

## İlk Epizot Psikozda Tedavi İlkeleri

### Treatment Principles of First-Episode Psychosis

Alp ÜÇOK<sup>1b</sup>

İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Psikotik Bozukluklar Araştırma Programı, İstanbul, Türkiye

#### ÖZ

İlk psikotik epizotun tedavisi kendine özgü avantajları ve aşılması gereken sorunlarıyla, hastalığın gidişi üzerinde önemli etkiye sahiptir. Hekim bir yandan psikozu tetikleyen değişkenleri anlamak ve ayırıcı tanı yapmak, bir yandan da rasyonel bir farmakolojik tedavi seçmek zorundadır. Birinci ve ikinci kuşak antipsikotikler arasında etkinlik bakımından önemli bir fark bulunmamakla beraber, ikinci gruptaki ilaçlar yan etki ve tolere edilebilirlik bakımından üstün görünmektedir. Bu nedenle özellikle metabolik yan etkiler ve tolere edilebilirlik düzeyi ilk psikotik epizot

ve sonrası için ilaç seçilirken hesaba katılmalıdır. Ek olarak, hastalığın erken döneminde ailenin bilgilendirilmesi gibi psikososyal yaklaşımlar farmakolojik tedaviyle kombine edilmelidir. Hekim her görüşmede hastanın tedavi uyumunu değerlendirmelidir. İlk epizot sonrasında önerilen minimum antipsikotik tedavi süresi remisyonun sonrasından sonra üç yıldır.

**Anahtar Kelimeler:** İlk epizot, psikoz, farmakolojik tedavi, psikososyal tedavi

#### ABSTRACT

Treatment of first-episode psychosis, which has unique advantages and challenges, has an impact on the course of the illness. On one hand, clinician has to understand triggering factors of psychosis and make differential diagnosis, and on other hand he has to choose a rationale psychopharmacological treatment. Although there is no difference between first generation antipsychotics and second generation antipsychotics in terms of effectiveness, the latter group has advantages in terms of side effects and tolerability. Tolerability issues and particularly metabolic side effects should be taken into account when

choosing antipsychotic to treat first episode and beyond. Additionally, psychosocial approaches like family psychoeducation should be combined with pharmacological approaches in early phase of psychosis. Clinicians should monitor the medication adherence in every outpatient visit, and minimum duration of treatment is recommended as three years after remission.

**Keywords:** First episode, psychosis, pharmacological treatment, psychosocial treatment

**Cite this article as:** Üçok A. İlk Epizot Psikozda Tedavi İlkeleri. Arch Neuropsychiatry 2021; 58:(Ek 1):12-16.

## GİRİŞ

Bu yazıda şizofreni, şizoafektif bozukluk, kısa psikotik bozukluk, diğer psikotik bozukluk ya da madde kullanımıyla ilişkili psikotik bozukluk tanısı almış kişilerin ilk epizotundaki tedavi yaklaşımına değinilecektir. Bu yaklaşım "Hangi antipsikotik, hangi dozda, ne süre kullanalım?", sorularının ötesinde, çok yönlü girişimleri kapsamak zorundadır. Çok sayıda epizot yaşamış hastalara göre ayırıcı tanı amaçlı girişimlerin ve ilaç dışı müdahalelerin göreceli olarak daha ağırlıklı olması gereklidir. Bir yıl içinde ilk epizotunu geçirmekte olan şizofreni hastaları toplam şizofreni hasta nüfusunun yaklaşık %2'lik küçük bir kısmını oluşturur. Dolayısıyla psikiyatristler günlük rutinlerinde nadiren karşılaştıkları bu grubun tedavisi konusunda kendilerini yetkin hissetmeyebilirler. İlk psikotik epizot hastalar ve yakınları için beklenmedik ve genellikle ürkütücü bir deneyimdir. Hasta kişi çoğu zaman kendi isteği olmaksızın psikiyatrist ve diğer ruh sağlığı çalışanlarıyla ilk kez bu dönemde karşılaşır. Bunun yanı sıra, ilk psikotik epizotun incelenmesi şizofreni ve ilişkili psikotik durumların anlaşılması konusunda önemli avantajlar sunmaktadır. Bu dönemin incelenmesi kronik psikoz hastalarında gözleyip de uzun süreli antipsikotik kullanımına, sosyal izolasyona ya da çoklu alevlenmelerin etkisine bağlı olabileceğini düşündüğümüz davranış örüntüleri ya da

belirtilerin etiyojisini anlamak için bir fırsattır. Konuyla ilgili PubMed taramasına girmiş araştırma sayısı son beş yılda yaklaşık iki kat artarak Ağustos 2020 itibarıyla 6175'e ulaşmıştır.

## İLK EPİZOT PSIKOZ HASTASI NEREDE VE NASIL İZLENMELİ?

İdeal olan, bu gruptaki hastaların en azından şizofreni tedavisinde uzmanlaşmış birimlerde izlenmesi, ya da bu birimlere yönlendirilmesidir. İlk epizot sonrası ikinci alevlenmenin önlenmesine yönelik girişimlerin etkinliğini değerlendiren bir metaanalizde ilk epizot psikoz tedavisinde özelleşmiş merkezlerde izlenen hastalarda alevlenme oranının daha düşük olduğu, bilişsel davranışçı tedaviyle elde edilen sonuçların bu merkezlerdekinden daha iyi olmadığı bildirilmiştir (1). Biz İstanbul Tıp Fakültesi Psikotik Bozukluklar Araştırma Programı'nda izlediğimiz ilk 20 hastanın alevlenme ve tekrar hastaneye yatış oranlarını sonraki 60 hastayla karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark gözledik. Aynı merkezde dahi, konu üzerindeki deneyim arttıkça başarı şansının arttığını gördük. Türkiye'de, rutin poliklinik hizmetleri düşünüldüğünde, bir hastaya ayrılabilen

sürenin çoğu zaman on dakikayı geçmediği bilinmektedir. Oysa psikotik belirtiler gösteren genç bir hastayı değerlendirmek ve ayırıcı tanı yapmak zaman alan bir süreçtir. Koşullar uygun ise, kesin tanıya varmadan önce hastayı birkaç günlük bir süre için bile olsa yataklı serviste incelemek çok yararlı olacaktır. Bu incelemenin bir kısmında hastanın ilaçsız kalması da uygun olur. Bu noktada genç bir hastanın çevreye ve kendine zarar vermesi söz konusu değilken hastaneye yatırılmasının gereksiz yere damgalanmasına yol açacağı düşünülebilir. Öte yandan, ayaküstü konuşmuş şizofreni tanısını ve bu "tanı"ya yönelik tedavinin olası etkilerini hastanın ömür boyu üzerinde taşıyacağını da unutmamak gerekir. Ülkemiz koşulları dikkate alındığında ilk epizot sonrasında izlenecek kişilerin özel bir birimde izlenemese dahi aynı hekim tarafından izlenmesini, tedavide psikolog desteğinin sağlanmasını ve aileyle daha fazla işbirliği kurulmasını önermek daha gerçekçi görünmektedir.

## AYIRICI TANIDA NELERE DİKKAT ETMELİ?

İlk psikotik epizotta tedavi seçiminden daha önemli olan ayırıcı tanının dikkatle yapılmasıdır. Genç hastalarda, psikotik özellikli duygudurum bozukluklarının yanı sıra madde kullanımına veya tıbbi nedenlere bağlı psikotik durumların şizofreniyle karışabileceği akılda tutulmalıdır. Bu konu ayrı bir yazının konusu olacak kadar önemli olmakla beraber, burada başlıca noktalara değinilecektir. Bipolar bozukluk ve şizofreninin prevalansı benzerlik gösterir. Üstelik genç bir hastada görülen ilk manik epizotun psikotik özellikler taşıması da yüksek bir olasılıktır. Öte yandan, depresyonun prevalansı daha yüksektir. Dolayısıyla psikotik belirti gösteren genç bir hastada (duygudurumla uyumlu olmayan hezeyan veya halüsinasyonlar olsa dahi) depresyon olasılığını göz ardı etmemek gerekir. Klasik bilgiler, şizofreni ile duygudurum bozukluklarının ayırıcı tanısında, tabloya ağırlıklı olarak hakim olan belirtilerin niteliğinin (psikotik belirtiler/duygudurum değişmesi), aile öyküsünde şizofreni/duygudurum bozukluğuna rastlanmasının, hastanın özellikle alevlenme döneminde hangi ilaç grubuna (antipsikotik/duygudurum düzenleyici) nasıl yanıt verdiğinin ve hastanın ilaçsız olarak iyi durumda kalıp kalmadığının önemini vurgular. Ancak pratikte bunların tümünün yanıltıcı olabileceğini görüyoruz. Şizofreni ile duygudurum bozukluğunun ayırıcı tanısında en güvenli yolun hastayı en az bir yıl düzenli olarak izleyerek işlevsellik, yetiyitimi gibi pek çok parametre açısından değerlendirmek olduğunu söyleyebiliriz. Başlangıçta tanısından çok emin olduğumuz durumlarda bile bu yanılma payını akılda tutmakta yarar olduğu kanısındayım. Bu yöndeki bir titizlik bize bir şey kaybettirmez iken belki de hastanın hayatına çok şey katabilir.

Şizofreninin ayırıcı tanısında genel tıbbi durum ile ilişkili nedenleri, alışılmış yaş aralığının dışında kalan hastalar için özellikle dikkate almak gerektiğini biliyoruz. Dolayısıyla erken başlangıçlı şizofreni şeklinde tanımlanan 17 yaş ve altındaki hastalar da bu gruba girer. Beyin görüntüleme yöntemlerinin kullanılması, elektroensefalografi (EEG), geniş biyokimyasal tetkikler bu hastalarda rutin incelemenin bir parçası olmalıdır (2). Son yıllarda gündeme gelen, anti-NMDA (N-metil-D-aspartat) antikörlerinin yol açtığı ensefalit tablosu da özellikle ilk kez psikoz belirtileri gösteren genç kadın hastalarda akla gelmelidir. Yakın zamanlı bir çalışmada, 112 ilk epizot psikoz hastasında, %3,5 oranında Anti-NMDA antikör pozitifliği saptandığı, ancak sadece bir hastanın ensefalit tanısı aldığı bildirilmiştir (3). Ancak bu tanının EEG ve manyetik rezonans görüntüleme bulgularıyla da desteklenmesi gerektiği, hatta beyin omurilik sıvısında (BOS) antikör saptanmayan bir hastanın bu bulgulara dayanarak Anti-NMDA ensefaliti tanısı aldığı da bildirilmiştir (4). Bizim kliniğimizde de birkaç aydır devam eden psikotik belirtilerle hastaneye yatışı yapılan ve 6 ay önceki EEG'si normal sınırlarda olarak değerlendirilmiş genç bir hasta ek incelemeler sonucu SSPE (Subakut Sklerozan Pan-Ensefalit) tanısı almıştı (5). İlk epizot psikozun etiyolojisinde genel tıbbi durum ile ilişkili nedenleri düşündürecek bulgulardan başlıcaları; psikiyatrik belirtilerden önce ya da psikiyatrik belirtilerle eşzamanlı ortaya çıkan yüksek ateş gibi fiziksel

belirtilerin varlığının öğrenilmesi, psikiyatrik belirtilerin atipik olması, hastanın genç olması ve ilk tedaviyle beklenen yanıtın alınmaması (hatta tablonun kötüleşmesi) olarak sayılabilir.

Batı toplumlarında şizofreni hastalarında alkol-madde kullanımı sıklığı %20-70 arasında değişmektedir. Bu sorunun ülkemiz için de giderek önemli hale geldiği açıktır. 90'lı yıllarda ancak yurtdışından gelen gençlerde şizofreni ve madde kullanımı ya da madde kullanımına bağlı psikoz saptarken son yıllarda bu durumun sıklığına görüyoruz. Hastanın sosyokültürel ya da ekonomik durumundan bağımsız olarak, ilk epizot psikoz tablosunda madde kullanımını sorgulanması, gerekirse de idrarda madde metaboliti tetkikinin yapılması şarttır. Son zamanlarda sentetik kannabinoid kullanımındaki artışla birlikte madde kullanımına bağlı psikoz ile şizofreni ve madde bağımlılığı eş tanısını ayırmak daha da önem kazanmıştır. Madde kullanım bozukluğuna üç ay kadar son verildiğinde psikotik belirtilerin gerilemesi bize ilk tanının daha olası olduğunu düşündürülebilir. Ancak çoğu durumda madde kullanım bozukluğunun süregitmesi durumu daha da karmaşık hale getirmektedir. Madde kullanımına bağlı psikoz olgularında -en azından ilk epizotta- kognitif ve negatif belirtilerin şizofreni hastalarına kıyasla daha az olduğu görülmektedir.

Son olarak henüz sendrom düzeyinde psikotik bozukluk ölçütlerini karşılamayan ancak kendi haline bırakılırsa psikozla ilerleme riski taşıyan bireyler de ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. Psikoz risk sendromu ya da psikoz için risk grubu diye tanımlanan bu grupta, şizofreni tanısı alan kişilere göre ya eşik altı şiddette ya da şiddetli ama kısa sürede yatışan psikoz benzeri yaşantılar tanımlanır. Ayırıcı tanıda psikotik belirtilerin süreklilik düzeyi daha belirleyicidir. Psikoz benzeri yaşantıların bir haftadan kısa sürede kendiliğinden yatışması söz konusu ise şizofreni tanısı yerine kişinin psikoz riski taşıyan grupta kabul edilmesi daha uygundur. Bu kişilerin aynı zamanda diğer (tanımlanmış ya da tanımlanmamış) psikotik bozukluk tanısı alabileceğini de hatırlatmakta yarar var.

## TEDAVİ İLKELERİ

İlk epizotun tedavi ilkeleri birkaç yönden özellik göstermektedir. Hasta büyük olasılıkla psikiyatrik tedavilerle ilk kez tanışmaktadır. Genel kabul ilk epizot psikozda tedavi yanıtının çoklu epizot öyküsü olan hastalardakinden daha iyi olduğu yönündedir. İlk dönemde tedaviye yanıtın daha hızlı ve olumlu olduğunun bilinmesi de bu şansın en iyi şekilde kullanılmasına için özen gösterilmesi gerektiğine işaret eder. İlk epizotun psikotik döneme müdahalede bir "fırsat penceresi" olduğu söylenebilir. Üç-altı aylık bir gecikme, bu olumlu yanıt şansının kaçırılmasına yol açabilir. Pozitif belirtiler için tedavi yanıtının daha yüksek olduğu bilinmektedir.

İstanbul Tıp Fakültesi İlk Epizot İzleme Çalışmasında, hastaların %59,5'u ilk 24 ay içinde remisyonun şiddet ve süre ölçütlerini karşılamıştı (6). Yakın zamanlı bir meta-analizde 3151 ilk epizot hastasının %81'inin PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale/Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği) ya da KPDÖ'de (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği) %20'lik düşüş ölçütünü karşıladığı bildirilmiştir. Ancak, bu düzeyde bir düşüşün oldukça sınırlı bir düzelmeye işaret ettiği, sadece kaygıyla ilişkili belirtilerin yatışmasıyla dahi ulaşılabilecek düzeyde olduğunu hatırlamak gerekir (7). Klinik olarak daha anlamlı bir yanıtı işaret eden, ölçeklerde %50'lik düşüş ölçütünü karşılayanların oranı da %52'dir. Kadın, başlangıçta belirti şiddeti yüksek, daha önce antipsikotik kullanmamış ve tedavisiz psikoz süresi kısa hastalarda yanıtın daha iyi olduğu görülmüştür. Pozitif belirtilerin yanı sıra negatif belirtilerin de gerilemesi konusunda daha sınırlı bir etkinlik söz konusudur (7). İlk epizot sonrası yedi yıllık bir izleme çalışmasında her iki belirti grubunda remisyon sağlananların oranı sadece %29'dur (8).

İlk epizot sonrası gidişi belirlemeyi amaçlayan araştırmaların fikir birliğine vardığı konu tedavi uyumsuzluğunun neredeyse değişmez

biçimde alevlenmeye yol açtığıdır. Bizim serimizde de ilk epizot sonrası bir yıl içinde alevlenme gösteren hastalarda tedavi uyumsuzluğu %70, alevlenme göstermeyenlerde ise %25 oranındaydı (9).

Tedaviden yararlanma şansının en yüksek olduğu bu dönem, paradoks olarak hastanın ve hatta yakınlarının tanıyı kabullenme ve tedavi işbirliği kurma konusunda en isteksiz olduğu dönemdir. Bu nedenle aile ve hastaya, hastalığın doğası, alevlenmeyi önlemede etkili etmenler, tedaviden beklenti ve tedavi konusunda dikkat edilmesi gerekenler konusunda ayrıntılı bilgi verilmesi gerekir. Hekimin yapacağı bir açıklama, belki de hastanın yaşamının gidişini değiştirecek kadar önemlidir.

Psikotik belirtilerle ilk kez psikiyatriste getirilen hastanın ailesi (sosyokültürel düzeyi ne olursa olsun) çoğu zaman şunları sorar: "Şizofreni mi?" ya da "Şizofreni değil, değil mi?". Önceden tartıştığımız nedenlerle, hekim de bu soruya net bir yanıt verecek durumda değildir. Eğer zihninizde bir ön tanı varsa, bir yandan da şunu düşünürüz: "Söylemeli mi, söylememeli mi, ne söylemeli?". Ne söylersek söyleyelim hasta yakınlarına karşı net ve açık mesaj vermek önemlidir. Hastanın psikotik bir dönem geçirmekte olduğunu ya da geçirdiğini söylemek uygun ve gereklidir. Bunu o hastanın gösterdiği pozitif belirtilerden örnekler vererek anlatmak hasta yakınları için açıklayıcı olacaktır. Tanı ne olursa olsun ilk psikotik epizotun akut belirtilerinin tedaviyle yatışacağını anlatmak da hasta yakınlarını rahatlatmakta ve işbirliğini güçlendirmektedir. Hasta yakınlarıyla paylaşılabilen bir diğer genel gerçek de hastanın ilk epizot sonrası nasıl bir gidiş göstereceğinin büyük ölçüde ilaç ve tedavi uyumuna bağlı olduğudur. Görüşmede hasta yakınlarının gerçekçi bir yaklaşım içinde olduklarını görürsek ve hasta için şizofreni olasılığı da söz konusuysa, tanı olasılıkları arasında şizofreninin de yer aldığını, ancak izleme sürecinde, 5-6 ay sonra tanı konusunda daha net bir fikir verebileceğimizi söylemek uygun olur. Özetle 5-10 dakikamızı ayırarak vereceğimiz bilgiler büyük olasılıkla ailenin endişelerini giderecek, hastalarına gereken önemi verdiğimiz mesajını da iletacaktır. Mesajımız ne gereksiz iyimserlik, ne de gereksiz kötümserlik taşımamalıdır. Hasta yakınlarının zaman zaman inkâra varan dirençli tutumları karşısında aynı ifadeleri birkaç kez yinlemek zorunda kalabileceğimizi de vurgulamak isterim. Aileler genellikle kendini suçlama eğilimindedir. "Geç mi kaldık; şöyle davrandık, ondan mı oldu?" gibi soruları, hasta yakınlarının kaygılarını giderecek şekilde yanıtlamak gerekir. Ancak biz ne yaparsak yapalım bazı hasta yakınları kendilerine daha pembe bir tablo çizecek bir hekim arayışına girebilecektir.

## PSİKOSOSYAL TEDAVİLER

Şizofreni tedavisiyle ilgili metinlerde psikososyal tedavilerin yeri geleneksel olarak farmakolojik tedavilerden sonra gelir. İlk epizot için de tedavinin merkezinde farmakolojik yaklaşım olduğunu kabul etmekle beraber, psikososyal tedavinin en az ilaç kadar gerekli ve yararlı olduğunu vurgulamak için konuya buradan başlıyoruz. Şizofrenin etyolojisinin birden çok nedene bağlı olduğunu biliyoruz. Dolayısıyla kişiyi fenotip olarak şizofreni tablosuyla karşımıza çıkaran yani bardağı taşıran nedenler birden fazladır. Genetik, nörogelişimsel olaylar, nörotransmitter ve reseptör patolojileri ve psikososyal nedenler çoğu zaman bir araya gelmiştir. Dolayısıyla kişiyi "psikotik" yapan eşiği geçme noktasına getiren bu nedenleri geriletebilirsek psikozu da geriletmemiz mümkün olacaktır. Şu an için genetik ve nörogelişimsel nedenleri tamir etme olanağına sahip değiliz. Nörotransmitterler ve reseptörlerde saptanan ve şizofreniyle ilişkili olduğunu varsaydığımız bozuklukları da elimizdeki ilaçlarla semptomatik düzeyde kontrol etmeye çalışıyoruz. Psikososyal strese yol açan değişkenler (eğer hastalığı başlatmıyorsa) şizofreninin en azından gidişini değiştirmek için girişimde bulunma şansımızın en yüksek olduğu grubu oluşturuyor. Bu gruba kişinin problem çözme ve iletişim becerilerinden aile içindeki duygu ifadesi düzeyine, aile bireylerinin kendi arasındaki etkileşimine, hastanın aile içindeki

rolüne kadar pek çok şeyi katmamız mümkün. Seçilmiş hastalarda aile içi iletişim kanallarını düzenlemeye yönelik yaklaşım hekimin girdiği kısır döngüyü kırabiliyor. Ayrıca aileler çaresizlik içinde hasta üyelerine nasıl davranmaları gerektiğini soruyor. Bunun için ideal çözümün çoklu aile grubu formatında 5-6 saatlik bilgilendirme toplantıları olduğu söylenebilir. Zaman zaman kliniğimizde de uyguladığımız bu eğitim grupları özellikle dışa vuran duygu ifadesinin düzenlenmesi konusunda çok işe yarıyor. İlk epizot izleme projesine dahil olan hastaların hemen hepsini klinikte devam eden psikososyal tedavi gruplarına katılmaya davet ediyoruz. Genel izlenimimiz ilk epizot sonrasında hastanın çevreyle ilişki kurma yollarını ve problem çözmeyi öğrenmesinin alevlenmeye karşı koruyucu olduğu yönünde. Yakın zamanlı bir çalışmada ilk epizot sonrasında iyileşmeye odaklanan yaklaşımların tedavi motivasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (10).

Hastaya yönelik psikososyal tedavilerin ya da aileye yönelik eğitimin ülkemizde yok denecek kadar az olduğunu biliyoruz. Ancak genç şizofreni hastalarını daha etkili tedavi etmek istiyorsak en azından bu grup için psikososyal tedavi olanakları yaratmak zorundayız.

## Fiziksel Egzersiz

Son yıllarda fiziksel egzersizin depresyon ve anksiyetenin yanı sıra psikoz hastalarında da olumlu klinik etkileri görüldüğüne dair veriler biriktirmektedir. İlk epizot sonrasında egzersiz programına katılan hastaların kontrol grubuna göre pozitif belirtilerinin azaldığı, kontrol grubunda negatif belirtiler artarken egzersiz grubunda bu artışın görülmediği bildirilmiştir (11). Egzersizin oksidatif stresi azaltarak ve antioksidan sistemini dengeleyerek bu etkiyi gösterdiği düşünülmüştür. Egzersiz yan etkisi olmayan, ekonomik ve genel sağlığı da olumlu etkileyen bir aktivite olarak tüm psikotik hastalara önerilmeli ve sonraki görüşmelerde sunulmalıdır.

## FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Günlük uygulamada kronik hastalarda sıkça gördüğümüz rasyonel olmayan tedavilere ilk epizot sonrasında da rastlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kamu desteğiyle yürütülen RAISE (Recovery After an Initial Schizophrenia Episode- İlk Şizofreni Epizotundan Sonra İyileşme) çalışmasında, ilk epizotun hemen sonrasında hastaların %8,8'inde yüksek doz antipsikotik, %32'sinde çoğunlukla yüksek doz olmak üzere olanzapin, %23,3'ünde birden fazla antipsikotik, %36,5'inde antipsikotigin yanı sıra neden verildiği anlaşılmayan antidepresan, %10,2'sinde antipsikotik içermeyen psikotrop ilaç tedavisi, %1'inde ise psikostimülan ilaç reçete edildiği saptanmıştır (12).

## İlk Epizotun Tedavisinde Antipsikotik Seçimi Önemli mi?

Şizofreni tedavisinde antipsikotik ilacın seçiminde hastanın özellikleri (önde gelen semptomların niteliği), ilacın özellikleri ve hastanın öyküsünün incelenmesi (daha önce hangi ilaçları kullandığı, ne kadar yararlandığı gibi) yol gösterici olmaktadır. İlk epizot şizofreni hastalarının önemli bir bölümünün şimdiki kadar ilaç kullanmadığı dikkate alınırsa antipsikotik seçiminde ilaçların genel özellikleri ister istemez ön plana çıkacaktır.

2010 tarihli bir meta-analizde ikinci kuşak antipsikotik kullanan hastalarda alevlenme oranının birinci kuşak antipsikotik kullananlara göre daha düşük (OR: 1,47) olduğu belirtilmiştir (13). 2017'de yayınlanan bir meta-analizde (14) ikinci kuşak ilaçların ilk epizot psikozun tedavisinde haloperidolden üstün oldukları, ancak kendi aralarındaki farkın sınırlı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada amisülpriid genel olarak ketiyapinden daha etkin olduğu bulunmuş, olanzapin de negatif belirtilerin tedavisinde risperidon ve haloperidolden üstün bulunmuştur. Bu durumda antipsikotik seçiminde yan etkilerin de dikkate alınmasının önceliklerden olması önerilmektedir. Bu çerçevede, Amerika Birleşik Devletleri'nde kamu desteğiyle yürütülen

RAISE çalışmasında ilk epizot psikoz tedavisinde aripiprazol, ketiyapın, risperidon ve ziprasidonun ilk tercih edilecek ilaçlar olarak belirlendiği dikkat çekmektedir. Çalışma protokolünde olanzapın, haloperidol, klozapin ve klorpromazin ikinci sırada tercih edilecek ilaçlar grubundadır (15). 2020 tarihli açık randomize bir çalışmada ilk epizot psikoz tedavisinde hastalara (n=376) olanzapın, risperidon, aripiprazol, ketiyapın, ziprasidon ve haloperidolden biri başlanmış, sonuç ölçütü olarak tedaviye devam süresi kullanılmıştır. Sonuç olarak aripiprazol, olanzapın ve risperidonun etkinlik bakımından avantajları olduğu bildirilmiştir (16).

Birinci/ikinci kuşak antipsikotik seçiminde bu gruplar arasında üç noktada fark olup olmadığına bakılması önemlidir: 1) yan etkiler, 2) hastanın ilaçtan memnuniyeti, 3) hastalığın uzun dönemde gidişi. Seçilecek antipsikotik ilacın hastalığın gidişi üzerine en olumlu etkiyi gösterebilmesi, antipsikotik ilaçla ilk kez tanışan hastada belki de ömür boyu kullanması gerekecek bu ilaçlar hakkında mümkün olduğunca olumsuz bir izlenim oluşturmaması önemlidir. Ancak tüm bu ölçütleri karşılayacak sihirli bir çözüm en azından şimdilik yok gibi görünüyor. Buna karşın eldeki verileri dikkate alarak yukarıdaki üç alanda birinci/ikinci kuşak ilaçların durumuna bir göz atalım.

Yan etkiler açısından, birinci kuşak antipsikotiklerin uzun dönemde tardiv diskineziye (TD) yol açma riski olduğu, buna karşın ikinci kuşak ilaçların TD riskinin düşük olduğu biliniyor. Buna karşın ikinci kuşak ilaçların özellikle metabolik yan etkilerinin genç hastalarda ve tedavinin erken döneminde dahi sorun yaratabildiği unutulmamalıdır. Mevcut araştırma bulgularına dayanarak, kilo artışı ve diyabet riski nedeniyle, şizofreni tanısı almış ergenlerde olanzapinin ilk tercih olmaması önerilmiştir (17). 2020 tarihli bir çalışmada daha önce hiç antipsikotik kullanmamış ilk epizot şizofreni hastalarında antipsikotik tedavisinin ikinci haftasında insülin direncinin ortaya çıktığı, dördüncü haftada da HDL kolesterol düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (18). Bu veriler ilk ilacın seçiminde metabolik yan etki riskinin önemli bir değişken olduğunu hatırlatmaktadır.

İlk epizot için seçilecek ilacın idame tedavisinde de kullanılacağını varsayabiliriz. Birinci kuşak ilaçlarla tedavi edilmiş hastaların çoğunda yıllar içinde işlevselliğin ve bilişsel kapasitenin gerilediği görülmüyor. Öte yandan, ikinci kuşak ilaçların bu alandaki etkisi hakkındaki veriler de yeterli değil. Ancak, tedaviye başlarken bir tercih yapacaksa birinci kuşak ilaçların ilk epizottaki yararının sınırlılığını dikkate alarak, tedaviye ikinci kuşak ilaçlarla başlamak uygun olacaktır. Klasik antipsikotiklerin, parenteral tedaviye gereksinim duyan hastalarda ve taşkınlık/şiddet gösteren hastaların tedavisinde kullanılması uygundur.

### Antipsikotik İlaç Dozları

Yineleyici epizotlarla seyreden ve kronik gidiş gösteren bir şizofreni hastasıyla karşılaştırıldığında ilk dönemin kontrol altına alınması için daha düşük antipsikotik dozlarının yeterli olacağını hatırlamakta fayda var. PORT (the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team-Şizofreni Hastalarının İzlem Sonuçlarının Araştırılması Grubu) raporunun 2009 yılına ait güncellemesinde; ilk epizot tedavisinde birinci kuşak antipsikotikler, 300-500 mg/gün klorpromazin eşdeğeri dozunda, ikinci kuşak antipsikotikler ise başlangıç dozu olarak, çoklu epizot öyküsü olan hastalarda gereken doz aralığının alt sınırın yarısı dozunda öneriliyor. Bunun önemli bir istisnası olarak, ketiyapın için 400-500 mg/gün dozuna çıkmak gerekebileceği belirtiliyor (19).

### İlk Epizot ve Sonrasında Uzun Etkili Enjektabl Antipsikotiklerin Yeri

Antipsikotiklerin uzun etkili enjektabl formları tedavi uyumsuzluğuna bağlı alevlenmeleri önlemek için bir çözüm olarak önerilmektedir. Bu formun hastalığın erken döneminde oral antipsikotiklere göre alevlenme ya da hastaneye yatışı önlemekte daha etkili olduğuna dair araştırmalar bulunmaktadır (20). Genellikle en az iki antipsikotik ilacı uyumsuzluk

nedeniyle bırakmış hastalarda uzun etkili antipsikotik kullanımına karar verilebileceği gibi, ilk epizotun tedavisi için hastanedeyken oral tedaviden yararlanmış, ancak çıkış sonrasında ilacını bırakacağını ifade eden genç hastalara da uzun etkili enjektabl antipsikotik başlanabilir. Madde kullanımı da sıklıkla içgörü eksikliğiyle beraber görüldüğünden bu gruptaki hastaların da ilaç uyumunun yetersiz olacağı akla gelmelidir. Yakın zamanlı bir çalışmada başlangıçta tedaviye iyi yanıt vermiş ilk epizot hastalarının %21'inin iki yıllık izlem döneminde alevlenme geçirdiği bildirilmiştir (21). Bu çalışmada, başlangıçta pozitif belirti şiddeti düşük ve sosyal ilişkileri zayıf olan hastaların risk altında olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber, bu sonuçların, uzun etkili antipsikotiklerin tek başına alevlenmenin önlenmesinde yeterli olmadığına ve psikoterapötik desteğin de gerekli olduğuna işaret ettiği söylenebilir.

### İlk Epizot Sonrası Tedavinin Süresi

İlk psikotik epizot sonrasında hastaların büyük çoğunluğunda düzelmeye görülmekle birlikte uzun dönemde şizofreninin gidişinde alevlenmelerin yaşanması sıktır. Relapsın en az düzeyde tutulması için önceki tedavi algoritmalarının çoğu en az bir yıllık kesintisiz antipsikotik tedavisinin gerektiğini vurgulamaktadır (22). Bir yıllık sınırın konmasında bazı rasyonel nedenlerden söz edebiliriz. Şizofreni hastalarının küçük bir bölümünün ilk epizot sonrası tam remisyon gösterip daha sonra da ilaçsız olarak iyilik halini sürdürebildiği bilinmektedir. İstanbul Tıp Fakültesi İlk Epizot Şizofreni İzleme Programında izlenen hastalarda bir yıllık tedaviyi alevlenme yaşamadan tamamlamış, durumu stabil ve yakın gelecekte stres kaynağı olabilecek bir yaşam olayı tanımlamayan hastalarda antipsikotik ilacın azaltarak kesilmesi hedeflendi. 105 hastadan %16'sı bu ölçütleri karşılayarak antipsikotik tedavi sonlandırıldı, ancak bu hastaların %58'inde ilaçsız izleme döneminde psikotik alevlenme görüldü (23). Sonuçta bu programdaki hastaların %6 kadarının antipsikotik tedavileri kesildikten sonra alevlenme yaşamadıklarını da söyleyebiliriz. Bu bulgular ilk epizot sonrası antipsikotik tedavinin kesilmesinin ancak sınırlı bir hasta grubunda mümkün olduğuna, buna karşın bu grupta dahi yüksek alevlenme oranlarının görüldüğüne işaret etmektedir. Bunu azaltarak alevlenme yaşamayacak hasta oranını arttırmak için iki önlem akla gelmektedir. Yakın zamanlı bir makalede ilk epizot sonrası antipsikotik tedaviye sürekli devam etmek, iki yıllık kullanım sonrası tedaviyi kesmek ya da bunun için en az üç yıl beklemek gibi üç seçenekten söz edilmiştir (24). İlk seçenek hem istenmeyen etkiler hem de hasta ve yakınlarının reddetmesi nedeniyle uygun görünmemektedir. Bizim çalışmamız gibi başka çalışmalar da bir ya da iki yıllık tedavi sonrası ilaç kesiminde yüksek alevlenme oranları bildirmektedir. Bu durumda uygun hastalarda antipsikotik tedavinin sonlandırılması için en az üç yıl beklenmesi akla yakın görünmektedir.

Antipsikotik kesilmesi sürecinde alevlenme riskini azaltmada ikinci önlem ilaç kesme sürecinin alışılmış protokollerdekinden de yavaş yapılmasıdır. 2020 tarihli bir makalede antipsikotik kesme sürecini dört haftalık döneme yaymanın doğrudan kesmekten farkı olmadığı, buna karşın ilaç kesilmesi sürecinin 3-9 aya yayılmasının alevlenme oranını yarıya indirdiği bildirilmiştir (25). Antipsikotik dozu azaltılırken reseptör işgal oranlarının göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Buna göre örneğin risperidonu 10 mg'dan 1 mg'a inerken reseptör işgalinde %38'lik bir azalma olurken 1 mg'dan 0 mg'a inince %44'lük bir azalma olmaktadır. Sonuçta risperidon kesilirken aylara yayılacak şekilde 0,5, 0,25, 0,125 mg gibi çok düşük doz basamaklarının izlenmesi uygun görünmektedir (25). İlk epizot sonrası yeterli antipsikotik tedavisi sonrasında hekimin bu tedaviyi azaltarak kesmeyi planlaması şizofreni tanısından emin olunmadığı durumlar için de söz konusu olabilir. Şizofreni tanısı tutarlılığı yüksek bir bozukluk olmakla beraber, bu durum ilk epizotu izleyen bir yıl için pek de geçerli değildir. İzleme döneminde hastaların bir kısmının duygudurum bozukluğu tanısı alması nadir olmayan bir durumdur.

## İLK EPİZOTTA ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİNİN YERİ

Tedavi algoritmalarında ilk epizotta elektrokonvülsif tedaviye (EKT) değinilmemiştir. Ancak özellikle çevreye ve kendine zarar verme riski taşıyan hastalarda bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. EKT'nin, ilk epizot şizofreni hastalarından çok, muhtemel psikotik mani tablolarını da içeren "ilk epizot psikoz" hastalarında daha fazla kullanıldığı söylenebilir. Bizim hasta grubumuzda 13 (%15) hastaya ilk epizotunda EKT uygulandığını gördük. Bu hastaların çoğu paranoid alt tipe dahil olmayan hastalardı. Katatonik alt tipteki hastalara EKT ilk seçenek olarak uygulanırken, diğerlerinde antipsikotik tedaviye yanıtızsızlık ya da çevreye/kendisine zarar verici davranış sonrasında uygulanmıştı. Bu hastaların tedavisiz psikotik dönemi diğer hastalardan daha kısa, hastaneye yatış sırasında KPDÖ ve SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms - Negatif Belirti Değerlendirme Ölçeği) puanları daha yüksekti –katatonik hastaların rolü olsa gerek. Buna karşılık hastaneden çıkışta KPDÖ puanları EKT uygulanmayan gruptan daha düşüktü. EKT uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında bir yıllık alevlenme oranları arasında ise fark görülmedi (26). Sonuçta EKT'nin ilk epizotta, özellikle ilaç tedavisinden yararlanmayan, katatonik veya dezorganize özellikli hastalarda etkili bir seçenek olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak ilk epizot şizofreninin tedavisinde remisyon sağlamanın gerçekçi bir hedef olacağını ancak, remisyon sağlandığında dahi ilaç uyumsuzluğu sorunun göz ardı edilmemesi gerektiğini söyleyebiliriz.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağlımsız.

**Finansal Destek:** Dr. Alp Üçok son üç yıl içinde Abdi İbrahim Otsuka ve Janssen firmalarının düzenlediği toplantılarda konuşmacı olarak yer almış ve danışma kurulu üyeliği yapmıştır.

## KAYNAKLAR

- Alvarez-Jiménez M, Parker AG, Hetrick SE, McGorry PD, Gleeson JF. Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2011;37:619–630. [Crossref]
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005;162:1785–1804. [Crossref]
- Kelleher E, McNamara P, Dunne J, Fitzmaurice B, Heron EA, Whitty P, Walsh R, Mooney C, Hogan D, Conlon N, Gill M, Vincent A, Doherty CP, Corvin A. Prevalence of N-Methyl-d-Aspartate Receptor antibody (NMDAR-Ab) encephalitis in patients with first episode psychosis and treatment resistant schizophrenia on clozapine, a population based study. *Schizophr Res* 2020;222:455–461. [Crossref]
- Endres D, Rauer S, Kern W, Venhoff N, Maier SJ, Runge K, Süß P, Feige B, Nickel K, Heidt T, Domschke K, Egger K, Prüss H, Meyer PT, Tebartz van Elst L. Psychiatric presentation of anti-NMDA receptor encephalitis. *Front Neurol* 2019;10:1–9. [Crossref]
- Baran Z, Hanağası H, Üçok A. An unusual late presentation of subacute sclerosing panencephalitis with psychotic symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22:123.e13. [Crossref]
- Üçok A, Serbest S, Kandemir PE. Remission after first-episode schizophrenia: results of a long-term follow-up. *Psychiatry Res* 2011;189:33–37. [Crossref]
- Zhu Y, Li C, Huhn M, Rothe P, Krause M, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Leucht S. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:835–844. [Crossref]
- Henry LP, Amminger GP, Harris MG, Yuen HP, Harrigan SM, Prosser AL, Schwartz OS, Farrelly SE, Herrman H, Jackson HJ, McGorry PD. The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission. *J Clin Psychiatry* 2010;71:716–728. [Crossref]
- Üçok A, Polat A, Cakir S, Genç A. One year outcome in first episode schizophrenia. Predictors of relapse. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:37–43. [Crossref]
- Fulford D, Meyer-Kalos PS, Mueser K. Focusing on recovery goals improves motivation in first-episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020;55:1629–1637. [Crossref]
- Fisher E, Wood SJ, Upthegrove R, Aldred S. Designing a feasible exercise intervention in first-episode psychosis: Exercise quality, engagement and effect. *Psychiatry Res* 2020;286:112840. [Crossref]
- Robinson DG, Schooler NR, John M, Correll CU, Marcy P, Addington J, Brunette MF, Estroff SE, Mueser KT, Penn D, Robinson J, Rosenheck RA, Severe J, Goldstein A, Azrin S, Heinssen R, Kane JM. Prescription practices in the treatment of first-episode schizophrenia spectrum disorders: data from the national RAISE-ETP study. *Am J Psychiatry* 2015;172:237–248. [Crossref]
- Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196:434–439. [Crossref]
- Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Li C, Davis JM, Leucht S. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Lancet Psychiatry* 2017;4:694–705. [Crossref]
- Rosenheck R, Leslie D, Sint K, Lin H, Robinson DG, Schooler NR, Mueser KT, Penn DL, Addington J, Brunette MF, Correll CU, Estroff SE, Marcy P, Robinson J, Severe J, Rupp A, Schoenbaum M, Kane JM. Cost-Effectiveness of Comprehensive, Integrated Care for First Episode Psychosis in the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Schizophr Bull* 2016;42:896–906. [Crossref]
- Gómez-Revuelta M, Pelayo-Terán JM, Juncal-Ruiz M, Vázquez-Bourgon J, Suárez-Pinilla P, Romero-Jiménez R, Suero ES, Ayesa-Arriola R, Crespo-Facorro B. Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23:217–229. [Crossref]
- Maloney AE, Sikich L. Olanzapine approved for the acute treatment of schizophrenia or manic/mixed episodes associated with bipolar I disorder in adolescent patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:749–766. [Crossref]
- Cao H, Meng Y, Li X, Ma X, Deng W, Guo W, Li T. The metabolic effects of antipsychotics in the early stage of treatment in first-episode patients with schizophrenia: A real-world study in a naturalistic setting. *J Psychiatr Res* 2020;129:265–271. [Crossref]
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71–93. [Crossref]
- Abdel-Baki A, Medrano S, Maranda C, Ladouceur M, Tahir R, Stip E, Potvin S. Impact of early use of long-acting injectable antipsychotics on psychotic relapses and hospitalizations in first-episode psychosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2020;35:221–228. [Crossref]
- Emsley R, Asmal L, Rubio JM, Correll CU, Kane JM. Predictors of psychosis breakthrough during 24 months of long-acting antipsychotic maintenance treatment in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2020;225:55–62. [Crossref]
- Zarate CA Jr, Daniel DG, Kinon BJ, Litman R, Naber D, Pickar D, Sato M. Algorithms for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:461–467.
- Uçok A, Kara IA. Relapse rates following antipsychotic discontinuation in the maintenance phase after first-episode of schizophrenia: Results of a long-term follow-up study. *Schizophr Res* 2020;225:31–38. [Crossref]
- Hui CLM, Lam BST, Lee EHM, Chan SKW, Chang WC, Suen YN, Chen EYH. Perspective on medication decisions following remission from first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2020;225:82–89. [Crossref]
- Horowitz MA, Murray RM, Taylor D. tapering antipsychotic treatment. *JAMA Psychiatry* 2021;78:125–126. [Crossref]
- Uçok A, Cakir S. Electroconvulsive therapy in first-episode schizophrenia. *J ECT* 2006;22:38–42. [Crossref]