

Araştırma / Original article**İlk atak psikoz tanısıyla yatarak tedavi gören ergen hastalarda madde kullanım bozukluğu eş tanısının tedavi yanıtı üzerine etkisi*****Tuğba ESEROĞLU,¹ Özhan YALÇIN,² Ali Güven KILIÇOĞLU,³ Gül KARAÇETİN⁴****Öz**

Amaç: Psikotik bozukluklarda madde kullanım bozukluğu (MKB) eş tanısı sıktır. Bu çalışmada MKB eş tanısı olan ilk atak psikoz (İAP) tanısıyla yatarak tedavi gören ergenlerde tedavi seçiminde, süresinde ve tedaviden görülen faydada farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmamıza İAP tanısı konmuş ve yatarak tedavi gören 14-18 yaşları arasındaki 56 ergen alınmıştır. Tüm ergenler ve aileleri ile görüşülerek Sosyodemografik Veri Formu doldurulmuştur. Servise yatışta ve taburculuk öncesinde Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ), Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) ve gerek görülen ergenlerde Young Mani Derecelendirme Ölçeği doldurulmuştur. Görüşme sonrasında hastalar yaşamının bir döneminde ve/veya şu anda MKB eş tanısı konanlar (26 kişi) ve konmayanlar (30 kişi) olarak iki gruba ayrılmıştır. **Sonuçlar:** MKB eş tanısı olan grupta en sık tercih edilen maddeler sentetik kannabinoidler (%46.2) ve esrar (%23.1) olarak saptanmıştır. İAP grubunda olanzapin, biperiden ve benzodiyazepinler; MKB eş tanısı olan grupta ise risperidon daha sık tercih edilmiş, diğer antipsikotiklerin, duygudurum düzenleyicilerin ve bornaprinin kullanımında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Serviste yatış süreleri benzer bulunmuştur. Giriş ve çıkış ölçek puanları karşılaştırıldığında, MKB eş tanılı grupta çıkış PNSÖ pozitif alt ölçek puanlarında daha yüksek puanlar saptanmıştır. Giriş ve çıkış ölçek puanları arasındaki düzelleme oranlarında iki grup arasında fark yoktur. **Tartışma:** Psikoaktif maddelerin psikotik bozukluklardaki sıklığıyla ilgili çalışmalar sıktır, ancak tedavi sürecine etkisiyle ilgili olarak özellikle ergen yaş döneminde verilerimiz sınırlıdır. Bizim çalışmamızda MKB eş tanısı varlığında tedavi süresi ve tedaviden görülen faydada bir farklılık bulunmamakla birlikte, konuyla ilgili daha geniş örneklemli ve izleme çalışmalarına gerek vardır. (Anadolu Psikiyatri Derg 2019; 20(4):385-394)

Anahtar sözcükler: İlk atak psikoz, madde kullanım bozukluğu, ergen, tedavi yanıtı

The influence of substance use disorder comorbidity on the treatment response of inpatient adolescents with the diagnosis of first episode psychosis

ABSTRACT

Objective: The comorbidity of substance use disorders (SUD) in psychotic disorders are common. In this study, it was aimed to investigate whether there was any difference in treatment choice, duration and treatment benefit in adolescents with first episode psychosis (FEP) diagnosis in the presence of SUD comorbidity. **Methods:** The study

* 27. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

¹ Tunceli Devlet Hastanesi, Tunceli

² Serbest Hekim, İstanbul

³ Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, İstanbul

⁴ SBÜ, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, İstanbul

Yazışma adresi / Correspondence address:

Uzm. Dr. Tuğba ESEROĞLU, SBÜ, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: tugbaeseroglu@gmail.com

Received: October, 10th 2018, Accepted: December, 10th 2018, doi: 10.5455/apd.15238

Anadolu Psikiyatri Derg 2019; 20(4):385-394

included 56 people aged between 14-18 years who were diagnosed with IAP and hospitalized. The sociodemographic data form was completed by interviewing all the patients and their families. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Clinical Global Impression Scale (CGI) and Young Mania Rating Scale were used. After the interview, patients were divided into two groups, one at the lifetime and/or currently being diagnosed with SUD (26 patients) and not (30 patients). **Results:** In the SUD comorbid group the most frequent used substances were determined as synthetic cannabinoids (46.2%) and cannabis (23.1%). Olanzapine, biperiden and benzodiazepines were more common used in the IAP group, and risperidone was more preferred in the comorbid group. The duration of hospitalization were similar. When the scale scores in the entry and discharge were compared, higher scores were found in the PANNS positive subscale scores in the comorbid group. There was no difference between the two groups when the improvement rates between the entry and discharge scale scores were compared. **Conclusion:** Studies on the frequency of psychoactive substances use in psychotic disorders are common, but our data on the effect of its on the treatment process are quite limited, especially during adolescent age. In our study, in the presence of SUD comorbidity although there are no differences in the duration of treatment and benefit from the treatment, larger samples and follow-up studies are needed. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2019; 20(4):385-394)

Keywords: first episode psychosis, substance use disorder, adolescent, treatment response

GİRİŞ

Psikotik bozukluklarda erken dönem müdahalenin hastalığın gidişatındaki öneminin anlaşılmasıyla birlikte bu dönemi belirtmek için 'ilk atak psikoz' (İAP) terimi ortaya çıkmıştır. Genel olarak İAP terimiyle en az bir psikotik belirtisi bulunan, genel tıbbi duruma bağlı olmayan, psikotik atağın başlangıcından itibaren remisyona girmemiş hastalar kastedilir.^{1,2} Klinik olarak İAP tanısı konan bir hasta, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5 (DSM-5) tanı sistemine göre, 'şizofreni ve psikozla giden diğer bozukluklar', 'bipolar ve ilişkili bozukluklar' ve 'depresyon bozuklukları' başlıkları altındaki tanılardan birine karşılık gelebilir.³

Klinikte madde kullanımı ile psikoz birlikteliği sık görülür. Literatürde de İAP hastalarında madde kullanımının genel toplumdan daha sık olduğu belirtilmiştir.^{4,5} Bununla ilgili olarak birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan ilki, maddelerin -en çok esrarla çalışılmıştır- risk altındaki bireylerde çeşitli nörobiyolojik düzenekleri etkileyerek psikoz gelişimine yol açıyor olabileceğidir.⁶⁻⁸ Psikoz gelişimi ile en çok ilişkilendirilen maddeler esrar ve metamfetamindir.^{6,9-12} Sentetik cannabinoidlerle klinik olarak sık psikoz görülse de çalışma sayısı azdır.¹³⁻¹⁵ Bir diğer hipotez, prodromal dönemde duygudurumu düzeltmek, anhedoniye ve anksiyeteyi azaltmak, psikotik bulgularla başa çıkabilmek için kişinin self-medikasyon amaçlı madde kullanıyor olabileceğidir.^{6,8,16} Üçüncü bir hipotez, bu iki tanının ortak etiyolojik etkenlerle ilişkili olarak kişide aynı anda görülme olasılığının yüksek olabileceğidir.⁶⁻⁸

Psikotik bozuklukların tedavisinde, ergen yaş grubunda atipik antipsikotikler daha az etki

profillerinin olması, negatif belirtilere daha etkili olarak görülmeleri, nöropsikolojik bozulmalar üzerinde daha etkili olmaları ve olası nöroprotektif etkileri nedeniyle tercih edilmektedir.¹⁷⁻²⁰ Benzer şekilde son dönemlerde çocuk ve ergenlerde bipolar bozuklukta atipik antipsikotiklerin duygudurum dengeleyicilerden daha etkili ve daha hızlı yanıt oluşturduğunu bildiren çalışmalar sonucunda, affektif psikozlarda da yeğlenen ajanlar durumuna gelmiştir.²¹ Madde kullanım bozukluğu (MKB) eş tanısının varlığında tedaviye yanıtın daha hızlı olduğu yönünde çalışmalar bulunmakla birlikte, fark bulmayan veya olası ilaç kullanımında uyumsuzlukla ilişkili olarak daha kötü yanıt bulan çalışmalar da vardır.^{19,22-24} Eş tanının varlığında tedavide farmakolojik ajanların üstünlükleri konusunda yeterli sayıda kontrollü çalışma yoktur. Ancak, atipik antipsikotiklerin dopamin D2 reseptörüne seçici antagonizma göstermeleri, bilişsel işlevlere olumlu etkileri serotonin, histamin ve noradrenalin yollarında belirgin etkileri sonucunda maddenin yol açtığı anksiyetenin azalması, madde kullanımına yönelik zihinsel uğraşta azalma, aşermenin azalması gibi maddeyi bırakmada yardımcı olabilecek özellikler taşıyor olabilecekleri yönünde çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bu konuyla ilgili olarak klozapin, olanzapin ve ketiyapinle ilgili çalışmalar vardır.²⁵ Bu araştırmada yukarıda bahsedilen diğer araştırmalar^{19,22-24} ve kendi klinik deneyimimize göre MKB eş tanısı olan grubun daha şiddetli bulgularla prezente olacaklarını, tedaviye daha hızlı ve daha fazla yanıt vereceklerini öngörmekteyiz. Amacımız; MKB eş tanısı varlığında, İAP tanısıyla yatarak tedavi gören ergenlerde tedavi seçiminde, tedaviden görülen faydada ve tedavi süresinde farklılık yaşanıp yaşanmadığının araştırılmasıdır.

YÖNTEM

Örneklem ve işlem

Araştırmamızın örneklemini İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği'nde Mart-Kasım 2016 tarihleri arasında 'ilk atak psikoz' tanısıyla serviste yatan hastalar oluşturmuştur.

Hastanın 18 yaşının altında olması, çalışmaya katılmaya kendisinin ve ailesinin gönüllü olması, ilk kez psikoz tanısı konmuş olması veya yeterli tedavi görmemiş, halen yatış gerektirecek düzeyde psikotik bulgular sergiliyor olması araştırmaya alınma ölçütleri olarak belirlenmiştir. Yeterli tedavi olarak haloperidol 6 mg/gün veya eşdeğeri antipsikotik ajanın altı hafta veya daha uzun süre kullanılması kabul edilmiştir²⁶. Genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluklar, ergende veya ailede zeka geriliği olması veya Türkçeyi yeterli düzeyde bilmiyor olmaları ve psikotik bulguların sadece entoksikasyon dönemine sınırlı olduğu düşünülen ergenler dışlanma ölçütleri olarak belirlenmiştir.

Çalışmamıza İAP tanısı konmuş, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Servisine yatırılmış, 14-18 yaşları arasındaki 56 ergen alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalar ve aileleri ile görüşülerek Sosyodemografik Veri Formu doldurulmuştur. Ayrıca servise yatış ve taburculuk sırasında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS), Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale-BPRS), Klinik Global İzlenim Ölçeği-KGİ (Clinical Global Impressions-CGI) görüşmecisi (T.E.) tarafından doldurulmuştur. Eğer görüşme sonunda hastada psikotik özellikli mani düşünüldüyse, Young Mani Derecelendirme Ölçeği de doldurulmuştur. Görüşme sonrasında hastalar yaşamının bir döneminde ve/veya şu anda DSM-5 tanı ölçütlerine göre MKB eş tanısı konanlar ve konmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Sigara ve alkol kullanımı psikotik bozukluk gelişimi ile daha az ilişkili olduğundan, MKB tanısı için sigara ve alkol kullanımı alınmamıştır.²⁷ Yasa dışı uyuşturucu madde denemeleri olan ancak MKB tanı ölçütlerini karşılamayan üç hasta eş tanı konmayan gruba alınmıştır. MKB eş tanısı konan grupta 26 ergen hasta, eş tanı konmayan grupta 30 ergen hasta vardır.

Bu araştırma için Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 01.03.2016 tarihinde 519 karar numaralı onay alınmıştır.

Veri toplama araçları

Sosyodemografik Veri Formu: Araştırmacılar tarafından geliştirilmiş, hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini (yaş, cinsiyet, belirti başlama yaşı, tedavisiz psikotik dönem süresi, prodromal dönem öyküsü, ailede psikotik bozukluk/bipolar bozukluk/alkol madde kullanım bozukluğu ve diğer psikiyatrik hastalık öyküsü), madde kullanım öykülerini (maddeye başlama yaşı, madde kullanım süresi, toplamda denenen madde sayısı, tercih maddesi, en son madde alım zamanı, yatış sırasında madde etkisinde olma, her bir madde için kullanmaya başlama yaşı, kullanım süresi, kullanım sıklığı), serviste uygulanan tedavileri ve tedaviye yanıt sürelerini değerlendirmek için kullanılmıştır.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ): Otuz maddelik ve yedi puan şiddet değerlendirilmesi olan yarı-yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Değerlendirilen maddelerin yedisi pozitif, yedisi negatif, geri kalan 16'sı ise genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²⁸ Ölçek puanlarında %35'lik azalma remisyonu işaret ederken, %30'luk bir azalma anlamlı bir düzelmeyi gösterir.²⁹

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ): Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan yarı-yapılandırılmış 18 maddeli bir ölçektir. Her madde 0-6 arasında puanlama ile değerlendirilir. Toplam puanın 15-30 arasında olması minör sendromu, 30 veya üzerinde olması majör sendromu gösterir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Soykan tarafından yapılmıştır.³⁰

Young Mani Derecelendirme Ölçeği: Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış, görüşmecisi tarafından doldurulan bir ölçektir; toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.³¹

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ): Guy ve arkadaşları tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak gidişini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir.³² KGİ, üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin tedaviye yanıtlarını değerlendirmek amacıyla görüşmecisi tarafından yapılan yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. KGİ-Şiddet, hastalığın şiddetini belirtmek için kullanılır. Toplam yedi değerlikli bir ölçek-

tir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sırada bozukluğunun şiddetine göre 1-7 puan arasında değerlendirilir. KGİ-Düzelme, global iyileşmeyi değerlendirmekte kullanılır. Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişinin, çalışmaya girdiği zaman ki durumuna göre ne kadar değiştiği 1-7 puan arasında değerlendirilir. KGİ-Yan Etki, toplam dört puan üzerinden değerlendirilir, bu çalışmada kullanılmamıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 18 programı üzerinden gerçekleştirilmiştir. Dağılımın tipi Kolmogorov-Smirnov Testi ile belirlenmiştir. Sosyodemografik ve klinik bazı özelliklerin iki grupta dağılımı için ki-kare bağımsızlık testi, ölçekler arasındaki korelasyon ilişkisini saptamak için parametrik dağılım gösterenler için Pearson, göstermeyenler için Spearman testi kullanılmıştır. Ölçekler açısından iki grup (madde kullanım bozukluğu olan ve olmayanlar) arasındaki karşılaştırma-

larda parametrik dağılım gösterenler için bağımsız örneklem için t testi, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

İAP grubu ile MKB eş tanı grubu arasındaki yaş, hastalık belirtilerinin başlama yaşı, tedavisiz psikotik dönem ve prodromal dönem açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Cinsiyet dağılımı yönünden karşılaştırıldıklarında, MKB eş tanı grubunda erkek oranı daha yüksektir ($p < 0.001$) (Tablo 1).

Ailede psikotik bozukluk, bipolar bozukluk ve diğer psikiyatrik hastalıkların varlığı açısından iki grup arasında fark bulunmazken ($p > 0.05$), ailede alkol-madde kullanım bozukluğu öyküsü MKB eş tanı grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. İki grubun sosyodemografik ve klinik özellikler yönünden karşılaştırılması

	İAP (s=30)		MKB eş tanısı konan (s=26)		$\chi^2/t/z$	p
	Sayı	%	Sayı	%		
Yaş (Ort.+SS) (yıl)	16.53±1.11		16.77±1.04		-0.88	0.378
Yaş aralığı (min-max)	15-18		14-18			
Cinsiyet						
Kız	16	53.3	2	7.7	13.303	<0.001
Erkek	14	46.7	24	92.3		
Belirti başlama yaşı (Ort.+SS) (yıl)	16.30±1.29		16.42±1.24		-0.46	0.647
	(min.13-max.18)		(min.13-max.18)			
Tedavisiz psikoz süresi (Ort.+SS) (gün)	48.50±100.15		69.96±108.0		-1.54	0.123
Prodromal dönem öyküsü	10	33.3	3	11.5	3.71	0.540
Ailede psikoz	5	16.7	6	23.1	0.29	0.589
Ailede bipolar bozukluk	6	20.0	1	3.8	3.69	0.102
Ailede AMKB	6	20.0	20	76.9	18.14	<0.001
Ailede diğer psikiyatrik bozukluklar	12	40.0	9	34.6	0.17	0.678

İAP: İlk atak psikoz; MKB: Madde kullanım bozukluğu; AMKB: Alkol madde kullanım bozukluğu.

İAP grubunda üç hastanın madde kullanım öyküsü olup MKB tanı ölçütlerini karşılamamaktadır. MKB eş tanı grubunda maddeye başlama yaşının İAP grubundaki üç hastadan daha küçük olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). MKB eş tanı grubunda madde kullanım süresi daha uzun ve toplam denenen madde sayısı daha fazladır ($p < 0.05$). Tercih maddeleri sırasıyla sentetik kannabinoidler (%46.2), esrar (%23.1), uçucu ve çözücüler (%15.4), ekstazi (%11.5) olarak bulunmuştur. MKB eş tanı grubundaki beş hastanın yatış sıra-

sında madde etkisinde olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 2).

DSM-5'e göre yatış ön tanıları ve çıkış tanılarına baktığımızda İAP grubunda bipolar bozukluk manik atak ve psikotik atak/şizofreniform bozukluk tanısı daha çok, MKB eş tanı grubunda madde ile tetiklenen psikoz tanısı daha çok konmuştur ve iki grup arasında giriş ön tanıları ve çıkış tanıları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). İki grup arasında yatış süreleri

Tablo 2. Sigara, alkol dışı madde kullanımları karşılaştırılması

	İAP (s=30)		MKB eş tanısı konan (s=26)		$\chi^2/t/z$	p
	Sayı	%	Sayı	%		
Madde						
Var	3	10*	26	100	45.19	<0.001
Yok	27	90	-	-		
Madde başlama yaşı (Ort.+SS) (yıl)	14±1*		12.04±1.59		-2.05	0.041
Madde kullanım süresi (Ort.+SS) (ay)	1*		49.38±20.88		-2.05	0.005
Toplamda denenen madde sayısı (Ort.+SS)	1±0.00*		5.35±1.98		-2.78	0.005
Yaşam boyu kullanılmış maddeler						
Esrar	3	10*	24	92.3		
Sentetik kannabinoidler	-		23	84.6		
Ekstazi	-		24	92.3		
Bali	-		17	65.4		
Çakmak gazı	-		20	76.9		
Tiner	-		2	7.7		
Benzodiyazepin	-		5	19.2		
Eroin	-		9	34.6		
Kokain	-		7	26.9		
Metamfetamin	-		3	11.5		
Tercih maddesi						
Esrar	3	10*	6	23.1		
Sentetik kannabinoidler	-		12	46.2		
Ekstazi	-		3	11.5	21.28	0.001
Bali	-		2	7.7		
Çakmak Gazı	-		2	7.7		
Benzodiyazepin	-		1	3.8		
En son madde alım zamanı (Ort.+SS) (gün)	763.33±591.64		18.58±32.60		-2.66	0.008
Yatış sırasında madde etkisinde olma	-		5	19.2	6.34	0.012

İAP: İlk atak psikoz; MKB: Madde kullanım bozukluğu; *: İAP grubunda madde denemesi olup MKB tanısı konılmayan üç kişi vardır.

Tablo 3. Servis yatışıyla ilgili özellikler

	İAP (s=30)		MKB eş tanısı konan (s=26)		$\chi^2/t/z$	p
	Sayı	%	Sayı	%		
Ön tanı					32.82	<0.001
Kısa psikotik atak/şizofreniform bozukluk	12	40.0	6	23.1		
BB - manik atak	16	53.3	2	7.7		
Şizofreni	1	3.3	-	-		
BB - depresif atak	1	3.3	-	-		
Madde kullanım bozukluğu	-	-	5	19.2		
Madde ile tetiklenen psikoz	-	-	13	50.0		
Serviste yatış süresi (Ort.±SS) (gün)	32.7±22.203		34.72±31.8		-0.90	0.370
Çıkış tanısı						
Şizofreniform bozukluk	13	43.3	7	26.9		
BB - manik atak	14	46.7	2	7.7		
Şizofreni	1	3.3	-	-		
Şizoafektif bozukluk	1	3.3	-	-	32.41	<0.001
BB - depresif atak	1	3.3	-	-		
Madde ile tetiklenen BB	-	-	5	19.2		
Madde ile tetiklenen psikoz	-	-	12	46.2		

İAP: İlk atak psikoz; MKB: Madde kullanım bozukluğu; BB: Bipolar bozukluk.

Tablo 4. Çıkış tedavileri

	İAP (s=30)		MKB eş tanısı konan (s=26)		$\chi^2/t/z$	p
	Sayı	%	Sayı	%		
Antipsikotikler						
Risperidon	10	33.3	16	61.5	4.46	0.035
Olanzapin	16	53.3	7	26.9	4.01	0.045
Aripiprazol	1	3.3	-	-	0.88	1.000
Ketiypin	16	53.3	15	57.7	0.11	0.743
Amisülprid	13	10.0	5	19.2	0.97	0.451
Klozapin	2	6.7	4	15.4	1.11	0.401
Klorpromazin	1	3.3	-	-	0.88	1.000
Duygudurum Düzenleyiciler						
Lityum	11	36.7	7	26.9	0.61	0.436
Valproik asit	4	13.3	4	15.4	0.05	1.000
Benzodiyazepinler	11	36.7	3	11.5	4.69	0.030
Biperiden	19	63.3	8	30.8	5.92	0.015
Bornaprin	2	6.7	4	15.4	1.11	0.401

İAP: İlk atak psikoz; MKB: Madde kullanım bozukluğu.

açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3).

Servisten taburculukları sırasındaki tedavilerine bakıldığında, İAP grubunda olanzapin, biperiden ve benzodiyazepinler; MKB eş tanılı grupta risperidon daha sık yeğlenmiş; diğer antipsikotiklerin, duygudurum düzenleyicilerin ve bornaprinin kullanımında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Hastalara servise yatışlarında ve taburculuk öncesinde uygulanan ölçekler ve bu ölçeklerdeki düzelme oranları iki grupta karşılaştırıldığında, MKB eş tanılı grupta çıkış PNSÖ pozitif alt ölçek puanlarında daha yüksek puanlar saptanmıştır ($p<0.05$). İAP grubunda ise giriş KGİ şiddet ölçeğinde belirtiler daha şiddetli olarak belirlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 5).

Korelasyon analizinde tüm hastalarda PNSÖ pozitif alt ölçek düzelme oranları ile tedavisiz psikotik dönem arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0.344$, $p=0.009$). MKB eş tanılı grupta giriş PNSÖ pozitif alt ölçek puanları ile esrar kullanım süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.431$, $p=0.025$). Kokainin kullanım süresi ile PNSÖ toplam puanında düzelme oranı arasında anlamlı negatif korelasyon belirlenmiştir ($r=-0.776$, $p=0.04$). MKB eş tanılı grupta KPDÖ düzelme oranları ile ekstazi kullanım süresi ($r=-0.431$, $p=0.04$) ve kokain kullanım süresi ($r=-0.829$, $p=0.021$) arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur.

Bipolar bozukluk ön tanısı bulunan tüm hastalarda giriş Young Mani puanlarıyla madde kullanım süresi ($r=0.611$, $p=0.03$), esrar kullanım süresi ($r=0.708$, $p=0.033$) arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızda iki grubun yaş ortalaması, belirtilerin başlama yaşı, tedavisiz psikotik dönem (TPD) süresi, prodromal öykü ve ailede psikotik bozukluk öyküsü gibi klinik ve sosyodemografik özellikleri benzer bulunmuştur. Bu durumun tedaviye verilen yanıtı karşılaştırırken bu etkenlerin olası etkilerini daha azalttığı düşünülebilir. Çalışmamızda MKB eş tanılı grupta erkek oranı daha yüksek bulunmuştur, bu durum literatürde MKB tanı sıklığının erkeklerde daha yüksek olmasıyla açıklanabilir.^{4,6,8} İAP grubunda erkek hastaların tedaviye yanıtlarının kadın hastalardan daha kötü olduğu bildirilmiştir.³³ Çalışmamızda MKB eş tanılı grupta kadın sayısının iki olması nedeniyle cinsiyetlere göre tedaviden görülen fayda karşılaştırması yapılamamıştır. Tanı konan grupta ailede alkol-madde kullanım öyküsünün daha sık olması beklenen bir durumdur; ailede MKB olması ergenlerde MKB gelişimi için risk etkenidir.^{6,27}

MKB eş tanılı grupta sigara ve alkol dışında ilk madde kullanım yaş ortalaması (12.04 ± 1.58 yıl) ve tercih maddeleri (sırasıyla sentetik kannabinoidler, esrar, ekstazi, bali, çakmak gazı, benzodiyazepinler) Türkiye'de MKB tanısı konan

Tablo 5. PNSÖ, KPDÖ, Young Mani Ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	İAP (s=30)		MKB eş tanısı konan (s=26)		$\chi^2/t/z$	p
	Sayı	%	Sayı	%		
Yatış						
PNSÖ toplam (Ort.±SS)	82.13±13.01		81.96±14.69		0.05	0.963
PNSÖ pozitif (Ort.±SS)	23.83±5.40		25.08±5.40		-0.86	0.394
PNSÖ negatif (Ort.±SS)	18.47±7.23		16.96±5.62		-0.65	0.516
PNSÖ psikopatoloji (Ort.±SS)	39.80±5.94		40.00±7.91		-0.11	0.915
Çıkış						
PNSÖ toplam (Ort.±SS)	46.63±13.60		47.62±10.53		-1.09	0.278
PNSÖ pozitif (Ort.±SS)	10.33±3.30		12.08±3.68		-2.28	0.023
PNSÖ negatif (Ort.±SS)	12.17±5.27		10.88±4.09		-0.42	0.673
PNSÖ psikopatoloji (Ort.±SS)	23.80±6.66		24.65±5.10		-1.19	0.232
PNSÖ düzelme						
PNSÖ toplam (Ort.±SS)	43.13±14.00		41.00±13.34		-0.36	0.718
PNSÖ pozitif (Ort.±SS)	54.47±17.95		50.23±16.47		-0.91	0.361
PNSÖ negatif (Ort.±SS)	32.73±16.95		33.77±17.81		-0.24	0.812
PNSÖ psikopatoloji (Ort.±SS)	39.97±14.26		38.08±12.93		-0.05	0.961
Giriş KPDÖ (Ort.±SS)	29.23±7.96		30.65±11.22		-0.55	0.583
Çıkış KPDÖ (Ort.±SS)	7.87±7.89		8.77±6.78		-1.23	0.219
Anlamlı düzelme (>%30) olanlar	29	96.7	24	92.3	0.52	0.592
KPDÖ düzelme (Ort.±SS)	73.13±24.15		70.50±19.76		-0.84	0.402
Giriş YM (Ort.±SS)	34.14±7.30		35.86±3.34		-0.56	0.574
Çıkış YM (Ort.±SS)	6.29±4.01		9.00±6.16		-0.98	0.328
Düzelme YM (Ort.±SS)	81.5±10.79		75.43±15.30		-0.82	0.411
Yatış KGI - şiddet						
Normal, hasta değil	-	-	-	-		
Hastalık sınırında	-	-	-	-		
Hafif düzeyde hasta	-	-	-	-		
Orta düzeyde hasta	5	16.7	10	38.5	5.36	0.025
Belirgin düzeyde hasta	22	73.3	16	61.5		
Ağır hasta	3	10.0	-	-		
Çok ağır hasta	-	-	-	-		
Çıkış KGI - şiddet						
Normal, hasta değil	-	-	2	7.7		
Hastalık sınırında	17	56.7	15	57.7		
Hafif düzeyde hasta	10	33.3	9	34.6	4.92	0.118
Orta düzeyde hasta	2	6.7	-	-		
Belirgin düzeyde hasta	1	3.3	-	-		
Ağır hasta	-	-	-	-		
Çok ağır hasta	-	-	-	-		
KGI - düzelme						
Çok düzeldi	6	20.0	4	15.4		
Öldükçe düzeldi	18	60.0	19	73.1		
Biraz düzeldi	6	20.0	3	11.5		
Hiç değişiklik yok	-	-	-	-	1.15	0.807
Biraz kötüleşti	-	-	-	-		
Öldükçe kötüleşti	-	-	-	-		
Çok kötüleşti	-	-	-	-		

İAP: İlk atak psikoz; MKB: Madde kullanım bozukluğu; PNSÖ: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği; KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği; YM: Young Mani Derecelendirme Ölçeği; KGI: Klinik Global İzlem Ölçeği.

ergenlerle yapılan çalışma verileriyle uyumludur.^{34,35} MKB eş tanılı grubun en son madde alım zamanının ortalama 18.58±32.6 gün olması ve yatış sırasında beş hastanın madde etkisinde olması yoğun madde kullanımının göstergesi

olarak değerlendirilebilir.

DSM-5'e tanı ölçütlerine göre giriş ön tanıları ve çıkış tanılarına baktığımızda, MKB eş tanılı grupta girişte iki hastaya bipolar bozukluk ön tanısı

konulurken, çıkışta yedi hastada bipolar bozukluk tanısı vardır. Bu durum servise yatış aşamasında psikotik belirtilerin daha baskın ve görünür olmasının bipolar bozukluk tanısını koymayı güçleştirmiş olabileceğini düşündürmektedir. MKB eş tanılı grupta bipolar bozukluk tanısı (s=7) İAP grubuna göre (s=15) daha az bulunmuştur. Literatürde affektif psikozların tedavi yanıtının affektif olmayan psikozdan daha iyi olduğu belirtilmiştir.^{2,36} Bizim çalışmamızda bu tanı homojenliğinin olmaması tedavi yanıtlarını karşılaştırma konusundaki sınırlılıklarımızdandır. Serviste yatış süreleri iki grupta benzerdir. Bu durum tedaviye yanıtlarının benzer olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuç, tedaviye yanıt sürelerini benzer bulan bir çalışmanın verileriyle uyumludur.³⁷ ABD’de yapılan bir çalışmada, sentetik kannabinoid kullanan kişilerin esrar kullananlara göre hastanede daha uzun süre yattıkları belirtilmiş, ancak çalışmamızda kullanılan madde türlerine göre ayırım yapılmadığından bu konuda yorum yapılamamıştır.¹⁴

Servisten çıkış tedavilerine baktığımızda MKB eş tanılı grupta risperidon, İAP grubunda olanzapin, biperiden ve benzodiyazepinlerin kullanımı daha sıktır. İAP’ye eşlik eden madde kullanımı olan ergen hastaların optimal tedavisi konusunda veri azdır. Tedaviyle ilgili bilgilerimiz daha çok ergen ve erişkinlerle birlikte yapılan çalışmalara dayanmaktadır ve bu çalışmaların sonuçlarında kısa dönemde ilaçların birbirine üstünlükleri gösterilememiştir.^{24,38} Çalışmamızda biperiden ve benzodiyazepinlerin İAP grubunda daha az kullanılmış olması bu grupta bağımlılık gelişim riski ve bu ilaçların bilişsel bulguları kötüleştirme riskleri nedeniyledir.

Çalışmamızda PNSÖ giriş ve çıkış puanlarına baktığımızda, çıkış PNSÖ pozitif alt ölçeğinde MKB eş tanılı grupta daha yüksek puan saptanmıştır. Literatürde affektif İAP’leri de alan çalışmalarda bizim bulgularımıza benzer şekilde, madde kullanımı ile (özellikle esrar) artan pozitif psikotik belirtiler arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir.^{24,39,40} İngiltere’de affektif ve affektif olmayan İAP hastalarıyla yapılan geniş bir kohort çalışmasında maddeyle tetiklenen psikoz tanısı konan hastalar diğer tanılar konan İAP hastalarıyla karşılaştırılmış ve psikoz belirtileri açısından fark bulunmamıştır; fakat burada diğer tanılar konan İAP hastaları içinde madde kullanımı öyküsü olanlar için ayrı bir sınıflama veya madde kullanımı için dışlama yapılmamıştır.²³ Affektif olmayan İAP’lerle yapılan çalışmalarda bu ilişki net değildir.⁴¹⁻⁴³

ilişkisi bulunmadığı yönünde daha tutarlı bulgular ortaya konulmuştur.^{23,39-43} Yatış ve çıkış PNSÖ puanları arasındaki düzelme oranları karşılaştırıldığında toplam puanda ve alt ölçek puanlarında iki grup arasında fark bulunmamıştır. KPDÖ ve Young Mani Ölçeği için giriş, çıkış ve düzelme oranları arasında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bu durum, iki grubun da tedaviden benzer şekilde fayda gördüğü şeklinde yorumlanabilir.

MKB eş tanılı grupta esrar kullanım süresi arttıkça PNSÖ pozitif alt ölçek giriş puanları artmaktadır. Esrarın psikoz yapıcı etkisiyle ilgili pek çok araştırma vardır ve bulgularımız bu araştırmaların verileriyle tutarlıdır.^{8-10,39-41} Maddelerden kokainin kullanım süresi (eş tanı alan grupta %26.9, s=7) ne kadar kısa ise, PNSÖ toplam ve KPDÖ puanlarında düzelme o kadar fazla bulunmuştur. Kokainin kronik ve yüksek dozlarda kullanımında psikoz yapıcı etkisi belirtilmiştir.^{44,45} Avustralya’da İAP hastalarıyla yapılan bir çalışmada, maddeyle tetiklenen psikoz tanısı uyarıcı kullanımıyla (kokain ve amfetamin) esrara göre daha güçlü ilişkili bulunmuştur.⁴⁶ İsveç’te yapılan bir çalışmada, ailesel yatkinlik kontrol altına alındığında esrardan çok kokain ve metamfetamin bağımlılığı psikoz gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁷ Bizim bulgularımız, kokain gibi uyarıcıların kullanımının ve kullanım süresinin psikotik belirtilerin gelişmesinde veya tedaviye yanıtında önemli olabileceğini gösteriyor olabilir. Çalışmamızda yaşam boyu metamfetamin kullanım oranının düşük olması (eş tanı konan grupta %11.5, s=3) diğer çalışmalardakine benzer bir sonuç bulamamış olmamıza yol açmış olabilir. Çalışmamızda ekstazi kullanım süresinin kısa olması da KPDÖ puanlarında düzelmenin daha fazla olması ile ilişkili bulunmuştur.

Madde veya esrar kullanım süresi ne kadar uzunsa, giriş Young Mani Ölçeği puanları o kadar yüksek bulunmuştur. Olgularımızda yoğun olarak kullanılan esrar ve sentetik kannabinoidler daha çok psikozla ilişkili bulunsada, bipolar bozuklukla da ilişkili olabilirler. Literatürde daha çok esrar ve az sayıda sentetik kannabinoidle tetiklenen maniyle ilgili olgu bildirimleri vardır.⁴⁸⁻⁵¹ Bu konuda Gibbs ve arkadaşlarının bir gözden geçirme yazısında, esrar kullanımının manik belirti sıklığını üç kat artırabileceği bildirilmiştir.¹¹

Yatışta bakılan KGİ-şiddet ölçeğinde İAP grubunun daha şiddetli hastalık belirtileri gösterdiği, çıkışta bakılan KGİ-şiddet ve KGİ-düzelme ölçeklerinde ise iki grup arasında belirgin fark

bulunmadığı saptanmıştır. Bu durum MKB eş tanılı grupta mevcut belirtileri madde ile ilişkilendiriyor ve bu nedenle hastalık şiddetini nesnel değerlendiremiyor olabileceğimizi veya klinik bulguların daha atipik seyretmiş olabileceğini düşündürmüştür. Çıkış KGI-şiddet ve KGI-düzelme oranlarının benzer bulunması iki grubun da yatıştan ve atipik antipsikotik tedaviden fayda görme oranlarının birbirine benzer olduğunu düşündüren başka bir bulgumuzdur.

SONUÇ

MKB eş tanısı olan grupta en sık yaşam boyu kullanılmış maddeler esrar (%92.3), ekstazi (%92.3), sentetik kannabinoidler (%84.6) ve çakmak gazı (%76.9) olarak saptanmıştır. Ayrıca sentetik kannabinoidler (%46.2) ve esrar (%23.1) en sık yeğlenen maddeler olarak bulun-

muştur. Dünyada ve benzer olarak Türkiye'de sentetik madde kullanımı artmaktadır. Bundan dolayı madde kullanımının tetiklediği psikotik bulgular ve bozukluklarla daha sık karşılaşmaktayız. Bu nedenle madde kullanımının eşlik ettiği psikotik bozukluklar ve tedavileri konusunda daha fazla araştırmaya gerek duyulmaktadır.

Bu çalışmanın en önemli sınırlılıkları, MKB eş tanısı olmayan grupta da geçmişte madde kullanımı denemesi olan kişilerin olması, hasta sayısının görece az olması, ayaktan hastaların çalışmaya alınamamış olması ve psikotik bulgular gösteren heterojen tanı gruplarından hastaların alınmış olmasıdır. Ayrıca birçok hastanın altı haftalık yatış süresi bekletilmeden taburcu edilmiş olması nedeni ile tam yeterli tedavi sonuçlarının nasıl olduğu belirlenememesi sınırlılıklarımızdan bir diğeridir.

Yazarların katkıları: T.E.: Konu belirleme, literatür tarama, veri toplama, hastaların izlenmesi, veri tabanı oluşturma, makale yazımı; Ö.Y.: Konu belirleme, planlama, literatür tarama, araştırma protokolü hazırlama, istatistik, makaleyi gözden geçirme. A.G.K.: Veri tabanı oluşturma, hastaların izlenmesi; G.K.: Araştırma protokolü hazırlama, veri tabanı oluşturma, hastaların izlenmesi.

KAYNAKLAR

- Breitbart NJ, Srihari VH, Woods SW. Review of the operational definition for first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2009; 3(4):259-265.
- Yıldızhan E, Türkcan A, İnan S, Erenkuş Z, Yalçın Ö, Erdoğan A. İlk psikoz atağı: Belirtiler, tedavi başlangıcı ve klinik yanıt ilişkisi. *Türk Psikiyatr Derg* 2014; 25:1-10.
- American Psychiatric Association 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth ed., Arlington: American Psychiatric Press, 2013.
- Brunette MF, Mueser KT, Babbitt S, Meyer-Kalos P, Rosenheck R, Correll CU et al. Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2018; 194:4-12.
- Mazzoncin R, Donoghue K, Hart J, Morgan C, Doody GA, Dazzan P, et al. Illicit substance use and its correlates in first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scand* 2010; 121(5):351-358.
- Gregg L, Barrowclough, Haddock G. Reasons for increased substance use in psychosis. *Clin Psychol Rev* 2007; 27(4):494-510.
- Buckley PF. Prevalence and consequences of the dual diagnosis of substance abuse and severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(Suppl.7):5-9.
- Adaletli H. Ergenlik döneminde madde kullanımı ve psikoz. *Türkiye Klin J Child Psychiatry-Spec Top* 2015; 1(3):31-38.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325:1212-1213.
- McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Hayatbakhsh MR, et al. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(5):440-447.
- Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2014; 171:39-47.
- Arunogiri S, Foulds JA, McKetin R, Lubman DI. A systematic review of risk factors for methamphetamine-associated psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2018; 52(6):514-529.
- Welter S, Lücke C, Lam AP, Custal C, Moeller S, Sörös P et al. Synthetic cannabinoid use in a psychiatric patient population: a pilot study. *Eur Addict Res* 2017; 23(4):182-193.
- Bassir Nia A, Medrano B, Perkel C, Galyenker I, Hurd YL. Psychiatric comorbidity associated with synthetic cannabinoid use compared to cannabis. *J Psychopharmacol* 2016; 30(12):1321-1330.
- Fattore L. Synthetic cannabinoids-further evidence supporting the relationship between cannabinoids and psychosis. *Biol Psychiatry* 2016; 79(7):539-548.
- Reeves LE, Anglin DM, Heimberg RG, Gibson LE, Fineberg AM, Maxwell SD, et al. Anxiety mediates the association between cannabis use and attenuated positive psychotic symptoms. *Psychiatry Res* 2014; 218(1-2):180-186.
- Mattai AK, Hill JL, Lenroot RK. Erken başlangıçlı şizofreninin tedavisi. *Current Opinion in Psychiatry (Türkçe baskı)* 2010; 6(3):143-150.
- Hrdlicka M, Dudova I. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:907-913.
- Hayes D, Kyriakopoulos M. Dilemmas in the treatment of early-onset first-episode psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8(8):231-239.

20. Lachman A. New developments in diagnosis and treatment update: Schizophrenia/first episode psychosis in children and adolescents. *J Child Adolesc Ment Health* 2014; 26(2):109-124.
21. Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *JAMA Psychiatry* 2012; 69(5):515-528.
22. Dawe S, Geppert L, Occhipinti S, Kingswell W. A comparison of the symptoms and short-term clinical course in inpatients with substance-induced psychosis and primary psychosis. *J Subst Abuse Treat* 2011; 40(1):95-101.
23. Thompson A, Marwaha S, Winsper C, Everard L, Jones PB, Fowler D, et al. Short-term outcome of substance-induced psychotic disorder in a large UK first episode psychosis cohort. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 134(4):321-328.
24. Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and halo-peridol. *Schizophr Res* 2004; 66(2-3):125-35.
25. Dilbaz N, Enez Darçın A. Şizofreni ve madde kullanım bozukluğu eş tanılı hastalarda tedavi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2011; 21:80-90.
26. 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* 2009; 373:31-41.
27. Demirci Çiftçi A, Yalçın Ö. Alkol ve madde kullanım bozuklukları. A Pekcanlar Akay, ES Ercan (Eds.), Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları, 2016, s.470-526.
28. Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANNS) Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14(44):23-32.
29. Lin CH, Chou LS, Lin CH, Hsu CY, Chen CC, Lane HY. Optimizing the early prediction model for symptomatic remission with short-term treatment for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32(6):773-777.
30. Soykan C. Institutional Differences and Case Typicality as Related to Diagnosis System Severity, Prognosis and Treatment. Unpublished Yayınlanmamış Master Thesis, Ankara, Middle-East Technical University, Department of Psychology, 1989.
31. Karadag F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatr Derg* 2001; 13(2):107-114.
32. Guy W. Clinical Global Impression (CGI). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised, National Institute of Mental Health, 1976.
33. Zhu Y, Lib C, Huhna M, Rothe P, Krause M, Bighellia I, et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(9):835-844.
34. Tanidir C, Ciftci AD, Doksat NG, Gunes H, Toz HI, Erdogan A. Trends and gender differences in substance use among children and youths admitted to an addiction treatment center in Turkey: Years 2011-2013. *Klin Psikofarmakol Bul* 2015; 25(2):109-117.
35. Demirci Ciftci A, Erdogan A, Yalcin O, Yildizhan E, Koyuncu Z, Eseroglu T, et al. Sociodemographic characteristics and drug abuse patterns of adolescents admitted for substance use disorder treatment in Istanbul. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2015; 41(3):212-219.
36. Peralta V, Cuesta MJ. The relationship between syndromes of the psychotic illnesses and familial liability to schizophrenia and major mood disorders. *Schizophr Res* 2007; 91:200-216.
37. Sevy S, Robinson DG, Solloway S, Alvir JM, Woerner MG, Bilder R, et al. Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104(5):367-374.
38. Sevy S, Robinson DG, Sunday S, Napolitano B, Miller R, McCormack J, et al. Olanzapine vs. risperidone in patients with first-episode schizophrenia and a lifetime history of cannabis use disorders: 16-week clinical and substance use outcomes. *Psychiatry Res* 2011; 188(3):310-314.
39. Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry* 2005; 20(4):349-353.
40. Kamali M, Mctigue O, Whitty P, Gervin M, Clarke M, Browne S, et al. Lifetime history of substance misuse in first-episode psychosis: Prevalence and its influence on psychopathology and onset of psychotic symptoms. *Early Interv Psychiatry* 2009; 3(3):198-203.
41. Addington J, Addington D. Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis: A longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115(4):304-309.
42. Hadden KL, Ledrew K, Hogan K, Thomas B. Im-pact of comorbid cannabis use on outcome in first episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2016; 10:12.
43. Clausen L, Hjorthoj CR, Thorup A, Jeppesen P, Petersen L, Bertelsen M, et al. Change in cannabis use, clinical symptoms and social functioning among patients with first-episode psychosis: a 5-year follow-up study of patients in the OPUS trial. *Psychol Med* 2014; 44(1):117-126.
44. Tang Y, Martin NL, Cotes RO. Cocaine-Induced psychotic disorders: presentation, mechanism, and management. *J Dual Diagn* 2014; 10(2):98-106.
45. Roncero C, Daigre C, Grau-López L, Barral C, Pérez-Pazos J, Martínez-Luna N, et al. An international perspective and review of cocaine-induced psychosis: a call to action. *Subst Abuse* 2014; 35(3):321-327.
46. Sara G, Burgess P, Malhi GS, Whiteford H, Hall W. Differences in associations between cannabis and stimulant disorders in first admission psychosis. *Schizophr Res* 2013; 147(2-3):216-222.
47. Giordano GN, Ohlsson H, Sundquist K, Sundquist J, Kendler KS. The association between cannabis abuse and subsequent schizophrenia: a Swedish national co-relative control study. *Psychol Med* 2015; 45(2):407-414.
48. Khan MA, Akella S. Cannabis-induced bipolar disorder with psychotic features: a case report. *Psychiatry (Edmont)* 2009; 6(12):44-48.
49. Bonnet U, Chang DI, Wiltfang N, Scherbaum N, Weber R. A case of cannabis-induced mania. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010; 78:223-225.
50. Ustundag MF, Ozhan Ibis E, Yucel A, Ozcan H. Synthetic cannabis-induced mania. *Case Reports in Psychiatry* 2015; 2015:310930. Doi: 10.1155/2015/310930.
51. Iskandar JW, Griffith B, Sharma T. Marijuana-induced mania in a healthy adolescent: A case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33(6):640.e3-4.