



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA DÜRTÜSELLİK, SİGARA BAĞIMLILIĞI,
BAKIM VEREN KÜLFETİ İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Burcu GÜNDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA DÜRTÜSELLİK, SİGARA BAĞIMLILIĞI,
BAKIM VEREN KÜLFETİ İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Burcu GÜNDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Salih Saygın EKER

BURSA-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
SUMMARY.....	v
GİRİŞ	1
1. Şizofreni.....	1
1.1. Tanımı.....	1
1.2. Tarihçe.....	1
1.3. Epidemiyoloji.....	3
1.4. Tanı.....	4
1.5. Seyir.....	6
1.6. Etiyoloji.....	9
1.7. Nörotransmitter Sistemleri.....	18
1.8. Beyin Görüntüleme Çalışmaları	22
1.9. Tedavi	22
2. Şizofreni ve Dürtüsellik	25
2.1. Dürtüsellüğün Nörobiyolojisi	26
3. Şizofreni ve Sigara	28
4. Şizofreni ve Bakım Veren Yükü	30
4.1. Bakım yükünü etkileyen faktörler	34
4.2. Hastaya ait özellikleri	36
4.3. Bakım yükünün yaşam kalitesi üzerindeki etkisi	36
4.4. Bakım veren yükünün hafifletilmesi.....	37
GEREÇ ve YÖNTEM	40
1. Araştırmanın Örneklemi	40
2. Araştırmanın Uygulanması.....	42
3. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları	42
3.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	42
3.2. Beck Depresyon Ölçeği	42
3.3. Beck Anksiyete Ölçeği	43
3.4. Zarit Bakıcı Yük Ölçeği	43

3.5. Barratt Dürtüsellik Ölçeği–11 (BİS–11)	44
3.6. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT).....	44
3.7. Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS).....	45
4. İstatistiksel Analiz.....	45
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA ve SONUÇ	55
KAYNAKÇA	67
EKLER.....	85
TEŞEKKÜR.....	98
ÖZGEÇMİŞ.....	99



ÖZET

Şizofreni hastalarında sigara içimi sıklığı çok yüksektir ve sigara içenlerin toplam dürtüselliklerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalarında dürtüsellik bulunması hem hastalar hem de bakım veren yaşadığı sosyal çevre ve tedavi ekibi için büyük bir sorun oluşturmaktadır. Şizofreni hastası bir bireye bakım vermek, bakım verene kişisel, sosyal ve ekonomik güçlükler yüklemektedir. Bu çalışmada şizofreni hastalarındaki dürtüsellik, sigara bağımlılığı, bakım vereninin yükü ilişkisini incelemek amaçlandı.

Bu çalışma DSM-V ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış 18–65 yaş arası 50 hasta ve 50 bakım veren sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır. Her hastaya Barratt Dürtüsellik Ölçeği, Fagerström Sigara Bağımlılığı Değerlendirme Ölçeği, Pozitif Ve Negatif Belirti Ölçeği ve bakım verenlere ise Zarit Bakım Veren Külfet ölçeği, Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçeği uygulanmıştır. İstatistiksel analizi için tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t Test, Mann Whitney ve Kruskall Wallis testi, spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Şizofreni ve bakım verenlerin elde edilen değerleri karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında sigara bağımlılığı dürtüsellik ve bakım veren yükünde artış bulunmuştur. Ayrıca şizofreni hastalarında sigara bağımlılığı dürtüsellik ve bakım veren yükü arasında istatistiksel olarak yüksek ilişki olduğu görülmüştür. Hasta grubunda Pozitif Ve Negatif Sendrom Ölçeği'nin tüm alt ölçekleri ile sigara bağımlılığı dürtüsellik ve bakım veren yükü arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Bu çalışmada şizofreni hastalarında dürtüsellik, sigara bağımlılığı, bakım veren yükü arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Dürtüsellik, sigara bağımlılığı, bakım veren yükü arasındaki ilişkiyi daha açık ortaya koyacak geniş hasta ve kontrol gruplarının olduğu çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: şizofreni, bakım yükü, sigara, dürtüsellik.

SUMMARY

Investigation Of The Relationship Between Impulsivity, Smoking Addiction And Burden of Caregiver In Schizophrenia Patients

The frequency of smoking is quite high in schizophrenia patients. Furthermore, it is shown that the total impulsivity of smokers is high, as well. The presence of impulsivity in patients creates a major problem for the patients, the social environment providing care for them and the treatment team. Giving care for a schizophrenia patient causes a number of individual, social and economic difficulties for caregivers. In this study, it is aimed to analyze the relationship between the impulsivity and smoking addiction of schizophrenia patients and the burden of caregivers.

This study was conducted on 50 patients between 18-65 ages who had gotten a schizophrenia diagnosis according to DSM-5 standards and healthy 50 caregiver volunteers. The Barratt Impulsivity Test, The Fagerström Nicotine Addiction Test and The Positive-Negative Symptom Test were carried out for schizophrenia patients. The Zarit Caregiver Burden Test and The Beck Depression-Anxiety Test were applied to the caregivers. In addition to descriptive statistical method for statistical analysis of data, the student t test, Mann Whitney, Kruskal Wallis Test and Spearman Correlation Coefficient were implemented to compare quantitative data.

As the data taken from schizophrenia patients was compared to the data taken from caregivers, it was found a rise in smoking addiction and impulsivity of schizophrenia patients and burden of caregivers. Likewise, the statistically significant relationship between the smoking addiction and impulsivity of patient and caregiver's burden was identified. A positive correlation was found between all Positive and Negative Syndrome Scale's subscales and the smoking addiction, impulsivity and caregiver's burden.

In this study, significant relationship was encountered between impulsivity and smoking addiction of the patient and control groups to reveal

the relationship between impulsivity, smoking addiction and caregiver burden clearly.

Keywords: Schizophrenia, caregiver burden, smoking, impulsivity.



GİRİŞ

1. Şizofreni

1.1. Tanımı

'Aklın yarılması'anlamına gelen şizofreni, Eski Helen dilindeki skhizein (yarma) ve phrin (düşünce) kelimelerinden türetilmiştir (1). Hastalığın temel semptomları hastalar arasında yüksek oranda değişiklik göstermektedir. Bu semptomlar; varsanılar, sanrılar, dezorganize konuşma ve davranış, bilişsel kayıplar, psikososyal işlevsellikte bozulmadır. Birçok hastada semptomların başlangıcı sinsidir, genellikle öncesinde yavaş gelişen sosyal geri çekilme, azalmış ilgi ve merak, dış görünüş ve hijyende değişiklikler, bilişsellikte değişiklikler, garip ve tuhaf davranışlarla karakterize prodromal evre görülür (2).

Hastalığın erken yaşta görülmesi, ağır seyreden süreciyle birlikte hastaların ve ailelerinin yaşamları üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Hastalık aynı zamanda sosyal ve mesleki işlevselliği bozmaktadır (3).

Gidiş ve sonlanışı hastadan hastaya ve süreç içerisinde değişen, bireyin kendisinin ve çevresindekilerin yaşamını etkileyerek önemli ölçüde yeti yitimine yol açan toplumdaki uzaklaşıp içe kapanmasına, çevresiyle önemli uyumsuzluk ve çatışmalar yaşamasına neden olabilen bir klinik tablodur (2). Aynı zamanda tüm hastane yataklarının %25'inin işgal edilmesine, üretkenliğin yitimine ve sağaltımla ilişkili yüksek maliyete, şizofreni hastası olmayanlara göre %20 daha kısa yaşam beklentisine, intihar oranında artışa yol açmaktadır (4).

1.2. Tarihçe

Eski çağ Sanskrit yazılarında ve Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin tanımlamalarında da şizofreni benzeri ruh hastalığının tarif edildiği bildirilmektedir. Orta çağ Avrupa'sında şeytana tutulmuş diye bilinen ruh hastalarının önemli bir bölümünün şizofreni hastaları olduğu

düşünülmektedir. Şizofreni hastalarını tanımlamak için “Démence précoce” (erken bunama) deyimini ilk olarak Morel 1860’da kullanmıştır. 1871’de Hecker “hebefreni” yi ve 1874’de Kahlbaum “katatoni”yi tanımladıktan sonra, 1896’da Kraepelin bu iki hastalık tipine “paranoid” ve “basit” tipleri de ekleyerek, hepsini “dementia praecox” tanısı altında toplamıştır. Eugen Bleuler 1911’de yayınladığı “Dementia Praecox veya Şizofreniler Grubu” adlı kitabı ile bu hastalığın Kraepelin’in ileri sürdüğü gibi erken yaşlarda başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının gerekmediğini göstermiş, bu hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmaya (schisme) önem vererek “schizophrenia” yani “zihin bölünmesi” terimini önermiştir (5). Bleuler ayrıca birincil ve ikincil belirtiler kavramını da tanımlamıştır

Bleuler’in dört birincil belirtisi olan “4 A Belirtisi”;

1. Assosiasyon (çağrışımlarda bozulma),
2. Affekt,
3. Autizm
4. Ambivalansı kapsamaktadır (6).

Yardımcı belirtiler arasında, varsanı ve sanrı bulunmaktadır. Kişilerarası psikanaliz okulunun kurucusu olan Harry Stack Sullivan, toplumsal yalnız başınlığın (izolasyonun), şizofreninin hem bir nedeni hem de bir belirtisi olduğu üzerinde durmuştur. Kurt Schneider, şizofrenide birinci derece belirtiler olarak adlandırdığı düşünce okunması, düşünce çalınması, düşünce sokulması gibi belirtilerin şizofreniye özgü olmaksızın tanı koymada fayda sağladığını belirtmiştir (7).

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 1952 yılında yayınlanan DSM-I sınıflama sisteminde şizofreni, şizofrenik reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır. 1968’de DSM-II sınıflama sisteminde “reaksiyon” terimi bırakılmış, şizofrenik bozukluklar olarak tanımlanmıştır. Şizofrenide içleme ve dışlama ölçütlerinin yer aldığı ilk resmi tanı sistemi ise 1980 yılında yayımlanan DSM-III’te bulunmaktadır. 1994 yılında yayımlanan ve 2000 yılında revize edilen DSM-IV’te ise şizofreni ile ilgili tanımlar, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar başlığı altında toplanmıştır. Günümüzde DSM 5 kullanılmaktadır.

1.3. Epidemiyoloji

Şizofreni sıklığı ile ilgili yapılan birçok araştırmada sonuçlar 1 yılda ortaya çıkan yeni olgu sayısı oranı(insidans) 0,11-0,70 arasında değişmektedir (8). Ayrıca erkek ve kadın cinsiyet arasında şizofrenin yaşam boyu yaygınlığında önemli bir fark bulunduğu (erkek/kadın: 1,4/1) (9), kadın şizofreni hastalarının hastalık seyrinin erkek şizofreni hastalarına göre kısmen daha iyi olduğu bildirilmiştir (10).

Türkiye’de psikoz yaygınlık tahminleri üzerine yapılmış bir sistematik gözden geçirmenin sonuçlarına göre genel toplumda şizofreni yaygınlığı 1000 kişide 8,9 olarak saptanmış ve bu durum diğer ülkelerde bildirilen oranlara göre şizofreni yaygınlığının daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanmıştır (11).

En sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkekler için 15-25, kadınlar için 25-35 yaşları arasında olduğu bildirilmektedir. Kadınlarda 40-45 arasında şizofreni için ikinci bir zirve yaptığı görülmektedir (12).

Şizofreni hastalarının sıklıkla evlenmediği, boşanma ve ayrı yaşama oranlarının ise genel topluma göre yüksek olduğu bilinmektedir. Yapılan izlem çalışmaları sağlıklı topluma göre şizofreni hastalarında bekar olmanın erkeklerde 12-50 kat, kadınlarda ise 3-15 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca şizofreni, hiç evlenmemiş kişilerde aynı yaştaki evlenmiş kişilere göre daha siktir ve evlenmemiş hastalarda evli olanlara göre hastalık daha ağır seyreder. Şizofreni tanılı hastaların evlilik oranı toplum ortalamasının altında kalmaktadır. Ayrıca boşanmış ve ya ayrı yaşama oranları da genel topluma göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (11, 13).

Şizofreni hastalarında depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozukluğu gibi psikiyatrik hastalık sıklığının arttığı bildirilmiştir. Şizofreni hastalarında aynı zamanda metabolik ve nörolojik problemler artış göstermektedir. Şizofreni hastalarında intihar riski genel popülasyondan daha yüksek bulunmuştur. Şizofreni hastalarının yaklaşık %50’si yaşamlarının herhangi bir döneminde intihar teşebbüsünde bulunmaktadır. İntihar teşebbüsünde bulunan hastaların yaklaşık %10’unda şizofreni bulunmaktadır (14-16)

Şizofreni hastalarının yaşam süreleri genel toplumdan %20 oranında daha kısa olmaktadır. Şizofrenideki erken ölümlerin intihar dışında en sık görülen sebebi kalp damar hastalıklarıdır. Bu durumun hastaların kullandığı ilaçlardan çok, hastaların sağlık hizmetlerinden yararlanma oranlarının düşüklüğü ve tedavi uyumlarının daha az olmasıyla açıklanabileceği öne sürülmektedir (9).

1.4. Tanı

1.4.1. Tanı Kriterleri

Şizofreni tanısı klinik görünüm ve tıbbi öyküye dayanmaktadır. Tanı konulma süreci, özel geliştirilmiş tanı kalıpları kullanılarak daha güvenilir hale getirilmiş olup, tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan geçerli tanı ölçütleri için International Classification of Disease (ICD-10) ve Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) tanı ölçütleri geliştirilmiştir.

DSM V Şizofreni Tanı Ölçütleri:

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar.

2. Varsanılar.

3. Dağınık konuşma (örneğin; sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma).

4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı.

5. Silik (negatif) belirtiler [duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama (avolisyon)].

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi

edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamaludur ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşik altı biçimleriyle (örneğin yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiüçlü (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin varsanılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur (3).

Şizofrenide belirti dağılımının üç alt grupta toplandığı çalışmalar ile desteklenmiş olup bunlar; sanrı ve varsanıların oluşturduğu gerçeği değerlendirme yetisinde bozukluk, negatif belirtilerden oluşan psikomotor yoksulluk, garip davranış ve pozitif yapısal düşünce bozukluğunu içeren dezorganizasyondur (12). Buna göre şizofreni belirtileri 3 ana bölüme ayrılabilir;

Artı belirtiler: Varsanı, sanrı, dağınık konuşma ve davranış gibi belirtiler.

Eksi belirtiler: Duygulanım aralığında azalma, konuşma fakirliği, ilgi ve motivasyon kaybı.

Bilişsel Belirtiler: Soyut düşünce, dikkat ve yürütücü işlevlerde

bozulma.

1.5. Seyir

Şizofreninin klasik gidiş alevlenmeler ve düzelme dönemleri şeklindedir. Pozitif belirtiler zamanla azalma eğiliminde iken sosyal yetersizliğe neden olan negatif belirtilerin şiddeti zamanla artabilir (13).

Hastaneye yatarak tedavi edilmiş hastalar düzenli ilaç kullansalar dahi yaklaşık %35- 40 oranında ilk yıl içinde ikinci bir atak geçirmektedirler. Nüks sayısı arttıkça hastalığın süreğenleşme riski artmaktadır (4).

Yapılan çalışmalarda şizofrenide ilk hastaneye yatıştan sonraki 5-10 yıllık dönemde hastaların yaklaşık %10-20'sinde iyiye gidiş gözlenebilmektedir. Hastaların %50'sinden fazlasında belirtilerde artış, tekrarlayan yatışlar, duygudurum atakları, özkıyım girişimleri ve kötüye gidiş gösterilmiştir. Hastaların %10-20'si hafif belirtilerle, %40-60'ı ise yaşamı önemli derecede etkileyen bozukluklarla seyretmektedir (13).

Shepherd ve ark.'nın (17) yaptıkları 5 yıllık izlem çalışmalarının sonuçlarına göre; hastaların %13'ü tek bir atak geçirip 5 yıl içerisinde bir daha hastalanmamış, %30'unda hastalık arada tamamen sağlıklı döneme dönen ya da minimal düzeyde bozukluk gösteren ataklarla seyretmiş, hastaların %10'unda ise hastalık ilk ataktan sonra hiçbir zaman tamamen sağlıklı döneme dönmemiştir. Hastaların %47'sinde ise hastalık her seferinde şiddetleri daha da artan belirtilerle giden epizodik bir seyir izlemiştir (17).

Tablo-1: Şizofrenide prognoz belirleyicileri

Olumlu prognoz göstergeleri:	Olumsuz prognoz göstergeleri:
<ul style="list-style-type: none">• Hastalık öncesi kişiliğin sağlıklı olması: Çevreye uyum sağlayabilme, sağlıklı kişiler arası ilişkiler kurabilme, sağlıklı ve dengeli duygusal ve de cinsel yaşamın olması• Hastalık öncesi işlevselliğin sağlıklı olması: Sağlıklı bir ev ve aile yaşamının, sağlıklı okul ya da iş yaşamının olması• Zekâ düzeyinin normal olması• Orta ve yüksek sosyoekonomik düzeyde olması• Kadın cinsiyet• Evli olması• Prenatal komplikasyonların bulunmaması• Ailede şizofreni öyküsü bulunmaması• Hastalığın yirmili yaşlar ve sonrasında başlaması• Hastalığın akut biçimde başlaması• Hastalığın bir stresle bağlantılı olarak ortaya çıkması• Hastalık başlangıcında konfüzyon ve atipik belirtilerin varlığı• Dezorganizasyon, negatif ve bilişsel belirtilerin olmaması• Depresif belirtilerin varlığı• Hastalık alt tipinin paranoid, katatonik veya şizoaffektif olması• Yapısal beyin anomalisi, patoloji bulunmaması• Nörokognisyonun normal olması• Hastalık belirtilerinin “ego distonik” özellikte oluşu• Hastanın tedavi uyumunun olumlu olması• Tedaviye erken başlanması: Katatoni tabloları, intihar, komorbid bağımlılık gibi durumlar yönünden olumsuz sonuçları önleyicidir.• Hastanede yatış sayısı ve süresinin az olması• Ailenin hasta, hastalık ve tedaviye karşı olumlu tutumu• Ailede sağlıklı duygu dışavurumunun varlığı	<ul style="list-style-type: none">• Hastalık öncesi kişiliğinin sağlıksız olması: Çevreye uyum sağlayamaması, sağlıklı kişiler arası ilişkiler kuramaması, sağlıksız ve dengesiz bir duygusal ve cinsel yaşamı olması ve şizotipal, şizoid kişilik yapısı özelliklerinin olması• Hastalık öncesi işlevselliğinin sağlıksız olması: Ev, aile, okul ya da iş yaşamının sağlıksız olması, sosyal işlevselliğinin iyi olmaması• Zekâ düzeyinin düşük olması • Düşük sosyoekonomik düzeyde olması• Hastanın erkek olması• Hiç evlenmemiş olması.• Prenatal komplikasyon varlığı• Ailede şizofreni öyküsü bulunması• Hastalığın erken yaşta (yirmi yaş öncesi) başlaması• Hastalığın sinsi ve belirgin olmayan biçimde başlaması• Hastalığın bir stresle bağlantılı olmadan ortaya çıkması• Hastalığın başlangıcında konfüzyon gibi belirtilerin olmaması• Negatif ve bilişsel belirtilerin varlığı ve yoğunluğu• Dezorganize tip olması• Hastalık alt tipinin basit ya da hebefrenik olması• Obsesif kompulsif belirtilerin varlığı• Hastalık öncesinde veya hastalıkla birlikte alkol kullanımı olması• Ventriküler genişlemesi ya da atrofi gibi yapısal beyin anormalliklerin izlenmesi• Nörokognisyonun normal olmaması• Hastanın tedavi uyumunun olumlu olmaması• Tedaviye geç başlanması• Hastanın sosyal yönden izole bir yaşam sürmesi• Hastanede yatış sayısı ve süresinin çok oluşu• Ailenin hasta, hastalık ve tedaviye karşı olumsuz tutumu• Ailede sağlıksız duygu dışavurumunun bulunması (11)

İçgörü karışık ve çok ölçütlü bir fenomendir. İçgörü genel olarak kişinin sorunlarını anlama kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. Jaspers içgörü kavramını klinik olarak tanımlayan ilk araştırmacılardan biridir. Jaspers'e göre içgörü bir bütün olarak hastalığının ve hastalığının belirtilerinin farkında olma olarak tanımlanmıştır. 1990 yılında David tarafından yazılan bir makalede içgörü ve psikoz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sonuç olarak içgörünün var ya da yok şeklinde değerlendirilemeyeceğini; tedaviye uyum, hastalığın farkında olma ve psikotik yaşantıları doğru olarak tanıma şeklinde üç bileşeni olduğunu ileri sürmüştür. Şizofreni hastaların %50-60'ının hasta olduklarını reddettiği bildirilmektedir. Şizofreni hastalarında içgörünün kısmi ya da tamamen yok olmasının tedaviye uyumu bozduğu bilinmektedir (18, 19).

İçgörü biyolojik, psikolojik ve psikososyal birçok faktörden etkilenmektedir. Araştırmacılar şizofreni hastasının hastalığı değerlendirmesini etkileyen birçok nörobilişsel ve sosyokültürel etken olduğunu düşünmektedirler. Yapılan birçok çalışmada şizofrenide içgörü düzeyinin düşüklüğü şizofreni hastasının ve hastalığının çeşitli özellikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu özellikler arasında kadın cinsiyet, zayıf işlevsellik, premorbid öykü, hastalık süresinin uzunluğu, depresif belirtilerin olması şeklindedir. İçgörü düzeyini klinik belirtilerin şiddeti ile karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır. İçgörü düzeyi ile pozitif ve negatif belirtiler arasındaki ilişkiyi araştıran bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir (20).

Araştırmacılar retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada içgörü düzeyinin, ilk epizod hastalarda sonraki epizodu geçirip geçirmeyeceğinin en iyi öngörücüsü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (21). Drake ve ark. (22) yaptıkları çalışmada zayıf içgörü ile sık psikotik atak geçirme oranları arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Zayıf içgörünün bağlantılı olduğu faktörleri tespit edip, anlamak yeni tedavi yaklaşımları ve psikoterapi programlarının gelişimi açısından önemli olduğu kadar hastalığın prognozunu da etkilemektedir.

2012 yılında ülkemizde şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarının %9,6'sının tutuklanmayla sonuçlanmış adli olay öyküsü olduğu, saldırganlık ile pozitif psikotik belirtiler arasında anlamlı ilişki

saptanırken, içgörü ile saldırganlık arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (18).

Üçok ve ark.'nın (23) yaptığı bir çalışmada sigara kullanım sıklığı şizofreni hastalarında %57,5, kontrol grubunda ise %47,3 olarak bulunmuştur. Sigara kullanımı ile negatif ve pozitif belirti şiddeti açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Alptekin ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada şizofreni hastalarında sigara kullanım sıklığı %54,2 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada alkol bağımlılığının sıklığı ise %7 olarak bulunmuştur. Geçmişte şizofreni hastaları ile yapılan birçok çalışmada alkol bağımlılığı tanısı alacak düzeyde alkol kullanım oranlarının %25 ile %45 arasında değiştiği görülmektedir. Alkol bağımlılığı ek tanısı olan şizofreni hastalarında, alkol bağımlılığı olmayanlara göre hastalık belirtilerinin daha şiddetli olduğu, daha sık hastane yatışları olduğu ve uzun dönemde tedavi sonuçlarının daha olumsuz olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (25).

Şizofreni hastalarında en sık kötüye kullanılan yasadışı maddenin esrar olduğu bildirilmektedir. Şizofreni hastalarında kişilerde esrar kullanım oranlarının %27-42 arasında değiştiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan son gözden geçirme çalışmalarında psikiyatrik belirtilerin gelişmesi öncesinde kullanılan esrarın doz bağımlı olarak psikotik bozuklukların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Van Os ve ark.'nın (25) yaptığı 3 yıllık izlem çalışmasında esrar kullanımının sağlıklı kişilerde psikoz gelişme olasılığını arttırdığı, psikozu olan kişilerde ise hastalığın prognozunu olumsuz etkilediği sonucuna varmışlardır (25).

Şizofreni hastalarının madde kullanımı açısından demografik özellikleri incelendiğinde özellikle genç, erkek, antisosyal kişilik özellikleri olan ve eğitim düzeyi düşük olanlarda madde kullanımı daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan birçok çalışmada madde kullanımı ile hastalığın yinleme riskinin arttığı ve sık hastane yatışları olduğu gösterilmiştir (25).

1.6. Etiyoloji

Hastalığın belirti kümelerinin hastadan hastaya değişmesi, şizofreninin tek bir hastalıktan çok bir sendrom gibi değerlendirilmesine ve çok sayıda etkenin bir araya gelmesi ile oluşan bir sendrom olduğu görüşünü desteklemektedir

(12).

1.6.1. Genetik

Aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları şizofreni hastalarında genetik etkenlerin rolünü ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar neticesinde şizofreninin kalıtsallığının %41-87 arasında olduğu gösterilmiştir (26) .

Tablo-2: Şizofreni hastalarının akrabalarında şizofreni görülme sıklıkları (9, 12)

ÖZELLİK	YÜZDE
Genel Toplum	1%
Hasta Eşleri	2%
Birinci derece akrabalar	
Anne-baba	6%
Kardeşler	9%
Bir ebeveyni şizofren olan çocuklar	17%
İki ebeveyni de şizofren olan çocuklar	46%
Çift yumurta ikizi	17%
Tek yumurta ikizi	48%
İkinci derece akrabalar	
Amca-teyze	2%
Yeğenler	4%
Torunlar	5%
Anne ya da babadan birisi aynı olan kardeş	6%
Üçüncü derece akrabalar	
İlk kuzenler	2%

Aile ve ikiz çalışmalarından gelen yüksek kalıtsallık oranlarına rağmen hastalığın altında yatan genetik etmenler tam olarak gösterilememiştir. Son yıllarda çalışmalar sorumlu aday bölgeler üzerine odaklanmaktadır.

Tablo-3: Şizofreni patogeneğinde suçlanan genler (27)

Gen ismi	Kodu	İleri sürülen fonksiyon
Katekol-O-metil tranferaz	COMT	Katokolamin metabolizması
D-aminoasit oksidaz aktivatör / D aminoasit oksidaz	DAOA/G30 ve DAO	DAO, bir NMDA reseptör kofaktörü olan D-serini parçalar
Disrupted in schizophrenia 1	DISC1	Hücre adezyonu ve dentritik büyüme sırasında hücre migrasyonunda görevli
Dystrobrevebinding protein 1 (dysbindin)	DTNBP1	Akson stabilitesi
Gama amino bütirik asid (GABA) A reseptör altünitesi beta-2	GABRB2	İnhibitör nörotransmitter
Neuregullin 1	NRG1	Hücre büyümesi ve farklılaşmasında sinyal iletimi
Zinc finger protein 804A	ZNF804A	Transkripsiyon faktörü

Son yıllarda ise tek gen nükleotid polimorfizmlerinin saptandığı genom boyu ilişkilendirme çalışmaları ağırlık kazanmaktadır. 2014 yılında The Psychiatric Genetics Consortium (PGC) tarafından yayınlanan geniş ölçekli bir çalışmaya 36989 hasta ve 113075 kontrol dahil edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda şizofreni ile ilişkili 83 tanesi daha önce tanımlanmamış, 108 genetik bölge ortaya konulmuştur. Bu bölgeler daha ziyade nörotransmisyon ve inflamasyon ile ilgili yollarla ilişkilidir (43).

Hastalığın genetik temellerini anlamaya yönelik çalışmalarda sık kullanılan bir diğer yöntem de kopya sayısı değişikliklerinin saptanmasıdır. Bu yaklaşım, özellikle aile öyküsü bulunmayan sporadik vakalarda önemli bilgiler vermektedir (44). Şizofreni konsorsiyumu tarafından gerçekleştirilen 3391 hastanın alındığı bir çalışmada hastaların yalnız %1'inde kopya sayısında değişiklik saptanmıştır. 15q13.3 ve 1q21.1 delesyonlarının hasta grubunda en sık izlenen değişiklikler olduğu ifade edilmiştir (28).

Şizofreni hastalarında genetik çalışmalar güncel yöntemler eşliğinde sürdürülmektedir. Bu çalışmaların sonucunda özellikle sinaptik nörotransmisyon, inflamasyon ve nörogenesis süreçlerinde rol oynayan genlerin ön plana çıktığı görülmektedir. Genetik çalışmalarla ilgili başta gelen kısıtlılıklardan biri diğer psikiyatrik tablolarla sık örtüşmelerin bulunmasıdır. Literatürde genetik yakınlığın en sık bildirildiği hastalıklar yaygın gelişimsel bozukluklar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, bipolar bozukluk ve majör depresyondur (29).

1.6.2. Prenatal Etkenler

Gebelikte ve doğum sırasındaki aşamalarda oluşabilecek komplikasyonların şizofreni gelişimi için risk oluşturabileceği bilinmektedir. Bu etkinin küçük olduğu ifade edilmekle birlikte altta yatan süreçler de bilinmemektedir (30).

Şizofreni hastaları kış ve erken bahar aylarında daha sık doğmaktadır. Bu epidemiyolojik veriler anne karnında viral enfeksiyon maruziyeti ve D vitamini eksikliği ile açıklanmaktadır (31). Ek olarak 1944 Hollanda açlığında ve 1940 yılında Finlandiya Savaşı esnasında babalarını kaybeden bebeklerde sonraki yıllarda şizofreninin daha sık izlenmesi maternal stresin hastalığın gelişiminde önemini ortaya koymaktadır (32). Hollanda ve Çin'deki kıtlık zamanlarındaki (1944-1961) gebelikler sonrasında doğan bebeklerde şizofreni riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum maternal nutrisyonel faktörlerin patogeneizde etkili olduğuna işaret etmektedir. İlişkilendirilen diğer faktörler içerisinde istenmeyen gebelikler ve babanın prenatal ölümü yer almaktadır (33). Risk faktörlerinin altında yatan ortak mekanizmanın prenatal maternal stresin artması (açlık, kıtlık, enfeksiyon, kayıp) olduğu ileri sürülmüştür (34).

Düşük doğum ağırlığı ve şizofreni gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Beyin gelişiminin etkilendiği tezini savunan araştırmacıların yanı sıra aralarında nedensel ilişki olmadığı görüşünü benimseyen yazarlarda bulunmaktadır (35).

Doğum esnasında meydana gelen hipoksinin şizofreni gelişimine katkıda bulunacağı epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur (36). Fetal hipoksinin hastalarda ve kardeşlerinde kortekste iki taraflı olarak gri maddede azalma ve beyin omurilik sıvısında (BOS) artmayı yol açtığı, bunun en çok hipokampusta belirgin olduğu gösterilmiştir (37) Özellikle fetal ile sonuçlanan annelerdeki preeklampsinin varlığı şizofreni riskini 9 kat artırdığı çalışmalarda belirtilmiştir (38).

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda etiyolojide rolü olduğu vurgulanan diğer bir faktör de ileri baba yaşıdır. Artan yaşla birlikte kromozomal kusurların daha fazla izlenmesinin hastalık gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (39).

1.6.3. Enfeksiyonlar

Başta virüsler olmak üzere birçok enfektif ajan şizofreni gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Influenza, polio virüs, varicella-zoster, kızamık virüsü, herpes simplex tip 2 virüsü, Borna virüs şizofreni ile ilişkisi olabileceği düşünülen viral etkenlerdir. Özellikle ikinci trimesterde influenza virüse maruziyetinin hastalık gelişimine katkı sağlayacağını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (40).

Son yıllarda parazitlerin şizofreni etiyolojisinde rolü olabileceğine dair görüşler yaygınlık kazanmaktadır. Yapılan meta-analizlerde Toxoplasma gondii antikör seviyelerinin şizofreni hastalarında yüksek çıkması parazit enfeksiyonu görüşünü desteklemektedir (41). Bununla beraber enfeksiyon ajanlarının sorumlu tutan çalışmaların yanı sıra sonraki çalışmalarda elde edilen bulgular tekrarlanamamıştır (42). Şizofreni ve enfeksiyon etkenlerinin ilişkisini ortaya koyabilmek için daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır.

1.6.4. İmmünolojik Etkenler

Şizofreni ile otoimmün hastalıkların sık birlikteliği, etiolojide immün fonksiyonların araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda şizofrenide immün sistem bileşenlerine ait işlev bozulması dikkat çekmektedir (43). İmmün sistemin bileşenlerinden olan sitokinler şizofreni etiolojisinde en fazla çalışılan moleküllerdendir. Başta interlökin-6 ve interlökin-8 olmak üzere sitokin sisteminin şizofreni etiolojisine katkıları olduğunu ifade eden çalışmalar bulunmaktadır (44). Yakın zamanlı bir çalışmada kompleman-4 sentezinden sorumlu genetik bölgenin şizofreni için en yüksek anlamlılığa sahip olması etiolojide artmış, kompleman cevabının önemini ortaya koymaktadır (45). Şizofrenide immün sistem araştırmalarının artması etiolojiye dair daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

1.6.5. Gelişimsel Süreçler

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalar, kişilerin çocukluk çağlarında psikotik belirti benzeri deneyimleri (varsanı, davranışsal problemler) sık yaşadığını ortaya koymaktadır (35).

Şizofren hastalarının motor gelişim, konuşma ve bilişsel performans gibi gelişim süreçlerinde yetersizlik gözlemlendiği bildirilmektedir. Yine aynı çalışmada daha sonra şizofreni gelişen çocukların 4 ila 6 yaşlarında savaş oyunlarını sık tercih ettiği ve 13 yaşlarında sosyal anksiyete yaşadıkları ifade edilmiştir (46).

Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarının 12-15 yaşlarında emosyonel ve kişilerarası sorunlara yol açacak düzeyde motor, akıcı konuşma ve bilişsel yetersizlik yaşadığını ortaya konmuştur (36).

Çocukluk çağına dair etiolojide vurgulanması gereken diğer bir kavram, çocukluk çağı ihmal ve travmalarıdır. Çocukluk çağı ve travmalarının ileri yaşlarda şizofreni gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bazı yazarlar psikotik semptom içeriğiyle çocukluk çağı travmaları arasında ilişki olduğunu bildirmektedirler. Bu açıdan şizofreni hastalarında çocukluk çağı travmalarının değerlendirilmesi önem taşımaktadır (47).

Bu bilgiler ışığında bazı yazarlar şizofrenin prenatal başlangıca sahip olduğu, ergenliğe kadar çevresel faktörlerle şekillendiği ve erken erişkinlik

döneminde semptomların belirlediğini savunmaktadırlar (48).

1.6.6. Psikoaktif Madde Kullanımı

Şizofreni ile psikoaktif madde ilişkisi karmaşıktır. Psikoaktif maddelerin bir kısmının psikozu indüklediği bilinmekle birlikte, güncel tanı sistemleri açısından kişiye şizofreni tanısı konulabilmesi için madde kullanımının üzerinden süre geçmesi beklenmektedir. Ek olarak şizofreni hastalarında herhangi bir psikoaktif madde kullanım oranının %60'ı bulabileceği ileri sürülmektedir (49).

Şizofreni gelişimi ile en fazla ilişkilendirilen psikoaktif maddelerin başında esrar gelmektedir. Prospektif çalışmalardan elde edilmiş verilerle yazılan bir derlemede esrar kullanımının şizofreni geliştirme riskini iki kat artırdığını ve hastaların %8'inden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (50). Esrar kullanımı ile hastalık başlangıç yaşını değerlendiren bir çalışmada psikoz açısından riskli bireyler arasında esrar kullanımı olanlarda daha erken psikotik belirtiler gözlemlendiği bildirilmiştir. Esrarın psikozu kolaylaştırıcı etkisinin aktif maddesi olan THC (tetra-hydro-cannabinol)'nin dopaminerjik nöronları ateşlemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (51).

Dopamin salınımı artırarak psikoza neden olabilecek bir diğer psikoaktif madde ise amfetamin yapısındaki moleküllerdir. Metamfetamin kullanımı sonrasında kişilerde paranoid tip şizofreni belirtileri görülebileceği gibi bu belirtiler çoğu kişiden maddenin kesilmesi sonrası ortadan kalkar. Aile öyküsünde psikoz olan kişilerde ise uzun süreli psikotik belirtiler izlenebilmektedir (52).

Halüsinojenler adı verilen LSD, PCP ve ketamin gibi moleküllerde şizofreni etiolojisinde rol oynayabilmektedir. Bu etkilerinden ötürü PCP ve ketamin şizofreni patofizyolojisini glutamat ve NMDA reseptör hipotezi ile yapılan açıklamalara katkı sağlamaktadır (53).

1.6.7. Yaşam Olayları

Şizofreni gelişimine katkı sağlayan birçok yaşam olayı belirtilmiştir. Sosyal problemler, stres oluşturan yaşam olayları ve göç, şizofreni gelişimi için katkı sağlayan başlıca olumsuz yaşam olaylarından sayılabilir (54). Şizofreni ile ilişkisi olabileceği düşünülen diğer bir sosyal faktör kentleşmedir. Bu risk

kişinin kentte doğumu ile değil, kentte geçirdiği ergenlik ve genç erişkinliğinin süresi ile ilişkili bulunmuştur (55).

1.6.8. Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Varsayım

Bu varsayıma göre etiyolojik faktörler hastalığın başlamasından çok önce normal nöronal gelişimi etkilemekte ve belirli nöronlar ve/veya nöronal devrelerin hasarlanması sonucu hastalık ortaya çıkmaktadır. Hasar gören nöronların hemen değil de bir süre sonra hastalığa yol açmaları şizofreniyi otizm, frajil X sendromu veya Down sendromu gibi diğer nörogelişimsel hastalıklardan farklı kılmaktadır (56).

Nörogelişimsel süreçteki anormalliklerin belli bir latent dönemden sonra, ergenlik ya da genç erişkinlik dönemlerinde dopamine aşırı duyarlılık gelişmesi, prefrontal kortekste bozulmuş dopamin işlevinin subkortikal dopamin aktivasyonunu artırması gibi patolojik olayları harekete geçirerek şizofreninin ortaya çıkmasına yol açabileceği düşünülmektedir (11). Aynı zamanda anormal nöronal olgunlaşmanın (nöronal ve glial hücre göçü, dendritik ve aksonal dallanma ve budanma, programlı hücre ölümü) veya stres, travma, enfeksiyon ve madde kullanımı gibi diğer nedenlerin hastalığın başlamasında rol alabileceği düşünülmektedir (56). Çeşitli hayvan modellerinde beyin gelişimi sırasında oluşturulan değişikliklerin erişkin hayvanda psikozla ilişkili olduğu kabul edilen bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (57). Antioksidan mekanizmaların yetersizliği ve membran metabolizma bozukluklarının da nöronal yıkımda rol oynadığı düşünülmektedir (58).

1.6.9. İnflamasyon

İmmün sistemin şizofreni patogenezindeki rolü henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Son zamanlarda şizofrenide inflamatuvar cevabın aktive olduğu öne sürülmüş ve inflamasyonun birçok şizofreni hastasında belirlenen otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği söylenmiştir. Şizofreni hastalarının hipokampusünde, sağlıklı kontrol grubuna göre, psikoz başlangıcından sonra nöroinflamasyonun varlığına işaret eden bulgular ortaya konmuştur (59).

Şizofreni, mitojen uyarılı lenfosit proliferasyonu, total T ve T yardımcı hücre sayısında artış serumda anti-beyin antikörlerin bulunması gibi çeşitli

immün sistem anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur. Sitokinlerin nöropsikiyatrik hastalıklardaki serum seviyeleri ve in vitro üretimleriyle ilgili çok sayıda bildirimler, bu moleküllerin bu tip hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği fikrini gündeme getirmiştir (57). Şizofreni hastalarının periferel kan ve serebrospinal sıvılarında bulunan anormal seviyedeki proinflamatuvar sitokinleri ve onların reseptörleri bu hastalığın patogenezinde immün sistemde aktivasyonun olabileceğini düşündürmektedir (60).

Pro-inflamatuvar sitokinlerin nöronal aktiviteleri mikroglia hücrelerinin mediyatörlüğü ile gerçekleşir. Daha çok bazal gangliyon, substantia nigra ve hipokampüste bulunan mikroglial hücrelerin aktivasyonun ve pro-inflamatuvar sitokinlerin artış göstermesi ile şizofreni seyri arasında uyuma işaret eden sonuçlar çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (61).

Birçok enfeksiyon ajanının şizofreni riskini arttırdığı gösterilmiştir. Fakat henüz hangi enfeksiyon ajanlarının hastalığa neden olduğu ya da psikoza ve diğer şizofreni semptomlarına nasıl yol açtığı belirlenememiştir. Sitokemokin sistemi ve onların reseptörlerinin merkezi sinir sistemi ile immün sistem arasındaki karşılıklı iletişimi sağlayan önemli bir sistemi kontrol ettikleri ileri sürülmüştür (62).

Birçok çalışmada, kemokin ve onların reseptörlerinin ekspresyonunun Multiple Skleroz, Alzheimer ve Parkinson gibi nöroinflamatuvar hastalıklarda artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular kemokinlerin, lökositlerin inflamasyon ve gelişim sırasında merkezi sinir sistemine geçişini kontrol etme yeteneğine sahip olduklarını göstermiştir ve hastalık aktivitesini gösteren biyobelirteçler olarak kullanılabileceği fikri ortaya atılmıştır (63).

Monosit/makrofajlarda inflamatuvar genlerin anormal ekspresyonu ile şizofreni hastalarında düşük dereceli inflamasyon ve bunun sonucunda sensitizasyon gelişebileceği ve böylece fiziksel, fizyolojik stres veya patojen teması gibi spesifik çevresel faktörlere organizmanın verdiği yanıtın daha şiddetli olabileceği düşünülmektedir (64).

İlaç kullanmayan veya yetersiz dozda tedavi gören ilk epizod şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda periferel IL-6, IL-1 β ve TNF- α ,

çözünür IL-1 reseptör antagonisti (sIL- 1RA), çözünür IL-2 reseptörü (sIL-2R) ve IL-8 upregülasyonu rapor edilmiştir (64, 65). Başka bir çalışmada, IL-6, IL-12 TNF- α , IL-1 β ve interferon gama (IFN- γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ilk atak şizofreni ve akut nüksetmiş hastaların kanında ve serebrospinal sıvısında artış gösterdiği bildirilmiştir (66). Periferal immün yanıtın, pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve serbestlemesinde ana kaynaklardan biri olan monositlerdeki sapmaları da içerdiği bildirilmiştir (64, 66). Yapılan birçok çalışmada monositlerde ve total beyaz kan hücrelerinin sayılarında belirgin artış olduğu gözlenmiştir (64).

Şizofrenide artan periferal pro-inflamatuvar aktiviteye karşılık, anti-inflamatuvar yanıtın da arttığı gözlenmiştir (67). Periferde, sIL-1RA, sIL-2R düzeylerindeki artış da bu savı destekler niteliktedir (64). Söz konusu artışın organizmayı kronik inflamasyonun ilerleyici ve zararlı etkilerinden korumak amacıyla, pro-inflamatuvar sürecin kısıtlanması ve etkisizleştirilmesi için pro-inflamatuvar uyarılmaya karşılık olduğu düşünülmektedir (64).

Şizofreninin patofizyolojisinde inflamatuvar hipotezi destekleyen çalışmalarda çocukluk çağında geçirilmiş SSS enfeksiyonlarının şizofreni riskini beş kata kadar arttırdığı ileri sürülmüştür. Hastalarda, inflamatuvar mediatör olan PGE2'nin artmış serum düzeyi ve COX aktivitesinin artmış olduğu görülmektedir. Şizofreni hastalarının serum, plazma, BOS ve postmortem beyin dokularında çeşitli proinflamatuvar sitokin seviyelerinin artmış bulunması, anti-inflamatuvar sitokinlerin (PGJ2 gibi) azalmış bulunması inflamasyonun hastalığın etiyolojisindeki rolüne dikkati çekmektedir. Ayrıca bazı antipsikotiklerin anti-sitokin etkileri olduğu gösterilmiştir. PET çalışmalarında hastalığın başlangıcının ilk beş yılında olan hastaların SSS'de gösterilmiş aktive olmuş mikroglial hücrelerin varlığı ve bu hücrelerin varlığının postmortem şizofreni hastalarında da gösterilmiş olması, şizofreni ve inflamasyonun ilişkisini düşündüren diğer bulgulardır (68, 69).

Şizofreni ve inflamasyonun ilişkisinden yola çıkarak non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (selokoksib, asetilsalisilik asit vb) antipsikotiklere yardımcı olarak kullanıldığı birkaç randomize klinik çalışma bulunmaktadır.

Ancak bu çalışmalarda klinik olarak stabil olan ve relaps ile başvuran hasta ayrımı yapılmadığı için sonuçların yorumu karmaşık hale gelmektedir (68).

1.7. Nörotransmitter Sistemleri

şizofreninin etiyolojisi ve patofizyolojisi tam bilinmemekle birlikte; dopamin, gama aminobütirik asit (GABA), glutamat gibi çeşitli nörotransmitter sistemlerindeki değişikliklerin hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasında rol oynadığına ilişkin bulgular mevcuttur (70).

1.7.1. Dopamin

Dopaminerjik sistem aktivitesini arttıran amfetamin, kokain, L-dopa ve metilfenidat gibi ilaçların bazı yönlerden şizofreniye benzer paranoid psikoz yaratabilmesi ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçların şizofreni belirtilerini azaltabilmesi şizofrenide dopamin hipotezinin temelini oluşturmaktadır (11). şizofrenide özellikle mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik aşırımlarda değişiklikler meydana geldiği bilinmektedir. Bu noktada, prefrontal kortekse ulaşan mezokortikal dopaminerjik iletimin şizofrenide hipoaktivasyonu gözlenirken, mezolimbik dopaminerjik nörotransmisyonda hiperaktivasyon söz konusudur. Kortikal dopamin 1 (D1) reseptörlerindeki dopaminerjik uyarı yetersizliği, bilişsel fonksiyon eksikliklerini ve negatif belirtileri açıklarken, subkortikal yapılardaki D2 reseptör uyarımındaki artışın da şizofreninin pozitif belirtilerinden sorumlu olduğu düşünölmektedir. D2 reseptörlerini bloke ederek etki eden antipsikotikler ile tedavilerden yanıt alınabilmesi ve psikositümölanların psikojenik etkileri de yukarıda bahsedilen klasik dopaminerjik teori ile uyumlu bulunmaktadır (70, 71).

Dopamin reseptörlerinden D2, D3, D4 reseptör duyarlılığındaki artışlar pozitif belirtilerden, D1 ve D5 reseptör duyarlılığındaki azalmalar negatif belirtilerden ve bilişsel işlevlerdeki kayıptan sorumlu tutulmaktadır (72)

1.7.2. Serotonin

Serotonin antagonizması yapan liserjik asit dietilamid (LSD), fenfluramin ve m-klorofenilpiperazin şizofrenidekine benzer varsanı benzeri belirtilere neden olurken, şizofreni hastalarında da şizofreni belirtilerini

alevlendirebilmektedirler. Serotonerjik halusinojenlerin algı bozuklukları, varsanılar, dikkatte azalma, duygudurum labilitesi ve formal düşünce bozukluğuna yol açması serotoninin şizofreni patofizyolojisindeki rolüne dikkat çekmektedir. Serotonerjik projeksiyonlar dopaminin işlevini inhibe etmektedir. Selektif serotonin geri alım inhibitörler (SSRI) gibi antidepresanlar ve serotonin agonistleri dopamin inhibisyonunu arttırmaktadır. Bu yolla şizofrenide hem duygusal hem motor hem de pozitif ve negatif belirtilerin açıklanması mümkün olabilmektedir (12).

Kronik ve negatif belirtileri belirgin hastalarda, pozitif belirtileri olan hastalara göre serotonin metabolizması ile ilgili bozukluklar daha sık izlenmektedir. Dopamin reseptörleri ile birlikte serotonin reseptörlerini etkileyen ilaçların daha az yan etki ve artmış tedavi edici etkili olması serotonin antagonizması ile ilişkilendirilmiş, bu durum şizofrenide serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimde bir bozukluk olduğu düşüncesini geliştirmiştir (11,25).

Ayrıca serotonerjik sistemin dopaminerjik sistem üzerinde inhibitör rolü de bulunmaktadır (60). Serotonin 5-HT_{1A} reseptörleri otoreseptördür ve fonksiyonları G α i proteinleri aracılığıyla düzenlenir (60). Şizofreni hastalarında kortekste 5-HT_{2A} reseptör sayısında azalma, 5-HT_{1A} sayısında artma olduğu bildirilmiştir (73). Şizofrenide G α i protein düzeylerinin düştüğü ve 5-HT_{1A} reseptörlerinin bu etkiyi kompanse etmek üzere upregüle olduğu düşünülmektedir (74). Buradan hareketle 5-HT_{1A} reseptör antagonistlerinin şizofreninin negatif ve bilişsel belirtilerini iyileştirdiği düşünülmektedir (74). Serotonin dopamin antagonisti olan ilaçların daha az yan etki ve artmış tedavi edici etkilerinin olması, serotoninin 5-HT_{2A} reseptöründeki antagonizma ile ilişkilendirilmiş ve şizofrenide serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimde bir bozukluk olduğu düşünülmüştür (11,75).

Serotonin geri alım bölgelerinin yoğunluğunun da şizofreni hastalarında özellikle frontal ve anterior singulat bölgelerde arttığı bulunmuştur. Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarında dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, hipokampus ve striatumda 5-HT_{2A} reseptör mRNA düzeyleri düşük olarak tespit edilmiştir (76).

1.7.3 Glutamat

Glutamat reseptörleri uyarıldığında dopamin iletimi, dopamin reseptörleri uyarıldığında da glutamat iletimi azalır (77). Talamik filtre hipotezine göre glutamaterjik nöronlar normal çalıştığında talamik filtreyi kapatır (77). Glutamat sistemindeki bozuklukta talamik filtre açık kalır ve korteks aşırı uyarana maruz kalarak psikotik belirtilerin başlamasına neden olur (77).

Glutamatın N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörünü bloke ederek etki gösteren fensiklidinin şizofreni benzeri klinik tabloya yol açması, glutamat sisteminin şizofrenideki rolüne dikkat çekmektedir. Çalışmalarda glutamaterjik disfonksiyon ve özellikle NMDA reseptör aracılı nöroiletim üzerinde durulmaktadır (11, 12, 75). Postmortem çalışmalarda, şizofreni hastalarında pre- ve post- sinaptik glutamaterjik değişkenlerde anormallikler olduğu görülmüştür. Frontal kortikal alanlarda glutamat reseptörlerinde artış, prefrontal ve hipokampal bölgelerde glutamat etkinliğinde azalma, kortikal glutamat saliverilmesinde azalma, geri alımında ise artış olduğu gözlenmiştir (73).

1.7.4. Gamma-aminobütirik Asit (GABA)

GABA beyindeki ana inhibitör etkili nörotransmitterdir. GABA hücre yoğunluğundaki azalma veya aktivite kaybı, GABA'nın dopaminerjik ve glutamaterjik nöronlar üzerindeki düzenleyici-inhibe edici etkisinin azalmasına neden olmakta, bu durumda subkortikal dopamin hiperaktivitesi ile sonuçlanmakta ve dopamin artışı ve şizofreni belirtileri ile ilişkilendirilmektedir (25).

GABA sentezinden sorumlu olan glutamik asit dekarboksilaz enziminin mRNA'sında da azalma tespit edilmiştir (78). Bu nöronlardaki GAD67 protein kaybının nöronlar arası uyarı iletimini bozarak semptomların gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (79).

1.7.5. Noradrenalin

Şizofrenide artmış nörepinefrin düzeyleri duygusal girdiye duyarlılıkta artışa neden olmaktadır. İkinci kuşak antipsikotikler GABA internöronlarındaki 5HT2C blokajıyla nörepinefrin düzeyini arttırır. Artan nörepinefrinin de

dopamin ile birlikte şizofrenideki bilişsel ve affektif belirtiler üzerine olumlu etki yaptığı düşünülmektedir (25, 80).

Şizofreni hastalarının bir kısmında özellikle paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda beyin omurilik sıvısında noradrenalin düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür (11, 74). Noradrenerjik sistemdeki bozukluğun şizofreni hastalarında sık relapsa zemin hazırladığı görüşü de bildirilmektedir (81).

1.8. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Şizofrenide en sık bildirilen nöroanatomik bulgu lateral ve üçüncü ventriküllerde genişlemedir. Buna ek olarak beyin hacminde ve kortikal gri maddede genel bir azalma da gözlenmektedir. Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre frontal loblarda, amigdala, hipokampus, parahipokampus, talamus, medyal temporal lob, singulat girus ve üst temporal loblarda hacim azalması tespit edilmiştir (82). Ventriküler genişleme ve beyin hacmindeki azalma, yeni tanı konulan hastalarda, hastalanmamış ancak risk taşıyan akrabalarda da görülmektedir ve hastalığın kronik süreci veya uygulanan tedavi ile açıklanamamaktadır (83). Bazı çalışmalarda üst temporal girus hacmindeki azalmanın varsanılar ve elektrofizyolojik değişikliklerle, orta frontal korteks hacim azalmasının ise negatif belirtilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (84).

1.8.1. Nöropatoloji Bulguları

Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarında patolojik değişikliklerin en sık prefrontal korteks, entorinal korteks, hipokampus ve talamusta olduğu gösterilmiştir. Kortikal ve hipokampal nöronlarda küçülme, hipokampusta sinaptik ve dendritik belirteçlerde azalma ve entorinal kortekste displazi, prefrontal korteks ile bağlantılı olan dorsal talamusta ise nöron sayısında azalma en çok bilinen patolojik inceleme bulgularıdır. Frontal kortekste beyaz maddenin yüzeyel katmanlarında azalmış, derin katmanlarında artmış hücre yoğunluğu olduğu gözlenmiştir. Nöropatoloji çalışmalarının çoğunda, şizofreni hastalarının beyinlerinde gliosis olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum şizofrenide nörodejeneratif değil, nörogelişimsel bir sürecin rol aldığına kanıtı olarak yorumlanmaktadır (85).

1.9. Tedavi

Şizofrenide tedavi sürecinin başında öncelikle hasta ile doktoru arasında iyi bir terapötik ilişki kurulması, hastanın güveninin kazanılması ve tedavide iş birliğini azaltabilecek bilişsel bozukluk, dezorganizasyon ve yetersiz sosyal destek gibi öğelerin saptanması gereklidir (86).

Tipik antipsikotiklerin etki gücü D2 reseptörlerine olan afiniteleri ile ilişkilidir. Yapılan görüntüleme çalışmalarında dopamin reseptör antagonistlerinin D2 reseptörlerinin yaklaşık %80'ini kapladıklarında etkili olduğu gösterilmiştir. %80 ve üzeri tutulum daha fazla etkiden ziyade ekstrapiramidal semptomlara yol açmaktadır. Tipik antipsikotiklerin negatif ve duygudurum belirtileri ile bilişsel yıkım üzerindeki etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır. Günümüzde tipik antipsikotikler daha çok geçmişte bu ilaçlara iyi yanıt alınan ve kullanımlarında yan etkiler göstermeyen, kısa ve uzun etkili enjeksiyonların ihtiyaç duyulduğu hasta gruplarında kullanılmaktadır (6).

Hemen hemen tüm atipik antipsikotikler, tipik antipsikotik ilaçlara göre 5HT₂/D₂ afinite oranları daha yüksektir ve mezolimbik dopamin sistemine özgüllükleri striatal dopamin sistemine özgüllüklerinden fazladır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tipik ve atipik antipsikotiklerin yaşam kalitesi, klinik belirtiler ve maliyet açısından belirgin farklılıklar olmadığı yönünde görüşler dikkat çekmektedir (9).

EPS yan etkileri özellikle yüksek güçlü tipik antipsikotiklerle ve atipik antipsikotiklerden en çok risperidonla gözlenir. Antipsikotiklerle oluşan EPS yan etkileri özellikle akut distoni, akatizi, parkinsonizm, tardiv diskinezi şeklindedir. Antipsikotiklerin yol açtığı EPS yan etkileri arasında en yaygın olanı akatizidir. Antipsikotik kullanımı ile oluşan diğer yan etkiler prolaktin yükselmesi, cinsel işlev bozukluğu, metabolik yan etkiler, kardiyolojik yan etkiler (aritmi, Qtc uzaması, myokardit), epilepsi eşiğinin düşmesi, hematolojik yan etkiler (kan diskrazileri, agranülositoz, lökopeni), antikolinergik yan etkiler, sedasyon şeklinde olmaktadır (6).

Antipsikotiklere yanıt yönünden bireysel farklılıklar olmasına karşın hastaların büyük bir kısmında 2-6 hafta içerisinde bazı düzelmeler

görülebilmektedir. Herhangi bir antipsikotikle 4-6 hafta içerisinde yeterli yanıt alınamamışsa doz arttırılmasına gidilerek 2-4 hafta daha tedavi sürdürülmelidir. Yapılan çalışmalarda 5-20 mg haloperidole eşdeğer antipsikotik dozunun hastaların büyük bir kısmında yeterli düzelmeye sağlandığını göstermektedir. (86).

Texas Medication Algorithm Project (TMAP) şizofreni tedavisi için altı basamaklı bir farmakoterapotik algoritma önermiştir. Birinci basamak, ikinci jenerasyon antipsikotik monoterapisinden oluşmaktadır. Hastada bu tedaviyle başarı sağlanamadığında, diğer bir ikinci jenerasyon veya birinci jenerasyon antipsikotik monoterapisinden oluşan ikinci basamağa geçilmektedir. Yanıt alınamadığında beyaz kan hücreleri sayımı yapılarak klozapin monoterapisinden oluşan üçüncü basamağa geçilir. Agranülozitozla karşılaşıldığında klozapin kesilmelidir. Dördüncü basamak tedaviyi ise klozapin tedavisine birinci jenerasyon, ikinci jenerasyon veya elektrokonvülsif tedavinin (EKT) eklenmesi oluşturmaktadır. Beşinci basamakta ise daha önce denenmemiş bir birinci jenerasyon veya ikinci jenerasyon antipsikotik monoterapisi kullanılır. Beşinci basamak başarısız olduğunda ise ikinci jenerasyon, birinci jenerasyon, EKT ve/veya duyu durum dengeleyici ile kombinasyon tedavisi uygulanır (87).

Uzun etkili enjektabl tedaviler oral tedavilere uyumsuz hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir. Hastanın tedavi uyumsuzluğu ilaçların yan etkisi nedeniyle olduğu tespit edildiğinde, klinisyen daha makul yan etkileri olan bir tedaviye geçmeyi düşünmelidir. Uzun etkili enjektabl tedavilere geçmeden önce, hastalara uzun etkili oral formlarla kısa bir deneme tedavisi yapılmalıdır. Yakın bir zamanda yapılan önemli bir meta-analizde uzun etkili enjektabl tedavilerin hastaneye yatışı önleme, hastaneye yatış sayısını azaltma açısından oral antipsikotiklerden daha üstün olduğu bildirilmiştir (88).

EKT, şizofreni hastalarının belirtilerinde hızlı düzelmeye amaçlandığında ve ilaç tedavisine sınırlı yanıt alındığında alternatif bir seçenek olarak günümüzde kullanılmaya devam etmektedir (86).

Şizofreni tedavisinden sonra rezidüel semptomlar da izlenmektedir. Bu nedenle psikoterapi gibi farmakoloji dışı tedavilerin önemi de büyüktür.

Psikoterapi yaklaşımları üç grup altında toplanmaktadır: bireysel psikoterapi, grup psikoterapisi ve bilişsel davranışsal terapi. Psikoterapi sürekli genişleyen bir tedavi alanıdır. Meta-kognitif eğitim, naratif tedaviler ve farkındalık terapisi gibi yeni yöntemler geliştirilmektedir. Bu tedavilerin tek başına etkinlikleri sınırlı olduğu için, farmakolojik tedavilerle birlikte planlanmalıdır (89).

2. Şizofreni ve Dürtüsellik

Dürtüsellik ortama uygun olmayan veya aşırı riskli, olgunlaşmamış, iyi planlanmamış ve çoğunlukla istenmeyen sonuçlara yol açan çeşitli davranışları kapsar. Dürtüsellik sabırsızlık, dikkatsizlik, risk alma, heyecan arama, zevk arama, zarar görme ihtimalini düşük hesaplama ve dışa dönüklük gibi özellikler ile kendini gösterir. Dürtüsellik çok sayıda psikiyatrik bozukluğun çekirdek belirtilerinden biridir (90).

Dürtüsel davranışların üç boyutu olduğu kabul edilmektedir: 1) eylemlerin sonuçlarını düşünmek için eldeki bilgileri kullanamamak; 2) daha sonra elde edilecek daha büyük bir ödül için o an elde edilecek küçük bir ödülün vazgeçememek; 3) yerleşmiş güçlü motor tepkileri baskılamakta eksiklik (91). Bu üç boyut bir arada değerlendirildiğinde, dürtüsellüğün değişen çevresel koşullar altında, belirli bir amaç arayışında durumu değerlendirme ve bu duruma esnek olarak yanıt verme yeteneğindeki aksaklığı yansıttığı düşünülebilir (92). Dürtüsellığı düzeltmeyi düşünürken, her zaman için o bozuklukta dürtüsel davranışın hangi tipinin var olduğunu belirlemek gerekir (93).

Şizofreni hastalarında dürtüsellik, belirti şiddeti fazla olan ve bilişsel yıkımı olanlarda sorunlara yol açabilir (94). Şizofreni hastaları ve sağlıklı erişkinlerde dürtüsellik bilişsel açıdan ve davranışsal sonuçları açısından farklı seyreder (95). Şizofreni hastalarında saldırganlık ve dürtüsellik, hastalar ve yaşadığı sosyal çevre için büyük problemlere yol açmaktadır.

Şizofreni hastalarında dürtüsellüğün plazma 5-HIAA (hidroksi indolasetik asit) ve plazma serotonin değerleriyle ilişkisini araştırmak için

yapılan çalışmalarda, dürtüselliğin tedavisinde klozapin ile tipik antipsikotiklere göre daha başarılı sonuçlar alınmıştır. Tipik antipsikotik alan grupta serotonin düzeyinin klozapinle tedavi edilen hastalardan ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır (95).

1980'li yıllarda psikotik hastalarda şiddet açısından artmış bir risk bulunmadığını öne sürülmekteydi (96). Ancak son 20 yılda geniş örneklemelere dayanan çalışmaların yayınlanmaya başlamasıyla birlikte şizofreni ve diğer psikozlar ile şiddet arasında orta düzeyde bir ilişki olduğu düşünülmeye başlanmıştır (97). Bu görüş ruh sağlığı alanındaki birçok klinisyen tarafından paylaşılmamaktadır (98). Bir çalışmada şizofreni hastalarında dürtüsellik ve saldırganlık ölçeklerinde kontrollere göre daha yüksek puanlar bulunmuştur (99).

On beş yıl boyunca polis kayıtlarından takip edilen 644 şizofreni tanılı hasta, genel popülasyona oranla dört kat daha fazla şiddet davranışı sergilemiştir (100). Farklı epidemiyolojik çalışmalarda şizofreni tanılı hastalarda şiddet davranışı oranları farklı bildirilse de, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında bu grupta daha yüksek risk her zaman izlenmektedir (101).

18423 şizofreni tanılı bireyde şiddet riskinin incelendiği 20 çalışmanın meta-analizi sonucu genel popülasyona göre şizofreni tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlılık gösteren artmış şiddet davranışı izlenmiştir. Madde eş tanılı grupta bu oranın daha yüksek olduğu görülmüştür (102). Bir çalışmada şizofreni grubunda düşmanlık alt ölçeğinde anlamlı olarak artış gösterilmiştir (103).

2.1. Dürtüselliğin Nörobiyolojisi

Prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks baskılanmanın kontrolü, karar verme ve yanıt seçme süreçlerinde görev alır. Orbitofrontal korteks kişinin eylemlerinin sonuçları hakkındaki mevcut bilgiler temelinde davranışı yönlendirmede başlıca rol oynar. Dolayısıyla frontal lob hasarı olan kişilerde dürtüsellik sık gözlenir. Dürtüsellikte rol alan ana nörotransmitterler ise serotonin, dopamin, noradrenalin, glutamat ve GABA'dır. Özellikle beyin

serotonin düzeylerindeki azalmanın davranışın baskılanmasını azalttığı belirtilmiştir (93).

Şizofreni hastalarında fMRI ile ventrolateral prefrontal korteks aktivasyonunda bozulma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ventrolateral prefrontal korteks'in motor yanıt inhibisyonunun kontrolünde önemli bir bölge olduğuna işaret etmektedir (104).

Hem sıçanlarda hem de insanlarda, noradrenalin gerilim engelleyicileri olan desipramin ve atomoksetin SSRT (dur işareti tepki süresi) testinde yanıtı bastırma kabiliyetini arttırmıştır (105, 106). SSRT'nin kullanıldığı başka bir çalışmada, dürtüsel erken yanıtların 5-HT_{2A} antagonistleri ve 5-HT_{2C} agonisti ile azaldığı, 5-HT_{2A} agonisti ve 5-HT_{2C} antagonistleri ile arttığı bildirilmiştir. 5-HT_{2B} antagonistisi ise dürtüsellik üzerinde etki göstermemiştir (107).

Modafinil ve metilfenidat verilmesi ile de dürtüsellikte azalma bildirilmiş ve bu etkinin eşzamanlı dopamin reseptör antagonizması ile kaybolmadığı belirtilerek noradrenalin sisteminin rolüne dikkat çekilmiştir (108). Modafinilin etki mekanizması açıkça anlaşılmış olmamakla birlikte, hayvanlardaki davranışsal etkilerinin alfa-1 noradrenerjik reseptör antagonizması ile tersine çevrilmesi, bu ilacın en azından bazı etkilerini noradrenalin sistemi üzerinden gösterdiğini düşündürmektedir (109). Maymun prefrontal korteksine doğrudan alfa-2 adreno reseptör antagonisti yohimbin verilmesi yanıt engelleme testlerinde dürtüsellığı arttırmaktadır (110). Presinaptik alfa-2 reseptörlerindeki agonist etkisi ile noradrenalin salınımını azaltan klonidinin dürtüsel seçimleri arttırması gözlemi ile uyuşmaktadır (111).

Bazı çalışmalar şizofreni tanısı olan bireylerde COMT polimorfizmi bulunmuş ve COMT geninin düşük aktivitesini belirten polimorfizm için homozigot olan bireylerde, heterozigot olan bireylere göre daha yüksek agresif dürtüsellik gözlemişlerdir (112). Yazarlara göre COMT geninin düşük aktivitesi prefrontal korteksteki defisitlerle ilişkilidir, bu da agresif dürtülerin kontrolünü zorlaştırmaktadır (113).

5HTR1A (5HT1A reseptör geni) gen ekspresyonu ile ilişkilendirilen G proteini geni polimorfizmleri dürtüsellelikle yakından ilişkilidir. Gene 5HTR1A geni dürtüsellik yanında B kümesi kişilik özellikleri ile ilişkilendirilmiştir (113).

3. Şizofreni ve Sigara

Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında 1-9 adet arası sigara içenlerin 1,38 kat, 10 adetten fazla sigara içenlerin 2,28 kat daha fazla şizofreni tanısıyla hastaneye yatırıldığı saptanmıştır (114). Toplumda şizofreni görülme sıklığı %1 olmasına karşın şizofreni hastalarında nikotin bağımlılığı yaygınlığı oldukça yüksektir (%58-92) (115). Ülkemizde sigara içimi ya da nikotin bağımlılığının çeşitli psikiyatri hastalarında incelendiği çalışmalar mevcuttur. Şizofreni hastalarında sigara içme oranları ayaktan izlenen hastalarda %50-67, yatırılarak izlenen hastalarda ise %72,3 olarak bildirilmiştir (116).

Şizofreni hastalarında neden daha yüksek sigara kullanımının olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bunun başlıca 3 nedeni olabilir. İlki hastalığın kendisinin hastayı sigara içmeye teşvik etmesi. Muhtemelen, şizofreni hastaları nikotini bilişsel düzelmeyi sağlamanın yanında pozitif ve negatif belirtileri azaltmak üzere kendini iyileştirmek için kullanmaktadır. Nikotinin var sayılan bu etkisi bozulmuş mezolimbik dopamin sistemi işlevi tarafından idare ediliyor olabilir. Sigaranın kesilmesi ve takibinde nikotin yoksunluğu ile psikotik belirtilerde kötüleşme bildirilmektedir. İkincil olarak sigara kullanımı şizofreni için etiyolojik bir risk etkeni olabilir. Uzamış zaman aralığında mezolimbik sistemin nikotin tarafından tekrarlanan aktivasyonunun yatkın bireylerde şizofreninin ortaya çıkışını hızlandırabileceği bildirilmiştir. Üçüncü olarak genetik ve çevresel etkenler hem şizofreni gelişimini hem de sigaraya başlamayı hazırlayabilmektedirler (117, 118).

Kendi kendine tedavi varsayımı sigara ve psikotik bozukluklar bağlamında üzerinde en çok çalışılan konulardandır. Nikotin, nACh (nikotinerjik asetilkolin) reseptörlerine bağlanarak prefrontal korteks, talamus, ventral tegmental alan, nukleus akkumbens gibi farklı beyin bölgelerinde dopamin ve GABA (gamma amino- bütirik asit) iletimini kolaylaştırmaktadır (119). Bu etkiler aracılığıyla şizofreni hastalarında negatif belirtilerde ve işlem

belleği, işleme hızı, dikkat alanlarındaki bilişsel eksikliklerde iyileşme olduğu bildirilmektedir (120, 121). Nikotinin nöroleptiklerin neden olduğu ekstrapiramidal belirtileri de hafiflettiği bulunmuştur (122, 123). Sigara içen hastalarda daha az akatizi bildirilmiştir (124). Benzer etki mekanizmasına sahip olan atipik antipsikotiklerin de şizofreni hastalarında sigara tüketimini azalttığı gözlenmiştir (125). Sigara içmek, şizofreni hastalarında P50 ile ölçülen duyuşsal kapılama yetersizliğini düzeltmektedir (126). P50 anormallikleri sigara içen şizofreni hastalarında sigara içmeyen hastalara göre daha az belirgindir (127). Şizofrenide hipokampal α -7 nACh reseptörüne ilişkin genetik anormallikler de saptanmıştır (128). α -7 nACh reseptörü diğer nikotinik reseptörlere göre nikotine daha az duyarlıdır, şizofreni hastaları sigara içerek bu reseptörü aktive etmeye çalışıyor olabilir (129).

Şizofreni belirtilerinin başlamasıyla, sigara kullanımı arasında ilişki saptanmıştır. Birçok çalışmada şizofreni hastalarındaki sigara kullanım oranı genel topluma göre 1,5-2,5 kat, diğer psikiyatrik hastalara göre 1,5 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişkinin en yaygın açıklaması, şizofreni hastalarının bir yolla belirtileri azaltmak üzere sigara kullanmakta olduklarıdır. Bu açıklamayı destekleyen birçok çalışmada sigara kullanımını takiben şizofreni hastalarında nörofizyolojik eksikliklerde ve seçici dikkatte düzelmeler olduğu saptanmıştır (130).

Nikotin, şizofrenide hem işlevleri azalan subkortikal ödüllendirme sistemini hem de prefrontal korteksi uyarması nedeniyle belki de fazla miktarda kullanılmaktadır. Nikotinik kolinerjik reseptörü üzerine etkisi nedeniyle nikotin nükleus accumbence ve prefrontal korteksin her ikisinde dopamin salınımını çoğaltan mezokortikolimbik dopamin nöronlarında ateşlenmeyi arttırmaktadır. Dopamin eksikliği ve bu bölgelerdeki düşük metabolik aktivite, negatif belirtiler ve şizofreniyi betimleyen duyuşsal veri girişi yetmezliğiyle ilişkili bulunmuştur (115, 131, 132).

Yapılan çalışmada genel popülasyondaki erkeklerin %28'i ve kadınların %26'sı, erkek şizofreni hastaların %71'i ve kadın şizofreni hastaların %42'sinin halen sigara kullanmakta olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca

ortalama sigaraya başlama yaşı şizofreni hastalarında 17, sağlıklı bireylerde 22 olduğu ve cinsiyetler arasında farklılık olmadığı tespit edilmiştir (117).

Şizofreni hastalarındaki yüksek mikatradki sigara kullanım oranı daha şiddetli psikotik belirtiler, yüksek doz antipsikotik kullanımı ve iki kat artmış tardiv diskinezi riski ile ilişkilendirilmiştir. Sigara kullanımı ile tardiv diskinezi arasındaki ilişkinin olası mekanizması bazal gangliyonlardaki katekolaminerjik nöronların hasarına bağlı sigara kullanan hastalarda dopamine karşı nigrostriatal aşırı duyarlaşmanın ve serbest radikallerden kaynaklanan nörotoksitenin yol açtığı nikotinden kaynaklanan artmış dopaminerjik aktivitedir. Sigara kullanımı serebrovasküler patoloji riskini arttırarak da tardiv diskinezi gelişimi riskini artmasına neden olmaktadır (133).

Kokain veya amfetamin gibi bağımlılık yapıcı ilaçlar benzeri etkileri olan nikotin, mezolimbik dopamin sistemini aktive etmektedir (25). Bu, ilacın güçlendirici ve ödüllendirici özellikleri açısından hayati öneme sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte hastalar belirgin dopamin reseptör blokajına yol açan antipsikotik ilaçlar da kullanılmaktadırlar. Ayrıca şizofrenik hastalar olasılıkla hem pozitif hem de negatif belirtiler açısından yüksek oranda self-medikasyon amacıyla da sigara kullanımları mevcuttur (117).

4. Şizofreni ve Bakım Veren Yükü

Bakım veren yükü literatürde özellikle süreğenlik gösteren hemen tüm hastalıklar için incelenmekte olan bir kavramdır. Bakım veren yükü kavramı tek bir tanım ile açıklanamayacak kadar karmaşık ve çok boyutludur. Daha önce aile üyeleri için fiziki yorgunluk şeklinde ileri sürülen bakım veren yükü, sonrasında bakım verme dolayısıyla bakım verenin ruhsal, sosyal, finansal ve fiziksel işlevsellikle ilişkili karşılaştığı negatif etkiler olarak tanımlanmıştır (134). Bakım sürecinde, hastanın ailesinde çatışmalar, damgalanmalar yaşanmakta, sonuç olarak sosyal izolasyon ve duygudurum bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Hastayı destekleyen ve genellikle en çok bakımını sağlayan hasta yakını temel bakım veren olarak isimlendirilmektedir. Yapılan

çalışmalar özellikle annelerin temel bakım veren rolünü üstlendiğini göstermektedir (135).

Bakım yükü kavramının açıklanmasında nesnel ve öznel yük kavramlarından söz edilmektedir. Nesnel yük, hastanın rahatsız edici davranışları ya da hastalığın yol açtığı ekonomik zorluklar, günlük yaşamdaki ve sosyal etkinliklerdeki kısıtlanmalar, ev ortamındaki gerginlik, aile üyelerinin beden ve ruh sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri gibi aile yükünün gözlemlenebilir ve doğrulanabilir yönünü ifade eder. Öznel yük ise, bu zorlukların aile üyelerini ne ölçüde rahatsız ettiği ya da hastanın rahatsızlık veren davranışlarıyla ilişkili duygusal sıkıntı ya da hastayla ilgili olarak yaşanan sıkıntı düzeyi olarak tanımlanmaktadır (135).

Bakım veren yükü sonuçlarının ve nedenlerinin çok çeşitli olması nedeniyle çok boyutlu bir kavramdır. Schene ve ark. (136) tarafından bakım veren yükünü çeşitli özellikleri olduğu bildirilmiştir (136):

- Çok boyutludur.
- Nesnel ve öznel yük şeklinde ayrılabilir, bu kavramlar ölçülebilir, değerlendirilebilir özelliktedir.
- Olumsuz özelliklerden oluşmaktadır.
- Mevcut bakım talepleri, aile içi görevlere ek yük, var olan rollerin yeniden düzenlenmesi ve bakım verenin duygusal durum ve tepkisini içermektedir.
- Tüm aile fertleri hastanın durumundan etkilenmiştir, ancak birincil bakım veren hastalığın yönetiminde anahtar rol oynamaktadır.

Schene ve ark. (137) bakım veren yükünün sabit bir seyir göstermediğini, çeşitli faktörlerden etkilenerek değişim gösterebildiğini ifade etmiştir. Kronik hastalıklar sıklıkla yoğun ve yakın izlem gerektirdiği için, birincil bakım verende uzun süreli bakım bağımlılığı mecburiyeti doğmaktadır. Bu bağımlılık sonucu, ilk olarak aile üyelerinin birbirine harcadığı zaman azalır ve kronik hastalığa sahip hastaya daha çok zaman ayrılır. İkinci olarak çekirdek aile yapısı bakım ihtiyacını sağlamada aile üyelerinin sorunlarını arttır. Üçüncü olarak sağlık bakımındaki değişimlerle birlikte kurum bakımından uzaklaşılması ve kronik hastalıkları olan bireylerin

daha fazla topluma dönmesi nedeniyle bakımın yönetiminin aileye kalması da bakım verenin yükünü artırmaktadır (138). Awad ve ark. (139) şizofreni hastalarının ailelerinde yaşanan sorunları Tablo 4'te özetlemiştir:



Tablo 4: Şizofreni hastalarının ailelerinde yaşanan problemler

Ailelerde yaşanan sorunlar	Ailede çatışma ve değişimlere neden olan belirlenen durumlar	Şizofreni hastaları için sorunlar
Ailenin sosyal gezilerinde ve aktivitelerinde azalma	Tedavi planına uymama	Daha etkili ve daha iyi tolere edilebilir ilaçları kabul etmek
Aile üyeleri arasında çatışmada artma	Motivasyonsuzluk ve öz bakımda azalma	Sürekli ilaç alımı konusunda sorumluluk sahibi olma
Aile üyelerinde depresyon	Madde kötüye kullanımı	Yüksek yaşam kalitesi ve işlevsellik
Ekonomik zorluklar	Aile dinamikleri ve baş etme stillerinde zorluklar	İş, ev ve sosyal destek için fırsat yaratma
Aile üyelerinde utanç hissi	Yetersiz sosyal ve ekonomik destek	Damgalanma, düşük benlik saygısı, sosyal destek yetersizliği ile baş etmek
İş planının iptali veya ertelenmesi	Acil psikiyatrik bakım ve gerektiği zaman hastaneye yatırma	
Aile üyelerinde benlik saygısında azalma ve özgüven kaybı	Bilgi ve destek yetersizliğine ilişkin sorunlar	
Aile üyelerinin iş ve okul performansında azalma		
Alkol kullanımında artma		
Ailede parçalanma		

4.1. Bakım yükünü etkileyen faktörler

4.1.1. Bakım verenlerin sosyodemografik özellikleri

Bakım veren yaşının artması bakım veren yükünü beklendiği üzere arttırmaktadır. Diğer taraftan ailenin ekonomik olarak iyi durumda olması ailenin iyi olma algısını yükseltmektedir. Ekonomik iyilik hali bakım ile ilişkili kaynaklara ulaşımı kolaylaştırmaktadır. Bakım veren yükünün en önemli kısımlarından birisini ekonomik seviye oluşturmaktadır. Hastaların bakımının planlanması ve gerçekleştirilmesinde kişilerin bağlı olduğu kültürel değerler bakım veren yükü ve algısında etkilidir. Bakım verenlerin fiziksel ve psikiyatrik açıdan sağlıklı veya sağlıksız olması da üzerlerindeki yükü etkilemektedir (140).

Şizofreni hastalarının bakım veren külfetiyle yapılan çalışmalar göz önüne alındığında aşağıdakilerin bakım verenin yükünü artırdığı görülmüştür: genç hasta (141), pozitif bulgu ve negatif bulgu şiddetinin fazla olması (139), davranış problemlerinin olması (142), ek hastalık olması (143), hastalığın süresinin uzun olması (144), cinsiyetin erkek olması (3), ilk psikotik atak (145), hastanın yeti yitiminin olması ve bilişsel yetersizliğinin olması (143), ilaç yan etkisi olması (143), hastalığın nüks sayısının fazla olması (146), hastaneye yatış sayısının fazla olmasının (147), alkol-madde kötüye kullanımının olması (148), tedaviye uyumunun ve içgörüsünün az olması(164), bakım verenin yaşlı olması (149), bakım verenin eğitim düzeyinin düşük olması (149), bakım veren aile üyesinin kadın olmasının (150), birlikte yaşanan üye sayısının az olması (149), birlikte yaşanan küçük yaştaki yakın sayısının fazla olması (151), sosyal desteğin az olması (144), akrabalarından ve sağlık personelinden yardım alamama (150), aylık gelirin az olması (149), hastadan bakım verenin şiddet görmesi (150), bakım verenin şizofreni hakkında bilgi düzeyinin az olması.

4.1.2. Psikolojik faktörler

Aile içinde sağlıklı ve olumlu yöndeki ilişkiler yük algısını azaltmaktadır. Yükümlülük ve sorumluluk hissinin bakım yüküyle ilişkili olduğu söylenebilir. Diğer taraftan bakım veren hasta yakınlarının motivasyonu bakım yükünün azalmasını ve sosyal desteğin daha fazla kullanımı ile ilişkilidir (140).

Bakım verenler şizofreni hastalarına yaklaşık 6,5 saat/gün vakit ayırmaktadır. Bu zaman içerisinde ilaç tedavilerinin uygulanması, kişisel hijyen, hastanın transferi, genel fiziksel bakım ve günlük ev işleri yer almaktadır. Harcanan zaman arttıkça bakım verenin yükü artmaktadır (135).

Bakım verenlerin %60,6'sı bakım verme görevlerinden dolayı kendilerine ayıracak zamanları olmadığını, %78,8'unun kendilerini yorgun hissettiklerini, %84,9'unun hasta ile iletişimde güçlükler yaşadıklarını, %56,9'unun ise ekonomik güçlükler yaşadıklarını ifade etmişlerdir (152).

4.1.3. Cinsiyet

Şizofreni hastalarına sıklıkla anneleri bakmaktadır. Bu nedenle bakım verenlerin kadın cinsiyette olma eğiliminde olduğu söylenebilir. Çoğunlukla bu kadınlar hastanın annesi, kız kardeşi veya eşidir. Şizofreni hastası dul ve kadın olduğunda ise bakım veren sıklıkla en büyük kız evlat veya hastaya en yakın kardeştir. Toplum tabanlı çalışmalarda bakım verenlerin %80'den fazlasının kadın olduğu, bu kadınların %90'ının anne olduğu ifade edilmiştir. Diğer taraftan bakım verenlerin önemli bir kısmının 60 yaş üzerindeki bireyler olduğu ifade edilmiştir. Ancak bu verilerin çoğu batı ülkelerine aittir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bakım verenlerin kadın olmasının daha fazla bakım veren yüküyle ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Benzer şekilde ülkemizde de bakım verenlerin çoğunu kadınlar oluşturmaktadır (135, 143).

Barusch ve Spaid (151) tarafından yapılan çalışmada hasta bakımı sırasında kadınların erkeklere göre duygu dışavurumunun daha fazla olduğu ifade edilmiştir. Erkek bakım verenler genellikle acil durumlarda ya da destek amacıyla hasta bakımına katılmaktadır. Bununla birlikte bakım veren erkeklerin daha genç yaşta olduğu ifade edilmiştir (151).

4.1.4. Etnik köken ve kültürel özellikler

Ailelerin hastaya yönelik tutumları ve baş etme modelleri ile ilgili olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda Beyaz Amerikalıların, Afrikalı Amerikalılardan daha fazla yük hissettikleri ve hastaya karşı reddedici bir tutum içinde oldukları belirtilmiştir. Kültürel faktörler hem algılanan yükte hem de akrabaların hastalara karşı davranışlarında önemli rol oynamaktadır. Latin Amerika kökenli bakım verenlerin hastanın mevcut durumunu kabul etmede

daha başarılı olduğu ifade edilmektedir. Beyaz Amerikalıların ise diğer etnik gruplara kıyasla hastanın fonksiyonel kaybına daha az toleranslı olduğu ifade edilmektedir (135).

Mueser (153), Jiska (154) ve Leal (155)'in yaptıkları çalışmalarda kültür seviyesinin yükü azalttığı gösterilmiştir. Kültür seviyesindeki artışın bakım vermede kullanılabilecek kaynakları harekete geçirmede ve baş etme stratejileri geliştirmede etkili olduğu düşünülebilir.

4.2. Hastaya ait özellikleri

4.2.1. Cinsiyet

Erkek hastalarda ailenin üzüntü seviyesinin daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Gülseren ve ark. (143) hasta cinsiyeti erkek olduğunda aile üyelerinin daha fazla bakım veren yükü bildirdiklerini ifade etmiştir. Bununla birlikte hasta cinsiyetinin bakım veren yükünü etkilemediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Erkek cinsiyetin bakım veren yükündeki etkisi, erkek cinsiyetin ekonomik ve sosyal rolleri daha fazla üstlenme eğiliminde olmasına bağlanmıştır (135).

4.2.2. Hastalık semptomları

Belirti düzeyinin şiddetli olmasının bakım verenin algılanan yükünde önemli etkisi olduğu konusunda fikir birliği vardır. Psikotik belirtilerin çeşitliliği hafif, orta ve şiddetli şeklinde değerlendirildiğinde, belirtilerin şiddeti arttıkça bakım verenin yükünün arttığı saptanmıştır. Bu bulguların tersine hastalık belirtilerinin yük ile ilişkisi olmadığını bildiren çalışmalara da rastlanmaktadır (135).

4.3. Bakım yükünün yaşam kalitesi üzerindeki etkisi

Şizofreni hastalığında bakım verenin yaşam kalitesinin azaldığı, sağlığı ve işlevselliğinin olumsuz etkilendiği bilinmektedir. Bakım verenin gelir düzeyi ve fiziksel sağlığı, bakım verenin yaşam kalitesiyle doğrudan ilişkilidir. Bakım verenin ailesinde yaşayan birey sayısı arttıkça bakım verenin fiziksel sağlığındaki bozulma azalmaktadır. Diğer taraftan hasta bakımı için harcanan zaman yaşam kalitesini azaltmaktadır. Bakım veren, hastalık hakkında yeterli düzeyde bilgiye sahip olduğunda yaşam kalitesi artış göstermektedir (140). Caqueo-Urizar ve ark. (147) tarafından yapılan

çalışmada bakım veren yaşam kalitelerinin azalmasıyla yeterli desteğin olmaması, aile yaşamının değişmesi, hastalık süreci ve ekonomik yük ilişkilendirilmiştir (147). Bakım verenin eğitim seviyesi yüksek olduğunda geliri ve fiziksel sağlığı daha yüksek olmakta, hasta bakımında daha fonksiyonel olabilmektedir. Diğer taraftan bakım verenin eğitim düzeyi ile subjektif yük ve stres arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir (135).

Hastanın bakımı ve sağaltımının ailenin ekonomik durumunu etkilediği belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hastaların yalnızca %41,5'i sosyal yardım almakta, birçok hasta sosyal yardım için başvurmakta ancak seneler sonra alabilmektedir (156).

Hastanın bakımı ve sağaltımı konusunda maddi yüklerin yanı sıra şizofreni hastalarının aileleri gittikçe artan sosyal yalıtım yaşarlar. Bu durum, çoğu zaman sosyal ve boş zaman uğraşlarının sınırlandırılması anlamına gelir. Bazı çalışmalar, bu hastalığın bakım ile ilgilenen kişiyi önemli ölçüde kısıtladığını ve gelecek hakkında endişelendirdiğini göstermektedir (137) (157). Sosyal yalıtım, mali ve istihdam ile ilgili sorunlardan daha ağır bir yük olarak değerlendirilmiştir. Bu durumun, şizofreni hastası ve ona bakan kişi arasındaki ilişkiyi daha da tahrip edebileceği ve hastalıkla başa çıkabilme kaynaklarını azaltabileceği öne sürülmüştür (158).

4.4. Bakım veren yükünün hafifletilmesi

Hasta yakınlarının bakım yüküyle baş edebilmesi onlara yardımla sağlanabilir. Son yıllardaki çalışmalar kronik hastalıklarda bile ailenin sosyal destek sistemini geliştirmek ve yükü hafifletmenin olası olduğunu göstermiştir. Bakım veren ve aile çevresindeki dengeyi sağlamak için bazı yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir (139);

- Tedavi planı hakkında hem bakım verenin hem de hastanın bilgilenmesi gereklidir. Kitaplar ve dokümanların bakım verene yardımcı olduğu ve onların hastalık konusundaki bilgisini geliştirdiği bulunmuştur.

- Tedavinin daha iyi olması için tıbbi tedaviyi, psikososyal müdahaleyi ve rehabilitasyon servislerini içeren tedavi programı olmalıdır.

- Hem bakım veren hem de hasta için sürekli destek ve kriz yönetimi sağlanması önemlidir.

•Hastanesiz topluma dayalı tedavi programlarının yaygınlaştırılması öncelikli olmalıdır.

4.4.1. Aile müdahalelerinin bakım yükü üzerindeki etkisi

Genellikle aile müdahaleleri şizofreni ve şizofreninin yönetimi hakkında çeşitli iletişim stratejilerini, problem çözmeyi, stres yönetimini ve psikoeğitimi içermektedir. Çalışmaların çoğunluğu, şizofreni ve şizofreninin yönetiminde aile terapisinin olumlu etkisi olduğunu ve hem kısa hem de uzun dönemli relaps oranlarını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar hastalar ve ailelerini kapsamış olmasına rağmen çok az çalışma bakım verenin bakım yükünü kolaylaştırmaya odaklanmıştır (135).

Aile müdahaleleri ile ilgili meta-analiz çalışmalarında şizofrenideki aile müdahalelerinin etkinliği kanıtlanmıştır. Çalışmalarda relaps oranı ve hastaneye yatış temel sonuç olarak kullanılmıştır. Bir çalışmada ilaç tedavisine uyum da kayıt edilmiştir. Her iki meta-analiz çalışmasında da bakım yükü konusunda direk ilişki kurulamamıştır; ancak ailelerin ve akrabaların bakım yükünü indirgemede yararlı olduğu bildirilmiştir. Magliano ve ark. (159), hastanın sosyal işlevselliğindeki düzelmeye bağlantılı olarak ailenin yükünde azaldığını bildirmişlerdir.

Genel olarak bakım yükünü azaltmada, hastalıkla baş etme yeteneği kazanılmasında, aile destek sistemini geliştirmede terapötik aile müdahalelerinin olumlu etki yaptığı görülmektedir. Bu olumlu etki farklı kültürlerde yapılan çalışmalarla da doğrulanmıştır. Aile müdahalelerinin olumlu etkisini bildiren çalışmalara karşın şizofrenideki aile müdahalelerinin neden şizofreni hastalarının tedavi planlarıyla bütünleştirilip yaygın bir şekilde kullanılmadığı merak edilen konulardan birisidir. Genellikle böyle girişimler için sıklıkla mali kaynak bulunamamakta ya da ülkenin sağlık bakım politikasında yer almamaktadır. Son yıllarda tartışılan konu, yük konusundaki araştırmaların etkisinin nasıl artırılacağı ve tedavi stratejileri ile nasıl bütünleştirilebileceğidir (139).

Şizofreni hastalarında sigara içimi sıklığı çok yüksektir ve sigara içenlerin dürtüselliklerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalarında dürtüsellik bulunması hem hastalar hem de bakım verenin

yaşadığı sosyal çevre ve tedavi ekibi için büyük bir sorun oluşturmaktadır. Şizofreni hastası bir bireye bakım vermek, bakım verene kişisel, sosyal ve ekonomik güçlükler yüklemektedir. Bu çalışmada şizofreni hastalarındaki dürtüsellik, sigara bağımlılığı, bakım vereninin yükü ilişkisini incelemek amaçlandı.



GEREÇ ve YÖNTEM

1. Araştırmanın Örneklemi

Çalışma evreni Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran şizofreni hastalarından ve bakım verenlerinden oluşmuştur. Her hastaya Barratt Dürtüsellik Ölçeği, Fagerström Sigara Bağımlılığı Değerlendirme Ölçeği, Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği, bakım verenlere ise Zarit Bakım Veren Külfet ölçeği, Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçeği araştırmacı tarafından bir kez uygulanıp değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu ölçeklerin değerlendirilmesi ile hastalığın şiddeti, hastanın dürtüselligi, sigara bağımlılığının şiddeti, bakım vereninin külfeti, bakım verenin anksiyete ve depresyon düzeyleri ile diğer belirtilerin düzeyi saptanacaktır. Beck Depresyon ve Anksiyete ölçekleri 21 soru, Zarit Bakım Veren Külfet Ölçeği 22 soru, Barratt Dürtüsellik Ölçeği 15 soru, Fagerström Sigara Bağımlılığı Değerlendirme Ölçeği 6 soru, Pozitif Ve Negatif Belirti Ölçeği 30 sorudan oluşmaktadır.

Araştırmaya 26 Nisan 2018- 26 Aralık 2018 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre en az bir yıldır 'Şizofreni'tanısı olan, ayaktan tedavi gören, çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan 50 hasta ve bu hastaların 18 yaşından büyük birincil bakım verenleri (n=50) alınmıştır. Aşağıdaki ölçütler uyarınca araştırmaya katılması uygun bulunan hastalar, araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı onamları alınarak araştırma grubuna dahil edildi.

A- Çalışmaya dahil edilme ölçütleri

Hastalar için;

- 18-65 yaş arası olması
- Klinik muayene ile en az bir senedir DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı olması
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olması

Bakım verenler için;

- 6 aydan fazla süredir hastanın birincil olarak bakım sorumluluğunu üstleniyor olması
- 18-65 yaş arası olması
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olması
- Bakım verenin sürekli yardımı ve bakımı gerektirecek tıbbi ya da psikiyatrik bir hastalığının bulunmaması
- Ailede bakım verenin sorumluluğunda başka bir sürekli yardım ve bakım gerektirecek tıbbi ya da psikiyatrik bir hastalığı olan birey olmaması.

B- Çalışmadan dışlama ölçütleri

Hastalar için;

- Şizofreni dışında psikiyatrik hastalığının olması
- Psikotik belirtileri remisyonunda olmaması
- Başka bir kronik ve sürekli yardım ve bakım gerektiren tıbbi hastalığının olması
- Sigara dışında alkol-madde bağımlılığının bulunması

Bakım verenler;

- 6 aydan kısa süredir hastanın birincil olarak bakım sorumluluğunu üstleniyor olması
- Bakım verenin sürekli yardım ve bakım gerektirecek tıbbi ya da psikiyatrik bir hastalığının olması
- Ailede bakım verenin sorumluluğunda başka bir sürekli yardım ve bakım gerektirecek tıbbi ya da psikiyatrik bir hastalığı olan birey olması
- Profesyonel bakım verme personeli olması

2. Araştırmanın Uygulanması

Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 15.05.2018 tarih ve 2018-9/23 sayılı kararıyla onaylandı. Hastalar ve bakım verenleriyle yapılan görüşmede, araştırmanın amacı ve uygulanması ile ilgili bilgiler sözel olarak anlatıldıktan sonra, araştırmaya dahil edilme ve dışlama ölçütlerine göre araştırmaya katılması uygun bulunan ve gönüllü olan katılımcıların yazılı onamı alındı.

Araştırmacılar tarafından, hasta ve bakım verenler için yarı yapılandırılmış sosyodemografik ve klinik görüşme formu hazırlandı ve uygulandı. Bakım verenlere Zarit Bakım Veren Külfet ölçeği, Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçeği uygulandı.

Hastalara ise Barratt Dürtüsellik Ölçeği, Fagerström Sigara Bağımlılığı Değerlendirme Ölçeği, Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği uygulandı.

3. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

3.1. Sosyodemografik Veri Formu (Ek-1)

Sorgulanan sosyodemografik ve klinik özellikler içerisinde bakım verenler için; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durumu, mesleği, çalışma yaşantısı, evlilik süresi, çocuk sayısı, gelir seviyesi, yakınlık derecesi, hastalar için; yaş, cinsiyet, saldırgan davranış, intihar girişimi ve sayısı, adli olaya dahil olma, hastalık öncesi iş yaşamı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, psikotik atak sayısı, ilk atak yaşı, hastanede yatış sayısı, antipsikotik tedavi, psikiyatrik ilaç sayısı, ek hastalık varlığı, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, yer almaktaydı.

3.2. Beck Depresyon Ölçeği (Ek-2)

Depresyonda görülen bilişsel, duygusal, somatik ve motivasyonel belirtileri ölçmek amacıyla kullanılan bir öz bildirim ölçeğidir. Depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçeğin özgün formu Beck ve ark. (1960) tarafından hazırlanmıştır. Beck Depresyon Envanteri formunda 21 belirti kategorisinin

her biri için 0-3 puan arasında dört seçenek vardır. Alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Depresyonun şiddeti 4 derecede değerlendirilir; 5-9 puanlar arası normal, 10-18 puanlar arası hafif-orta, 19-29 puanlar arası orta- şiddetli ve 30-63 puanlar arası şiddetli depresyonu belirlemektedir. Ülkemizde üniversite öğrencileri için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır ve kesme puanınının 17 olarak kabul edildiği bildirilmiştir (160).

3.3. Beck Anksiyete Ölçeği(Ek-3)

Bireyin son bir haftada belli belirtilerden ne kadar rahatsız olduklarını ölçmeyi amaçlayan ölçek 21 maddeden oluşmaktadır. Her bir maddenin 0-3 arasında puanlandığı 4'lü Likert tipi bir ölçektir. 1988 yılında Beck ve ark. (161) tarafından geliştirilmiştir. Toplam skor üzerinden 0-7 puan minimal, 8-15 puan hafif, 16-25 puan orta ve 26-63 puan şiddetli düzeyde anksiyete belirtileri olduğunu göstermektedir. Ölçekten alınabilecek puanlar 0-63 arasında değişmekte ve toplam puanın yüksekliği yaşanan anksiyetenin yüksekliğini göstermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Ulusoy ve ark. (161) tarafından yapılmıştır.

3.4. Zarit Bakıcı Yük Ölçeği (Ek-4)

Zarit Bakıcı Yük Ölçeği (ZBYÖ) 1980 yılında Zarit ve ark. (162) tarafından bakım verenler üzerindeki yük düzeyini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Orijinal ölçek 29 maddeden oluşmaktaydı. 1985 yılında 22 maddeye revize edilmiştir (163). Kuzey Amerika ve Avrupa'da bakım veren yükünün değerlendirilmesinde en sık tercih edilen ölçektir (164). 22 sorudan oluşmaktadır, her soru 0-4 arasında bir likert ölçeği ile değerlendirilmektedir. Skorun artması bakım veren yükünün artmasına işaret etmektedir. Bakım verenin sağlığı, psikolojik iyilik hali, sosyal yaşantısı, ekonomik durumu, bakım veren ve hasta arasındaki ilişkiyi değerlendirmektedir. Çok fazla sayıda dile çevrilmiştir (165). 2009 yılında Özlü ve ark. (146) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Ölçeğin faktör analizinde 22 maddenin 5 alt ölçek altında toplandığı görülmüştür. Bu alt ölçekler aşağıda listelenmiştir:

- Ruhsal gerginlik ve özel yaşamın bozulması (toplam skor 7-35)
- Sinirlilik ve kısıtlanmışlık (toplam skor 3-15)

- Toplumsal ilişkilerde bozulma (toplam skor 3-15)
- Ekonomik yük (toplam skor 4-20)
- Bağımlılık (toplam skor 2-10)

Geçerlilik güvenilirlik çalışmasında 1. 4. ve 16.maddelerin faktör yükü 0.50'nin altında olduğu için Türkçe versiyonu bu üç maddenin çıkarılmasıyla 19 sorudan oluşmuştur. Toplam skor 19 ila 95 arasında değişmektedir. ZBYÖ daha önce şizofreni hastalığı için başarıyla kullanılmıştır (166).

3.5. Barratt Dürtüsellik Ölçeği–11 (BİS–11) (Ek-5)

Dürtüselligi değerlendirmede kullanılan hastanın doldurduğu bir ölçektir. Otuz maddeden oluşan bir ölçek olup kendi içinde üç alt ölçeği vardır; dikkat (dikkatsizlik), motor (motor dürtüsellik) ve plan yapmama (kontrolünü sağlayamama). BİS–11 değerlendirilirken toplam puan, plan yapmama, dikkat ve motor dürtüsellik olmak üzere 4 alt skor elde edilir. Toplam BİS–11 skoru ne kadar yüksekse hastanın dürtüsellik düzeyi o kadar yüksektir. BİS-11'in Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güleç ve ark. (167) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, madde yükü düşük maddelerin çıkarılması aşamasından önce çeviri işleminin devamının ve Türk örnekleme özgü ifadelerin kullanılmasının uygun olacağı belirtilerek daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (167). Bu nedenle bu çalışmada ölçeğin değerlendirilmesi için Patton ve arkadaşlarının önerdiği puan anahtarları kullanılmıştır (168).

3.6. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) (Ek-6)

Sigara bağımlılığının değerlendirilmesinde en sık kullanılan testtir. Fagerström ve ark. (169) tarafından geliştirilen, Fagerström Tolerans Testinin yeniden düzenlenmiş şeklidir. Kişinin içtiği sigara miktarı ile belli bir süre sigara içmeden durabilme derecesi incelenmektedir. Ülkemizde Aksakal ve ark. (170) tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Bu testin değerlendirilmesi sonucu elde edilen puanlara göre nikotin bağımlılığı, çok düşük (0-2 puan), düşük (3-4 puan), orta (5 puan), yüksek (6-7 puan) ve çok yüksek düzeyde (8-10 puan) olmak üzere beş grupta değerlendirilmektedir.

3.7. Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS) (Ek-7)

Kay ve ark. (171) tarafından geliştirilmiştir. 7 puanlık bir likert skalasıyla değerlendirilen 30 maddeye sahiptir. 7 madde pozitif belirti alt ölçeğine, 7 madde negatif belirti alt ölçeğine aittir. Geriye kalan 16 madde ise genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Pozitif ve negatif sendrom alt ölçekleri puanı 7-49, genel psikopatoloji alt-ölçeği skorları 16-112 arasında değişmektedir. 1999 yılında Kostakoğlu ve ark. (172) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

4. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler IBM SPSS (Statistical Program for Social Sciences) 22 paket programında $\alpha=0,05$ anlamlılık seviyesinde ve %95 güven düzeyinde analiz edilmiştir. Tüm değerkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ve yüzde değerleri hesaplandı (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerler). Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t Test, Mann Whitney ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Nümerik değerkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde spearman korelasyon katsayısı ile inceleme yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo-5'te, şizofreni hastaların klinik özellikleri Tablo-6'da, bakım verenlerin sosyodemografik özellikleri, hastalık ve tedavi ile ilgili özellikleri Tablo-7'de, şizofreni hastalarının ölçek puanları Tablo-8'de, bakım verenlerin ölçek puanları Tablo-9'da, şizofreni hastalarının dürtüsellik ölçeğinin korelasyonu Tablo-9'da, şizofreni hastalarının FNBT korelasyonu Tablo-11'de, bakım verenlerin Zarit Bakım Veren Yüğü Ölçeğı, Beck Anksiyete ve Depresyon ölçeğı korelasyonu Tablo-12'de, şizofreni hastalarının PANSS ölçeğinin korelasyonu Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Hastaların sosyodemografik özellikleri

		n=50
Yaş (yıl)		54 (21-63)
		38,34±10,67
Cinsiyet	Kadın	9 (%18)
	Erkek	41 (%82)
Medeni hal	Evli	14 (%28)
	Bekar	24 (%48)
	Dul veya Boşanmış	12 (%24)
Çocuk sayısı		1 (0-3)
		1,2±0,83
Evdeki kişi sayısı		5 (3-8)
		5,2±2,22
Eğitim düzeyi	Okuma yazma bilmeyen	4 (%8)
	Okuma yazma bilen	4 (%8)
	İlkokul mezunu	17 (%34)
	Ortaokul mezunu	13 (%26)
	Lise mezunu	9 (%18)
	Üniversite mezunu	3 (%6)
	Lise ve üstü	12 (%24)
	Ortaokul ve altı	38 (%76)
Ailenin	Açlık sınırı altında*	33 (%66)
Gelir düzeyi	Açlık sınırı ile yoksulluk sınırı arasında*	27 (%0)
	Yoksulluk sınırı üstünde*	0 (%0)

Veriler medyan (minimum: maksimum); ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak ifade edilmiştir. *: <http://tuik.gov.tr/Start.do>

Tablo-6: Çalışmaya alınan şizofreni hastaların klinik özellikleri

		n=50
Ek Hastalık	Var	12 (%24)
	Yok	38 (%76)
İlk atak yaşı		20,5 (15-49) 23,02± 8,18
Hastalık süresi		14,5 (3-20) 15,38± 9,58
Psikotik atak sayısı		3 (15-49) 23,02± 8,18
Saldırgan davranış	Var	26 (%52)
	Yok	24 (%48)
İntihar Girişimi	Var	39 (%78)
	Yok	11 (%22)
Adli Vaka Sayısı		0 (0:1) 0,20± 0,404
Hastalık öncesi	Var	36 (%72)
	Yok	14 (%28)
Yatış sayısı		1,5 (0-16) 2,32 ± 2,84
Kullandığı ilaç sayısı		2 (1:4) 2,16 ± 0,71
Hastalık süresi		14,5 (3-41) 15,38± 9,58
İlk atak yaşı		20,5(15-49) 23,02± 8,18
Ailede psikiyatrik öykü		0 (0:4) 0,7 ± 1,07
	Var	30 (%60)
	Yok	20 (%40)

Veriler medyan (minimum: maksimum), ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo-7: Çalışmaya alınan bakım verenlerin sosyodemografik özellikleri

		n=50
Yaş (yıl)		59 (30-70)
		56,22 ± 9,98
Evlilik süresi		34 (0-55)
		31,82±15,23
Çocuk sayısı		2 (0-5)
		2,2 ± 1,22
Cinsiyet	Kadın	24 (%48)
	Erkek	26 (%52)
Medeni hal	Evli	4 (%8)
	Bekar	9 (%18)
	Dul veya Boşanmış	37 (%74)
Akrabalığı	Ebeveyn	32(%64)
	Eş	8(%16)
	Kardeş	8(%16)
	Çocuk	0(%0)
	Diğer	2(%4)
Eğitim düzeyi	Okuma yazma bilmeyen	1 (%2)
	Okuma yazma bilen	4 (%8)
	İlkokul mezunu	14 (%28)
	Ortaokul mezunu	13 (%26)
	Lise mezunu	11 (%22)
	Üniversite mezunu	7 (%14)
	Lise ve üstü	28 (%56)
Ortaokul ve altı	22 (%44)	
Meslek	İşsiz	3 (%6)
	Ev hanımı	11(%22)
	Emekli	22(%44)
	Memur	1 (%2)
	İşçi	10 (%20)
	Esnaf	3 (%6)
Çalışma durumu	Çalışmıyor	36 (%72)
	Çalışıyor	14(%28)
Ailenin	Açlık sınırı altında*	33 (%66)
Gelir düzeyi	Açlık sınırı ile yoksulluk sınırı arasında*	27 (%0)
	Yoksulluk sınırı üstünde*	0 (%0)

Veriler medyan (minimum: maksimum), ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak ifade edilmiştir. *<http://www.tuik.gov.tr/Start.do>

Tablo-8: Çalışmaya alınan şizofreni hastalarının ölçekleri

FNBT	6,72±2,13	7(2-10)
PANSS	46,56±9,99	45,5(33-70)
<i>Pozitif</i>	12,16±3,64	11(7-22)
<i>Negatif</i>	12,1±3,73	11,5(7-24)
<i>Genel</i>	23,06±5,46	22(9-35)
BİS-11	35,34±9,74	37(15-57)
<i>Planlama</i>	13,12±3,51	14(5-20)
<i>Motor</i>	9,94±3,51	9(5-18)
<i>Dikkat</i>	12,28±3,79	13(5-20)

Veriler medyan (minimum: maksimum), ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo-9: Çalışmaya alınan bakım verenlerin ölçekleri

ZBYÖ	34,12±18,11	36(3-78)
BAÖ	6,94±10,36	1(0-40)
BDÖ	10,82±9,27	9,5(0-38)

Veriler medyan (minimum: maksimum), ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo-10: Çalışmaya alınan şizofreni hastalarının dürtüsellik ölçeğinin korelasyonu

	Barratt	Barrat Alt Ölçekleri		
	p değeri	Planlama p değeri	Motor p değeri	Dikkat p değeri
Hastanın Değerleri				
Yatış Sayısı	0,018*	0,014*	0,110	0,038*
Saldırgan Davranış	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,007**
İntihar Girişimi	0,037*	0,102	0,147	0,019*
Adli Vaka Sayısı	0,002**	0,001**	0,001**	0,017*
Hastalık Süresi	0,134	0,135	0,182	0,535
İlk Psikotik Atak Yaşı	0,008**	0,002**	0,010	0,034*
Psikotik Atak Sayısı	0,029*	0,056	0,056	0,044*
FNBT	0,014*	0,001**	0,045*	0,066
PANSS	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
<i>Pozitif</i>	p<0,001	0,007**	0,001**	p<0,001
<i>Negatif</i>	p<0,001	p<0,001	0,001**	p<0,001
<i>Genel</i>	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Kullandığı İlaç Sayısı	0,062	0,021*	0,053	0,020*
Antipsikotik Sayısı	0,103	0,041*	0,144	0,014*
<i>Tipik Antipsikotik Sayısı</i>	0,333	0,792	0,255	0,398
<i>Atipik Antipsikotik Sayısı</i>	0,991	0,737	0,948	0,435
Antidepresan Kullanımı	0,480	0,563	0,292	0,886
DDD Kullanımı	0,874	0,619	0,404	0,930
Depo Antipsikotik Kullanımı	0,004**	0,004**	0,027*	0,001**
Bakım Verinin Değerleri				
ZBYÖ	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Beck Anksiyete	0,001**	p<0,001	0,004**	0,014*
Beck Depresyon	0,003**	0,051	0,01**	0,002**

* p<0,05

** p<0,01

Tablo-11: Çalışmaya alınan şizofreni hastalarının FNBT korelasyonu

	FNBT p Değeri
Hastanın Değerleri	
Yatış Sayısı	0,489
Saldırgan Davranış	0,008**
İntihar Girişimi	0,541
Adli Vaka Sayısı	0,163
Hastalık Süresi	0,136
İlk Psikotik Atak Yaşı	0,184
Psikotik Atak Sayısı	0,219
BARRAT	0,014*
<i>Planlama</i>	0,001**
<i>Motor</i>	0,045*
<i>Dikkat</i>	0,066
PANSS	0,005**
<i>Pozitif</i>	0,122
<i>Negatif</i>	0,003**
<i>Genel</i>	0,001**
Kullandığı İlaç Sayısı	0,069
Antipsikotik Sayısı	0,211
<i>Tipik Antipsikotik Sayısı</i>	0,639
<i>Atipik Antipsikotik Sayısı</i>	0,942
Antidepresan Kullanımı	0,578
DDD Kullanımı	0,629
Depo Antipsikotik Kullanımı	0,877
Bakım Veren Değerleri	
Zarit	0,008**
Beck Anksiyete	0,005**
Beck Depresyon	0,557

* p<0,05

** p<0,01

Tablo-12: Çalışmaya alınan bakım verenlerin Zarit Bakım Veren Yüğü Ölçeği Beck Anksiyete ve Depresyon ölçeği korelasyonu

	Bakım Veren Ölçekleri		
	ZBYÖ p Değereri	BAÖ p Değereri	BDÖ p Değereri
Hastanın Değerleri			
Yatış Sayısı	0,004**	0,003**	0,214
Saldırgan Davranış	p<0,001	0,009**	0,436
İntihar Girişimi	0,037	0,504	0,148
Adli Vaka Sayısı	0,005**	0,003**	0,124
Hastalık Süresi	0,020*	0,040*	0,191
İlk Psikotik Atak Yaşı	0,023*	0,276	0,016*
Psikotik Atak Sayısı	0,004**	0,019*	0,032*
FNBT	0,008**	0,005**	0,557
PANSS	p<0,001	0,107	0,055
<i>Pozitif</i>	p<0,001	0,422	0,020*
<i>Negatif</i>	0,001**	0,235	0,442
<i>Genel</i>	p<0,001	0,004**	0,031*
Barrat	p<0,001	0,001**	0,003**
<i>Planlama</i>	p<0,001	p<0,001	0,051
<i>Motor</i>	p<0,001	0,004**	0,010*
<i>Dikkat</i>	p<0,001	0,014*	0,002**
Kullandığı İlaç Sayısı	0,042*	0,050*	0,467
Antipsikotik Sayısı	0,014*	0,025*	0,755
<i>Tipik</i>	0,904	0,260	0,385
<i>Atipik</i>	0,207	0,110	0,412
Antidepresan Kullanımı	0,979	0,861	0,471
DDD Kullanımı	0,902	0,986	0,395
Depo Antipsikotik Kullanımı	0,009**	0,233	0,376
Bakım Veren Değerleri			
Cinsiyet ^a	0,299	0,141	0,961
Medeni Durum ^b	0,919	0,108	0,725
Eğitim seviyesi ^b	0,598	0,013*	0,774
Meslek ^c	0,011	0,051	0,183
Çalışma Yaşantısı ^b	0,337	0,331	0,484
Gelir Seviyesi ^b	0,134	0,077	0,099
Yakınlık derecesi ^b	0,537	0,430	0,430

* p<0,05 ** p<0,01

a: T-testi, b: Kruskal-Wallis Test, c: Mann-Whitney Test,

Tablo-13: Çalışmaya alınan şizofreni hastalarının PANSS ölçeğinin korelasyonu

	p Değeri	PANSS Alt Ölçekleri		
		Pozitif p Değeri	Negatif p Değeri	Genel p Değeri
Hastanın Değerleri				
Yatış Sayısı	0,004**	0,007**	0,038*	0,002**
Saldırgan Davranış	0,005**	0,001**	0,093	0,001**
İntihar Girişimi	0,001**	0,010**	0,005**	0,002**
Adli Vaka Sayısı	0,012**	0,103	0,017*	0,001**
Hastalık Süresi	0,024*	0,057	0,267	0,007**
İlk Psikotik Atak Yaşı	0,016*	0,002**	0,049*	0,010**
Psikotik Atak Sayısı	p<0,001	0,006**	0,032*	0,001**
FNBT	0,005**	0,122	0,003**	0,001**
Barrat	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
<i>Planlama</i>	p<0,001	0,007**	p<0,001	p<0,001
<i>Motor</i>	p<0,001	0,001**	0,001**	p<0,001
<i>Dikkat</i>	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Kullandığı İlaç Sayısı	0,022*	0,128	0,017*	0,019*
Antipsikotik Sayısı	0,120	0,219	0,143	0,069
<i>Tipik</i>	0,085	0,022*	0,156	0,308
<i>Atipik</i>	0,838	0,408	0,661	0,965
Antidepresan Kullanımı	0,339	0,927	0,274	0,685
DDD Kullanımı	0,249	0,114	0,163	0,148
Depo Antipsikotik Kullanımı	0,210	0,013*	0,840	0,065
Bakım Veren Değerleri				
Zarit	p<0,001	p<0,001	0,001**	p<0,001
Beck Anksiyete	0,107	0,422	0,235	0,004
Beck Depresyon	0,055	0,020*	0,442	0,031

*. p<0,05

** . p<0,01

TARTIŞMA VE SONUÇ

Şizofrenideki saldırganlığa dayalı kavramsal modeller, şizofreni hastalarının psikopatolojik belirtilerinin (örneğin sanrılar ve varsanılar) bir sonucu olarak saldırganlığın ortaya çıktığını ileri sürer (173). Literatürdeki bir gözden geçirmede şizofreni gibi ruhsal hastalıklarda şiddetin semptom olarak kabul edildiği, hatta sanrılar veya varsanılar tarafından motive edilen saldırganlığın dürtüsel, önyargılı veya kompulsif olarak nitelendirilebildiği ileri sürülmektedir (174). Barkataki ve ark. (175) yaptığı çalışmada dürtüselliğin şizofrenideki saldırganlıkta önemli bir faktör olduğu görüşünü destekleyen kanıtlar bulmuşlardır. Buna benzer şekilde şizofreni hastalarında dürtüselliğin, saldırganlık ve şiddet riskini artırdığı düşünülmektedir (176-180). Çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde BİS-11 toplam ve tüm alt ölçekleri ile saldırgan davranış ve adli olaya karışma sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Yapılan bir başka sistematik derlemede önceki suç tarihi, tedavisiz geçen süre ve psikotik belirti şiddetinin yüksek olmasının şiddet ile belirgin bir ilişkisinin olmadığı ortaya konmuştur (181). Bununla birlikte az sayıda araştırma şizofreni hastalarındaki artmış dürtüsel saldırgan davranışa neden olmadığını göstermektedir (182). Bu rolü daha açık bir şekilde ortaya koymak için heterojen tasarımlar ve yöntemler kullanılarak yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Genel popülasyonda ve birçok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, şizofreni hastalarında da dürtüsellik ve davranış bozuklukları artmış intihar riski ile ilişkilendirilmiştir (183-188). Gut-Fayand ve ark. (189) ile De Hert ve ark. (190) şizofreni hastalarının artan intihar riskine dürtüselliğin neden olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde başka bir çalışmada şizofreni hastalarındaki yüksek dürtüsellik, şizofrenide intihar etiyolojisinde önemli olduğu görüşünü desteklemektedir (191). Dikkat dürtüselliği skorları yüksek şizofreni hastalarının karmaşık düşünce yapısı ve bilişsel esneklik yoksunluğu ile olası sonuçları düşünmeden intihar eylemlerine yatkınlığı çalışmalarla gösterilmiştir (192). Ayrıca dikkatle ilişkili dürtüsellik düzeyinin

intihar girişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (193). Çalışmamızda da benzer şekilde intihar girişimi öyküsü ile BİS-11 ve alt ölçeği dikkat dürtüsellığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte, McGirr ve ark. (194)'nın takip ettiği 81 şizofreni hastasından 45 tanesi intihar etmiş. Bu hastalarla ilgili yaptığı çalışmada, şizofren ve kronik psikotik intiharda dürtüsel-saldırgan davranışların rol almadığı sonucuna varmış. Şizofreni hastalarının intihar davranışı açısından yüksek risk altında olmasına rağmen, ruhsal belirleyicileri tanımlayabilmek ve müdahalede bulunabilmek için elimizdeki veriler yetersizdir. Dürtüsellik ile intiharın ilişkisi tüm açıklığı ile ortaya konulamamıştır. Çünkü yapılan çalışmalar çoğunlukla kesitseldir. Eldeki prospektif çalışma sayısı son derece az olmakla beraber bunların da bir takım metodolojik kısıtlılıkları vardır.

Yapılan çalışmalarda ilk atak yaşı ne kadar düşük ise nöral matürasyonun o kadar az tamamlanacağı, buna bağlı olarak bilişsel inhibisyonun gelişeceği ve bunun sonucu olarak da dürtüsel davranışlarla ilişkili istenmeyen sonuçların ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (195-198). Yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde erken başlangıçlı şizofreni hastalarında yönetici işlevlerin anormal olgunlaşmasına neden olmakta ve bu da dürtüselik artışı ile ilişkilendirilmektedir (199-201). Çalışmamızda da bunları destekler niteliktedir. İlk psikotik atak yaşı ile BİS-11 ve tüm alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Hastanın yatış sayısı ve psikotik atak sayısı ile BİS-11 toplam ve alt ölçekleri planlama ve dikkat arasında istatistiksel olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bilimsel literatürde bu konuda yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır.

Literatür tarandığında şizofreni hastalarında BİS-11 ve FNBT arasında korelasyonla ilgili yeterli çalışma yoktur. Sigara içen şizofreni hastalarının içmeyenlerden daha dürtüsel olduğu gösterilmiştir (202-204). Ekici ve ark.'nın (116) ayaktan takip edilen 133 şizofreni hastasında yaptıkları çalışmada sigara içimi ile BİS-11 toplam ve dikkat dürtüsellığı arasında ilişki bulunmuştur. Zincir ve ark.'nın (205) 262 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada da FNBT ile BİS-11 motor dürtüsellığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. 326 sigara içen sağlıklı bireyde yapılan başka çalışmada sigara tüketimi BİS-

11 toplam skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (193). Bizim çalışmamızda FNBT ile BİS-11 toplam ve alt ölçekleri olan motor ve planlama dürtüsellik arasında ilişki bulunmuştur. Dürtüsellik sigara içmenin bir sebebi mi yoksa bir sonucu mu olduğunu ayırt etmemize yarayacak veriler elimizde yoktur. Bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca dürtüsellik, sigarayı bırakamamaya neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiş (204). Dürtüsellik düzeylerinin test edilmesi, bu nedenle sigara içenler arasında kimin sigarayı bırakabileceği öngörmede yardımcı olabileceği ileri sürülmektedir (205). Planlamayla ilişkili dürtüsellik düzeyi yüksek düzeyde olanlarda sigara içmeye ve aynı zamanda intihar girişiminde bulunmada önemli etken olduğu ileri sürülmektedir (116).

Çalışmamızda PANSS toplam ve tüm alt ölçekleri ile BİS-11 ve tüm ölçekleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0,01$). Literatür tarandığında dürtüsellik ve şizofreni belirti şiddeti arasındaki ilişkiye bakan ve yorum yapabilmemizi sağlayacak yeterli sayıda çalışma bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada 29 (21'i erkek) şizofreni hastasında BİS-11 ve PANSS arasında anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada PANSS negatif belirtiler ile BİS-11 dikkat dürtüsellik arasında ilişkinin p değeri $p = 0,033$ olarak bulunmuş ve PANSS genel psikopatoloji ile BİS-11 dikkat dürtüsellik arasındaki ilişkinin p değeri $p = 0,047$ olarak bulunmuştur. (201). Ancak yapılan şizofreni dürtüsellik çalışmalarına bakıldığında (195-197) bizim çalışmamızın motor dürtüsellik ve planlama dürtüsellik değerlerimizin yüksek olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin hastalarımızın ilk atak yaş medyan değerinin 20,5 yıl olması ve hastalarımızın %82 sinin erkek olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda depo antipsikotik kullanan ve kullanmayan hastalar BİS-11 alt ölçeklerine göre karşılaştırılmıştır. İki grup arasında BİS-11'in plan yapmama, motor ve dikkat alt ölçekleri açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda depo ve oral antipsikotiklerin şizofreni belirti şiddetinde benzer etkinliklerinin olduğu, depo antipsikotiklerin uzun süreli remisyona ve tedavi uyumuyla daha fazla ilişkili olduğu belirtilmiştir (206, 207).

Bu çalışmada depo antipsikotik kullanımı ile BİS-11 toplam ve tüm alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda şiddete meyilli görülen dürtüsel hastalarda oral antipsikotik yerine depo formlar tercih edilmesi önerilir (208,209). Farklı konuda yapılan bir çalışmada bu yüzden depoantipsikotik kullanan hastaların ölçek değerleri yüksek çıktığı sonucuna varılmış (210). Bizim çalışmamızdaki sonucun buna benzer sonuç elde edilmesindeki sebebin aynı olduğu düşünülmüştür. Bu konuda alternatif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatür tarandığında şizofreni hastalarında BİS-11, adli olaya karışma, saldırgan davranış ile ZBYÖ ile arasındaki ilişkiyi yorumlayan yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada BİS-11 toplam ve tüm alt ölçekleri arasında yüksek derecede anlamlı ilişki bulunmuştur. Bakım verenin BAÖ ile BİS-11 toplam ve tüm alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bakım verenin BDÖ ile BİS-11 toplam ve alt ölçekleri motor ve dikkat dürtüselligi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Şizofreni hastalarına bakım verenlerin yükünde hastanın dürtüselliginin önemli olduğunu göstermektedir.

Normal sağlıklı kişilerin, seçimlerinde yüksek riskli / yüksek miktarda geri dönüşlü seçeneklerden çok düşük riskli / düşük miktarda geri dönüşlü seçenekleri tercih ettikleri bilinmektedir. Genel popülasyonda olduğu gibi şizofrenlerin de yüksek riskli / yüksek kazançlı seçeneklerinde ısrar etmenlerinin planlama dürtüselligiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (211). Başka bir çalışmada, genel kazançtan daha büyük ve daha düşük olasılık ödül elde etmek amacıyla riske girerek daha küçük kazançlar elde ettiğinde, planlama dışı dürtüsellikten yararlandığı gösterilmiştir (212). Bizim çalışmamızın da bu gözlemlerle açıklanabileceği düşünülmüştür. FNBT ile saldırgan davranış arasında yüksek derecede anlamlı ilişki bulunmuştur. FNBT ile BİS-11 toplam ve alt ölçekleri motor ve planlama dürtüselligi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur; planlama dürtüselligi ile yüksek derecede ilişkili olduğu görülmüştür. Literatür tarandığında bu konuyla ilgili yapılmış detaylı çalışmaya rastlanamadı.

Ziedonis ve ark. (213) sigara içen şizofreni hastalarında negatif semptom skorlarında azalma ve pozitif semptom skorlarında artma olduğunu saptamışlardır (213). Goff ve ark. (123) ise sigara içenlerde pozitif ve negatif semptom puanlarının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Patkar ve ark.'nın (214) yatarak tedavi gören 87 şizofreni hastalarıyla yaptıkları çalışmada ise negatif semptomları fazla olan şizofreni hastalarında sigara içiminin daha fazla olduğu saptanmış, pozitif semptomlarla sigara içimi arasında ise herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Adı geçen çalışmada hem total negatif semptom skorları hem de künt affekt, duygusal geri çekilme, soyut düşünce güçlüğü, stereotipik düşünce gibi semptomlarla sigara içme arasında anlamlı ilişki bulunmuş (214). Ayaktan takip edilen 88 şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada, PANSS'in sadece bilişsel işlevleri (kavramsal organizasyon bozukluğu yönelim bozukluğu, soyut düşünme güçlüğü, manyerizm ve postür alış, azalmış dikkat) değerlendiren bölümleri ile anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur (215).

207 hasta ile yapılan bir çalışmada PANSS ile FNBT arasında benzer sonuç gösterilmiştir. PANSS ve alt ölçekleri negatif belirtiler ve genel psikopatoloji ile FNBT arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (117). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PANSS toplam ve alt ölçekleri negatif belirtiler ve genel psikopatoloji ile FNBT arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Şizofreni hastalarında nikotin bağımlılığı ile PANSS arasındaki ilişkiyi inceleyen ve farklı sonuçlar bulan çalışmalar da mevcut. PANSS pozitif semptomları ile sigara bağımlılığı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (216, 217). PANSS negatif semptomları ile sigara bağımlılığı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcut (216-221). Bu çalışmalardan farklı olarak şizofreni hastalarının sigara bağımlılığı ile PANSS puanları arasında fark bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcut (222-225). Şizofreni hastalarında sigara içme prevalansı yaşla birlikte arttığından, farklılıkların yaşla ilişkili olabileceği ileri sürülmüş (226, 227). Ancak tam tersi şekilde şizofreni hastaları ile ilgili yapılan başka çalışmalarda sigara içenlerin sigara içmeyenlerden daha genç olduğunu bildirmiştir (219, 222, 228). Bu çalışmalardaki farklılıklar metodolojik farklılıklardan

kaynaklanabilir. Bu çalışmaların çoğunluğu sigara içme ile sigara içmeme durumuna göre psikopatolojiyle arasındaki ilişkiyi analiz ederken (217, 218, 220, 226, 228, 229), az sayıda çalışma nikotin bağımlılığının şiddetinin psikopatolojiye etkisini araştırmıştır (222). Şizofreni oldukça heterojen bir hastalık olduğundan, sigara içiminin paterni boyunca ne yönde ve nasıl değiştiğini araştırmak için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu anki dahil olmak üzere tüm bu çalışmalar kesitsel olmakla birlikte, sigara içme yoğunluğu ile semptomların şiddeti arasındaki ilişkinin hastalığın evreleri sırasında değişip değişmediğini belirlemek için uzunlamasına yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

FNBT ile ZBYÖ ve bakım verenin BAÖ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Literatür tarandığında bu konuda yapılan çalışmaya rastlanmamıştır.

Hastalığın nüks sayısının fazla olması ve hastaneye yatış sayısının fazla olmasının bakım veren yükünün artmasına sebep olduğu gösterilmiştir (139, 140, 230, 231). Bu çalışmada da benzer şekilde hastanın yatış sayısı ve psikotik atak sayısı ile ZBYÖ, BDÖ ve BAÖ arasında istatistiksel olarak ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Önceden yapılan çalışmalarda bakım veren yükünün hastalık süresiyle olumlu yönde ve hastalığın başlangıç yaşı ile negatif yönde ilişki tespit edilmiştir (230-232). Bu çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir.

Önceki çalışmaların genelinde, belirti düzeyinin şiddetli olmasının bakım veren yükünü etkilediği konusunda fikir birliği vardır (143, 233, 234). Buna karşın, son yıllarda ülkemizde yapılan bir çalışmada ve diğer çalışmalarda hastalık belirtileri ile bakım veren yükü arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (235-237). Öte yandan, hangi belirti grubunun yük ile daha fazla ilişkili olduğu konusundaki sonuçlar tutarsızdır (139). Asıl olarak pozitif belirtilerin (143, 238-240) ya da negatif belirtilerin (236, 241-245) yüke neden olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Hem pozitif hem de negatif belirtilerin birbirinden farksız şekilde bakım veren yükü ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalarla (137, 244) benzer sonuç bu çalışmadan da elde edilmiştir. ZBYÖ ile PANSS toplam ve tüm alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki

bulunmuştur. Bakım verenin BDÖ ile PANSS toplam ve alt ölçekleri pozitif belirtiler ve genel psikopatoloji arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. BAÖ ile PANSS toplam ve tüm alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Literatür tarandığında şizofreni hastalarında BİS-11, adli olaya karışma, saldırgan davranış ile ZBYÖ ile arasındaki ilişkiyi karşılaştırabilecek yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. BİS-11 toplam ve tüm alt ölçekleri ile ZYBÖ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. BİS-11 toplam ve tüm alt ölçekleri ile BAÖ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. BİS-11 toplam ve alt ölçekleri dikkat ve motor dürtüsellığı ile BDÖ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Adli olaya karışma sayısı ile ZBYÖ ve BAÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. ZBYÖ VE BAÖ ile saldırgan davranış arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Adli olaya karışma sayısı ile ZBYÖ ve BAÖ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Psikotik semptomların şiddetinde azalma olmayan tedaviye dirençli hastalarda tedavinin beşinci basamağı da başarısız olduğunda ikinci jenerasyon, birinci jenerasyon, EKT ve duygu durum dengeleyici ile kombinasyon tedavisi önerilir (87). Tedavi uyumu olmayan şiddete meyilli hastalarda oral antipsikotik yerine depo formlar tercih edilmesi önerilir (12); bu yüzden depo antipsikotik kullanan, kullandığı antipsikotik ilaç sayısı fazla olan tedaviye dirençli şizofrenlerin bakım yükü ölçeğinin yüksek çıkması beklenen sonuçtur. Yapılan çalışmalarda bu konuyla ilgili yorumlara karşılaşılmamıştır. Bu çalışmada kullandığı ilaç sayısı, antipsikotik sayısı, depoantipsikotik kullanımı ile ZBYÖ ve BAÖ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu konuda alternatif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bakım verenin eğitim düzeyinin düşük olması hem ruhsal hastalıklara karşı tutumlarının sıklıkla olumsuz olmasına (246) hem de sağlık ekibinden ve çevresinden yardım istemede azalmaya (150) neden olarak sorunla baş etmesini engelleyecektir. Böylece bakım verenin anksiyetesi artacaktır (3, 144, 149, 232, 247, 248). Benzer şekilde bu çalışmada da BAÖ ile bakım verenin eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Daha önce Gültekin ve ark. (249) tarafından 292 şizofreni hastası ile yapılan çalışmada tekrarlayan yatışı olan hastalarda önceki yatış sayısı ve

PANSS puanları daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmayı destekler şekilde benzer sonuçlar içeren çalışmalar da mevcuttur (250, 251). Bu çalışmalardan birinde üç ve üzeri yatışı olan hastalarda, hastalığının o sıradaki şiddeti ile tekrarlayan yatış için en önemli risk etkeni olarak saptanmıştır (251). Bu çalışmada da benzer şekilde şizofreni hastasının yatış sayısı ile PANSS toplam ve tüm alt ölçekleri arasında istatistiksel olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde psikotik atak sayısı ile PANSS toplam ve tüm alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Bu çalışmada PANSS ve alt ölçekleri olan pozitif belirtiler ve genel psikopatoloji ile saldırgan davranış ve adli olaya karışma sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup özellikle pozitif semptom puanının ileri derece ilişkili olduğu öne sürülmüştür (252-254). Bununla birlikte yapılan tüm bu çalışmalar şiddet davranışında bulunma olasılığı yüksek görülen psikotik ataktaki dönem yapılmamış olup, öyküsünde şiddet davranışı olan hastalarda yapılmış ve bu çalışmalar da şiddet davranışının öngörülebilirliği açısından önceden saldırgan davranış olup olmamasının altı çizilmiştir (254).

Şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerinin özkıyımla ilişkisini inceleyen çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Kocatürk ve ark.'nın (255) 70 şizofreni hastasıyla yapıkları bir çalışmada sadece PANSS genel psikopatoloji ile intihar girişimi arasında ilişki bulunmuş, diğer alt ölçekler ve total puan anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmayı destekleyen benzer şekilde çalışmalar da mevcuttur (256-258). Zisook ve ark. (256) emir varsanlıları olan ve olmayan hastalar arasında özkıyım girişimi veya şiddet eylemi öyküsü açısından fark saptamamıştır. Benzer şekilde Rudnick (257) tarafından yapılan bir gözden geçirmede, emir varsanlıları ve şiddet içeren davranışlar arasında ilişki bulunmamıştır. Öte yandan, Hawton ve ark. (259) yaptıkları bir metanalizde, varsanlıların azalmış özkıyım riski ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Heila ve ark. (260) 92 özkıyım olgusunu inceledikleri bir çalışmada, özkıyımların yaklaşık dörtte üçünün hastalığın aktif evresinde meydana geldiğini, hastaların onda birinde özkıyım emri veren işitsel varsanı bulunduğunu belirlemişlerdir. Kelly ve ark. (258) özkıyım girişiminde bulunan

şizofreni hastalarının büyük çoğunluğunda düşünce kontrolünde zayıflık veya düşünce sokulması, çağrışım dağınıklığı ve fikir uçuşması saptamışlardır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada pozitif belirtiler açısından özkıyım düşüncesi olan ve olmayan gruplar arasında fark saptanmazken, özkıyım düşüncesi olan grupta negatif belirtiler anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (261). Benzer şekilde Özcüler (262) özkıyım düşüncesi olan şizofreni hastalarında negatif belirtilerin daha fazla bulunduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da intihar girişimi öyküsü ile PANSS toplam ve tüm alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu sonuçta erkek şizofreni hastalarında özkıyım riskinin daha yüksek olması (263, 264) ve örneklem grubundaki erkek oranının %82 olması yüksek ilişkili çıkmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca tam tersi şekilde Aykut ve ark.’nın (265) remisyonda 115 şizofreni hastasında yaptıkları çalışmada PANSS ile intihar girişimi arasında ilişki olmadığını bulmuşlardır.

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda, hastalık süresi uzadıkça ve yaşlanma ile birlikte kısmi remisyonun ortaya çıkabileceği belirtilmiş, özellikle pozitif belirtilerin sona erdiği ve sadece negatif belirtilerin hâkim olduğu bir "şizofrenik tükenme" kavramı ortaya atılmıştır (266, 267). Bunu destekler nitelikte Sağlam’ın (268) yaptığı çalışmada 124 şizofreni tanısı konmuş hastada PANSS negatif belirtiler alt ölçeği puanları ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu sonuçlardan farklı şekilde hastalık süresi ile PANSS toplamı ve PANSS alt ölçeği genel psikopatoloji arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Başka bir çalışmada 100 şizofreni hastasında hastalık süresi ile PANSS toplam skoru ve tüm alt ölçekler skoru arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (269). Başka bir çalışmada 200 şizofreni hastasında hastalık süresi ile PANSS toplam skoru ve tüm alt ölçekler skoru arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (270).

İlk psikotik atak yaşı ve semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çok farklı sonuçlar mevcuttur. 59 şizofreni hastasında yapılan bir çalışmada PANSS pozitif semptom skoru hariç tüm skorlarda anlamlı ilişki bulunmuştur (271). Howard ve ark. (272) 470 şizofreni hastasında yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Bunlardan farklı olarak 1429

hastadan elde edilen demografik veriler doğrultusunda daha erken başlangıçlı şizofrenin daha uzun bir hastalık süresi, daha yüksek PANSS pozitif semptom skorları, daha yüksek kalıcı dirençli pozitif ve negatif semptomlar gösterdiği üzerinde durulmuştur (273). Bunlardan farklı olarak 96 şizofreni hastasıyla yapılan çalışmada başlangıç yaşıyla PANSS alt ölçeği negatif belirtiler arasında ilişki olduğunu göstermiştir (274). Bizim çalışmamızda ilk psikotik atak yaşı ile PANSS ve tüm alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Antipsikotiklerin bir arada kullanılmasının çeşitli nedenleri vardır. Bunların başında hastalığın kronik gidişatı karşısında duyulan çaresizlik ve tedaviye direnç sorunu yer almaktadır (275). Çoklu antipsikotik kullanımının ilaç etkileşimleri yönünden tehlikesiz kabul edilemeyeceği ve şizofreni hastalarındaki ölüm oranını artırdığı yönünde yapılan çalışmalar vardır (276) (277). 88 şizofreni hastasının 10 yıllık izlemi sonucunda elde edilen veriler ölüm oranlarının antipsikotiklerin çoklu kullanıldığı vakalarda 2-3 kat artış gösterdiğini bildirmektedir (278). Yan etki sıklığındaki artış, aynı zamanda hastane yatışlarının uzamasına ve maliyet artışına neden olmaktadır (279). Stahl, tüm bu durumu "Psikiyatrinin küçük kirli sırrı" olarak tanımlamaktadır (280). Ceylan ve ark.'nın (281) yaptığı çalışmada çoklu antipsikotik kullanımı olan hastalarda negatif belirtiler daha şiddetli olarak saptanmıştır. Söz konusu çalışmadaki regresyon analizi çoklu antipsikotik kullanımının esas nedenin hekimlerin negatif belirtileri düzeltmek amacıyla başvurulduğunu göstermiştir (281). Başka çalışmalarda da şizofreni hastalarında çoklu antipsikotik kullanımını ile negatif belirtilerin şiddeti arasındaki ilişki gösterilmiştir (282-284). 1462 şizofreni hastasında yapılan çalışmada çoklu antipsikotik kullanımı olan şizofreni hastalarının yaşam niteliğinde düzelme daha az, hastalık şiddeti daha yüksek olarak saptanmıştır (285). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kullandığı ilaç sayısı ve antipsikotik sayısı ile PANSS toplam ve alt ölçekleri negatif belirtiler ve genel psikopatolojiler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Diğer taraftan yapılan başka çalışmada çoklu antipsikotik kullanımını ile PANSS arasında ilişki bulunmamıştır (286).

Bizim çalışmamızda depo antipsikotik kullanımı ile PANSS alt ölçeği pozitif belirtileri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda şiddete meyilli görülen semptom belirtileri şiddetli olan hastalarda oral antipsikotik yerine depo formlar tercih edilmesi önerilir (209) (208); bu yüzden depoantipsikotik kullanan hastaların ölçek değerleri yüksek çıktığı sonucuna varılmıştır (210). Benzer nedenlerle, bizim çalışmamız ve yukarıdaki çalışmaların sonuçlarının birbirine yakın olması muhtemeldir.

Çalışmamızın kesitsel nitelikte olması, hasta grubunun düzenli takibi yapılan, tedavi uyumu ve sosyal desteği iyi hastalardan oluşması, çalışmadaki hasta sayısının göreceli olarak az olması, tek merkezli yapılması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Çalışma grubu içerisinde cinsiyet farkının olması, sigara içimi farkının olması, hastaların tedavilerinde kullandıkları ilaç içeriği ve miktarının farklı olmasının elde edilecek parametreleri etkileyebileceği hususları da bu çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Bu çalışmada ölçekler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile gösterilmiştir. Korelasyon analizi nedensellik tespitinde yetersiz kalabilmekle birlikte gösterilen ilişki nedeniyle bu bulguların ön bulgular olarak dikkate alınabileceği öne sürülebilir.

Çalışmamız ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalara bakıldığında şizofreni hastalarında dürtüsellik, sigara bağımlılığı, bakım vereninin yükü ilişkisini inceleyen ilk çalışma özelliğindedir. Ayrıca psikopatoloji değerlendirilmesi yapılandırılmış klinik görüşme ve literatürde yaygın olarak kullanılan ölçeklerle yapılması çalışmamızın güçlü yanları olarak öne çıkmaktadır.

Bu sonuçlara bakıldığında şizofreni hastasının dürtüselliklerinin bakımverenin yükünü, depresyon ve anksiyete düzeylerini etkileyebileceği; ayrıca şizofreni hastasının dürtüselliklerinin, şizofreni belirtileri, sigara bağımlılığı, psikotik atak sayısı, ilk atak yaşı, adli olaya karışma, intihar girişimi, saldırgan davranış, yatarak tedavi görme ile olası neden sonuç ilişkisi içinde olduğu açığa çıkmaktadır. Diğer taraftan şizofreni hastasının sigara bağımlılığı ile bakımverenin yükü üzerine olası etkisi olduğu göze çarpmıştır. Sigara bağımlılığı ile şizofreni belirtileri, saldırgan davranış

arasında ilişki olduğu görülmektedir. Şizofreni hastasının sigara bağımlılığı, dürtüselliği ve bunların bakım verenin yükü üzerine etkisi azaltılmasında bakım verenlerin de katıldığı grup çalışmaları, sosyal destek sistemleri ve psikoeğitim programları faydalı olabilir. Hekimlik açısından Şizofreni hastalarındaki dürtüselliği ve sigara bağımlılığını tedavi planı içine almak hem hastalar ve bakım verenler hem de yaşadığı sosyal evre için yaşadığı güçlükleri azaltmaya yardımcı olacaktır. Bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılması, Şizofreni hastalarındaki psikiyatrik bozuklukların ve ilişkili olabilecek etmenlerin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.



KAYNAKÇA

1. Kuhn R. Eugen Bleuler's Concepts of Psychopathology. *Hist Psychiatry*. 2004;15(3):361-6.
2. Conley R, Deanna K. Pharmacologic Treatment of Schizophrenia. Baltimore: Univ. of Maryland; 2003. 13-21, 107-27, 209-17.
3. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı 2014, Tanı Ölçütleri Başvuru El kitabı'ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 81-131.
4. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 7.Basım, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997;175-419.
5. Breier A. Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri. Çeviren Dr. Ömer Aydemir, Hekimler Yayın Birliği. Ankara; 1998. 5-9.
6. Çetin M. Şizofrenin tarihçesi. Ceylan E, Çetin M (editörler). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-I Kitabında (4. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2009, 83-6.
7. Köroğlu E: Şizofreni, *Psikiyatri* 1996;7: 239-72.
8. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry* 2011;168:1303-10.
9. Öztürk O, Uluşahin A, 2015 Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. Baskı, Bayt yayın hizmetleri, Ankara.
10. Kültür S, Mete L. Şizofreni. Güleç C, Köroğlu (Ed.). *Psikiyatri Temel Kitabı*. 1. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997, 321-53.
11. Işık E. Güncel Şizofreni Format Matbaacılık, Ankara, 2006;18-223.
12. Köroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı* (2. baskı), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007; 184-204.
13. Kaplan HI, Sadock B. 2004: Concise Textbook of Clinical Psychiatry; Abay E (Çeviri Ed.); Klinik Psikiyatri; Nobel Tıp Kitabevleri; İstanbul:121- 38.
14. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010;24:81-90.
15. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2004;4:37-48.
16. Suominen K, Isometsä E, Heilä H, et al. General hospital suicides--a psychological autopsy study in Finland. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24:412-16.
17. Black DW, Andreasen NC. Introductory Textbook of Psychiatry, Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc Schizophrenia: An International Followup Study. 1949, World Health Organization: New York; 2011.
18. Umut G, Altun ZÖ, Danişmant BS, Küçükparlak İ, Karamustafaoğlu N. Bir Eğitim Hastanesinde Yatarak Tedavi Gören Şizofreni Hastalarında Tedavi Uyumu, İlgörü ve Agresyon İlişkisi. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik bilimler Dergisi* 2012; 25:212-20.
19. David AS. Insight and psychosis. *Br J Psychiatry* 1990; 156:798-808. .

20. Kartal NT. Şizofreni Hastalarında İlgörünün Yaşam Niteliği, Depresyon ve Belirti Örüntüsü ile İlişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Bakırköy Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2013.
21. Rosen K, Garety P. Predicting recovery from schizophrenia: a retrospective comparison of characteristics at onset of people with single and multiple episodes. *Schizophr Bull* 2005; 31(3):735-750.
22. Drake RJ, Dunn G, Tarrier N, Bentall RP, Haddock G, Lewis SW. Insight as a predictor of the outcome of first-episode nonaffective psychosis in a prospective cohort study in England. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(1):81-86.
23. Üçok A, Polat A, Bozkurt O ve ark. (2001) Şizofreni ve iki uçlu duygudurum bozukluğu hastalarında sigara: Kontrollü bir çalışma. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 2: 193-8.
24. Alptekin K, Mete L, Yazıcı K ve ark. (2002) Comorbid substance abuse and smoking in Turkish patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 53 (Suppl. XIth Biennial Winter Workshop on Schizophrenia): 224.
25. Işık E, Coşkunol H, Evren C, Işık U. Şizofreni ve Alkol Madde Bağımlılığı. 1.baskı, İstanbul: Sigma Publishing, 2015.
26. Cannon TD, Kaprio J, Lönnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(1):67-74.
27. Dwyer S, Williams H, Holmans P, et al. No evidence that rare coding variants in ZNF804A confer risk of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2010; 153B:1411.
28. The International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*. 2008;11;455(7210):237-41.
29. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013;20:381(9875):1371-9.
30. Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006 ;32(1):3-8.
31. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2003;29(3):587-93.
32. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(1):25-31.
33. Xu MQ, Sun WS, Liu BX, et al. Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophr Bull* 2009; 35:568-76.
34. Huttunen MO, Niskanen P. Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:429-31.
35. Welham J, Isohanni M, Jones P, McGrath J. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophr Bull*. 2009 ;35(3):603-23.
36. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE et al. Evidence for early-childhood, pandevelopmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(5):449-556.

37. Cannon TD, van Erp TG, Rosso IM et al. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(1):35-41.
38. Tsuang M. Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry*. 2000; 47(3): 210-20.
39. Torrey EF, Buka S, Cannon TD et al. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it? *Schizophr Res* 2009;114(1-3):1-5.
40. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(2):189-92.
41. Torrey EF, Bartko JJ, Lun Z-R, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2007;33(3):729-36.
42. Conejero-Goldberg C, Torrey EF, Yolken RH. Herpesviruses and *Toxoplasma gondii* in orbital frontal cortex of psychiatric patients. *Schizophr Res*. 2003;60(1):65-9.
43. Strous RD, Shoenfeld Y. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun* 2006;27(2):71-80.
44. Frydecka D, Misiak B, Pawlak-Adamska E et al. Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(6):449-59.
45. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016;27:177-83.
46. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet (London, England)*. 1994;344(8934):1398-402.
47. Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112(5):330-50.
48. Carlson NR. *Physiology of Behavior*. 11th ed. 2013. 568 p.
49. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004;184:110-7.
50. Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:45-53.
51. Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(1):45-53.
52. Grant KM, LeVan TD, Wells SM et al. Methamphetamine-associated psychosis. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2012;7(1):113-39.
53. Frohlich J, Van Horn JD. Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2014;28(4):287-302.
54. Selten J-P, Cantor-Graae E, Kahn RS. Migration and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2007 Mar;20(2):111-5.

55. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(11):1039–46.
56. Çetin M, Ceylan ME. Şizofrenin tarihçesi. Ceylan E, Çetin M (editörler). *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-I Kitabında* (4. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri. 2009; 83-6.
57. Allin M, Murray R. Schizophrenia: a neurodevelopmental or neurodegenerative disorder? *Curr Opin Psychiatr*, 2002;15(1):9-15.
58. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neurolepticfree schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res* 2002;1;57(2- 3):247-58.
59. Fineberg AM, Ellman, LM. Cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2013; 73: 951-66.
60. Mundo E, Altamura AC, Vismara S et al. MCP-1 gene (SCYA2) and schizophrenia: a case-control association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005;132B(1):1-4.
61. Monji A, Kato T, Mizoguchi Y et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 42: 115-21.
62. Drexhage RC, Padmos RC, de Wit H et al. Patients with schizophrenia show raised serum levels of the pro-inflammatory chemokine CCL2: association with the metabolic syndrome in patients? *Schizophr Res* 2008;102(1-3):352-5.
63. Reale M, Greig NH, Kamal MA. Peripheral chemo-cytokine profiles in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mini Rev Med Chem*, 2009;9:1229-41.
64. Meyer U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(8): 1507-18. .
65. Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. A Primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:742-80.
66. Wittea L, Tomasikb J, Schwarz E et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2014;154(1-3):23-9.
67. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand*.1994; 89: 346-51.
68. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2013;39(6):1174-9.
69. Martinez-Gras I, Perez-Nievas BG, Garcia-Bueno B et al. The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 and its nuclear receptor PPARgamma are decreased in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2011;128 (1-3):15-22.
70. Fiş NP, Berkem M. Nörotransmitter sistemlerinin gelişimi ve psikopatolojiye yansımaları. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2009; 19(3): 312-21.
71. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia version 3: the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009; 35(3): 549-62.

72. Kang K, Huang XF, Wang Q, Deng C. Decreased density of serotonin 2A receptors in the superior temporal gyrus in schizophrenia--a postmortem study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33(5): 867-71.
73. Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol Interv* 2003; 3(1): 27- 39.
74. Arıcıoğlu F. Şizofreni Nörobijolojisinde Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 2010;3(2):1-11.
75. *Current Diagnosis & Treatment In Psychiatry*. Birsöz S, Karaman T (Çeviri Ed). Ankara: Güneş Kitabevi, 1. Baskı; 2003, 260-77.
76. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 1999;46: 729-39.
77. Coyle JT. The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? *Biochem Pharmacol* 2004;68:1507-14.
78. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG et al. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(4);258-78.
79. Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. NMDA receptor hypofunction, parvalbumin- positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38(5):950-7.
80. Sadock BJ, Sadock VA. Çeviri editörü Bozkurt A. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri. 4.baskı İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri, 2009. .
81. Balcıoğlu D, Kökrek Z. Endokrinoloji, immünoloji ve şizofreni. *Düşünen Adam* 1997;10(1):42-8.
82. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Metaanalysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25. .
83. McDonald C, Grech A, Touloupoulou T, et al. Brain volumes in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Am J Med Genet Neuropsych Genet* 2002;114: 616-25.
84. Menon RR, Barta PE, Aylward EH ve ark. Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: gray matter changes and clinical correlates. *Schizophr Res* 1995;16: 127-35.
85. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122: 593-624. .
86. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu CE, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1.baskı, Ankara: Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi, 2007.
87. SUEHS, Brandon, et al. Texas medication algorithm project procedural manual. Major depressive disorder algorithms. Texas: Texas Department of State Health Services, 2008.
88. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(10):957-65.
89. Crismon L, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2014. 1019-104.
90. Hollander E, Evers M. New developments in impulsivity. *Lancet* 2001; 358:949-50.

91. Chamberlain SR, Sahakian BJ. The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatr* 2007; 20:255-61.
92. Torregrossa MM, Quinn JJ, Taylor JR. Impulsivity, compulsivity, and habit: the role of orbitofrontal cortex revisited. *Biol Psychiatry* 2008; 63:253-5.
93. Yazıcı K, Yazıcı AE. Dürtüsellüğün nöroanatomik ve nörokimyasal temelleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2:254-80.
94. Hoptman MJ, Ardekani BA, Butler PD, Nierenberg J, Javitt DC, Lim KO. DTI and impulsivity in schizophrenia: a first voxelwise correlational analysis. *Neuroreport* 2004; 15:2467-70.
95. Enticott PG, Ogloff JRP, Bradshaw JL, Fitzgerald PB. Cognitive inhibitory control and self reported impulsivity among violent offenders with schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 30:157-62.
96. Monahan J, Steadman H. Crime and mental disorder: an epidemiological approach. Tonry M, Morris N (Ed), *Crime and justice: an annual review of research*. Chicago University Press.1983.
97. Kooyman I, Dean K, Harvey S et al. 2007 Outcomes of public concern in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 50:29-36.
98. Van Dorn RA, Swanson J, Elbogen E et al. A comparison of stigmatizing attitudes toward persons with schizophrenia in four stakeholder groups: perceived likelihood of violence and desire for social distance. *Psychiatry Torrey EF, Buka S, Cannon TD et al. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it? Schizophr Res.* 2005;68(2):152-63.
99. Nolan KA, D'Angelo D, Hoptman MJ. Self-report and laboratory measures of impulsivity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and healthy controls. 2011; 187(1-2):301-3.
100. Lindqvist P, Allebeck P. Schizophrenia and crime: a longitudinal follow-up of 644 schizophrenics in Stockholm. *Br J Psychiatry* 1990; 157:345-350.
101. Hodgins S. Mental disorder, intellectual deficiency, and crime: evidence from a birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:476-83.
102. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and metaanalysis. *PLoS Med* 2009; 6:e1000120.
103. Mansour A, Saad K, Molokhia T. Does aggression profile differ between patients of schizophrenia and those with personality disorder? *Egypt J Psychiatry* 2010;31(2):33-9.
104. Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, Grimault S, Anton JL, Mazzola-Pomietto P. Blunted activation in right ventrolateral prefrontal cortex during motor response inhibition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 97:184-93.
105. Chamberlain SR, Muller U, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. *Science* 2006; 311:861-3.
106. Robinson ES, Eagle DM, Mar AC et al. Similar effects of the selective noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine on three distinct forms of impulsivity in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:1028-103.
107. Fletcher PJ, Tampakeras M, Sinyard J, Higgins GA. Opposing effects of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists in the rat and mouse on premature responding in the five-choice serial reaction time test. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 195:223-34.

108. Eagle DM, Tufft MR, Goodchild HL. Differential effects of modafinil and methylphenidate on stop-signal reaction time task performance in the rat, and interactions with the dopamine receptor antagonist cisflupenthixol. *Psychopharmacology (Berl.)* 2007;192:193-206.
109. Lin JS, Roussel B, Akaoka H, Fort P, Debilly G, Jouvet M. Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain Res* 1992; 591:319-26.
110. Ma CL, Qi XL, Peng JY, Li BM. Selective deficit in no-go performance induced by blockade of prefrontal cortical alpha 2-adrenoceptors in monkeys. *Neuroreport* 2003; 14:1013-6.
111. van Gaalen MM, van Koten R, Schoffemeer AN. Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. *Biol Psychiatry* 2006; 60:66-73.
112. Jones G, Zammit S, Norton N et al. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O- methyltransferase genotype. *Br J Psychiatry* 2001; 179:351-5.
113. Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low COMT activity. *Am J Med Genet* 1999; 88:628-33.
114. Karşıdağ Ç, Alpay N, Kocabıyık A. Şizofreni ve sigara bağımlılığı. *Düşünen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2005; 18:13-20.
115. Spring B, Pingitore R, McChargue ED. Reward value of cigarette smoking for comparably heavy smoking schizophrenic, depressed and nonpatient smokers *The American Journal of Psychiatry*. Washington 2003;160(2):316-22.
116. Ekinci O, Ekinci A. Türkiye’de şizofreni hastalarında sigara kullanımının psikopatolojik, sosyodemografik ve klinik özelliklerle ilişkisi. *Düşünen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2012;25:321-9.
117. Kelly C, McCreddie RM. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *The American Journal of Psychiatry*. Washington: 1999;156(11):1751-7.
118. de Leon J, Dadvand M, Canusoet C et al. Schizophrenia and smoking: An epidemiological survey in a state hospital. *The American Journal of Psychiatry*. 1995;152(3):453-4.
119. Picciotto MR, Corrigall WA. Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics. *J Neurosci* 2002; 22:3338-41.
120. Sacco KA, Termine A, Seyal A et al. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia. *Arch GenPsychiatry* 2005; 62:649-59.
121. AhnAllen CG, Bidwell LC, Tidey JW. Cognitive effects of very low nicotine content cigarettes, with and without nicotine replacement, in smokers with schizophrenia and controls. *Nicotine Tob Res* 2015;17:510-4.
122. George TP, Verrico CD, Xu L, Roth RH. Effects of repeated nicotine administration and footshock stress on rat mesoprefrontal dopamine systems: evidence for opioid mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:79-88.

123. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992;149:1189-94.
124. Barnes M, Lawford BR, Burton SC et al. Smoking and schizophrenia: is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use? *N Z J Psychiatry* 2006;40:575-80.
125. McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46:125-9.
126. Turan T, Dolu N, Ozsoy S, Kılıç C, Beflirli A, Esel E. Effects of smoking on P50 wave form in schizophrenic patients. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2009; 19:227-35.
127. Chen XS, Li CB, Smith RC, Xiao ZP, Wang JJ. Differential sensory gating functions between smokers and non-smokers among drug-naive first episode schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2011; 188:327-33.
128. Olincy A, Freedman R. Nicotinic mechanisms in the treatment of psychotic disorders: a focus on the $\alpha 7$ nicotinic receptor. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 213:211-32.
129. Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, et al. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1040-7.
130. Zammit S, Allebeck P, Dalman C et al. Investigating the Association Between Cigarette Smoking and Schizophrenia in a Cohort Study. *The American Journal of Psychiatry*. 2003;160(12):2216-21.
131. Weiser M, Reichenberg A, Grotto I et al: Higher Rates of Cigarette Smoking in Male Adolescents Before the Onset of Schizophrenia: A Historical-Pro prospective Cohort Study. *The American Journal of Psychiatry* 2004;161(7):1219-23.
132. I-Ching Lai, Chen-Lee Hong, Shih-Jen Tsai. Association study of a nicotinic receptor variant with schizophrenic disorders. *Neuropsychobiology*. Basel 2001 ve 43(1):15-8.
133. Chong S, Tan E, Tan CH. Smoking and tardive dyskinesia: Lack of involvement of the CYP1A2 gene. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*. Ottawa 2003;28(3):185-9.
134. Magliano L, Fiorillo A, De Rosa C, Malangone CM, Maj M. National Mental Health Project Working Group. Family burden in long term disease: a comparative study in schizophrenia vs. physical disorders. *Soc Sci Med* 2005; 61:313-22.
135. Arslantaş H, Adana F. Şizofreninin Bakım Verenlere Yükü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2011;3(2):251-77.
136. Schene AH, van Wijngaarden B, Koeter MWJ. Family caregiving in schizophrenia: domains and distress. *Schizophr Bull* 1998; 24:609-18.
137. Schene AH. Objective and subjective dimensions of family burden. Towards an integrative framework for research. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1990; 25:289-97.
138. Sales E. Family burden and quality of life. *Qual Life Res* 2003; 12(1):33-41.
139. Awad AG, Voruganti LNP. The burden schizophrenia on caregivers: A review. *Pharmacoeconomics* 2008;26:149-62.

140. Chou KR. Caregiver burden: A concept analysis. *J Pediatr Nurs* 2000; 15:398-407.
141. Murray CJL, Lopez AD. *The Global Burden of Disease*, Harvard University Press, Cambridge, MA 1996. 21.
142. Modestin J, Huber A, Satirli E, et al. Long-term course of schizophrenic illness: Bleuler's study reconsidered. *Am J Psychiatry* 2003; 160:2202-8.
143. Gülseren L, Çam B, Karakoç B ve ark. Şizofrenide ailenin yükünü etkileyen etmenler. *Türk Psikiyatri Derg* 2010;21:203-12.
144. *Recovery from Schizophrenia: An International Perspective; A Report from the WHO Collaborative Project, The International Study of Schizophrenia*, Hopper K, Harrison G, Janca A, Sartorius N (Eds), Oxford University Press, New York 2007:12-3.
145. Rummel-Kluge C, Kissling W. Psychoeducation for patients with schizophrenia and their families. *Exp Rev Neurother*. 2008;8(7):1067-77.
146. Özlü A., Yıldız M, Aker T. A Reliability and Validity Study on the Zarit Caregiver Burden Scale. *Nöropsikiyatri Arflivi* 2009; 46, 38-42.
147. Caqueo-Urizar A, Gutierrez-Moldonado J, Miranda-Castillo C. Quality of life in caregivers of patients with schizophrenia: A literature review. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7:84.
148. Cleary M, Hunt GE, Matheson S, Walter G. The association between substance use and the needs of patients with psychiatric disorder, levels of anxiety, and caregiving burden. *Arch Psychiatr Nurs* 2008;22(6):375- 85.
149. Rosen C, Grossman LS, Harrow M, et al. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2011; 52:126.
150. Bleuler M. *The Schizophrenic Disorders: Long-Term Patient and Family Studies*, Yale University Press, London; 1978: 14-6.
151. Barusch AS, Spaid WM. Gender differences in caregiving: Why do wives report greater burden? *Gerontologist* 1989;29:667-76.
152. Altun İ. Hasta yakınlarının bakım verme rolünde zorlanma durumları. I. Ulusal Evde Bakım Kongresi 1998;24-6.
153. Mueser KT, Webb C, Pfeiffer M. Family burden of schizophrenia and bipolar disorders: perceptions of relatives and professionals. *Psychiatr Serv* 1996;47:507-11.
154. Jiska, ED, Wolthaus MA, Meter MAL. Caregiver burden in recent onset schizophrenia and spectrum disorders: the influence of symptoms and personality traits. *J Nerv Ment Dis* 2002;190: 241-7.
155. Leal M, Sales R, Ibáñez E, Giner J, Leal C. Evaluation of the effect of a psychoeducational program on the burden in informal caregivers of patients with schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(2):63-9.
156. Ohaeri JU. Caregiver burden and psychotic patient's perception of social support in Nigerian setting. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001; 36:86-93.
157. Jungbauer J, Wittmund B, Dietrich S, Angermeyer MC. The disregarded caregivers: subjective burdens in burdens in spouses of schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 2004; 30:665-75.

158. Atkinson JM, Coia DA. Families Coping With Schizophrenia: A Practitioner's Guide to Family Groups. First Ed., Chichester, England: John Wiley & Sons; 1995: 28-30
159. Magliano L, Fadden G, Economou M, et al. Family burden and coping strategies in schizophrenia: 1-year follow-up data from the BIOMED I study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35:109-15.
160. Hisli N. Beck Depresyon Ölçeği'nin bir Türk örnekleminde geçerlilik ve güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1988;6(22):118-22.
161. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmén H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cognitive Psychother* 1998;12: 163-72.
162. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist*. 1980;20; 649-55.
163. Zarit SH, Orr NK, Zarit JM. The hidden victims of Alzheimer's disease: Families under stress. New York; New York University Press. 1985:225-32.
164. Arai Y. Family caregiver burden and quality of home care in the context of the long-term care insurance scheme: An overview. *Psychogeriatrics* 2006;6:134-8.
165. Chichester JW, Baumgarten M. The health of persons giving care to the elderly: A critical review of the literature. *J. Clin. Epidemiology*. 1989; 42: 1137-48.
166. Tang B, Yu Y, Liu Z, et al. Factor analyses of the Chinese Zarit Burden Interview among caregivers of patients with schizophrenia in a rural Chinese community. *BMJ Open* 2017;7(9):1-7.
167. Güleç H, Tamam L, Güleç MY et al. Psychometric properties of Turkish version of BIS-11. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008; 18(4):251-258.
168. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 1995; 51:768-74.
169. Fagerström KO, Heatherton TF. The fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the fagerstrom tolerance questionnaire. *Br J Adicct* 1991;1:1119-27.
170. Aksakal A, Khorshid L. Adana tek el sigara fabrikasında çalışan bireylerin sigara içme ve nikotin bağımlılıklarının incelenmesi. *Bağımlılık dergisi*. 2006;7:57-64.
171. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Psychiatry Res* 1988; 23:99-110.
172. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14:23-32.
173. Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 2006;63(5):490-9.
174. Felthous AR. Schizophrenia and impulsive aggression: a heuristic inquiry with forensic and clinical implications. *Behavioral sciences & the law*, 2008;26(6): 735-58.
175. Barkataki I, Kumari V, Das M et al. A neuropsychological investigation into violence and mental illness. *Schizophrenia Research*. 2005;74:1-13.

176. Barratt ES. Measuring and predicting aggression within the context of a personality theory. *J Neuropsychiatry* 1991;3:35–9.
177. Barratt ES, Felthous AR. Impulsive versus premeditated aggression: Implications for mens rea decisions. *Behavioral Sciences & the Law* 2003;21(5):619–30.
178. Quanbeck CD, McDermott BE, Lam J, Eisenstark H, Sokolov G, Scott CL. Categorization of aggressive acts committed by chronically assaultive state hospital patients. *Psychiatric Services* 2007;58(4):521–8.
179. Volavka J, Citrome L. Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long-term treatment. *International Journal of Clinical Practice* 2008;62(8):1237–45.
180. Kumari V, Barkataki I, Goswami S, Flora S. Dysfunctional, but not functional, impulsivity is associated with a history of seriously violent behaviour and reduced orbitofrontal and hippocampal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2009;173(1): 39-44.
181. Large M, Nielsen O. Violence in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2011;125:209–20.
182. Kaliski SZ, Zabow T. Violence, sensation seeking, and impulsivity in schizophrenics found unfit to stand trial. *Bulletin of the American Academy of Psychiatry & the Law*, 1995:147-55.
183. Allebeck P, Varla A, Kristjansson E, Wistedt B. Risk factors for suicide among patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1987;76:414–9.
184. Baumeister RF. Suicide as escape from self. *Psychological Review* 1990;97:90–113.
185. Jokinen J, Forslund K, Ahnemark E, Gustavsson JP, Nordström P, Åsberg M. Karolinska interpersonal violence scale predicts suicide in suicide attempters. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71:1025–32.
186. McGirr A, Renaud J, Bureau A, Seguin M, Lesage A, Tureki. Impulsive–aggressive behaviours and completed suicide across the life cycle: A predisposition for younger age of suicide. *Psychological Medicine* 2008;38:407–17.
187. Modestin J, Zarro I, Waldvogel D. A study of suicide in schizophrenic in-patients. *British Journal of Psychiatry* 1992;160:398–401.
188. Radomsky ED, Haas GJ, Mann JJ. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *American Journal of Psychiatry* 199;156:1590–5.
189. Gut-Fayand A, Dervaux A, Olié JP, Lôo H, Poirier MF, Krebs MO. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: A common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Research* 2001;102:65–72.
190. De Hert M, McKenzie K, Peuskens J. Risk factors for suicide in young people suffering from schizophrenia: a long-term follow-up study. *Schizophr Res* 2001;47:127–34.
191. Iancu I, Bodner E, Roitman S, Piccone SA, Poreh A, Kotler M. Impulsivity, aggression and suicide risk among male schizophrenia patients. *Psychopathology* 2011;43(4):223–9.
192. Ouzir M. Impulsivity in schizophrenia: a comprehensive update. *Aggression and Violent Behavior*, 2013, 18.2: 247-54.

193. Skinner MD; Aubin HJ, Berlin I. Impulsivity in smoking, nonsmoking, and ex-smoking alcoholics. *Addictive Behaviors* 2004;29(5):973-8.
194. McGirr A, Tousignant M, Routhier D et al. Risk factors for completed suicide in schizophrenia and other chronic psychotic disorders: A case-control study. *Schizophrenia Research* 2006;84(1):132-43.
195. Schiffer B, Muller BW, Scherbaum N et al. Impulsivity-related brain volume deficits in schizophrenia-addiction comorbidity. *Brain* 2010;133:3093-103.
196. Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, Anton JL, Mazzola-Pomietto P. Impulsivity and neural correlates of response inhibition in schizophrenia. *Psychological Medicine* 2011;41:291-9.
197. Zhornitsky S, Rizkallah E, Pampoulova T et al. Sensation-seeking, social anhedonia, and impulsivity in substance use disorder patients with and without schizophrenia and in non-abusing schizophrenia patients. *Psychiatry Research* 2012;200:237-41.
198. Reddy LF, Lee J, Davis MC et al. Impulsivity and risk taking in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:456-63.
199. Frangou S, Hadjulis M, Vourdas A. The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period. *Schizophrenia Bulletin* 2008;34:52-9.
200. Jepsen JR, Fagerlund B, Pagsberg AK, Christensen AM, Nordentoft M, Mortensen EL. Deficient maturation of aspects of attention and executive functions in early onset schizophrenia. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2010;19: 773-86.
201. Jepsen JRM, Rydkjaer J, Fagerlund B. Overlapping and disease specific trait, response, and reflection impulsivity in adolescents with first-episode schizophrenia spectrum disorders or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological medicine*, 2018;48(4): 604-16.
202. Bickel WK, Odum AL, Madden GJ. Impulsivity and cigarette smoking: Delay discounting in current, never, and ex-smokers. *Psychopharmacology* 1999;146:447 - 54.
203. Geist CR, Herrmann SM. A comparison of the psychological characteristics of smokers, exsmokers, and nonsmokers. *Journal of Clinical Psychology* 1990;46(1):102 - 5.
204. Spielberger CD, Jacobs GA. Personality and smoking behavior. *Journal of Personality Assessment* 1982; 46(4):396 - 403.
205. Zincir SB, Zincir N, Sünbül EA, Kaymak E. Sigara Bağımlılığında mizaç ve karakter özelliklerinin bağımlılık düzeyleri ile ilişkisi. *Journal of mood Disorders* 2012;2(4): 160-6.
206. Muirhead D, Harvey C, Ingram G. Effectiveness of community treatment orders for treatment of schizophrenia with oral or depot antipsychotic medication: clinical outcomes. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40: 596- 605.
207. Nina R.S, Jerome L, Joanne BS et al. Prevention of Relapse in Schizophrenia An Evaluation of Fluphenazine Decanoate. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(1):16-24.
208. Barnes TR, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs*. 2011;25(5):383-99.

209. Aggarwal NK, Sernyak MJ, Rosenheck RA. Prevalence of concomitant oral antipsychotic drug use among patients treated with long-acting, intramuscular, antipsychotic medications. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(3):323–8.
210. Mullen PE (2006) Schizophrenia and violence: From correlations to preventive strategies. *Advances in Psychiatric Treatment* 12: 239–48.
211. Shurman B, Horan WP, Nuechterlein KH. Schizophrenia patients demonstrate a distinctive pattern of decision-making impairment on the Iowa Gambling Task. *Schizophrenia research* 2005;72(2-3):215-24.
212. Dougherty SM, Inklaar R, Robert H et al. “Internationalization and the Changing Structure of Business R&D: Recent Trends and Measurement Implications”, The Conference Board and Growth and Development Center of the University of Groningen 2003.
213. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM et al. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Comm Psychiatry* 1994;45:204-6.
214. Patkar AA, Certa KM, Lundy A et al. Cigarette smoking and negative symptoms in schizophrenia. Program and Abstracts On New Research, In Summary Form, 152nd annual meeting of the American Psychiatric Association. Washington DC 1999. 15-20.
215. Taiminen TJ, Salokangas RKR, Saarijarvi S et al. Smoking and cognitive deficits in schizophrenia: A pilot study. *Addict Behav* 1998;23: 263-6.
216. Krishnadas R, Jauhar S, Telfer S, Shivashankar S, McCreadie RG. Nicotine dependence and illness severity in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2012;201(4):306–12.
217. Mallet J, Le Strat Y, Schürhoff F. Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;79(Pt B):332–9.
218. Iasevoli F, Balletta R, Gilardi V, Giordano S, de Bartolomeis A. Tobacco Smoking in treatment-resistant schizophrenia patients is associated with impaired cognitive functioning, more severe negative symptoms, and poorer social adjustment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9:1113–20.
219. Zhang XY, Liang J, Chen DC et al. Cigarette smoking in male patients with chronic schizophrenia in a Chinese population: prevalence and relationship to clinical phenotypes. *PLoS One.* 2012; 7(2):e30937:1-7.
220. Zhang XY, Chen DC, Tan YL et al. A functional polymorphism in the interleukin-1beta and severity of nicotine dependence in male schizophrenia: a case-control study. *J Psychiatr Res.* 2015;64:51–8.
221. Patkar A, Gopalakrishnan R, Lundy A, Leone FT, Certa KM, Weinstein SP. Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 2002; 190:604 –10 .
222. An HM, Tan YL, Tan SP et al. Smoking and serum lipid profiles in schizophrenia. *Neurosci Bull.* 2016;32(4):383–8.
223. Herran A, de Santiago A, Sandoya M, Fernandez MJ, Diez-Manrique JF, Vasquez-Barquero JL. Determinants of smoking behaviour in outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2000; 41: 373–81.

224. Aguilar MC, Gurpegui M, Diaz FJ, de Leon J. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: Naturalistic study of complex interactions. *Brit J Psychiatr* 2005;186:215 – 21.
225. Uzun Ö, Cansever A, Basoğlu C, Özşahin A. Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: A 2-year followup study in Turkey. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: 187-92.
226. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999–2011. *Psychiatr Serv*. 2013;64(1):44–50.
227. Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Koivisto AM, Hietala J. Cigarette smoking in long-term schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2006;21(4):219–23.
228. Erjavec NG, Uzun S, Perkovic NM et al. Cortisol in schizophrenia: no association with tobacco smoking, clinical symptoms or antipsychotic medication. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;77:228–35.
229. Cooper J, Mancuso SG, Borland R, Slade T, Galletly C, Castle D. Tobacco smoking among people living with a psychotic illness: the second Australian survey of psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(9):851–63.
230. Han KC, Tsai YF, Chen MC, Chen YY. Violent schizophrenia patients: caregiver burden and related factors. *Hu Li Za Zhi* 2012;59:29–39. .
231. Olawale KO, Mosaku KS, Fatoye 'O, Mapayi BM, et al. Caregiver burden in families of patients with depression attending Obafemi Awolowo University teaching hospitals complex Ile-Ife Nigeria. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36:743–7.
232. Ampalam P, Gunturu S, Padma V. A comparative study of caregiver burden in psychiatric illness and chronic medical illness. *Indian J Psychiatry* 2012;54:239–43.
233. Lowyck B, De Hert M, Peeters E, Wampers M, Gilis P, Peuskens J. A study of the family burden of 150 family members of schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 2004; 19:395-401.
234. Roick C, Heider D, Bebbington PE et al. Burden on caregivers of people with schizophrenia: comparison between Germany and Britain. *Br J Psychiatry* 2007;190:333-8.
235. Aydın A, Eker SS, Cangür Ş, Sarandöl A, Kırılı S. Şizofreni hastalarında bakım veren külfet düzeyinin sosyodemografik değişkenler ve hastalığın özellikleri ile korelasyonu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2009;46:10-4.
236. Provencher HL, Mueser KT. Positive and negative symptom behaviors and caregiver burden in the relatives of persons with schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 26:71-80.
237. Magliano L, Marasco C, Fiorillo A et al. The impact of professional and social network support on the burden of families of patients with schizophrenia in Italy. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:291-8.
238. Gibbons JS, Horn SH, Powell JM, Gibbons JL. Schizophrenic patients and their families: a survey in a psychiatric service based on a DGH unit. *Br J Psychiatry* 1984;144:70-7.
239. Wolthaus JE, Dingemans PM, Schene AH et al. Caregiver burden in recent-onset schizophrenia and spectrum disorders: the influence of symptoms and personality traits. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190:241-7.

240. Magliano L, Fadden G, Madianos M et al. Burden of the families of patients with schizophrenia: result of the BIOMED I study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33:405-12.
241. Ukpong D. Şizofreni hastalarına bakım veren Nijeryalılar arasında yük ve ruhsal sıkıntı: Pozitif ve negatif semptomların rolü. *Türk Psikiyatri Derg* 2012; 23:40-5.
242. Dyck DG, Short R, Vitaliano PP. Predictors of burden and infectious illness in schizophrenia caregivers. *Psychosom Med* 1999; 61:411-9.
243. Raj L, Parmanand K, Ajit A. Social burden of positive and negative schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 1991; 37:242-50.
244. Wong DFK. Stress factors and mental health of carers with relatives suffering from schizophrenia in Hong Kong: implications for culturally sensitive practices. *Br J Soc Work* 2000; 30:365-82.
245. Pazvantoğlu O, Sarısoy G, Böke Ö, Aker AA, Özturan DD, Ünverdi E. Şizofrenide bakım veren yükünün boyutları: Hastaların işlevselliğinin rolü. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2014;27: 53-60.
246. Öksüz E, Vural H, Oflaz F. Aile bireylerinin psikiyatrik hastalara ilişkin tutumları. *Zonguldak Sağlık Yüksekokulu Sağlık Eğitim Araştırma Dergisi* 2005; 1:11-20.
247. Harrison G, Hopper K, Craig T, et al. Recovery from psychotic illness: a 15-and 25-year international follow-up study. *BrJPsychiatry* 2001;178:506-17.
248. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
249. Gültekin BK, Güler J, Kesebir S, Gülücü A, Ergelen M. Şizofreni Hastalarında Tekrarlayan Yatış Sıklığı ve Öngörücüleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2013;16:(4):225-31.
250. Postrado LT, Lehman AF. Quality of life and clinical predictors of rehospitalization of persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 1995;46:1161-5.
251. Roick C, Heider D, Kilian R et al. Factors contributing to frequent use of psychiatric inpatient services by schizophrenia patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:744-51.
252. Taylor PJ, Gunn JC Homicides by people with mental illness: myth and reality. *Br J Psychiatry* 1998;174:9-14.
253. Beaudoin MN, Hodgins S, Lavoie F. Homicide, schizophrenia and substance abuse or dependency. *Can J Psychiatry* 1993;38:541-6.
254. Köşger F, Eşsizoğlu A, Sönmez İ, Güleç G, Genek M, Akarsu Ö. Şizofrenide Şiddet Davranışının Klinik Özellikler, İçgörü ve Bilişsel İşlevler ile İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2015;26:1-8.
255. Kocatürk BK, Eşsizoğlu A, Aksaray G, Akarsu ÖF, Musmul A. Şizofreni Hastalarında İntihar Davranışının Bilişsel İşlevler ve Depresyon ile İlişkisi. *Arch Neuropsychiatr* 2015; 52: 169-73.
256. Zisook S, Byrd D, Kuck J, Jeste DV. Command hallucinations in outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:462-5.

257. Rudnick A. Relation between command hallucinations and dangerous behavior. *J Am Acad Psychiatry Law* 1999; 27:253-7.
258. Kelly DL, Shim JC, Feldman SM, Yu Y, Conley RR. Lifetime psychiatric symptoms in persons with schizophrenia who died by suicide compared to other means of death. *J Psychiatr Res* 2004; 38:531-6.
259. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry* 2005; 187:9-20.
260. Heila H, Isometsa ET, Henriksson MM, Heikkinen ME, Marttunen MJ, Lonnqvist JK. Suicide and schizophrenia: a nationwide psychological autopsy study on age- and sex-specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1235-42.
261. Tekin Z. Bir psikiyatri hastanesinde tedavi gören şizofrenili hastalarda intihar düşüncesi: pozitif, negatif belirtiler ve depresyon ile ilişkisi (Yüksek lisans tezi). Trabzon, Karadeniz Teknik Üniversitesi 2007.
262. Özcüler T. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda özkıyım girişimi ve düşüncelerinin değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 2004.
263. Canetto SS. Women and suicidal behavior: A cultural analysis. *Am J Orthopsychiatry* 2008; 78:259-66.
264. Carlborg A, Winnerback K, Jönsson EG, Jokinen J, Nordström P. Suicide in schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2010; 10:1153-64.
265. Aykut DS, Arslan FC, Karagüzel EÖ, Karakullukçu S, Tiryaki A. İntihar girişimi öyküsü olan şizofreni olgularında şimdiki klinik değişkenler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2017;28(3):163-71.
266. Howard R. Late onset Schizophrenia and very late onset schizophrenia like psychosis. In: Jacogy R, Oppenheimer C; *Psychiatry in The Elderly*, Oxford University Pres; 2002.
267. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71:520–7.
268. Sağlam AD. Şizofreni Hastalarında Hastalık Süresinin Klinik Özelliklere Etkisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 20.4: 301-7.
269. Kucharska-Pietura K, David AS, Masiak M. Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *The British Journal of Psychiatry*, 2005;187(6): 523-8.
270. Bagny A, Rodriguez-Jimenez R, Martinez-Gras I et al. Negative symptoms and executive function in schizophrenia: does their relationship change with illness duration? *Psychopathology*. 2013;46:241–8.
271. Kao YC, Liu YP. Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC psychiatry* 2010;10(1): 63-70.
272. Howard R, Castle D, Wessely S, Murray R: A comparative study of 470 cases of early-onset and late-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1993, 157: 172-8.
273. de Freitas R, dos Santos B, Altamura C et al. Can the PANSS differentiate refractory from non-refractory schizophrenia? A factor analytic investigation based on data from the pattern cohort study. *Schizophrenia Bulletin* 2018;44: (1):371-2.

274. Bellino S, Rocca P, Patria L et al. Relationships of age at onset with clinical features and cognitive functions in a sample of schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:908–14.
275. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Antipsychotic Polypharmacy. *Curr Pharm* 2004;10:2231-8.
276. Joukoma M, Heliovaara M, Knekt P et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006; 108:122-7.
277. Tempier RP, Pawliuk NH. Conventional, atypical and combination antipsychotic prescriptions: a 2 year comparison. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:673-9.
278. Waddington JL, Youseff HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergic over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998;173:325-9.
279. Centorrino F, Goren JL, Hennen J et al. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: Case control study of risk versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004; 161:700-6.
280. Stahl SM, Grandy MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004; 11: 313-27.
281. Ceylan D, Yeşilyurt S, Akdede B, Sayın Z, Alptekin K. Şizofreni tedavisinde çoklu antipsikotik kullanımının belirtiler, yan etkiler ve yaşam niteliği ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2016;17(6):433–44.
282. Suttajit S, Pilakanta S. Predictors of quality of life among individuals with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 28(11):1371-9.
283. Novick D, Montgomery W, Cheng Y, Moneta V, Haro JM. Impact of negative symptoms on quality of life in patients with schizophrenia. *Value Health* 2015; 18(7):836-7.
284. Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R, Valuck RJ. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate medicaid population, 1998- 2003. *Clin Ther* 2007; 29(1):183-95.
285. Wehmeier PM, Kluge M, Schneider E, Schacht A, Wagner T, Schreiber W. Quality of life and subjective well-being during treatment with antipsychotics in out-patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(3):703-12.
286. Hou CL, Ma XR, Zang Y et al. Antipsychotic polypharmacy and quality of life in patients with schizophrenia treated in primary care in China. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther* 2016;54(1): 36-42.
287. Ceylan ME, Çetin M (Ed.). Genel bilgiler. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-1. 3. Baskı, İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş., 2005, 83-123.
288. Çetin M. Şizofreni Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Psychiatry Special Topics. 2010;3:38-80.
289. American Psychiatric Association Choosing wisely: five things physicians and patients should question. 2013. Available at: http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2013/09/102913_F64_46-APA-5things-List_Draft-5.pdf. Accessed April 08, 2019.

290. Rummel-Kluge C, Kissling W. Psychoeducation for patients with schizophrenia and their families. *Exp Rev Neurother*. 2008;8(7):1067–77.
291. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39(9):638-45.
292. Gülseren L. Şizofreni ve aile: Güçlükler, yükler, duygular, gereksinimler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13:143-51.
293. Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Nordentoft M. Frequency and predictive values of first rank symptoms at baseline among 362 young adult patients with first-episode schizophrenia Results from the Danish OPUS study. *Schizophr Res* 2007; 97:60-7.
294. Lindenmayer JP, Liu-Seifert H, Kulkarni PM, et al. Medication non-adherence and treatment outcomes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):990–6.
295. Lavretsky H. History of Schizophrenia as a Psychiatric Disorder. In: Mueser KT, Jeste DV, editors. *Clinical Handbook of Schizophrenia*. New York, New York: Guilford Press; 2008. 3–12.
296. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:622-9.
297. Citrome L, Volavka J, Czobor P et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001; 52:1510-4.
298. Kingsbury SI, Yi D, Simpson GM. Rational and irrational polypharmacy. *Psychiatr Serv*, 2001; 52: 1033-6.
299. Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull* 2006;32:238-45.
300. Lindenmayer JP, Liu-Seifert H, Kulkarni PM, et al. Medication non-adherence and treatment outcomes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):990–6.
301. Oliveira H, Coutinho L, Higuchi C, Noto C, Bressan R, Gadelha A. Nicotine Use Impacts Negative Symptoms Severity In Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2018;44(1):154-64.
302. Oie, M, Sundet, K, Rund, BR. Neurocognitive decline in early-onset schizophrenia compared with ADHD and normal controls: evidence from a 13-year follow-up study. *Schizophrenia Bulletin* 2010;36:557-65.
303. Volavka J, Czobor P, Nolan K et al. Overt aggression on psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:225-8.
304. Şahin C, Ünal G, Arıcıoğlu F. Akt-GSK-3 İlişkisi: İki Ayrı Yolak İki Ayrı Hastalık. *MUSBED* 2014; 4(1): 51-7.
305. Çetin M. Şizofreni Tedavisi: Geçmişi, Bugünü ve Geleceği. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2015;25(2): 95-9.
306. Frangou S, Haldane M, Roddy M et al. Evidence for deficits in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2005;58:838-9.

EKLER

Ek-1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

A)BAKIM VERENİN

Bedensel Cinsiyet:	K	E	
Yaş:			
Medeni Durum:	Evli	Bekar	Boşanmış-Dul
Evlenmişse süresi:			
Varsa Çocuk Sayısı:			
Eğitim Düzeyi:	Okur-yazar	İlkokul	Ortaokul
	Lise	Üniversite	Yüksek Lisans ve Üstü
Meslek:			
Çalışma yaşıntısı:	Tam Zamanlı	Yarı Zamanlı	
	Dönemsel Zamanlı	Serbest Zamanlı	
Gelir Seviyesi:	1523 TL'den az	1523-4.960 TL arasında	4960 TL' den fazla
Yakınlık derecesi:	Ebeveyn Eş Kardeş	Çocuk Diğer	

B)HASTANIN

Hastanın yaşı:	
Hastanın cinsiyeti:	KE
Ailede psikiyatrik öykü: Varsa kim:	
Ek hastalıkları:	
Hastaneye yatış sayısı:	
Saldırgan davranış:	Var Yok
İntihar girişimi: Varsa sayısı:	Var Yok
Kullandığı psikiyatrik ilaçsayısı:	
Adli olaya karışma: Varsa sayısı:	Var Yok
Hastalık öncesi iş yaşamı	Var Yok
Hastalık süresi:	Var Yok
İlk Atak yaşı:	
Psikotik Atak Sayısı:	

Dr. S. Sağıncı
U.D.S.U. Ve Ruh Sağ. Hast. A.D.
Doç. Dr. S. Sağıncı EKLER
Dip. Tes. No: 5535
Dip. No: 2107
Psikiyatri Uzmanı

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.

Ek-2. Bakım Veren Beck Depresyon Ölçeği (BECK-D)

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
 1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
 1. Gelecek hakkında karamsarım.
 2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
 2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
 2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
 1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
 1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- 0. Kendimden memnunum.
 1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
 1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Anesteziyoloji Ekibinde

Özgül
D.D.S.U. ve Ruh Sağlığı Uzmanı, A.D.
Doç. Dr. Y. S. ÖZGÜL EKER
Diş. Ted. No: 06335
Dip. No: 2107
Makine Uzmanı

2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
 1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
 1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
 1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
 2. Şimdi hep sinirliyim.
 3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
 1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
 3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
 1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
 1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 2. Görüntüümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
 3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
 1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
 2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
 3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
 2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
 3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
 1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
 2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
 3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18- 0. İştahım her zamanki gibi.
 1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.

2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.
- 19-0. Son zamanlarda kilo vermedim.
 1. İki kilodan fazla kilo verdim.
 2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
 3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
- 20-0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
 1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
 2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
 3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünmüyorum.
- 21-0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
 1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
 2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
 3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Depresyon derecesi	Toplam
• Minimal depresyon	0-9
• Hafif depresyon	10-16
• Orta depresyon	17-29
• Şiddetli depresyon	30-63

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Tarih : 15.05.2018
Karar No : 2018-9/23

[Signature]
U.O.S. & Te Rm. Sg. İht. A. Dr.
Doç. Dr. S. Saygı
Dip. Tes. No: 2003
Dip. No: 2003
Pratik Uzman

Ek-3. Bakım Veren Beck Anksiyete Ölçeği (BECK-A)

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

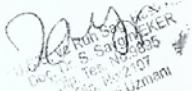
Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Tarih:

Ek-4. Zarit Bakım Veren Yüğü Ölçeği

BAKIM VERME YÜĞÜ ÖLÇEĞİ

Açıklama: Aşağıda insanların bir başkasına bakım verirken hissettiklerini yansıtan ifadeler bulunmaktadır. Her bir sorudan sonra sizin bu duyguları hiçbir zaman, nadiren, bazen, oldukça sık ve hemen her zaman olmak üzere hangi sıklıkla yaşadığınızı gösteren ifadeler yer almaktadır. Doğru ya da yanlış cevap yoktur.

1. Yakınınızın ihtiyacı olduğundan daha fazla yardım istediğini düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
2. Yakınına harcadığınız zamandan dolayı, kendinize yeterince zaman ayıramadığınızı düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
3. Yakınına bakım verme ile aile ve iş sorumluluklarınızı yerine getirme arasında zorlandığınızı düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
4. Yakınınızın davranışları nedeniyle rahatsızlık duyuyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
5. Yakınınızın yanındayken kendinizi kızgın hissediyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
6. Yakınınızın diğer aile üyeleri ya da arkadaşlarınızla ilişkilerinizi olumsuz yönde etkilediğini düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
7. Geleceğin yakınına getirebileceklerinden korkuyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
8. Yakınınızın size bağımlı olduğunu düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
9. Yakınınızın yanındayken kendinizi gergin hissediyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
10. Yakınınızla ilgilenmenin sağlığını bozduğunu düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
11. Yakınınız nedeni ile özel hayatınızı istediğiniz gibi yaşayamadığınızı düşünüyor


Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakóltesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Doç. Dr. S. Sarıoğker
Tıp Fakóltesi
Psikiyatri Uzmanı

Ek-5: Barratt İmpulsivite Ölçeği-11 (BİS-11)

EK.3.

BARRATT DÜRTÜSELLİK ÖLÇEĞİ -11 KISA FORMU

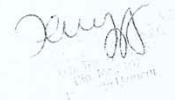
Açıklamalar: İnsanlar farklı durumlarda gösterdiği düşünce ve davranışları ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir.

Lütfen her cümleyi okuyunuz ve bu sayfanın sağındaki, size en uygun daire içine X koyunuz.

Cevaplamak için çok zaman ayırmayınız. Hızlı ve dürüstçe cevap veriniz.

		Nadiren/ Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/ Her zaman
1	İşlerimi dikkatle planlarım				
2	Düşünmeden iş yaparım				
3	Dikkat etmem				
4	Uçuşan düşüncelerim var				
5	Dikkatli düşünen birisiyim				
6	İş güvenliğine dikkat ederim				
7	Düşünmeden bir şeyler söylerim				
8	Düşünmeden hareket ederim				
9	Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıkılırım.				
10	Aklıma estiği gibi hareket ederim				
11	Düşünerek hareket ederim				

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Tarih : 15.05.2018
Karar No : 2018-9/23


Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

12	Düşünmeden alışveriş yaparım				
13	Hobilerimi değiştiririm				
14	Kazandığımdan daha fazla harcarım				
15	Geleceğini düşünen birisiyim				

Değerlendirme

Puanlama:

Plan yapmama (5 madde): 1*, 5*, 6*, 11*, 15*

Motor dürtüsellik (5 madde): 4, 10, 12, 13, 14

Dikkat dürtüselligi (5 madde): 2, 3, 7, 8, 9

* Ters işaretlenmiş maddeler

Maddeler 1 den 4 e kadar puanlanır (nadiren =1, Her zaman=4 gibi). Ters işaretlenmiş maddelerde bunun tam tersi puanlama yapılır.

Yorumlama: Kesme puanı belirlenmemiştir. Bu nedenle karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılmalıdır.

Kaynaklar

Spinella M (2007) Normative data and a short form of the Barratt impulsiveness scale. Int J Neurosci, 117:359-368.

Tamam L, Güleç H, Karataş G (2013) Barratt Dürtüsellik Ölçeği Kısa Formu (BIS-11-KF) Türkçe Uyarlama Çalışması. Nöropsikiyatri Arşivi, 50:130-134.

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Tarih : 15.05.2018
Karar No : 2018-9/23

Jayzi

Ek-6: Hastanın Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT)

Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi

Soru 1: İlk sigaranızı sabah uandıktan ne kadar sonra içersiniz?

- a. Uandıktan sonraki ilk 5 dakika içinde
- b. 6- 30 dakika içinde
- c. 31- 60 dakika
- d. 1 saatten fazla

Soru 2: Sigara içmenin yasak olduğu örneğin; otobüs, hastane, sinema gibi yerlerde bu yasağa uymakta zorlanıyor musunuz?

- a. evet
- b. hayır

Soru 3: İçmeden duramayacağınız, diğer bir deyişle vazgeçemeyeceğiniz sigara hangisidir?

- a. Sabah içtiğim ilk sigara
- b. Diğer herhangi biri

Soru 4: Günde kaç adet sigara içiyorsunuz?

- a. 10 adet veya daha az
- b. 11- 20
- c. 21- 30
- d. 31 veya daha fazlası

Soru 5: Sabah uyanmayı izleyen ilk saatlerde, günün diğer saatlerine göre daha sık sigara içer misiniz?

- a. evet
- b. hayır

Soru 6: Günün büyük bölümünü yatakta geçirmenize neden olacak kadar hasta olsanız bile sigara içer misiniz ?

- a. evet
- b. hayır

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Tarih : 15.07.2018
Karar No : 2018-9/23

Ek-7.Hastanın Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS)

POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

Hasta Adı : Tarih:

1=Yok 2=Çok Hafif 3=Hafif 4=Orta 5=Orta/Ağır 6=Ağır 7=Çok Ağır

Pozitif Belirtiler Ölçeği (P):

P1. Sanrılar:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

P2. Düşünce Dağınıklığı:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

P3. Varsanılar:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

P4. Taşkınlık:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

P5. Büyüklük Duyguları:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

P6. Şüphelilik/Kötülük Görme:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

P7. Düşmanca Tutum:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

91

Negatif Belirtiler Ölçeği (N):

N1. Duygulanımda Küntleşme:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

N2. Duygusal İçe çekilme:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

N3. İlişki Kurmada Güçlük:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

N4.Pasif/Kayıtsız Biçimde Kendini Toplumdan Çekme:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

N5. Soyut Düşünme Güçlüğü:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcı Olmasının Kaybı:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar C. ...

[Handwritten Signature]
Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar C. ...

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

N7. Stereotipik Düşünme:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

Genel Psikopatoloji Ölçeği (G):

G1. Bedensel Kaygı:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G2. Anksiyete:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G3. Suçluluk Duyguları:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G4. Gerginlik:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G5. Manyerizm ve Vücut Duruşu:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G6. Depresyon:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G7. Motor Yavaşlama:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

92

G8. İşbirliği Kuramama:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G9. Olağandışı Düşünce İçeriği:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G10. Yönelim Bozukluğu:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G11. Dikkat Azalması:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G12. Yargılama ve İlgörü Eksikliği:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G13. İrade Bozukluğu:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G14. Dürtü Kontrolsüzlüğü:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G15. Zihinsel Aşırı Uğraşı:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

G16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma:

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

Puanlama: Pozitif belirtiler :

Negatif belirtiler :

Genel Psikopatoloji :

Toplam :

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Tarih : 15.05.2018
Karar No : 2018-9/23



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Prof. Dr. Selçuk Kırlı, Prof. Dr. Aslı Sarandöl, Doç. Dr. E. Yusuf Sivrioğlu, Prof. Dr. Cengiz Akkaya ve Prof. Dr. Saygın Eker'e, rotasyonlarım süresince eğitimime katkısı bulunan öğretim üyelerine ve hekim arkadaşlarıma, tezimin verilerini değerlendiren Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi Ayşegöl Yabancı'ya, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hekim arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize, beni yetiştiren ve daima destek olan aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Çorum'un Sungurlu ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Üstün Üründül İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise eğitimimi Tunceli Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 2008 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenime başladım ve 2014 yılında mezun olarak tıp doktoru diplomasını aldım. 4 ay Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Acil Servisi'nde pratisyen doktor olarak çalıştım. Şubat 2015 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. 1 yıl sonra yeniden yerleştirme ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime devam ettim. Uzmanlık eğitimim süresince Bilişsel Davranışçı Terapi ve Cinsel İşlevler Bozukluklar eğitimi almaya başladım. Orta düzeyde İngilizce bilmekteyim.