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastaların olmayan hastalara göre tedavinin 3. ve 6. aylarında tedavi uyumunun daha düşük olduğu (p<0,05), 12. ayda ise istatistiksel farklılığın kaybolduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

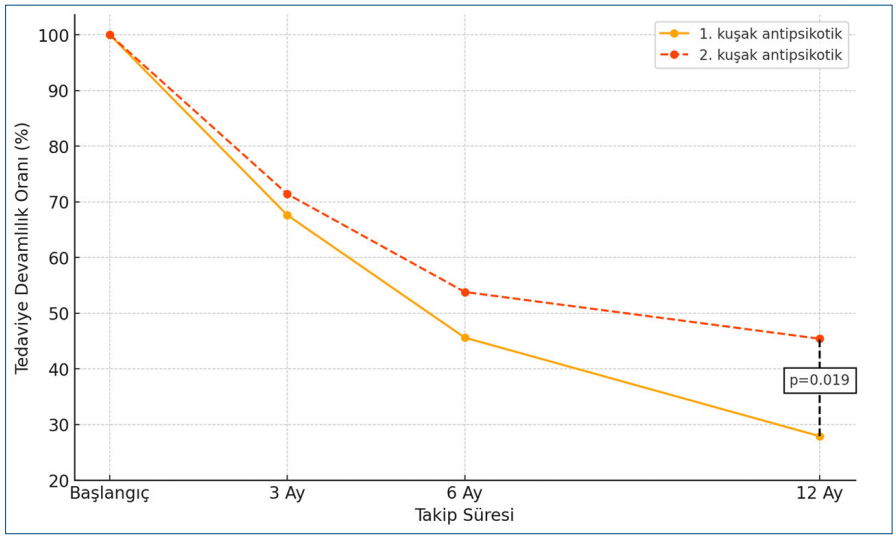
Tanı bazında değerlendirildiğinde, tedavinin 3. ayında tedavi uyumu açısından bipolar bozukluk ve şizofreni tanılı hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmazken, 6. ve 12. ayda bipolar bozukluk tanılı hastaların tedavi uyumunun şizofreni tanılı hastalardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (6. ay: $\chi^2$=4,89, p=0,027; 12. ay: $\chi^2$=5,05, p=0,025). Hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi açısından incelendiğinde, tedavi uyumu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık bulunmazken; her üç zaman diliminde tedaviye uyum gösteren hastaların göstermeyenlerden daha düşük sayıda hastane yatışları olduğu ancak bu farklılığın yalnızca 6. ayda istatiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu tespit edilmiştir (t=2,50, p=0,013). Yatış öncesi düzenli ilaç kullanımı açısından bakıldığında, düzenli ilaç kullananların %89,7'si (n=35) 3. ayda tedaviye devam ederken, bu oran 6. ayda %79,5'e (n=31) ve 12. ayda %69,2'ye (n=27) düşmüştür. Düzenli ilaç kullanan hastaların tedaviye uyum oranlarının tüm takip dönemlerinde düzenli ilaç kullanımı olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (3. ay: p=0,003; 6. ay: p<0,001; 2. ay: p<0,001) (Tablo 2).

Birinci ve 2. kuşak antipsikotiklerin tedaviye uyum oranlarına etkisi incelendiğinde, 3. ayda 1. kuşak antipsikotik kullanan hastaların %67,6'sı ve 2. kuşak antipsikotik kullanan hastaların %71,4'ü tedaviye devam ederken, iki grup arasında tedaviye uyum açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2$=0,29, p=0,58). Altıncı ayda ise 1. kuşak antipsikotik kullanan hastaların %45,6'sı ve 2. kuşak antipsikotik kullanan hastaların %53,8'i tedaviye devam etmiştir ve yine gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($\chi^2$=1,16, p=0,28). Ancak, 12. ayda 1. kuşak antipsikotik kullanan hastaların %27,9'u ve 2. kuşak antipsikotik kullanan hastaların %45,4'ü tedaviye devam etmiş olup, bu dönemde 2. kuşak antipsikotik

**Tablo 2.** 3., 6. ve 12. aylarda UEA kullanımına devam etme durumunun çeşitli değişkenlere göre karşılaştırılması

| | | 3. ay kontrol | | | 6. ay kontrol | | | 12. ay kontrol | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Devam etmeyen (n=56) | Devam eden (n=131) | p | Devam etmeyen (n=92) | Devam eden (n=95) | p | Devam etmeyen (n=114) | Devam eden (n=73) | p |
| | | Ortalama±SS, n (%) | | | | | | | | |
| **Yaş* (yıl)** | | 41,9±11,0 | 44,1±10,7 | 0,219 | 43,1±11,3 | 43,8±10,3 | 0,662 | 43,3±11,1 | 43,6±10,3 | 0,862 |
| **Cinsiyet**** | Kadın | 24 (24,2) | 75 (75,8) | 0,071 | 48 (48,5) | 51 (51,5) | 0,863 | 61 (61,6) | 38 (38,4) | 0,846 |
| | Erkek | 32 (36,4) | 56 (63,6) | | 44 (50,0) | 44 (50,0) | | 53 (60,2) | 35 (39,8) | |
| **Çalışma durumu**** | Çalışmıyor | 46 (30,1) | 107 (69,9) | 0,683 | 74 (48,4) | 79 (51,6) | 0,773 | 94 (61,4) | 59 (38,6) | 0,253 |
| | Çalışıyor | 6 (25,0) | 18 (75,0) | | 12 (50,0) | 12 (50,0) | | 12 (50,0) | 12 (50,0) | |
| | Emekli | 4 (40,0) | 6 (60,0) | | 6 (60,0) | 4 (40,0) | | 8 (80,0) | 2 (20,0) | |
| **Alkol kullanım bozukluğu**** | Var | 12 (48,0) | 13 (52,0) | **0,034** | 17 (68,0) | 8 (32,0) | **0,043** | 18 (72,0) | 7 (28,0) | 0,224 |
| | Yok | 44 (27,2) | 118 (72,8) | | 75 (46,3) | 87 (53,7) | | 96 (59,3) | 66 (40,7) | |
| **Psikoaktif madde kullanım bozukluğu**** | Var | 15 (48,4) | 16 (51,6) | **0,014** | 19 (61,3) | 12 (38,7) | 0,140 | 21 (67,7) | 10 (32,3) | 0,397 |
| | Yok | 41 (26,3) | 115 (73,7) | | 73 (46,8) | 83 (53,2) | | 93 (59,6) | 63 (40,4) | |
| **Tanı**** | Şizofreni | 42 (32,8) | 86 (67,2) | 0,208 | 70 (54,7) | 58 (45,3) | **0,027** | 85 (66,4) | 43 (33,6) | **0,025** |
| | Bipolar Bozukluk | 14 (23,7) | 45 (76,3) | | 22 (37,3) | 37 (62,7) | | 29 (49,2) | 30 (50,8) | |
| **Hastalık başlangıç yaşı* (yıl)** | | 27,1±7,9 | 25,6±8,5 | 0,256 | 26,6±8,0 | 25,5±8,6 | 0,377 | 26,3±8,3 | 25,7±8,5 | 0,630 |
| **Hastalık süresi* (yıl)** | | 12,0±10,2 | 14,6±10,6 | 0,125 | 13,1±10,4 | 14,5±10,6 | 0,348 | 13,4±10,5 | 14,3±10,6 | 0,572 |
| **Yatış sayısı*** | | 7,0±6,4 | 5,3±4,8 | 0,055 | 6,8±6,0 | 4,9±4,5 | **0,013** | 6,4±5,6 | 4,9±4,8 | 0,065 |
| **Yatış öncesi düzenli tedavi kullanımı**** | Var | 4 (10,3) | 35 (89,7) | **0,003** | 8 (20,5) | 31 (79,5) | **<0,001** | 12 (30,8) | 27 (69,2) | **<0,001** |
| | Yok | 52 (35,1) | 96 (64,9) | | 84 (56,8) | 64 (43,2) | | 102 (68,9) | 46 (31,1) | |
| **İndex yatış öncesi 1 yıl içerisinde yatış öyküsü ** ** | Var | 33 (27,5) | 87 (72,5) | 0,328 | 65 (54,2) | 55 (45,8) | 0,069 | 80 (66,7) | 40 (33,3) | **0,032** |
| | Yok | 23 (34,3) | 44 (65,7) | | 27 (40,3) | 40 (59,7) | | 34 (50,7) | 33 (49,3) | |
| **Homisidal davranış öyküsü**** | Var | 37 (34,3) | 71 (65,7) | 0,132 | 59 (54,6) | 49 (45,4) | 0,082 | 72 (66,7) | 36 (33,3) | 0,062 |
| | Yok | 19 (24,1) | 60 (75,9) | | 33 (41,8) | 46 (58,2) | | 42 (53,2) | 37 (46,8) | |
| **UEA türü**** | 1. kuşak | 22 (32,4) | 46 (67,6) | 0,587 | 37 (54,4) | 31 (45,6) | 0,281 | 49 (72,1) | 19 (27,9) | **0,019** |
| | 2. kuşak | 34 (28,6) | 85 (71,4) | | 55 (46,2) | 64 (53,8) | | 65 (54,6) | 54 (45,4) | |
| **Geçmişte UEA kullanımı**** | Var | 34 (35,8) | 61 (64,2) | 0,076 | 54 (56,8) | 41 (43,2) | 0,108 | 65 (68,4) | 30 (31,6) | **0,034** |
| | Yok | 22 (23,9) | 70 (76,1) | | 38 (41,3) | 54 (58,7) | | 49 (53,3) | 43 (46,7) | |
| **UEA uygulama sıklığı**** | 15 gün | 21 (38,2) | 34 (61,8) | 0,119 | 29 (52,7) | 26 (47,3) | 0,630 | 41 (74,5) | 14 (25,5) | **0,014** |
| | 30 gün | 35 (26,5) | 97 (73,5) | | 63 (47,7) | 69 (52,3) | | 73 (55,3) | 59 (44,7) | |

SS: standart sapma; UEA: uzun etkili antipsikotik; *Bağımsız örneklemler t testi; **Ki-kare analizi; p<0,05 anlamlı kabul edildi.

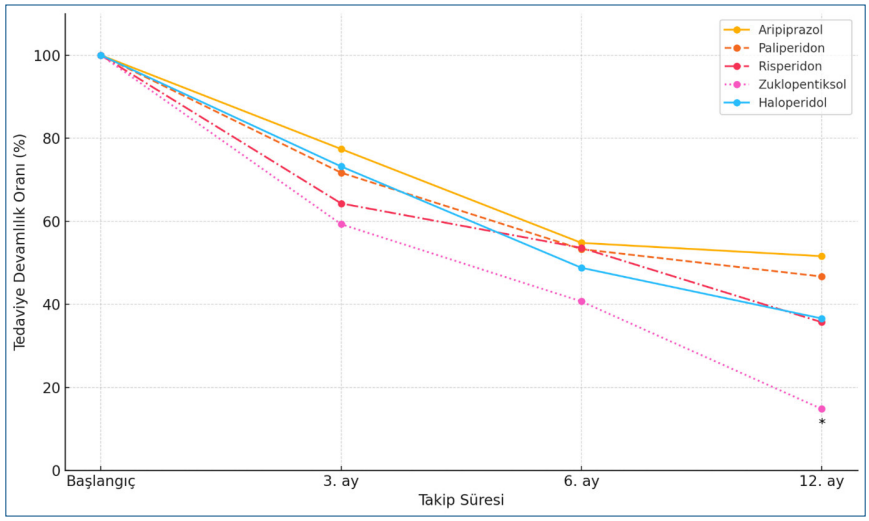



**Şekil 1.** 1. ve 2. kuşak uzun etkili antipsikotiklerin tedaviye devamlılıklarının karşılaştırılması.

**Tablo 3.** Farklı UEA türlerinin 3., 6. ve 12. aydaki devam etme durumlarının karşılaştırılması

| | 3. ay kontrol | | | 6. ay kontrol | | | 12. ay kontrol | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Devam etmeyen (n=56)** | **Devam eden (n=131)** | **p** | **Devam etmeyen (n=92)** | **Devam eden (n=95)** | **p** | **Devam etmeyen (n=114)** | **Devam eden (n=73)** | **p** |
| **Aripiprazol** | 7 (22,6) | 24 (77,4) | | 14 (45,2) | 17 (54,8) | | 15 (48,4) a | 16 (51,6) a | |
| **Paliperidon** | 17 (28,3) | 43 (71,7) | | 28 (46,7) | 32 (53,3) | | 32 (53,3) a | 28 (46,7) a | |
| **Risperidon** | 10 (35,7) | 18 (64,3) | 0,556 | 13 (46,4) | 15 (53,6) | 0,808 | 18 (64,3) b | 10 (35,7) b | **0,034** |
| **Zuklopentiksol** | 11 (40,7) | 16 (59,3) | | 16 (59,3) | 11 (40,7) | | 23 (85,2) c | 4 (14,8) c | |
| **Haloperidol** | 11 (26,8) | 30 (73,2) | | 21 (51,2) | 20 (48,8) | | 26 (63,4) b | 15 (36,6) b | |

Post-Hoc analiz sonuçlarına göre istatistiksel anlamlılık düzeyleri: a >b >c; p<0,05 anlamlı kabul edildi.
UEA: uzun etkili antipsikotik.




**Şekil 2.** Uzun etkili antipsikotiklerin tedaviye devam oranlarının karşılaştırılması.

*12. ayda tedaviye devam oranlarına göre Paliperidon=Aripiprazol>Haloperidol=Risperidon>Zuklopentiksol

kullanan hastaların tedaviye devam oranlarının, 1. kuşak antipsikotik kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($\chi^2$=5,52, p=0,019) (Tablo 2 ve Şekil 1).

Antipsikotiklerin tedavi uyumu ile ilişkisi ayrı ayrı değerlendirildiğinde her üç zaman diliminde en yüksek tedavi uyumunun aripiprazol ile, en düşük tedavi uyumunun ise zuklopentiksol ile olduğu saptanmıştır. On ikinci aydaki tedavi uyum oranları aripiprazol ile %51,6, paliperidon ile %46,7, risperidon UE ile %35,7, haloperidol ile %36,6, zuklopentiksol ile %14,8'dir (p=0,034) (Tablo üç ve Şekil 2). Beş farklı UEA'nın 12. aydaki tedaviye uyum oranları karşılaştırıldığında aripiprazol ve paliperidon UE formları ile tedavi uyumunun diğer üç UEA'dan daha yüksek olduğu (p<0,05); bununla birlikte risperidon ve haloperidol UE formları ile tedavi uyumunun zuklopentiksolün UE formundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,05) (Şekil 2).

**Tablo 4.** Tedavinin 12. ayındaki ilaç uyumunu yordayan faktörlerin belirlendiği lojistik regresyon analizi

| | Odds Oranı | EXP (B) değeri için %95 GA | p |
|---|---|---|---|
| **Tanı (bipolar bozukluk)** | 1,765 | 0,872–3,572 | 0,114 |
| **UEA türü (2. kuşak)** | 1,337 | 0,655–2,731 | 0,425 |
| **Geçmişte UEA kullanımı** | 0,790 | 0,378–1,648 | 0,529 |
| **Yatış sayısı** | 0,949 | 0,876–1,028 | 0,199 |
| **Yatış öncesi düzenli tedavi** | 2,804 | 1,155 – 6,805 | **0,023** |
| **UEA uygulama aralığı (4 haftada 1)** | 2,118 | 1,006 – 4,461 | **0,048** |

Bağımlı değişken: 12. ayda tedaviye devamlılık $\chi^2(6)=22,556$, p <0,001, Nagelkare $R^2=0,154$, Hosmer ve Lemeshow $\chi^2(8)=6,152$, p>0,05,
Referans kategorileri: Tanı: şizofreni; UEA türü: 1. Kuşak, Geçmişte UEA kullanımı: Yok; Yatış öncesi düzenli tedavi: Yok; UEA uygulama aralığı: iki haftada bir.
GA: güven aralığı; UEA: uzun etkili antipsikotik.

Lojistik regresyon analizi ile 12. ayda tedaviye devamlılığı öngören faktörler incelenmiştir. Analize bağımsız değişkenler olarak hastalık tanısı, uzun etkili antipsikotik türü (1. ve 2. kuşak), geçmişte uzun etkili antipsikotik kullanım durumu, yatış sayısı, yatış öncesi düzenli ilaç kullanımı ve uzun etkili antipsikotik kullanım aralığı (iki ve dört hafta) dâhil edilmiştir. Model, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($\chi^2(6)=22,556$, p<0,001) ve Nagelkerke $R^2$ değeri 0,154 olarak hesaplanmıştır. Hosmer ve Lemeshow testi modelin iyi bir uyum gösterdiğini ortaya koymuştur ($\chi^2(8)=6,152$, p>0,05). Analiz sonuçlarına göre, yatış öncesi düzenli tedavi almak ve uzun etkili antipsikotik uygulama aralığının dört haftada bir olması 12. ayda tedaviye devam etme olasılığını anlamlı olarak artırmıştır (sırasıyla Odds Oranı [OR]=2,80, %95 GA [Güven Aralığı] [1,15–6,80], p=0,023 ve OR=2,11, %95 GA [1,00–4,46], p=0,048) (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre 2. kuşak UEA'ların 1. kuşaklara kıyasla daha çok tercih edildiği dikkati çekmektedir (sırasıyla %63,3 ve %36,7). İkinci kuşakların daha genç hastalara başlandığı görülmüş ancak istatistiksel anlamlılık oluşmamıştır (p: 0,064). Birinci kuşak UEA'ların daha çok; çalışmayan, şizofreni tanılı, daha uzun hastalık süresi ve daha çok yatırılarak tedavi sayısı olan, homisidal davranış ve elektrokonvülsif tedavi (EKT) öyküsü olan hastalarda tercih edildiği saptanmıştır. Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastalarda daha erken tedaviye uyumsuzluk geliştiği görülmüştür. Altıncı ve 12. aylardaki tedaviye uyum bipolar bozukluğu olan hastalarda daha yüksektir. İkinci kuşak UEA kullanan hastaların tedaviye uyumu 1. kuşaklara göre 12. ayda daha yüksektir. Beş farklı UEA'nın 12. aydaki tedaviye uyum oranları karşılaştırıldığında aripiprazol ve paliperidon ile tedavi uyumunun diğer üç UEA'dan (haloperidol, risperidon ve zuklopentiksol) daha yüksek olduğu saptanmış, yatış öncesi düzenli tedavi almak ve UEA'nın uygulanma aralığının dört haftada bir olması, 12. ayda tedaviye devam etme olasılığını anlamlı olarak yordamıştır.

İtalya'da, standart klinik uygulamada 1. ve 2. kuşak UEA tercihini etkileyen faktörlerin incelendiği, katılımcıların %65'inin şizofreni, %18'inin bipolar bozukluk tanılı olduğu bir çalışmada, çalışmamıza benzer olarak ikinci kuşak UEA tercihinin birinci kuşaktan daha fazla olduğu bulunmuştur (sırasıyla n: 316 ve n: 135) (13). Bu da klinik pratikte ikinci kuşakların daha çok tercih edildiğine işaret etmektedir. Bunun altında yatan nedenler; ikinci kuşak antipsikotiklerin daha tolere edilebilir olması, daha az ekstrapiramidal semptoma (EPS) yol açması ve uygulama aralığının daha geniş olması olabilir (16). Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer bir şekilde çalışan hastalarda daha çok 2. kuşak UEA tercih edildiği görülmüş; bu durumun her ne kadar 2. kuşak UEA'lar ile yatış maliyetleri de dâhil edildiğinde maliyet artışı olmadığı bildirilse de (17) 2. kuşak UEA'ların ayaktan tedavilerde daha maliyetli olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmıyor olma aynı zamanda hastalık şiddetine de işaret eden bir durumdur. Çalışmalar daha ileri yaşta, çalışmayan ve işlevselliği daha düşük hastalara 1. kuşak UEA'ların daha çok tercih edildiğini bildirmektedir (13). Bizim çalışmamızda da hastalığın şiddetine ve tedavi direncine işaret eden EKT öyküsü (18), uzun hastalık süresi ve yatış sayısı, homisidal davranış öyküsü (19,20) gibi klinik özelliklere sahip hastalarda daha çok birinci kuşak UEA tercih edildiği görülmektedir. Birinci ve 2. kuşak UEA seçimini etkileyen faktörleri inceleyen güncel bir çalışma da erkek cinsiyet, siyahi olma, ileri yaş ve kırsal kesimde yaşama gibi faktörlerin 1. kuşak seçimini artırdığını bildirmektedir (21). Dolayısıyla 1. ve 2. kuşak UEA seçimini etkileyen hastaya, klinisyene, hastalığa ait klinik özelliklere ek olarak etnisite gibi birçok farklı faktör olduğu söylenebilir. Yine endikasyon dışı UEA kullanımı ile ilişkili faktörleri inceleyen bir çalışma endikasyon dışı kullanımın en çok bipolar bozukluk tanılı hastalarda olduğunu ve hostilite skorları yüksek hastalarda daha çok birinci kuşak UEA'ların tercih edildiğini bildirmektedir (22). On beş Asya ülkesinde şizofreni hastalarında UEA kullanımını inceleyen bir araştırma da hastaneye yatış sayısının ve sözel agresyonun, birinci kuşak UEA kullanımını yordadığını saptamıştır (23). Homisidal ve hostilitesi yüksek hastalarda birinci kuşak tercihinin daha fazla olması birinci kuşaklarla daha çok dopamin 2 reseptör blokajı elde edilmesi ile ilişkili olabilir (24). Hostilite riski yüksek hastalarda 1. kuşak UEA tercihinin daha yüksek olmasının bir başka sebebi de nörolepsisle daha çok ilişkilendirilmesinden dolayı (24) klinisyenlerin agresyon söz konusu olduğunda 1. kuşak antipsikotiklerin daha etkin olduğuna dair bir yargıya sahip olmaları (22) ile ilişkili olabilir.

Birinci kuşak UEA'lar çalışmamızın sonuçlarına göre bipolar bozukluğa kıyasla daha çok şizofrenide tercih edilmektedir. Bu durumun, tedavi kılavuzlarında bipolar bozukluğun tedavisinde ikinci kuşakların tercih edilmesiyle (2,4) ilgili olduğu düşünülmüştür. Bu genel bilgiye ek olarak ikinci kuşak UEA'ların bipolar bozuklukta hastaneye yatış oranlarını düşürdüğüne işaret eden çalışmalar da literatürde yer almaktadır (25). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da bipolar bozukluk tanısının ikinci kuşak UEA tercihini yordadığı saptanmıştır (12).

Çalışmamızda alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha erken (3. ve 6. ayda) tedaviye uyumsuzluk geliştiği görülmüştür. Aksine işaret eden çalışmalar varsa da (26) alkol ve/veya madde kullanım bozukluğunun şizofrenide tedaviye uyumsuzluğu, şiddeti, evsizliği ve cezaevine girmeyi yordayan önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Antipsikotiklere uyumsuzluğu yordayan faktörleri inceleyen bir çalışmada erken dönem uyumsuz olan olgularda alkol/madde zararlı kullanımının daha fazla olduğu ancak çalışmanın sonlanma noktası olan 24. ayda uyumsuzluğu yordayan tek faktörün tedavisiz geçen psikoz süresi olduğu bildirilmiştir (27). Ağır ruhsal bozukluklara alkol ya da madde kullanım bozukluğunun eşlik ettiği durumlarda tedavi önceliğinin ağır ruhsal duruma verilmesi, alkol ya da madde kullanımına dönük müdahalenin ileriki döneme ertelenmesi erken tedavi uyumsuzluğunun nedeni olabilir. Dolayısıyla alkol ve madde kullanımının varlığı tedavi uyumunu ve hastalığın gidişatını

olumsuz etkilemektedir (28). Auxilia ve ark. nın (29) çalışmasında da uzun etkili antipsikotiklere devam etmeme nedenleri araştırılmış, alkol ve madde kullanım bozukluğunun tedaviye devam etmeme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan şizofreni hastalarında uzun etkili kullanımını öneren araştırmalar (28) olsa da alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu olan bireylerde uzun etkili antipsikotiklerin de uyumunda sorunlar yaşanabileceği düşünülerek bu hastaların toplum temelli ruh sağlığı müdahalelerinden daha çok faydalanmasını desteklemek gerekmektedir.

Şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalar karşılaştırıldığında sıklıkla bipolar bozukluk tanılı bireylerin tedavi uyumunun daha iyi olduğu bildirilmektedir (30). Çalışmamız da bu bulguyu desteklemektedir. Özellikle 6. ve 12. aylarda şizofreni tanılı katılımcılara kıyasla bipolar bozukluk tanılı katılımcıların tedaviye daha uyumlu oldukları saptanmıştır. Bu durumun bipolar bozuklukta içgörünün daha iyi olması, negatif belirtilerin şizofreni hastalarında ön planda görülmesi, işlev kaybının ve sosyal destek azlığının şizofrenide daha fazla görülmesi ve bipolar bozukluk tanılı katılımcılarda 2. kuşak UEA kullanımının daha fazla olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda katılımcıların 3., 6. ve 12. ayda UEA tedavisine devam etme oranlarının sırasıyla %70,1, %50,8 ve %39 olduğu; yatış öncesi tedaviye uyumsuzluk öyküsü olmayanlarda ise bu oranın 12. ayda %69,2 olduğu saptanmıştır. Her ne kadar uzun yıllardan beri tedaviye uyumsuzluk UEA kullanılması için bir endikasyon olarak karşımıza çıksa da (4), tedaviye uyumsuz olan grupta UEA'lar dahi beklentiyi karşılamayabilir. Bu nedenle özellikle de son yıllarda artan ve ilk atakta ya da hastalığın erken döneminde UEA kullanımını destekleyen çalışma sonuçları (31) ve ağır ruhsal bozukluklarda atağı önlemenin işlevsellik ve beyinde yapısal değişiklikleri önleme açısından önemi (32) düşünüldüğünde tedavi uyumunu sağlamak için hastanın defalarca ilacını bırakıp atak geçirmeden önce UEA tedavisinin uygulanması önerilebilir. Correll ve ark. (33) şizofreni tanılı hastalarda UEA başlama stratejilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında UEA'nın erken başlandığı ve daha çok tercih edildiği grupta daha iyi sonuçlar elde edildiğini bildirmişlerdir. Yine UEA kullanımına rağmen uyumsuzluğun azımsanmayacak kadar fazla olduğu düşünüldüğünde tedavi uyumunu sağlamak için sağlık sistemi, sosyal destek, madde kullanımı, psikoeğitim ve psikoterapi, çevrimiçi çözümler gibi (34) diğer alanlarda da müdahaleler gerektiği akla gelmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre ikinci kuşak UEA'lar ile tedavi uyumu birinci kuşaklardan, dört haftada bir uygulanan UEA'lara uyum iki haftada bir uygulananlardan daha iyi bulunmuştur. Bir yılın sonunda UEA'lar tek tek ele alındığında; tedavi uyum oranları aripiprazol ile %51,6; paliperidon ile %46,7; risperidon ile %35,7; haloperidol ile %36,6 ve zuklopentiksol ile %14,8'dir. Antipsikotikler kendi aralarında kıyaslandığında aripiprazol ve paliperidona uyum en yüksek iken, zuklopentiksole uyum en düşüktür. Haloperidol ve risperidona uyum eşit ancak aripiprazol ve paliperidondan düşük, zuklopentiksolden yüksektir. Oral ajanlarla kıyaslandığında UEA'ların tedavi uyumunu artırdığı bilinmekle (4) beraber UEA'ları kıyaslayan az sayıda çalışmadan biri olan Aguglia ve ark.nın çalışmasında (26), her ne kadar ikinci kuşak UEA kullananlarda sayısal değer olarak uyum daha yüksek olsa da aralarındaki fark anlamlılık değerine ulaşamamıştır (p=0,06). Bir başka araştırmada ise ikinci kuşak UEA'lar olan olanzapin ve aripiprazol ile tedaviye uyumun, birinci kuşak UEA olan zuklopentiksole göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (28). İkinci kuşak antipsikotiklerle daha az motor yan etkinin görülüyor olması (35), deltoid enjeksiyon gibi farklı uygulama alternatiflerinin ve farklı doz seçeneklerinin olması uyumu artıran nedenlerden birisi olarak düşünülebilir. Birinci ve ikinci kuşak UEA'lardan paliperidon, risperidon, haloperidol ve flufenazini kıyaslayan sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasında birinci kuşak UEA'lar ile antiparkinsoniyen ajan kullanımı daha çok bulunmuş ancak tedavi uyumu ve etkililik anlamında bir fark saptanmamıştır (35). Yang ve ark.nın çalışmasında (17) ise ikinci kuşak UEA'lar ile acil servis başvurularının birinci kuşaklara kıyasla daha çok azaldığı saptanmıştır. En sık kullanılan ikinci kuşak UEA'lar olan paliperidon ve aripiprazol UEA'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada bizim çalışmamızdaki sonuca benzer nitelikte iki UEA arasında tedavi yanıtı, nüks ya da tedavi uyumu açısından fark saptanmamıştır (36). Yakın zamanda yayımlanan bir derlemede UEA'ların uygulanma aralığının artmasının tedavi uyumunu artırdığı, hastanın tedavi reddini azalttığı, etiketlenmeyi azalttığı ve öz saygıyı artırdığı, hasta ve hekimin görüşme süresinin ilaç uyumundan çok psikoterapötik müdahalelere ayrılmasını sağlandığı bildirilmiştir (37). Benzer sonuca ulaştığımız araştırmamızda ikinci kuşak UEA'lara uyumun daha yüksek olmasının bu ajanların uygulama aralığının daha uzun olması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Ülkemizde yapılan, birinci ve ikinci kuşak UEA tercihini etkileyen ve bu ajanlara uyumu değerlendiren az sayıdaki çalışmalardan birisi olması, natüralistik desende ve izlem çalışması olması çalışmamızın güçlü yanlarını oluşturmaktadır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların kesitsel değerlendirilmemiş olması nedeniyle ölçek uygulanamaması UEA seçimini ve UEA'lara uyumu etkileyebilecek hastalık şiddeti skorlarını elde edemememize neden olmuştur. Yine sosyodemografik ve klinik veriler dosya bilgilerinden elde edildiği için araştırmaya dönük ayrıntılı veri toplanamamıştır ve hatırlama yanlılığı da oluşmuş olabilir. Katılımcıların tanıları tedavi gördükleri kliniklerde görev yapan psikiyatri uzmanları tarafından konulduğu için görüşmecilere ilişkin yanlılık oluşabilir. Kesitsel değerlendirme yapılmadığı için tedavi uyumunu etkileyebilecek kişilik bozukluğu, zekâ düzeyi, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, kaygı bozuklukları gibi diğer tanılar değerlendirilmemiştir. Tedavi uyumsuzluğun nedenine dönük (ilaç yan etkisi, içgörü, hekim önerisi, etkisizlik vb.) değerlendirme yapılmaması da uyumsuzluğun altındaki nedeni değerlendirmede kısıtlılık yaratabilir. Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan bireylerde alkol ve madde kullanım bozukluğunun şiddeti değerlendirilememiştir. Ek olarak katılımcıların kombinasyon amaçlı UEA'larla birlikte kullanmış olabilecekleri diğer ilaçlar değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda homisid ve EKT uygulanma öyküsü gibi daha şiddetli ve dirençli hastalık özelliklerine sahip katılımcılarda birinci kuşak UEA tercih edildiği, çalışan katılımcılarda daha çok ikinci kuşak UEA tercih edildiği, alkol ve madde kullanım bozukluğunun UEA'lara uyumu azalttığı, birinci kuşak UEA'ların daha çok şizofrenide tercih edildiği, bipolar bozuklukta şizofreniye göre, ikinci kuşak UEA'larda birinci kuşaklara göre, dört haftalık aralarla uygulanan ajanlarda iki haftada bir uygulananlara göre tedavi uyumunun daha iyi olduğu saptanmıştır. Uzun etkili antipsikotik seçiminde bireysel farklılıklar mutlaka değerlendirilmeli, uyumsuzluğun daha çok olabileceği gruplarda uyumu artırmaya dönük ek müdahalelere yer verilmelidir. Uyum sorunu ön planda olan hastalarda dört haftalık aralıklarla uygulanan ajanlar ve ikinci kuşak UEA'lar tercih edilebilir. Bu alanda hastalık ve hastalık belirtilerinin şiddetinin de kesitsel olarak değerlendirildiği, klinik özelliklerin daha ayrıntılı incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nin son versiyonuna göre yürütülmüş ve Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2023-22-13/Tarih: 20.11.2023).

**Hasta Onamı:** Hastalardan onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Tasarım- ÖDB; Denetleme- ÖDB; Kaynaklar- ÖDB; Malzemeler- ÖA, VÇ, MAK, OŞ, YG; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- ÖA, VÇ, MAK, OŞ, YG; Analiz ve/veya Yorum- ÖDB, YEY, SUK; Literatür Taraması- ÖDB, ÖA, VÇ; Yazıyı Yazan- ÖDB, YEY; Eleştirel İnceleme- ÖDB, YEY, SUK.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu araştırma fon sağlayıcı kişi ya da kuruluşlardan herhangi bir özel hibe almamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Kırlı U, Alptekin K. Pharmacotherapy of schizophrenia in acute and maintenance phase. Arch Neuropsychiatry. 2021;58(Supp 1):17–23. [Crossref]
2. Atagün Mİ, Oral T. Acute and long term treatment of manic episodes in bipolar disorder. Arch Neuropsychiatry. 2021;58(Supp 1):24–30. [Crossref]
3. Loots E, Goossens E, Vanwesemael T, Morrens M, Van Rompaey B, Dilles T. Interventions to improve medication adherence in patients with schizophrenia or bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:10213. [Crossref]
4. Devrimci Özgüven H, Kır Y. Long acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. Arch Neuropsychiatry. 2021;58:(Supp 1):47–52. [Crossref]
5. Haddad PM, Correll CU. Long-acting antipsychotics in the treatment of schizophrenia: opportunities and challenges. Expert Opin Pharmacother. 2023;24(4):473–493. [Crossref]
6. Correll CU, Kim E, Sliwa JK, Hamm W, Gopal S, Mathews M, et al. Pharmacokinetic characteristics of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia: an overview. CNS Drugs. 2021;35:39–59. [Crossref]
7. Samalin L, Charpeaud T, Blanc O, Heres S, Llorca P. Clinicians' attitudes toward the use of long-acting injectable antipsychotics. J Nerv Ment Dis. 2013;201:553–559. [Crossref]
8. Lian L, Kim DD, Procyshyn RM, Cázares D, Honer WG, Barr AM. Long-acting injectable antipsychotics for early psychosis: a comprehensive systematic review. PLoS One. 2022;29:17(4):e0267808. [Crossref]
9. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020;177(9):868–872. [Crossref]
10. Yıldızhan E, Uzun E, Tomruk NB. Effect of long acting injectable antipsychotics on course and hospitalizations in bipolar disorder-a naturalistic mirror image study. Nord J Psychiatry. 2022;76(1):37–43. [Crossref]
11. Besenius C, Clark-Carter D, Nolan P. Health professionals' attitudes to depot injection antipsychotic medication: a systematic review. J Psychiatr Ment Health Nurs. 2010;17:452–462. [Crossref]
12. Capuzzi E, Di Forti CL, Caldiroli A, Cova F, Surace T, Buoli M, et al. Sociodemographic and clinical factors associated with prescription of first- versus second-generation long-acting antipsychotics in incarcerated adult males. Int Clin Psychopharmacol. 2024;1;39(4):276–283. [Crossref]
13. Ostuzzi G, Mazzi MA, Terlizzi S, Bertolini F, Aguglia A, Bartoli F, et al. Factors associated with first- versus second-generation long-acting antipsychotics prescribed under ordinary clinical practice in Italy. PLoS One. 2018;2;13(8):e0201371. [Crossref]
14. Virit O, Altindag A, Bulbul F, Savas HA, Dalkilic A. Long-acting typical and atypical antipsychotics in treatment or schizophrenia: a retrospective comparison. Klinik Psikofarmakol Bülteni. 2009;19(2), 119-127.
15. Alpak G, Demir B, Aksoy İ, Kaya H, Unal A, Bulbul F, et al. Both typical and atypical long-acting injectable antipsychotics in bipolar disorder: a retrospective chart review. J Mood Disord. 2014;4(1):20–25. [Crossref]
16. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2019;14:94(10202):939–951. [Crossref]
17. Yang CP, Wu PN, Liao LT, Lin TY, Chen PS. Comparison of health resource usage and costs associated with first-generation and second-generation long-acting injectable antipsychotics for patients with schizophrenia: a nationwide population-based cohort study. Asian J Psychiatr. 2023;89:103789. [Crossref]
18. Pompili M, Lester D, Dominici G, Longo L, Marconi G, Forte A, et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. Schizophr Res. 2013;146(1-3):1–9. [Crossref]
19. Correll CU, Howes OD. Treatment-resistant schizophrenia: definition, predictors, and therapy options. J Clin Psychiatry. 2021;7, 82(5):MY20096AH1C. [Crossref]
20. Fazel S, Buxrud P, Ruchkin V, Grann M. Homicide in discharged patients with schizophrenia and other psychoses: a national case-control study. Schizophr Res. 2010;123(2-3):263–269. [Crossref]
21. Lohman MC, Scott V, Verma M, Jones P, Fields E. Distribution and correlates of long-acting injectable antipsychotic use among community mental health center patients. Psychiatry Res. 2025;116378. [Crossref]
22. D'Agostino A, Aguglia A, Barbui C, Bartoli F, Carrà G, Cavallotti S, et al.; STAR Network Depot Investigators. Off-label long acting injectable antipsychotics in real-world clinical practice: a cross-sectional analysis of prescriptive patterns from the STAR Network DEPOT study. BMC Psychiatry. 2022;22(1):442. [Crossref]
23. Tang CT, Chua EC, Chew QH, He YL, Si TM, Chiu HF, et al. Patterns of long acting injectable antipsychotic use and associated clinical factors in schizophrenia among 15 Asian countries and region. Asia Pac Psychiatry. 2020;12(4):e12393. [Crossref]
24. Soyka M. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. Schizophr Bull. 2011;37(5):913–920. [Crossref]
25. Wu CS, Hsieh MH, Tang CH, Chang CJ. Comparative effectiveness of long-acting injectable risperidone vs. long-acting injectable first-generation antipsychotics in bipolar disorder. J Affect Disord. 2016;197:189–195. [Crossref]
26. Aguglia A, Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, Espa I, Villa V, et al. Factors associated with medication adherence to long-acting injectable antipsychotics: results from the STAR Network Depot Study. Pharmacopsychiatry. 2022;55(6):281–289. [Crossref]
27. Malla A, Iyer SN, Joober R, Rangaswamy T, Ramachandran P, Schmitz N, et al. An observational study of antipsychotic medication discontinuation in first-episode psychosis: clinical and functional outcomes. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2022;57(7):1329–1340. [Crossref]
28. Coles AS, Knezevic D, George TP, Correll CU, Kane JM, Castle D. Long-acting injectable antipsychotic treatment in schizophrenia and co-occurring substance use disorders: a systematic review. Front Psychiatry. 2021;15;12:808002. [Crossref]
29. Auxilia AM, Buoli M, Caldiroli A, Carnevali GS, Tringali A, Nava R, et al. High rate of discontinuation during long-acting injectable antipsychotic treatment in patients with psychotic disorders. Biomedicines. 2023;22;11(2):314. [Crossref]
30. Novick D, Montgomery W, Treuer T, Aguado J, Kraemer S, Haro JM. Relationship of insight with medication adherence and the impact on outcomes in patients with schizophrenia and bipolar disorder: results from a 1-year european outpatient observational study. Value Health. 2014;17(7):A455. [Crossref]
31. Kane JM, Chen A, Lim S, Mychaskiw MA, Tian M, Wang Y, et al. Early versus late administration of long-acting injectable antipsychotic agents among patients with newly diagnosed schizophrenia: an analysis of a commercial claims database. Int Clin Psychopharmacol. 2023;1;38(4):240–248. [Crossref]
32. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC. Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. Biol Psychiatry. 2011;1;70(7):672–679. [Crossref]
33. Correll CU, Benson C, Emond B, Patel C, Lafeuille MH, Lin D, et al. Comparison of clinical outcomes in patients with schizophrenia following different long-acting injectable event-driven initiation strategies. Schizophrenia (Heidelb). 2023;11;9(1):9. [Crossref]
34. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, et al. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: a systematic review. J Clin Psychopharmacol. 2016;36(4):355–371. [Crossref]
35. Saucedo Uribe E, Carranza Navarro F, Guerrero Medrano AF, García Cervantes KI, Álvarez Villalobos NA, Acuña Rocha VD, et al. Preliminary efficacy and tolerability profiles of first versus second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res. 2020;129:222–233. [Crossref]
36. Bartoli F, Ostuzzi G, Crocamo C, Corbo M, D'Agostino A, Martinotti G, et al.; STAR Network Depot Investigators. Clinical correlates of paliperidone palmitate and aripiprazole monohydrate prescription for subjects with schizophrenia-spectrum disorders: findings from the STAR Network Depot Study. Int Clin Psychopharmacol. 2020;35(4):214–220. [Crossref]
37. Milz R, Benson C, Knight K, Antunes J, Najarian D, Lopez Rengel PM, et al. The effect of longer dosing intervals for long-acting injectable antipsychotics on outcomes in schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2023;7;19:531–545. [Crossref]