

Şizofreni hastalarının bir yıllık izlem çalışması¹

Tarkan AMUK,² Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU,³ Figen ATEŞÇİ⁴

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, şizofreni hastalarında tipik ve atipik antipsikotiklerin klinik etki ve yan etkilerinin bir yıllık izlem sonucunda karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışma kapsamına DSM-IV kriterlerine göre şizofreni tanısı konmuş 17 erkek ve 19 kadın hasta alınmıştır. Tüm deneklere başlangıçta sosyodemografik bilgiler ve hastalık öyküsüne yönelik özelliklerin soruşturulduğu yarı yapılandırılmış bir görüşme anketi uygulanmıştır. Klinik değerlendirme için tedaviden önce, tedavinin 1., 6. ve 12. ayları sonunda Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS), Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI) ve Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) uygulanmıştır. **Bulgular:** Her iki grupta da 6. ayın sonunda psikotik belirtilerde başlangıca göre anlamlı düzeyde bir iyileşme gözlemlendi. Başlangıca göre 12. ayın sonunda atipik antipsikotiklerle tedavi alan grupta anlamlı düzeyde iyileşme gözlenirken, tipik antipsikotiklerle tedavi alan grupta anlamlı düzeyde iyileşme saptanmadı. **Sonuç:** Bir yıllık izlem çalışmamız, hem klasik hem de atipik antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde etkin olduğunu, ancak atipik antipsikotiklerin bu tedavi süresinde daha etkin olduğunu gösterdi. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004; 5:141-147*)

Anahtar sözcükler: Şizofreni, antipsikotik etki, yan etki, izlem çalışması

One year follow-up study in schizophrenic patients

SUMMARY

Objective: In this study were aimed to compare the efficacy and side effect of typical and atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. **Method:** Seventeen male and nineteen female schizophrenic patients according to DSM-IV criteria were included in the study. All subjects were given a sociodemographic questionnaire as well as a semi-structured interview concerning the features of the current and past psychiatric disorder. For clinical evaluation; before treatment and at the end of the 1st, 6th and 12th months Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Clinical Global Impression (CGI) and Extrapyramidal Symptom Rating Scale were applied all of the subjects. **Results:** Both of the two groups showed a significant improvement at the end of six months compared to beginning. On the other hand, the group treated with atypical antipsychotics showed a significant improvement at the end of twelve months compared to beginning but the group treated with typical antipsychotics did not show a significant improvement at this period. **Conclusions:** This 1-year follow-up study showed that both typical and atypical antipsychotics were effective in the treatment of schizo-

¹ VII. Bahar Sempozyumu'nda sunulmuştur.

² Uzm.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, DENİZLİ

³ Prof.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, DENİZLİ

⁴ Yrd.Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, DENİZLİ

Yazışma adresi: Dr. Tarkan AMUK, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, DENİZLİ
E-posta: tarkanamuk@yahoo.com

phrenia but the efficacy of atypical antipsychotics were significantly greater than typical antipsychotics at the treatment period. (Anatolian Journal of Psychiatry 2004; 5:141-147)

Key words: Schizophrenia, antipsychotic efficacy, side effect, follow-up study

GİRİŞ

Şizofrenide prodromal dönem, klinik görünüm, gidiş ve tedavi yanıt açısından farklılıklar bildirilmektedir.¹⁻³

Şizofreninin akut dönem tedavisinde antipsikotik ilaçların plaseboya üstün olduğu ve bu ilaçların sürdürüm tedavisinde alevlenmeleri önleyebildiği bilinmektedir.⁴ Bir yıllık izlemde, ilaç almayan şizofreni hastalarında alevlenme oranı yaklaşık %75 iken, antipsikotik kullanılanlarda %10-20 oranında bulunmuştur. Beş yıllık izlemde ise, ilaç almayan ilk atak olgularının %80'inde, birden çok atak geçirmiş olguların %53-100'ünde alevlenme gözlenmiştir.⁵ Ancak bir diğer gerçek de şizofreni hastalarının yaklaşık üçte birinin uygun tedavilere karşın psikotik yaşantı içinde kaldıklarıdır. Tedaviye yetersiz yanıt psikiyatrideki temel sorunlardan biridir. Çünkü bu tür hastaların hastaneye yatış sayıları artmış, yatırıma süreleri uzamıştır. Hastalar yeti yitimine bağlı olarak pek çok sosyoekonomik sorun ile karşı karşıya kalırlar.^{4,6}

Antipsikotik kullanan hastalar tarafından yaşanan istenmeyen etkilerin sayısının ve şiddetinin tedaviye uyumu doğrudan etkilediği iyi bilinmektedir. Cramer ve Rosenheck'in bir çalışmasında antipsikotik tedavisine uyum %58 oranında bulunmuşken, diğer grup ilaçlara (antidepresanlara, fiziksel hastalık ilaçlarına) uyum daha yüksek oranda bulunmuştur.⁷ Hastaların antipsikotik ilaçlarını almayı reddetmelerinin değişik nedenlerini araştırdıkları çalışmalarında Hoge ve arkadaşları yan etkilerin tedaviye uyumsuzluk nedenlerinin yaklaşık %85'ini oluşturduğunu belirlemişlerdir.⁸ Weiden ve Glazer ise, şizofreni hastalarındaki yeniden hastaneye yatışların %50'sinin tedaviye uyumsuzlukla bağlantılı olduğunu bulmuşlardır.⁹

Klasik antipsikotik ilaçların psikotik bozuklukların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ne yazık ki, hastaların hepsi bu ilaçlara yanıt vermemektedir. Yaklaşık yarısı tedaviye yanıt vermemekte ya da sadece kısmi yanıt vermektedir.^{10,11} Hastaların psikotik belirtileri tedaviye yanıt verse bile, klasik antipsikotik tedaviler bir dizi hoş olmayan

yan etki göstermektedir, bunların en yaygını da ekstrapiramidal (EPS) belirtilerdir.^{12,13}

Atipik antipsikotikler yeni bir sınıftan antipsikotik ilaçları temsil etmektedir ve şizofreninin hem pozitif, hem de negatif belirtilerini tedavi etmekte etkili oldukları gösterilmiştir. Klinik etkilerinin yanı sıra, pek çok klinik çalışma bu yeni ilaçların daha iyi tolere edildiğini ve klasik antipsikotiklere göre daha az EPS yan etkilerine yol açtığını göstermiştir.^{4,6,13,14}

Bu çalışmanın amacı, antipsikotik kullanan şizofreni tanısı konmuş poliklinik hastalarında bir yıllık izlem sonucunda olası antipsikotik etkileri değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem

Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikoz Polikliniği'nde DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulan ve bir yıl düzenli olarak kontrollere gelen 36 hasta ile gerçekleştirildi. Önemli bir tıbbi hastalığı, organik beyin sendromu veya nörolojik bozukluğu olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan tüm hastalara ve yakınlarına çalışmanın amacı anlatılarak izinleri alındı. Tüm hastalara yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, sosyoekonomik durum, yaşanılan yer, hastalık başlangıç yaşı, hastalık tipi, yatış sayısı, fiziksel hastalık öyküsü, ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsünü içeren araştırmacı tarafından geliştirilen yarı yapılandırılmış bir bilgi formu uygulandı.

Hastaların ilk başvuru, 1., 6. ve 12. ay değerlendirilmelerinde Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS),^{15,16} Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS),^{15,17} Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS),¹⁸ Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI)¹⁹ ve Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ)²⁰ kullanılmıştır.

İlaç doz artırımları hastanın klinik durumuna göre

ayarlanmıştır. Çalışma sırasında ortaya çıkan ekstrapiramidal belirtiler için profilaktik amaçlı olmamak kaydıyla 4 mg/gün dozuna kadar biperiden kullanımına izin verildi.

Gereçler

Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS): Şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerini ayrıntılı olarak değerlendiren ve Andreasen tarafından geliştirilmiş ölçeklerdir. Her iki ölçeğin de ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması Erkoç ve ark. tarafından yapılmıştır.

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS): Psikotik hastalıklarda psikotik ve depresif belirtileri ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Asıl hedefi farmakolojik tedavi sırasındaki değişikliği ölçmek olduğu için değişime duyarlıdır. Görüşmecinin değerlendirdiği ölçektir. Kesme noktası olmayan ölçek izlem çalışmaları için daha uygun bir ölçektir. On sekiz maddenin her biri 0-6 puan arasında değerlendirilmiştir. Overall ve Gorham tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe'ye yalnız çevirisi yapılmıştır.

Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI): Hastalık şiddeti genel klinik deneyime göre "1" hasta değil, "7" ileri derecede hasta olarak ara kademeleri de kullanılarak değerlendirilen bir ölçektir.

Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ): Antipsikotik kullanan hastalarda ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilmesi ve ölçülmesi amacıyla Chouinard ve Ross-Chouinard tarafından geliştirilmiştir. Ölçek 4 bölüm ve 22 maddeden oluşmakta olup Türkçe'ye uyarlaması Arkonaç tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için ki-kare testi, iki gruba ait ortalamalar arasındaki farkı değerlendirmede Mann-Whitney U testi, aynı grubun değişik zamanları arasındaki farkı değerlendirmede Wilcoxon testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışma grubu, 17-56 yaşları arasında 19 kadın, 17 erkekten oluşmaktaydı. Grubun büyük bir çoğunluğunu (%72.2) kentlerde yaşayan, (%52.8) evli ve ev hanımı (%36.1) bireyler oluşturmaktaydı (Tablo 1).

Hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Otuz iki hasta (%88.9) paranoid, 4 hasta (%11.1) rezidüel şizofreni alt tip tanısına sahipti. Hastaların uzunlamasına gidiş özelliklerine bakıldığında %41.7 epizotlar arasında rezidüel belirtiler gösteren epizodik, %11.1 epizotlar arasında rezidüel belirtiler olmaksızın epizodik, %19.4 sürekli, %25.0 geçirilmiş tek epizot kısmi remisyon ve %2.8 geçirilmiş tek epizot tam remisyon özelliğindedi.

Tablo 3'de hastaların başlangıç, 1., 6. ve 12. ay değerlendirmelerinde kullanılan SAPS, SANS, BPRS, CGI ve EBDÖ ölçekleri puan ortalamaları gösterilmiştir. EBDÖ dışındaki tüm ölçeklerde başlangıç ile 1., 6. ve 12. ay puanları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Hastaların %27.8'i klasik antipsikotik kullanırken, %72.2'si atipik antipsikotik kullanıyordu. Klasik antipsikotik kullanan hastalardan 4'ünde, atipik kullananlardan 2'sinde 6-12. ay arasında alevlenme saptanmıştır.

Atipik ve klasik antipsikotik kullanan hastaların SAPS, SANS, BPRS ve CGI puanlarında başlangıca göre 1. ve 6. ay sonunda belirgin azalma oldu ($p<.05$). Bununla birlikte, atipik antipsikotik kullananlarda başlangıca göre 12. ay sonunda puanlarda belirgin azalma varken ($p<.05$), klasik antipsikotik kullanan hastalarda aynı dönem içinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>.05$). İki ilaç grubunun puanları arasında istatistiksel ilişki saptanmadı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinin ana dayanağıdır.¹⁰ Çalışmamızda antipsikotik tedavi, belirtilerin şiddetinde belirgin azalma sağlamıştır. Antipsikotik ilacın tipik veya atipik olması arasında tedavi yararlanımı açısından ilk 6 ay fark görülmemiştir. Altıncı ve 12. aylar arasında her iki ilaç grubunda da anlamlı azalmalar olmamıştır. Başlangıç ve 12. ay arasında her iki ilaç grubunda da puanlarda düşme gözlenmesine karşın, klasik antipsikotik kullananlardaki azalma anlamlı bulunmadı. Oysa, atipik antipsikotik kullanan hastalarda aynı dönemde puanlardaki azalma anlamlıydı. Literatürde, bizim çalışmamıza benzer biçimde şizofreni hastalarının %15-45 kadarında klasik antipsikotik-

Tablo 1. Çalışma grubunun bazı sosyo-demografik özellikleri

Özellikler	Sayı(36)	%
Cinsiyet		
Kadın	19	52.8
Erkek	17	47.2
Medeni Durum		
Evli	19	52.8
Bekar	13	36.1
Ayrı-dul	4	11.1
Eğitim		
Okur-yazar değil	3	8.3
İlkokul	11	30.6
Orta-lise	13	36.1
Yüksek öğrenim	9	25.0
Meslek		
Öğrenci	1	2.8
Ev kadını	13	36.1
Memur	6	16.7
İşçi	1	2.8
Serbest meslek	2	5.6
İşsiz	5	13.9
Emekli	8	22.1
Yaşadığı yer		
Kent	26	72.2
Köy-Kasaba	10	27.8

lerin bir süre için pozitif belirtilerde olumlu sonuç doğururken, bir süre sonra etkisiz hale geldiği bildirilmektedir.⁴ Ayrıca klasik antipsikotik ilaç kullanımı şizofrenide %30 gibi önemli bir oranda tedavi direncine neden olmaktadır.²¹

Şizofreni hastalarının %60 kadarı ilaç kullanımını yalnız başına sürdürürler. Bu durum hastaların tedaviye uyumlarını güçleştirerek, daha fazla alevlenmeye maruz kalmalarına neden olmaktadır. Antipsikotik tedavi altında iken dahi, ilk yıl içinde alevlenme oranı ortalama %20 olarak bildirilmektedir.^{4,22} Bizim çalışma grubumuzdaki klasik antipsikotik kullanan hastalarımızın ekonomik durumlarının ve eğitim düzeylerinin daha düşük, sosyal desteklerinin daha yetersiz oluşu olasılıkla sürdürüm tedavisinde uyum sorunlarına yol açarak alevlenmeleri kolaylaştırmakta ve atipik antipsikotik kullanan hastalara göre daha az düzelmeye göstermektedirler. Hasta sayısının az oluşu da bir diğer etken olabilir.

Littrell ve arkadaşları bir yıllık bir izlem çalışmasında, risperidonun PANSS pozitif belirtileri başlangıca göre 6. ve 12. aylarda anlamlı olarak azalttığını ortaya koydular. PANSS negatif belirtileri 6. ayda anlamlı oranda azaltılmakla birlikte, 12. ayda anlamlı olmadığını saptadılar. Olanzapin için başlangıca göre 6. ayda PANSS pozitif ve negatif belirtilerde anlamlı olmayan azalmalar gözlemlenmiştir.²³

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, Taner ve ark. klasik antipsikotiklerden yarar görmemiş 123

Tablo 2. Cinsiyete göre klinik özellikler

Özellikler	Kadın (n=19) Ort. ± SD	Erkek (n=17) Ort. ± SD	Toplam (n=36) Ort. ± SD	p (MW-U)
Yaş	38.53 ± 11.27	37.06 ± 9.61	37.83 ± 10.40	0.692
Başlangıç yaşı	27.16 ± 9.66	26.76 ± 7.89	26.97 ± 8.74	0.949
Epizot sayısı	2.05 ± 2.04	2.35 ± 1.41	2.19 ± 1.75	0.179
Hataneye yatış sayısı	1.11 ± 0.88	1.82 ± 1.55	1.44 ± 1.27	0.152

Tablo 3. Hastaların başlangıç, 1., 6. ve 12. ay değerlendirmelerinde kullanılan SAPS, SANS, BPRS, CGI ve EBDÖ ölçekleri puan ortalamaları

Ölçekler	Başlangıç Ort. ± SD	Birinci ay Ort. ± SD	Altıncı ay Ort. ± SD	Onikinci ay Ort. ± SD
SAPS	24.33 ± 17.62	20.11 ± 18.05*	12.61 ± 14.83**	12.83 ± 14.48#
SANS	32.83 ± 19.20	28.64 ± 19.13*	20.53 ± 17.69**	22.06 ± 19.86#
BPRS	20.69 ± 10.42	18.03 ± 10.85*	12.17 ± 9.29**	11.75 ± 9.47#
CGI	4.03 ± 0.91	3.61 ± 1.13*	3.14 ± 1.05**	3.08 ± 1.08#
EBDÖ	0.53 ± 1.78	0.42 ± 1.57	0.19 ± 1.17	0.0 ± 0.0

* p < .05 (başlangıç - 1. ay) ** p < .05 (başlangıç - 6. ay) # p < .05 (başlangıç - 12. ay)

Tablo 4. Antipsikotik kullanımına göre çalışma grubunun ölçek puanları

Ölçek ve süre	Klasik antipsikotik (10) Ort. ± SD	Atipik antipsikotik (26) Ort. ± SD
SAPS		
Başlangıç	17.70 ± 18.09	26.88 ± 17.10
Birinci ay	14.60 ± 14.54	22.23 ± 19.05
Altıncı ay	7.00 ± 6.38	14.77 ± 16.61
On ikinci ay	9.00 ± 10.30	14.31 ± 15.73
SANS		
Başlangıç	33.90 ± 19.59	32.42 ± 19.43
Birinci ay	28.60 ± 19.25	28.65 ± 19.47
Altıncı ay	21.40 ± 18.56	20.19 ± 17.71
On ikinci ay	24.20 ± 19.08	21.23 ± 20.46
CGI		
Başlangıç	3.90 ± 1.20	4.08 ± 0.80
Birinci ay	3.40 ± 1.26	3.69 ± 1.09
Altıncı ay	2.90 ± 1.20	3.23 ± 0.99
On ikinci ay	3.20 ± 1.03	3.04 ± 1.11
BPRS		
Başlangıç	18.90 ± 14.69	21.38 ± 8.52
Birinci ay	16.70 ± 13.65	18.54 ± 9.83
Altıncı ay	11.40 ± 10.85	12.46 ± 8.84
On ikinci ay	9.60 ± 7.17	12.58 ± 10.23
EBDÖ		
Başlangıç	0.70 ± 2.21	0.46 ± 1.63
Birinci ay	0.50 ± 1.58	0.38 ± 1.60
Altıncı ay	0.70 ± 2.21	0.00 ± 0.0
On ikinci ay	0.00 ± 0.0	0.00 ± 0.0

Tüm değerler için MWU ile p > .05

şizofreni hastasına atipik bir antipsikotik başlayıp 2 yıl takip ettikleri bir çalışmada, atipik antipsikotiklerin şizofreni belirtilerini iyileştirici etkisinin iki yıl boyunca sürdüğünü ve hastalarda izlenen düzelenin iki yıl süresince giderek arttığını gözlemişlerdir.²⁴ Başka bir çalışmada ise, 8 hafta boyunca klasik ve atipik antipsikotik tedavi arasında etkinlik farkı bulunmamıştır.²⁵ Bu çalışmalar bizim bulgularımızla uyusmaktadır.

Bu çalışmanın birkaç kısıtlılığı bulunmaktadır. En belirgin olanları örneklemin küçük ve açık etiketli

tasarımdır ki, bunlar bulguların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca yan etkilerin sorgulanması EPS dışındaki istenmeyen yan etkilerin incelenmesi şeklinde de genişletilebilirdi.

Sonuç olarak, şizofreninin uzun süreli bir hastalık oluşu düzenli takiplerle ilaç kullanımının önemini artırmaktadır. Hem klasik, hem de atipik antipsikotikler tedavide yeri olan ilaçlar olmakla birlikte, atipik antipsikotikler uzun süreli tedavide daha etkin gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Angermeyer MC, Kühn L, Goldstein JM. Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. *Schizophr Bull* 1990; 16:293-307.
2. Çetingök M, Chu CC, Park DB. The effect of culture on the sex differences in schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 1990; 36:272-279.
3. Evren B, Evren C, Karamustafaloğlu N, Tomruk N, Alpaz N. Şizofrenili hastalarda cinsiyet farklılığı: sosyodemografik ve klinik açıdan karşılaştırma. *Türkiye'de Psikiyatri* 2002; 2-3:114-124.
4. İpekçi S, Birsöz S. Şizofreni ve dirençli şizofreni tedavisinde temel ilkeler ve antipsikotiklerin rasyonel kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1998; 8:226-231.
5. Uzun Ö, Özgen F, Özşahin A. Şizofrenide sürdürüm tedavisi. *T Klin Psikiyatri* 2001; 2:8-12.
6. Lehman AF. Şizofreni hastalarında prognozu araştırma grubunun tedavi önerileri (Kısaltarak çev. S Birsöz). *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1998; 8:232-234.
7. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998; 49:196-201.
8. Hoge SK, Appelbaum PS, Lawlor T. A prospective, multi-center study of patients refusal of antipsychotic medication. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:949-956.
9. Weiden P, Glazer W. Assessment and treatment. Selection for "re-volving door" inpatients with schizophrenia. *Psychiatr Q* 1997; 68:377-392.
10. Hofer A, Kemmler G, Eder U, Honeder M, Hummer M, Fleischhacker WW. Attitudes toward antipsychotics among outpatient clinic attendees with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:49-53.
11. Kane JM. Treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:133-156.
12. Labelle A, Bourget D, Boulay LJ, Ellis J, Tessier P. Switching outpatients with schizophrenia and related disorders on long-acting injectable antipsychotics to olanzapine: an open-label naturalistic pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:545-553.
13. Türkçapar MH, Soyğür AH. Risperidon: Yeni bir antipsikotik. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1993; 4:126-129.
14. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 12):17-22.
15. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1990; 24:73-88.
16. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin Güvenirliliği ve Geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4:20-24.
17. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin Güvenirliliği ve Geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4:16-19.
18. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Reports* 1962; 10:799-812.
19. Guy W. Early clinical drug evaluation unit (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology. Revised. NIMH publication DHEW publ NO (Adm) 76-338. Bethesda MD: National Institute of Mental Health 1976; 217-222.
20. Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L. The Extrapyramidal symptom rating scale. *Can J Neurol Sci* 1980; 7.
21. Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia: the role of clozapine. *Curr Med Res Opin* 1997; 14:1-20.
22. Lipton AA, Cancro R. Schizophrenia: clinical features. HI Kaplan, BJ Sadock (Eds.): *Comprehensive Textbook of Psychiatry'de*, 6. baskı, 1. cilt, Baltimore, William and Wilkins, 1995, s.985.

-
23. Littrell K, Peabody C, Johnson C. Patients switched from depot antipsychotics to risperidone or olanzapine: an open-label randomized trial. Poster NR551. Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 1999.
24. Taner E, Coşar B, Işık E. Şizofreni belirtilerindeki değişimin işlevsellik üzerine etkileri: Klozapin ile iki yıllık izlem. *Türkiye'de Psikiyatri 2002*; 2-3:84-91.
25. Atmaca M, Kuloğlu M, Geçici Ö, Ünal A, Tezcan AE. Şizofrenide ketiapin ve haloperidolün etkinlik ve yan etki profillerinin karşılaştırılması. *Türkiye'de Psikiyatri 2002*; 2:25-31.