

Antipsikotikler, Antidepresanlar: Meta-Analiz Güvenirliği

Mesut Çetin¹

ÖZET:

Antipsikotikler, antidepresanlar: Meta-analiz güvenirliği

Son zamanlarda bilimsel araştırmaların meta-analizleri çeşitli yayın organlarında yanlış anlaşılmalara yol açacak şekilde sunulmuştur. Bu yazıda bunlardan Kirsh ve arkadaşlarının antidepresan tedavilerin plaseboya göre orta derecede bir üstünlükleri olduğu ve yayınlanmamış verilerin dahil edilmesi ile antidepresan etkinliğin daha düşük olacağı sonucuna ulaşıldığı meta-analizi ile, Leucht ve arkadaşlarının şizofreni tedavisinde kullanılan ikinci kuşak antipsikotiklerin kafa kafaya karşılaştırılmalarının meta-analizinin yer aldığı güncel iki çalışma irdelenecektir.

Anahtar sözcükler: Farmakoterapi, antidepresanlar, SSRI, plasebo, antipsikotikler, atipik antipsikotikler, meta-analiz, etkinlik, etkililik

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:245-250

ABSTRACT:

Antidepressants, antipsychotics: Reliability of meta-analyses

Recently, some meta-analyses of published scientific research were presented in a way that would lead misinterpretations and misunderstandings. In this article, Kirsh et al.'s meta-analysis entitled "Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration" and Leucht et al.'s meta-analysis entitled "A Meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia" were reviewed.

Key words: Pharmacotherapy, antidepressants, SSRI, placebo, antipsychotics, atypical antipsychotics, meta-analysis, efficacy, effectiveness

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18:245-250

Kirsch ve arkadaşları "Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration" (1) başlıklı makalede antidepresan tedavilerin plaseboya göre orta derece bir üstünlükleri olduğu ve yayınlanmamış verilerin dahil edilmesi ile antidepresan etkinliğin daha da düşük olacağını bildirmişlerdir. Son aylarda bazı basın ve yayın organlarında bu çalışmanın mahreç gösterildiği yayınlarda, antidepresan ilaçların plasebodan daha fazla etkilerinin olmadığı yönündeki haberlerin bu ilaçları almakta olan psikiyatri hastalarının zihinlerini bulandırdığı ve hatta bazılarının bu sebeple tedavilerini kestiği bilinmektedir. Yine çeşitli zamanlarda antidepresanlar ve antipsikotiklerin etkinlikleri, klinik etkililikleri ve yan etkileri ile ilgili çok sayıda yayın hem yurtdışında yapılmış (1-8) ve hem de

Türkiye'de yapılmıştır (9-34). Türkiye'de yapılan bu yayınların büyük çoğunluğu Klinik Psikofarmakoloji Bülteni'nin yayın alanına girmesi nedeniyle Klinik Psikofarmakoloji Bülteni'nde yer almıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre depresyon, tüm hastalıklar arasında görülme sıklığı açısından dördüncü sırada olan, tedavi edilmediğinde intihar gibi çok ciddi riskleri taşıyan ve yaşam kalitesini bozan önemli bir ruhsal bozukluktur. Gerek ilaç endüstrisi destekli ve gerekse bağımsız çok sayıda çalışma ile etkinlikleri test edilen ve kanıtlanan bir çok ilaç antidepresan olarak ruhsat almıştır. İşte bu yüzden antidepresanlar yarım asırdan fazla bir süredir güvenle kullanılmaktadır (10-12).

Bir antidepresan ilacın etkili olup olmadığına karar verirken, antidepresan ilacın yeterli doz ve yeterli süre kullanılması önem arz etmektedir. Bu bağlam-

¹Klinik Psikofarmakoloji Bülteni Editörü, Prof. Dr. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Mesut Çetin, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-349-3517

Faks / Fax: +90-216-349-3517

Elektronik posta adresi / E-mail address: mesutcelin@yahoo.com

da, antidepresan etkinin ortaya çıkabilmesi 4-6 haftalık kullanım süresi gerektirir. Antidepresan ilaç tedavisi ise, ortalama 12 ay sürdürülmelidir. Hasta remisyona girdikten sonra antidepresan ilaç 4-6 ay tedavi dozunda tutulup, daha sonra idame dozuna geçilmelidir. Bir yıl dolduğunda da antidepresan ilaç aylar içinde dozu tedricen azaltılarak kesilmelidir. İlaç kesildikten sonra belirtiler yinelerse, antidepresan ilacın tekrar başlanması ve 3-6 ay daha tedavinin sürdürülmesi gibi bilgiler artık herkesin bildiği klasikleşmiş bilgilerdir.

Yine depresyon tek bir klinik antite olmayıp, unipolar, bipolar, karma, disforik özellikli, ajite, retarde, atipik, psikotik özellikli ve melankolik, v.s. isimlerle adlandırılan klinik görünümünün yanında, depresyonun şiddeti de önem arz etmekte ve geniş bir yelpazede dağılan ve hepsine de halk arasında 'depresyon' diye adlandırılan, depresyonun bu çok değişik klinik alttıplerinin her birinin tedavisinde antidepresan ilaçların ve yardımcı ilaçların seçimi, ilaçların dozu, tedavi süresi, v.s. profesyonellik ve ustalık gerektirebilen hekimlik mesleğinin inceliklerinin yeterli ölçüde karşılanamadığı uygulamalarla da antidepresanların etkililiği konusunda kuşku çıkarılmasına yol açılmaktadır. Ayrıca, antidepresan ilaç tedavisi konusunda yeterli meslekî deneyime ve psikofarmakolojik bilgi birikimine sahip olmayan bazı hekimler tarafından, hoyratça ve gelişigüzel bir şekilde antidepresan ilaç verilmesi sonucunda antidepresan ilaçlar etkisiz kalabilmekte, böylece antidepresan ilaçların faydasız oldukları biçiminde yanlış yorumlar ve yayınlar yapılmasına zemin hazırlanmaktadır. İşte bu nedenlerle ve antidepresan ilaçlar sadece depresyon tedavisinde değil, başka pek çok ruhsal ve bedensel bozukluğun tedavisinde yaygın olarak hemen her uzmanlık alanından hekimler tarafından kullanılmasından dolayıdır ki, bazen bu ilaçların 'kısmen kötüye kullanımı' anlamına gelebilecek uygulamalara da rastlanmaktadır. Tababetde doğru ve kesin tanı konulup, ona uygun tedavinin seçilmesi esas olduğundan, özellikle bazı psikiyatri-dışı hekimlerin, yaygın bir şekilde antidepresan ilaçları yazmaları sonucunda alınan negatif cevaplar antidepresanların etkililiğine gölge düşürmekte ve potansiyel önyargıları daha da kuvvetlendirir nitelikte rol oynamaktadır.

Depresyonun en dramatik komplikasyonu intihar olup; depresyon vak'alarının %15 kadarı intihar nedeniyle ölmektedir. Tüm intiharların %70'i depresyon

vak'alarıdır. ABD'de intihar, ölüm nedenleri arasında 7. sırada yer almaktadır. Seçici serotonin gerialım inhibitörlerinin (SSRI) tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanıldığı 1990 yılından sonraki dönemde intihar oranlarının anlamlı olarak düştüğünün istatistiksel gerçek olarak karşımızda duruyor olması da, antidepresan ilaç tedavisinin önemini gösteren ve antidepresan ilaçların depresyonda etkili olduğunun gösteren diğer bir kanıttır.

Antidepresanlara cevabı tartışırken, antidepresanlara tedavi cevabını, yani tedavi sonuçlarını etkileyen çok sayıdaki klinik değişkenin yanında enzim polimorfizmleri, taşıyıcı protein polimorfizmleri v.b. birçok biyolojik değişken olduğunun da dikkatlerden kaçırılmak gerekir. Yine Türk toplumunun farmakogenetik açıdan oldukça heterojenite arz etmesi, ayrıca toplumumuzda 'hızlı metabolize edici' denen, ilaçları bünyelerinden çabuk uzaklaştıran bireylerin Batı toplumlarından daha yüksek oranda görülmesi de antidepresanlara cevabı tartışırken göz ardı edilmemesi gereken diğer bilimsel gerçeklerdendir (15).

Diğer bir konu da 'plasebo etkisi' gerçeğidir. Depresyon psikiyatrik hastalıklar arasında plaseboya çok iyi cevap veren bir ruhsal bozukluktur. Bu da araştırmalardaki aktif ilacın plaseboya üstünlüğünü kuşku hale getiren bir etkidir. Antidepresan ilaçlara tedavi cevabı ortalama %65-80 civarındadır ve %20-35 hasta antidepresan tedaviye cevap vermemektedir. Depresyon tedavisinde antidepresanların plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalarda görülmüştür ki, depresyonda plaseboya cevap oranı ortalama %-30-40 civarındadır. Halbuki psikotik hastalıkların plaseboya cevap verme oranı %20-25 kadardır (5-8).

Zaten bu yazının yazılmasına neden olan "Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration" başlıklı makalede de Kirsch ve arkadaşları (1) antidepresan tedavilerin plaseboya göre orta derece bir üstünlükleri olduğuna, yayınlanmamış verilerinde dahil edilmesi ile antidepresan etkinliğinin daha da düşük olacağı varsayımından hareketle, FDA'deki yayınlanmamış verileri de ele alarak kayıtlı yeni kuşak antidepresanların plasebo karşısındaki etkinliğini metaanalitik çalışma ile incelemişlerdir. Bu amaçla FDA'den 6 antidepresanın yayınlanmış ve yayınlanmamış veri setleri ile MedLine taramasına dayalı kendi dışlama kriterleri

ne uygun bulunan çalışmaların veri setlerini Lipsey MW, Wilson DB (2001) (2)'de geçen yöntemle birleştirilmiştir. Birleştirilmiş veri seti 4 yeni kuşak antidepresandan; fluoksetin (5 araştırma), venlafaksin (6 araştırma), nefazodon (8 araştırma) ve paroksetinden (16 araştırma) oluşmaktadır. Meta-analize alınan bu 35 çalışmada ölçümler ağırlıklı olarak depresyonun başlangıç şiddet derecesindeki değişimin lineer olarak değerlendirilmesi ve bunların ilaç ve plasebo gruplarındaki farklarının araştırılmasına dayanmaktadır. Araştırmacılar antidepresan etkinlik için NICE kriterlerine göre, ölçüm aracındaki 3 puanlık düşüş gerekliliğini göz önüne alarak daha önceden bildirildiği gibi (1) antidepresanların plasebo üzerine fark oluşturan etkisinin çalışmaya alınan hastaların depresyonunun şiddet derecesi ile ilişkisini tekraren ortaya koymuşlardır. Buna ilaveten kullandıkları meta-regresyon analiz tekniği ile bu ilişkinin, çalışmaya alınan antidepresan ilaçların depresyon şiddetine etkisinden ziyade plasebonun depresyon şiddetine etkisi tarafından belirlendiğini bulmuşlardır. Yine yayınlanmamış veri setlerinin dahil edilmesini diğer çalışmalara göre yayınlanmama tarafgirliğini gidermesi bakımından çalışmanın güçlü yönü olarak sunmuşlardır. Bu sonucun geçerliliğini diğer antidepresanlara da uygulayabilmek için diğer antidepresanlarla yapılan çalışmaların verilerinin açıklanması gerekliliğine vurgu yapmışlardır (1).

Konunun gerek yurt dışında ve gerekse yurtiçinde basına ve dolayısıyla kamuoyuna aktarılışı, etkililik (effectiveness) ve etkinlik (efficacy) kavramlarının farkı, plasebo etkisinin doğası, ve psikofarmakolojik araştırma metodolojisi gibi konularda inceliklere vakıf olmayan ve bu ilaçları kullanan bazı hastalar üzerinde 'antidepresanların etkili olmadığı' gibi yanlış bir yargı ve çıkarımla sonuçlanmıştır. Kirsch'in bu son meta-analizi de dahil bu kabil diğer çalışmalarına bakıldığında zaten ana tema, antidepresanların etkisizliğini göstermek üzerine değil, plasebo etkisinin çalışmalardaki farklı sonuçların nedenleri arasında olduğunu ortaya koymaktır. Sadece depresyonda değil, diğer tıbbi durumlarda da tedavi etkinliği bulunan plasebo etkisinin mahiyeti henüz anlaşılabilmiş değildir. Yukarıda arzedildiği üzere, plasebo etkisinin inkâr edilemez bir vakıa olarak depresyonda büyük oranda görülmesi, bu yanlış yorumlara zemin hazırlayan başka bir faktördür. Zaten kendisi bir psikolog olan Kirsch birçok çalışmasında,

yıllarca plasebo etkisinin doğası üzerine ve hatta plasebo etkiyi hipnoz ile ilişkilendirerek bu sorulara cevap aramıştır.

Psikofarmakoloji Derneği ve Türkiye Psikiyatri Derneği gibi meslek kuruluşlarının ve üniversitelerden psikiyatri öğretim üyelerinin görüşleri alınmadan yayınlanan bu tür haberlerin zaten çeşitli nedenlerden (hastalığın bizatihi kendinden ve az da olsa görülen yan etkilerden, v.s.) dolayı ilaç almamaya eğilimli psikiyatri hastalarının ilaç bırakmalarına neden olduğu, bunun da intiharların artması gibi çok ciddi bir tehlike taşıdığı değerlendirilmektedir.

Kirsch ve arkadaşları, metodolojik olarak sorunsuz ve yayınlanmama tarafirliğini da ortadan kaldıran son çalışmalarında, yukarıda özetlendiği gibi "çalışmalardaki plasebo etkisinin çalışmaya alınan hastaların depresyonlarının şiddet derecesi ile ilişkisini" ortaya koymuşken, olayın bu çalışmanın antidepresanlar ile plasebo arasında fark yok şeklinde yanlış anlama ve/veya hatalı yorumlamadan kaynaklandığı düşünülmektedir (1,3-8).

İlaveten, Kirsch ve arkadaşlarının kendilerinin de belirttiği gibi çalışmanın sınırlılıkları vardır. Bu çalışmada 2 SSRI (fluoksetin, paroksetin), bir SNRI (venlafaksin) ve tedaviden kaldırılmış olan nefazodon olmak üzere sadece 4 antidepresan ilaç bulunmaktadır. Halbuki piyasada halen yarım düzineden fazla SSRI, 3 adet SNRI, NaSSA, NADRI, en az bir düzine trisiklik antidepresan ilaçlar, MAOI'leri, v.b. gibi çok sayıda antidepresan ilacın yanında bu çalışmaya dahil edilen (piyasadan çekilen nefazodonu saymazsak) 3 ilaç çok düşük bir oranı temsil etmesi nedeniyle; plasebo etkisini depresyon şiddeti ile ilişkilendiren bu çalışmanın sonuçları, diğer antidepresanlar çalışmaya dahil edilemediği için oldukça zayıf kalmaktadır.

Kaldı ki, bu çalışma yukarıda ayrıntılı olarak irdendiği gibi sadece bir meta-analiz çalışmasıdır. Bu çalışmadaki iddiaların tersine, çok sayıda araştırma (10-12) ile psikiyatri uzmanı hekimlerin deneyimleri ve intiharla ilgili istatistikler antidepresan ilaçların etkinliğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu nedenlerle antidepresan kullanan hastalarımızın medya yorumlarına dayanarak tedavilerini kesmemelerini, ruh sağlığı uzmanlarına danışarak akılcı ve bilimsel bir yol izlemelerini öneririz.

Öte yandan yine gündeme oturan ve yeni antipsi-

kotiklerin şizofreni tedavisinde kafa-kafaya etkinlikleri karşılaştıran çok daha güncel (15 gün önce elektronik ortamda American Journal of Psychiatry’de yayınlandı) bir başka meta-analizde ise, özellikle ikinci nesil (yani=atipik) antipsikotikler (YAP) ile ilgili çok sayıda meta-analizleri olan Stefan Leucht ve arkadaşları (13) şizofreni tedavisinde kullanılan 9 YAP’i Mayıs 2007 -Eylül 2007 arası literatür taraması ile randomize, çift kör çalışmalarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada primer ölçüt PANSS, ikincil ölçüt pozitif ve negatif semptom altskorları ve etkisizlik nedeniyle tedaviyi bırakma olarak belirlenmiştir. Bu meta-analizde 3620 sitasyonun 612’si çalışmaya alınmış, 319’u dışlanmıştır. Dışlanan bu çalışmaların dökümüne baktığımızda: 44 çalışma randomizasyonun olmaması veya yetersiz olması, 23 çalışma ilaç gruplamasının olmaması veya uygunsuz olması, 230’nun açık-çalışma olması (181’i Çin’den), bir çalışma hasta seçiminin olmaması veya uygunsuz olması, 6 çalışma dataların olmaması veya uygunsuz olması, 15 çalışma da kombine YAP kullanımından dolayı dışlanmış olduğu anlaşılmıştır.

Bu meta-analize dahil edilen 78 çalışmada 13 558 katılımcı 293 yayının analizi yapılmış ve 78 çalışmanın dağılımı şöyledir: 9 amisulprid, 4 ripiprazol, 28 klopazapin, 48 olanzapin, 21 ketiapin, 44 risperidon, 2 sertindol, 9 ziprasidon, 2 zotepin ile ilgili çalışmalardan oluşmuştur. Bu çalışmalardan 49’u ilaç endüstrisi tarafından desteklenmişken, 22 çalışma devlet desteği ile yapılmıştır; 7 çalışmanın kaynağının kuşkulu olduğu bulunmuştur. Hastalar: çoğunlukla kronik şizofrenlerden oluşurken, 5 çalışmada ilk epizod hastaları idi. Hastaların ortalama yaşı 30’lu yaşların ortalarıyken, tanı kriterleri olarak DSM-III-R, DSM-IV ve ICD-10 kullanılmıştır.

Meta-analiz yapılırken, her bir YAP etki büyüklüğü yönünden diğer bir YAP ile karşılaştırılmıştır: Örneğin, amisulprid ve olanzapin hem kendi aralarında ve hem de diğer YAP’ler ile iki kere karşılaştırılmış ve “amisulprid’e karşı diğer YAP’ler” olduğu kadar, “olanzapin’e karşı diğer YAP’ler” olarak karşılaştırılarak irdelenmişlerdir.

Sonuç olarak, 78 çalışmada 13558 katılımcı olanzapin’in aripiprazol, ketiapin, risperidon, ve ziprasidona üstünlüğü hesaplanmıştır. Risperidon’un ise ketiapin ve ziprasidon’dan daha etkin olduğu bulunmuştur. Klopazapin’in zotepin’e ve 400 mg/gün dozdan fazla dozlarla risperidon’a üstün olduğu da kanıtlanmıştır. Bu dü-

zelmeler pozitif semptomlarda negatif semptomlara göre daha belirgindir. Sonuçlar endüstri desteği, çalışma kalitesi, dozaj ve deney süresi dikkate alınarak irdelenmiştir. Bu meta-analizde göze çarpan diğer önemli bir sonuç da, ABD’de ruhsat alamadığı için halen kullanılmayan, ama uzun yıllardan beri Avrupa ve Türkiye’de (20) kullanılan ve hem PANSS toplamda FDA onayı alan YAP’lerden olanzapin, risperidon, ve ziprasidon kadar etkin; ve hem de negatif semptomlarda risperidondan anlamlı olarak üstün olduğu saptanan amisulpiridin (her ne kadar prolaktin yükselmesi gibi bir yan etkiye sahip olsa da) hakkının teslim edilmiş olmasıdır (13).

Muhteşem milenyumun (!) başladığı 2000’li yılların başında EPS yan etkilerinin olmamasının yanında, duygudurum ve bilişsel işlevlere olumlu katkılarının (16-18) olması gibi üstünlüklerinden dolayı tipik antipsikotiklere oranla daha fazla ve giderek artan bir oranda bu yeni (atipik) antipsikotikler ilaçlar erişkin psikiyatristlerinin (19-22), hatta çocuk ve ergen psikiyatristlerinin (23,24) o yıllarda tüm dünyada âdeta mucizevi ilaçlar olarak nitelendirilerek âdeta bir furya halinde reçetelerinde yer almaya başlamışlardır. Bir taraftan olanzapin, ziprasidon ve aripiprazolun enjektabl formlar ile risperidon’un uzun etkili formları piyasaya sürülerek tipik antipsikotiklerin (TAP) bu alanda YAP’lere olan üstünlükleri bir ölçüde ortadan kaldırılırken (26,27) ve prototip YAP olan klopazapin ciddi yan etkilerinden dolayı sadece dirençli şizofrenlerde endikasyon alabilirken (28-30), diğer taraftan 2002’de önce Japonya daha sonra diğer ülkelerde başta olanzapine, daha sonra ziprasidon [ziprasidon EKG’de QTc mesafesini uzatması nedeniyle şüpheliyle yaklaşılabilir bir ilaç olmuştur (31)]ve aripiprazol (32,33) dışında hemen hemen tüm YAP’lere şumullendirilen, özellikle metabolik sendroma yol açıcı yan etkiler nedeniyle (34); emniyet bakımından neredeyse tüm YAP’lere temkinle yaklaşılır hale gelmiştir.

Gelecek sayılardaki editörden yazılarında Leucht ve arkadaşlarının bugünlerde (Lancet’in Aralık 2008 sayısında) yayınlanan (14) ve şizofrenide YAP’lere karşı ve TAP başlıklı meta-analizleriyle de birleştirerek; bu iki yazının daha geniş bir perspektifte değerlendirmesini yapmayı diliyorum.

Sonuç olarak, Kirsh ve arkadaşlarının meta-analizinde (1) antidepresan etki konusunda olduğu gibi, Leucht ve arkadaşlarının bu meta-analiz çalışmasında (13) da

bazı YAP'ler bazılarında daha etkin bulunsa da, bir klinisyen olarak nihai karara varırken bu tür analizlerin yukarıda kısmen arzedilen bir çok kısıtlılıklarını göz önüne almak gerekir. Ayrıca, hastanın ihtiyaçlarının ön planda tutulduğu 'hastaya göre ilaç seçimi' (tailoring) prensibi her zaman en başta gözetilerek, ilaçların birbirlerine üstünlüğü gibi tedavide görece daha az önemli olan etkinlik hesapları yapmadan, kilo alımı ve metabolik sendrom gibi ciddi yan etkiler daima düşü-

nülerek, yine hastanın bütçesi ile ülkenin ekonomik kaynakları da göz ardı edilmeden tıp sanatını bihakkın icra etmek gerekir diye düşünüyorum.

Teşekkür

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni biyoistatistik editörlerinden Doç. Dr. Numan KONUK'a bu yazının hazırlanması sırasındaki istatistiksel konulardaki değerli katkısından dolayı teşekkür ederim.

Kaynaklar:

1. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, et al. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*, 2008; 5: e45doi:10.1371/journal.pmed.0050045
2. Lipsey, M.W., Wilson, D.B. *Practical Meta-Analysis*, Sage Publications, Thousand Oaks, CA, 2001. p. 247
3. Khan, A., Leventhal, R. M., Khan, S., & Brown, W. A. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: An analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacology* 2002;22:40-45
4. Kirsch, I., Moore, T. J., Scoboria, A., & Nicholls, S. S. The emperor's new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prevention & Treatment*, 5, art. 23. Retrieved February 1, 2003, from <http://journals.apa.org/prevention/volume5/pre0050023a.html>
5. Kirsch, I., & Sapirstein, G. Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment*, 1, art. 0002a. Retrieved February 1, 2003, from <http://journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010002a.html>
6. Leuchter, A. F., Cook, I. A., Witte, E. A., Morgan, M., & Abrams, M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002;159:122-129
7. Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002;159:728-737
8. Moncrieff, J., Wessely, S., & Hardy, R. Active placebos versus antidepressants for depression (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 1. Oxford: Update Software. 2002
9. Yıldız A, Gonul AS, Tamam L, Mechanism of actions of antidepressants: Beyond the receptors. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002;12:194-200
10. Bird D, Haddad PM, Dursun SM An overview of the definition and management of treatment-resistant depression. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002;12:92-101
11. A Altındağ, M Özkan, Psikotik depresyonun farmakolojik tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2001;11:212-218
12. Gülseren L, Gülseren Ş, Hekimsoy Z, Bodur Z, Kültür S Efficacy of fluoxetine and paroxetine on depression-anxiety, quality of life, disability and metabolic control in diabetic patients with major depressive disorder: A single blind, comparative study. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2001;11:1-10
13. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Schwarz S, Davis JM. A Meta-Analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008 Nov 17. [Epub ahead of print]
14. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2008 Dec 4.
15. Herken H, Erdal ME, Esgü K, Vırt O, Aynacıoğlu AŞ. Şizofrenide risperidon tedavisine olan yanıtla 5HT2A reseptör gen poliformizmi arasındaki ilişki. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2003; 13:161- 166
16. İnanlı İÇ, İ. Eren Olanzapinin şizofreni hastalarında bilişsel işlevlere olan etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2006;16:213-222
17. Özcan Y, Özışık HI, Ünal S, ME Özcan. Risperidonun şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri ve bellek işlevi üzerine etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2000; 10:182-188
18. Gönül AS, Süer C, Oğuz A, Özsesmi C, Yılmaz A, Yabanoğlu İ. Şizofrenide yeni bir antipsikotik olan olanzapinin işitsel olaya ilişkin potansiyeller üzerine olan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2000; 10:1-8
19. Yazıcı AE, Yazıcı K, Taneli B, Tot Ş, Kanık A. Şizofreni tanısı almış hastaların tedavisinde olanzapin ve risperidonun etkililiğinin karşılaştırılması: Bir açık klinik çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002; 12:115-120
20. Ebrinç S, Semiz ÜB, Başoğlu C, Çetin M, Baykız AF, Kandilcioğlu H, Balıbey H. Şizofrenili hastaların tedavisinde amisulpiridin etkililiği ve emniyeti: Haloperidol ile bir karşılaştırma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2004; 14:143-149
21. Ebrinç S, Başoğlu C, Çetin M, Filiz M, Şendoğan N. Şizofrenili hastalarda haloperidol ve risperidonun klinik etki ve yan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002; 12:6-13

22. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan AE. Monoseptomatik hipokondriak psikoz: Risperidon kullanılan bir olgu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2001; 11:41-45
23. Arman AR, Yazgan Y, Berkem M. Yaygın gelişimsel bozukluk ve mental retardasyonda risperidonun eğitim ortamındaki davranışlar üzerine etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2003;13:174-178
24. Öztürk M, Sayar MK, Tüzün Ü. Asperger bozukluğu olan çocuklarda risperidon kullanımı: Olgu sunumu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2000; 10:51-55
25. Yumlu M, Savaş HA, Kocaçaya MH, Vırt O. Şizofreni tedavisinde uzun etkili risperidon: Geriye dönük bir çalışma. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2007;17:119-123
26. Karaoğlu Kahiloğulları A, Örsel S, A. Sargin E, Hatlıoğlu U, Berber MS, Özbay H. Şizofrenide ilaç reçeteleme eğilimindeki değişiklikler. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18:162-166
27. Sayın A, Karslıoğlu E, Yavaş G, Candansayar S. Bir üniversite kliniğinde reçete edilen antipsikotik ilaçlar: Bir retrospektif çalışma. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2006;16:160-166
28. Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler KN, Doruk A, Battal S. Tedaviye dirençli şizofrenide klozapin: Üç yıllık izlem. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2000; 10:74-80
29. Soylu C, Bilici M, Bekaroğlu M, Yıldırım F. Tedaviye dirençli bir grup şizofrenili hastada klozapinin etkinliği. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 1999; 9:34-38
30. Herken, H Kaya N, Beşiroğlu L, Derman H, Özkan İ. Kronik şizofreni hastalarında klozapin ve sülpiridin etkinliğinin karşılaştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 1999; 9:148-151
31. Kurt E, Akman B, Alataş A, Dağdelen S, T Oral T, Şizofreni tanılı hastalarda antipsikotik ilaçların kardiyak etkilerinin karşılaştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2007;17:155-161
32. Karamustafaloğlu, Karamustafaloğlu N. Şizofreni hastalarında aripiprazol'ün tolerabilitesi ve güvenilirliği. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni- Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18(Suppl. 1): S35-S42
33. Alptekin K, Şizofreni tedavisinde yeni kuşak antipsikotikler: Dopamin sistemi dengeleyicileri ve aripiprazol. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18(Suppl. 1): S21-S26
34. Danacı AE, Mızrak S, Hekimsoy Z, İçelli İ. Olanzapin'e bağlı diyabetes mellitus: Bir olgu sunumu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2003; 13:94-96