

T 1818

T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI
KÜTÜPHANESİ

ANTİPSİKOTİK KULLANAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA PROLAKTİN DÜZEYİ VE OSTEOPOROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

+

Psikiyatri Uzmanlık Tezi

Dr. Bahar BERBEROĞLU(GÜNAL)

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sunar BİRSÖZ

“Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir.”

ANTALYA – 2005

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge		Sayfa
4.1	Deneklerin özellikleri	26
4.2	Deneklerin kemik mineral yoğunluğu	27

KISALTMALAR

OKB	Obsesif-kompulsif bozukluk
Sch	Şizofreni
LH	Lüteinizan hormon
PRL	Prolaktin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
KISALTMALAR	xx
1 . GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Şizofreni ile ilgili genel bilgiler	2
2.1.1. Tarihsel gelişim	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	5
2.1.4. Tanı	12
2.1.5 Klinik özellikler	16
2.1.6 Ayırıcı tanı	19
2.1.7 Gidiş ve sonlanım	20
2.1.8 Tedavi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1 Deneklerin özellikleri ve yöntem	23
3.2 İstatiksel yöntem	24
4. SONUÇLAR	26
5. TARTIŞMA	28
6. KAYNAKLAR DİZİNİ	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Şizofreni pozitif, negatif ve afektif semptomlar ve bilişsel defisitlerle karakterize karmaşık bir bozukluktur. Dünya nüfusunun %1'ini etkilemektedir. Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotikler tipik ve atipik antipsikotikler olarak ikiye ayrılmaktadır. hem tipik hem de atipik antipsikotiklerin pek çok sistemi etkileyen yan etkileri mevcuttur (kolinerjik sistem, extrapyramidal sistem, endokrin sistem....). Endokrin sisteme ait yan etkiler arasında en sık görüleni hiperprolaktinemiye bağlı ortaya çıkan amenore-galaktoredir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle antipsikotik kullanımı ve kemik mineral dansitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. (1,2,3) Östrojen ve testosteronun kemik metabolizması üzerindeki etkileri bilinmektedir. Antipsikotiklerin prolaktini yükselterek seks hormonlarında düşmeye yol açtığı ve bu yolla kemik mineral yoğunluğunu etkilediği ileri sürülmektedir. (4) Atipik antipsikotiklerden risperdal bu konuda en fazla suçlanan ilaçlardan biridir. (5) Tipik antipsikotikler de aynı yan etkiyi oluşturmaktadır. Klopapin ise prolaktin artışına yol açmaz. (6)

Bu araştırmada antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında hiperprolaktinemiye bağlı gelişen kemik mineral dansitesi değişikliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Şizofreni ile İlgili Genel Bilgiler

Şizofreni, geçen yüzyıldan beri ruh hekimliğini en çok uğraştıran, ancak bu gün bile çeşitli yönleri tam açıklanmamış bir ruhsal bozukluktur. Genç yaşta başlayan hastalıkta, insan kişiler arası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasında yaşar ve düşünüş, duyuş ve davranışlarında önemli bozukluklar görülür.(12) Şizofreniyi bir klinik antite olmaktan çok etyolojisi bilinmeyen benzer belirtiler verebilen bir grup hastalık olarak ele alma eğilimi vardır. Bir spektrum olarak kabul edilmektedir.(13)

2.1.1 Tarihsel gelişim

Şizofreninin klinik boyutu tarih boyunca önemli psikiyatrist ve nörologların ilgisini çekmiştir. Bunlardan ikisi Emil Kraepelin (1856–1926) ve Eugen Bleuler (1857–1939)’dır. Daha önceleri, Fransız psikiyatrist Benedict Morel (1809–1873) adölesan dönemde başlayıp gittikçe kötüleşen hastalık için “démence précoce” tanımını kullanmış; Karl Ludwig Kahlbaum (1828–1899) katotoni semptomlarını tanımlamış; Ewald Hacker (1843–1909) hebefrenik hastaların bizar davranışlarına değinmiştir.(14)

Emil Kraepelin Morel’in 1860’da tanımladığı “démence précoce” terimini hastalığın bilişsel süreç üzerine açık etkilerini ve erken başlangıcını ifade eden “dementia precox” olarak çevirmiştir. Dementia precox’lu hastalarda uzun vadede sürekli bir kötüye gidiş ve varsanı ve sanrılardan oluşan ortak bir klinik tablo tanımlamıştır. Kraepelin bu hastaları belirgin hastalık ve iyilik dönemleri ile giden manik depressif grubundaki hastalardan ayırmıştır. Kraepelin hastaların %4’ünün tamamen düzeldiklerini ve %13’ünün de tam remisyonlarının olduğunu bildirmesine karşın daha sonraki araştırmacılar hatalı olarak kendisinin dementia precox’u kaçınılmaz bir kötüleşme süreci olarak tanımladığını vurgulamışlardır. (14)

Eugen Bleuler literatürde dementia precox teriminin yerine yerleşen şizofreni terimini, hastanın düşünce duygulanım ve davranışlarındaki bölünmeyi tanımlamak için seçmiştir. Bleuler, Kraepelin'in demence precox kavramının tersine şizofrenide bir kötüleşme sürecinin şart olmadığını öne sürmüştür. DSM-III'ün basımından önce Bleuler'in prensiplerinin hakim olduğu Amerika'daki şizofreni sıklığında Kraepelin'in prensiplerinin hakim olduğu Avrupa'ya göte iki kat artış vardı. DSM-III'ün basımından sonra Amerika Kraepelin'in kavramına daha çok yaklaşmıştır. Bleuler'in şizofreni terimi uluslararası kabul görmüştür.(14)

Bleuler hastaların içsel mental bölünmeleri hakkındaki teorisini geliştirmek için şizofreniye özgü birincil semptomları "Dört A" belirtisi adı altında otizm, ambivalans, çağrışım bozukluğu ve anormal duygulanım olarak tanımladı. Ayrıca Bleuler, Kraepelin'in dementia precox'un ana göstergeleri olarak tanımladığı varsanı ve sanrıları da ikincil semptomlar olarak tanımladı.(14)

Kurt Schneider birinci sıra semptomlarının şizofreniye özgü semptomlar olmadıklarını, katı bir şekilde kullanılmamaları gerektiğini, ancak tanıya yardımcı olabileceklerini ileri sürdü. Hiç birinci sıra semptomu olmayan bir hastaya yalnızca ikinci sıra semptomları ve başka türlü tipik bir klinik görünümle tanı koyulabileceğini öne sürdü.(14) DSM sistemi onun görüşlerinden büyük ölçüde etkilenmiştir.(13)

T.Crow'un gündeme getirdiği negatif ve pozitif belirtilerden oluşan iki farklı alt grup şizofreni olduğu görüşü hastalığa yaklaşıma yeni bir bakış açısı getirmiştir. 1994'te yayınlanan DSM-IV'de negatif belirtilere yer verilmesi bu yaklaşımı resmileştirmiştir (15)

2.1.2Epidemiyoloji

Hastalığın sıklık ve yaygınlığı topluma göre değişmekle birlikte ABD'de Ulusal mental sağlık enstitüsü sponsorluğunda yapılan epidemiyolojik saha çalışmasında yaşam boyu yaygınlığı %0,6-1,9 olarak bildirilmiştir. Sıklık

üzerinde yapılan araştırma sonuçları %00,4–%00,7 arasında değişmektedir. Avrupa’da ve ABD’de ortalama sıklık oranı %00,85 olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Verilerine göre Avrupa ve Asya’daki sıklık oranı da %00,85’dir. Yaşam boyu hastalanma riski ise %1 dolayındadır. Erkek ve kadın oranı eşit ancak başlangıç ve gidiş konusunda cinsiyetler arası farklar vardır. Erkeklerde pik yaşı 15–25 iken, kadınlarda bu 25–35’dir. 10 yaşından önce ve 50 yaşından sonra nadiren görülür. Kış aylarında ve erken bahar aylarında doğanlarda, yaz ve geç bahar aylarında doğanlara göre daha çok şizofreni görüldüğü saptanmıştır. Dünyanın bazı bölgelerinde gerçekten yaygınlık beklenmedik şekilde yüksek olup, araştırmacılar bu durumu şizofreninin enfektif etiyojisine muhtemel bir destek olarak ele almaktadırlar. Psikoterapötik ilaçlar, gündüz hastaneleri, rehabilitasyona verilen önem ve toplum destekli tedavi programları sonucunda şizofrenlerde evlilik ve doğurganlık sıklığı artmıştır. Doğurganlık oranı normal topluma yakın bir değerdir. Şizofren hastalarda kaza ve doğal sebeplere bağlı ölüm oranı normale göre yüksektir. Şizofren hastaların %50’sinin yaşamları boyunca en az bir kez intihara teşebbüs ettikleri ve 20 yıllık gözlemde %10–15 hastanın intihar nedeniyle öldüğü saptanmıştır. Şizofrenlerde intihar açısından risk faktörleri; depressif semptomlar, erken yaş ve yüksek premorbid işlevsellik (özellikle yüksek okul mezunları) olarak belirlenmiştir. Şizofrenlerin ¾’ünden fazlası sigara içmekte iken tüm psikiyatri hastalarının ise yarısından azı sigara içmektedir. Bunun nikotine bağımlı dopamin nöronlarının aktivasyonu sonucu parkinsonizm bulgularındaki azalma ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Şizofrenlerde %30–50’si alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığı %15–25 kannabis ve %5–10 kokain kullanımı vardır. Kentsel bölgelerdeki sosyal stressörler riskli gruptaki şizofreni gelişimini etkilemekte kentsel bölgelerde görülme sıklığı artmaktadır.(12)(13)(14)

Şizofreni her türlü kültür ve sosyoekonomik düzeyde tanımlanmış. Endüstrileşmiş toplumların düşük sosyoekonomik düzeylerinde daha çoğunlukta saptanmış. Göç eden toplumlarda da ani kültürel değişikliğe bağlı şizofreni sıklığı artmış bulunmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde aile yapısının

korunmuş olması nedeniyle prognoz daha iyidir. Evsizlerin 1/3-2/3 'ünün şizofren olduğu tahmin edilmektedir.(14)

2.1.3Etyoloji

Şizofreni tek bir hastalıkmuş gibi tartışılır ama tanısal sınıflandırma heterojen nedenlere bağlı fakat benzer davranışsal semptomlarla giden bir grup bozukluğu kapsar.

Şizofren hastalarda farklı klinik görünüm, tedavi yanıtları ve hastalık gidişi görülür.

Yatkınlık-Stres Hipotezi

Yatkınlık-Stres Hipotezi göre biyolojik, psikosoyal ve çevresel faktörlerin bileşimine bağlı olarak bir kişi bir stres etkenine bağlı olarak öznel bir yatkınlığa sahip olabilir. Genel yatkınlık-stres hipotezine göre yatkınlık veya stres biyolojik, çevresel veya her ikisi birden olabilir. Çevresel etken aynı zamanda biyolojik (enfeksiyon) veya psikolojik (stersli aile ortamı, bir yakının ölümü) olabilir. Yatkınlığı temeli epigenetik etkilerle (madde kötüye kullanımı, psikososyal stres ve travma) şekillendirilebilir.(14)

Biyolojik Etkenler

Biyolojik etkenlere bakıldığında Şizofreninin nedeni bilinmiyor. Geçtiğimiz on yılda yapılan çalışmalar sonucu limbik sistem, frontal korteks ve bazal ganglionları da içeren beynin belirli bölgeleri dikkat çekmeye başlamıştır. Bu üç alan birbiri ile bağlantılı dolayısı ile birindeki işlev bozukluğu diğerine de işlev bozukluğu şeklinde yansıyabiliyor. Yaşayan insanlardaki beyin görüntüleme çalışmaları ve post mortem beyin dokusu incelemeleri şizofrenlerin bir kısmında belki de çoğunda primer patolojik süreçte limbik sistemin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.(12)(14)

Nöropatolojik lezyonun beyinde oluşma zamanı ve çevresel ve sosyal stresörlerle etkileşimi iki araştırma alanıdır. Beyin anormalliğinin oluşmasının temelinde anormal gelişme (gelişim sırasında radial glial hücreler boyunca nöronların anormal göçü) veya gelişim sonrası anormal dejenerasyon

(Huntington Hastalığında görüldüğü gibi nöronların anormal olarak erken ölüme programlanması) yatabilir. Monozigot ikizlerdeki %50 diskordans (uyuşmama) oranı gerçeği, çevre ve şizofreni gelişimi arasındaki etkileşime dolaylı olarak destek sağlar. Diğer taraftan gen ekspresyonunu düzenleyen faktörler daha yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır. Monozigot ikizler her ne kadar aynı genetik bilgiye sahip olsalar da yaşamları süresince farklı gen regülasyonları bir ikiz eşin şizofren olmasına diğerinin ise olmamasına neden olmaktadır. Şizofreni ile ilgili olduğu düşünülen ana beyin bölgeleri limbik yapılar, frontal lob, basal ganglionlar ayrıca integrasyon mekanizması olarak rol alan talamus, orta beyinle birlikte, çıkan aminojik nöronlar için primer lokalizasyon olan beyin sapıdır. Yapılan ikiz çalışmaları sonucunda özellikle limbik sistem dikkati çekmeye başlamıştır. (14)

Limbik sistem, basal ganglionlar, serebral korteks, talamus ve beyin sapı nöropatolojide araştırılmış. Beyin hacmindeki küçülme beynin bağlantı işlevlerini yerine getiren dendrit, akson ve sinapslardaki yoğunluk azalmasına bağlanmış. Sinaptik yoğunluk 1 yaş civarında maximum seviyede iken adölesan çağda yarıya iner. Şizofreninin adölesan dönemde ortaya çıkması konusundaki bir teori de sinaps budanmasının aşırı olmasıdır. (14)

Etiyolojiye yönelik beyin görüntüleme çalışmaları son zamanlarda ilgi odağı olmuştur. Bilgisayarlı Beyin Tomografisinde (BBT); Lateral ventriküller ve 3. ventrikülde genişleme, kortikal hacimde azalma, serebral asimetri, azalmış serebellar hacimden bahsedilmektedir. Anormal BBT bulguları negatif semptomlar, defisit semptomları, nöropsikiyatrik bozukluklar, artmış nörolojik bulgular, sık EPS yan etkisi, zayıf premorbid uyum ile ilişkili bulunmuştur. BBT bulguları yalnızca şizofreniye özgü bulunmayıp başka psikiyatrik hastalıklarda da bulunmuş. Mantetik Rezonans Görüntüleme Tekniği (MRG) ile yapılan Monozigot ikiz çalışmalarında bütün etkilenmiş eşlerin serebral ventrikülleri etkilenmeyene göre büyük ancak topluma göre de normal sınırlar içinde bulunmuş. Hipokampal-amigdala kompleksi ve parahipokampal gyrus hacimlerinde küçülme, sol hemisferde küçülme varken sağda yok veya her iki hemisferde de küçülme ve frontal ve temporal alanlarda T1 ve T2 relaksasyon zamanlarında farklılık

bulunmuştur. Limbik sistem hacmindeki küçülme ile psikopatolojinin derecesi veya hastalık şiddeti ile ilişki bulunmuştur. Yapılan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmalarında beyin kan akımı ölçümlerinde frontal lob hipoaktivitesi, belli beyin alanlarında bozulmuş aktivite, serebral kortekse göre artmış bazal ganglion aktivitesi gözlenmiş olup çalışmalar birbirini desteklememektedir. Bir çalışmada Wisconsin Card sorting test sırasında şizofrenlerde kontrollere göre dorsolateral prefrontal kortekte daha az kan akımı artışı olmuş. Elektroensefalografi (EEG) bulgularında ise aktivasyon prosedürlerine artmış duyarlılık, artmış alfa aktivitesi, teta ve delta aktivitesi, görülmektedir. Kompleks parsiyel epilepsili hastalarda Schneider'in birinci sıra semptomlarının görülmesi benzer semptomları olan şizofren hastalarda bir temporal lob bozukluğunu düşündürülebilir. Şizofrenlerde uyarılmış potansiyellerde çok sayıda anormallik bildirilmiştir. P₃₀₀'ün ana kaynağı medial temporal lobların limbik sistem yapılarıdır. Şizofrenlerde P₃₀₀ daha küçük ve geç olup ailelerinde şizofren olan çocuklarda da P₃₀₀ anormallikleri vardır. P₃₀₀ durumu bildirir bir fenomen mi yoksa özellik belirleyicisi mi tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar şizofrenlerin duyuşal uyaranlara duyarlı olmalarına karşın (erken geniş uyarılmış potansiyeller) yüksek kortikal seviyelerde bilgi işleme sürecindeki yavaşlık nedeniyle durumu kompanse ettikleri (daha küçük geç uyarılmış potansiyeller) gösterilmiş. Sakkadik göz hareketleri disfonksiyonu ilaçtan ve klinik durumdan etkilenmez ve şizofrenlerin birinci derece akrabalarında görülür. Şizofrenlerde %80-85 oranında, Şizofren olmayan psikiyatri hastalarında %25 oranında ve sağlıklı bireylerde %10 oranında saptanmış. Frontal lob patolojisini öne süren teorilerle tutarlı bir bulgudur. (12)(13)(14)

Dopamin Hipotezi: Klasik dopamin (D) hipotezine göre dopamin transmisyonundaki hiperaktivite şizofrenide görülen pozitif semptomlardan sorumludur (16). Bu hipotez D2 blokajı yapan antipsikotiklerin semptomları azaltması (17)(18) ve dopaminerjik aktiviteyi artıran amfetamin gibi ilaçların psikozdaki pozitif belirtileri ortaya çıkarması ile desteklenir (19)(20). Diğer taraftan hastalığın negatif ve bilişsel semptomları antipsikotik ilaçlara dirençlidir (21). Yüksek bilişsel fonksiyonlardan en çok çalışma hafızası

bozulur ve kötü gidiş ile ilişkilidir (22). Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları, bilişsel bozuklukların prefrontal korteks (PFK) disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (23)(24). Primatlarda yapılan çalışmalara dayanarak PFK'de dopamin transmisyonundaki bozukluk ve PFK'de ana dopamin reseptör alt tipi olan D1 stimülasyonunun olamaması bilişsel defisit in bir sebebi olarak düşünülmüştür.

Subkortikal mesolimbik dopamin yollarında hiperaktivite sonucu D2 stimülasyonu artışı ve pozitif semptomların oluşumu; PFK'e olan mezokortikal dopamin yollarında hipoaktivite sonucu D1 reseptör hipostimülasyonu, negatif semptomlar ve bilişsel bozuklukların oluşumu şeklinde açıklanan bu kortiko-subkortikal dopamin dengesizliği şizofrenideki dopamin hipotezinin revizyonu olarak bildirilmiştir (23)(25). Pycock ve ark.'dan (26) bu yana bir çok laboratuvar kortikal ve subkortikal dopamin sistemlerinde müşterek ve zıt regülasyonlar saptamıştır. Hafif stres gibi durumlarda, prefrontal dopamin aktivitesinin subkortikal dopamin aktivitesinde inhibitör etki yaptığı birçok literatürde bildirilmiştir (27)(28)(29)(30). Bu gözlemlere dayanarak Mezokortikal yolak dopamin fonksiyonundaki yetersizliğin mezolimbik dopamin aktivitesinde disinhibisyonla sonuçlanabileceği göz önünde tutulduğunda dopamin dengesizliği modelinin her iki kolunun da şizofreni ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. (31)

Diğer nörotransmitterler: Şizofreninin heterojen bir hastalık olması, LSD gibi serotonin i etkileyen halusinojenler, dopamin üzerinden etkili olan amfetaminlerin psikoza yol açması, bir nöron da birden çok nörotransmitter ve birden çok çeşit reseptör bulunması, diğer nörotransmitterlerin de sorumlu olabileceğini akla getirir. (14)

Dopamin antagonisti ama aynı zamanda serotonin 5-HT₂ reseptör antagonisti olan yeni antipsikotikler hem psikotik semptomları iyileştirmekte hem de D2 nedenli hareket bozukluklarının azalmasına yardımcı olmaktadır. Klozapin histamin reseptör afinitesine, ketiapin α 1 adrenerjik reseptör afinitesine, Ziprosiadon da tek 5-HT₁ res afinitesine sahip olan antipsikotiklerdir.(14)

Locus ceruleus'taki noradrenerjik nöronların aktivitesi uzun süre antipsikotik kullanımı sonrası artmaktadır. Noradrenerjik anormallikler de sık relapslarla ilişkili bulunmuş.

Hipokampustaki gabaerjik nöron kayıplarına bağlı dopaminerjik ve noradrenerjik hiperaktivite olabileceği üzerinde durulmaktadır. Glutamata bağlı hiperaktivite, hipoaktivite veya glutamat nörotoksitesi üzerinde durulmaktadır. (14)

İmmunolojik açıdan bakıldığında; azalmış T hücre interleokin-2 üretimi, periferik lenfosit sayısında ve cevabında azalma, nöronlara karşı anormal hücrel ve humoral reaktivite ve beyne yönelen (antibeyin) antikorlar gibi bir çok immunolojik anormallik şizofren hastalarla ilişkilendirilmiştir. Nörotoksik bir virus veya otoimmün bir hastalık düşünülmüş ancak virüse dair destekleyici kanıt bulunamamış. Viral etiyojoloji destekleyen epidemiyolojik bulgulara karşın viral etiolojije ait genetik kanıt bulunamamıştır. Otoimmün beyin antikorlarını destekleyen bazı veriler vardır ancak bu da şizofren hasta popülasyonunun yalnızca bir alt kümesini tanımlayabilir. (13)(14)

Endokrinolojik etiolojide yapılan çalışmalarda Dexametazon supresyon testi şizofrenlerde kontrollere göre bozuk bulunmuş ancak öngörücü özelliği halen tartışmalıdır. Dexametazon supresyon testinde kalıcı bozukluk uzun dönem kötü gidiş ile bağlantılı bulunmuş. LH/FSH konsantrasyonunun düşük olması başlangıç yaşı ve hastalığın süresi ile bağlantılandırılmış. GnRH'ye ve TRH'ya yanıt olarak zayıf prolaktin ve growth hormon yanıtı ile apomorfine stimülasyonuna zayıf growth hormon yanıtı negatif semptomların varlığı ile korele bulunmuş. (12)(14)

Aile bireylerinde şizofreni varsa akrabalığın yakınlığı ile doğru orantılı olarak şizofreni riski artar. Monozigot ikizlerde daha yüksek konkordans oranı var. Evlat edinilmiş ikiz eşlerinde edinilmemişle aynı oranda şizofreni görülmesi genetik faktörlerin çevresel etkilerden daha ağır bastığını düşündürmektedir. (13)(14)

Kromozomların yarısından fazlası şizofreni ile ilişkili bulunmuş. En çok kromozom 5, 10, 18'in uzun kolu kromozom 19'un kısa kolu ile X

kromozomu bildirilmiş. Literatür heterojen bir genetik temel öne sürmektedir.(13)

Psikososyal Nedenler

Eskiden teorisyenler şizofreni gelişimini psikososyal nedenlere bağlamışlar.

Psikoanalitik teoriler: Sigmund Freud nöroz gelişiminde olduğundan daha erken gelişimsel dönemlere fiksasyon olarak açıklar. Zayıf nesne ilişkilerinden kaynaklanan erken fiksasyon ve ego defekti sonucu oluşan intrapsişik çatışmalar psikotik semptomları çıkarır. Freud'un teorisinin merkezi, nesnelere olan yatırımın geri çekilmesi (dekateksis) ve hayal kırıklıkları ve diğerleri ile olan çatışmaya karşılık regresyondur. Ego parçalanması egonun oluşmakta olduğu döneme dönüştür. Harry Stack Sullivan; kusurlu, aşırı anksiyöz anne gibi erken dönemde kişiler arası ilişkilerde zorluklar üzerinde durur.(14)

Şizofreninin genel psikodinamik bakış açısı içinde; ego defektlerine bağlı gerçeği yorumlamak ve içsel dürtüleri kontrol etmek konusunda problemler olur. Margaret Mahler çocuğun gelişiminin oral fazında anne çocuk ilişkisini karakterize eden yakınlık ve tam bağımlılıktan kurtulamadığını öne sürer. Şizofren hasta bebeklikte anneye bağlanma sonucu oluşan ve sağlam kimlik oluşturan nesne sürekliliğini sağlayamaz.(13)

Bazı psikanalistler rudimenter ego fonksiyonlarının anne bebek ilişkilerini tersine döndüren hostilite ve agresyona izin verdiğini ve strese dayanıksız bir kişilik organizasyonuna neden olduğunu öne sürerler. Semptomların ortaya çıktığı adölesan dönemde bağımsız hareket etmek, aileden ayrılmak, işleri tanımak, içsel dürtüleri kontrol etmek, dışsal uyaranlarla baş etmek için güçlü bir egoya ihtiyaç vardır.(14)

Psikodinamik teoriler: Genetik çalışmalar net olarak şizofreninin biyolojik substratlı bir hastalık olduğunu ileri sürerler. Bununla birlikte monozigot ikiz çalışmaları tekrarlayan kereler, monozigot ikizler arasında hastalık açısından diskordans bulunması sonucu çevresel ve psikolojik faktörlerin de bozukluğun gelişiminde rol oynadığını göstermişler. Freud şizofreniyi baş etme gücünü aşan hayal kırıklığı ve çevredeki insanlarla çatışmaya karşı regresif bir yanıt

olarak göstermiştir. Bu regresyon emosyonel yatırımın ve hem içsel nesne temsilleri hem de gerçek insanlara olan kateksizin(ruhsal enerjinin bir şeye yatırılması) geri çekilmesini içerir ve gelişimin otoerotik safhasına geri dönüşe neden olur. Hastanın kateksizi kendisine yatırılır bu da otistik çekilme olarak görünür. Freud daha sonra nevrozun ego ile id arasındaki çatışmayı içerdiğini ancak psikozun ise ego ile dış dünya arasında gerçeğin reddedildiği ve yeniden yapılandırıldığı bir çatışma olduğunu ekledi.(14)

Freud'un kompleks modeline karşılık daha sonra psikodinamik bakış açısı algısal uyaranlara aşırı duyarlılığı bir defekt olarak ve bunun sonucunda da şizofreniyi bir sonuç olarak göstermiştir. Çeşitli araştırmalar şizofrenlerin çeşitli uyaranları tanımlamak ve tek parça bilgi üzerine odaklanmakta güçlük çektiklerini göstermiştir. Bu defektli uyaran bariyeri gelişimin her aşamasında kişiler arası ilişkilerde belli bir stres oluşturmuştur. Şizofreniye bakış açısı hatalı olarak, bozuklukta ebeveynlerin rolü üzerinde duruyor gibi gözükmiştir ama bu bakış açıları gerçekte şizofren hastanın, onlarla yakın ilişki içinde olan insanların çoğu için problem yaratan, psikolojik ve nörofizyolojik güçlükleri üzerine odaklanmıştır. (12)(13)(14)

Öğrenme teorileri: Öğrenme teorisyenlerine göre, daha sonra şizofren olan çocuklar, belirli duygusal problemleri olan ebeveynlerini taklit ederek irrasyonel reaksiyonlar ve düşünme yöntemleri öğreniyorlar. Bu teoriye göre şizofrenideki zayıf kişiler arası ilişkiler çocuklukta öğrenilen zayıf ilişkilerden kaynaklanıyor.(14)

Aile hakkındaki teoriler: Çok iyi kontrollü olmayan çalışmaların sonuçlarına göre öznel bir aile örüntüsü şizofrenide nedensel bir rol oynuyor. Çift bağ teorisi; Bölünmüş ve çarpık aileler (Schisms ve skewed); Psödomutal ve psödohostil aileler; Duygu dışı vurumu çok olan aileler gibi değişik aile tiplerine yönelik teoriler geliştirilmiştir.(14)

Birçok şizofren hasta ailesi, psikiyatri camiasına daha önce hastalığın gelişmesi ile işlevsel olmayan aileleri ilişkilendirdikleri için bir öfke beslerler. Ancak hasta kliniği dikkate alındığında; kolay zedelenabilir şizofren bir hastanın baş etmesi gereken, anlamlı olarak emosyonel stres yaratan, patolojik aile davranışı gözden kaçmamalıdır. (14)

2.1.4Tanı

DSM dizgesinin 1950'lerde şizofreniye yaklaşımı Adolf Meyer'den çok etkilenmişti. 1950'lerde çıkan DSM-I' de şizofreni yerleşik bir hastalık olarak değil, bir reaksiyon türü olarak tanımlanmıştı. Örneğin şizofrenik reaksiyon, paranoid tür gibi sınıflamalar yapıldı. 1968'de çıkan DSM-II ile reaksiyon kavramı bırakıldı. 1980'de çıkan DSM-III ile şizofreni kuramlardan sıyrılmış bir yaklaşımla tümüyle belirtiler, gidiş ve sonlanış açılarından ele alınarak tanı ölçütleri kondu. Ardından gelen DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine daha açıklık getirmeye çalıştı. Bu kesinlikler kimi yerde (örneğin süre koşulu gibi) kuşku uyandıracak katılıkta olmaktadır.(14) (32)

Şizofreni için DSM-IV tanı kriterleri (32)

A. Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının bulunması)

- 1) Sanrılar
- 2) Varsanılar
- 3) Dezorganize konuşma (sık raydan çıkma ve enkoherans)
- 4) İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
- 5) Negatif semptomlar, örn; affektif donukluk, aloji ya da avolüsyon

Not: sanrılar bizar ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı Ölçütünden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu

bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C. Süre: Bu bozukluğun süre giden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleri ile (örn; acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoafektif Bozukluk ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması: Şizoafektif Bozukluk ve Psikotik Özellikler Gösteren Duygudurum Bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda Majör depresif, Manik ya da Mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif evre semptomları sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde kullanımının /genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn; kötüye kullanılabilen bir ilaç tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı ve varsanılar da varsa Şizofreni ek tanısı konabilir.

Uzunlamasına gidiş sınıflandırması:(Aktif faz semptomlarının ilk ortaya çıkışının üstünden en az 1 yıl geçtikten sonra uygulanabilir)

Epizodlar arasında rezidüel semptomlar gösteren (eğer varsa) belirgin negatif semptomlar gösteren

Epizodlar arası rezidüel semptomlar olmaksızın epizodik

Sürekli (eğer varsa) Belirgin negatif semptomlar gösteren

Geçirilmiş tek epizod kısmi remisyonunda (eğer varsa) belirgin negatif semptomlar gösteren

Geçirilmiş tek epizod tam remisyonunda

Diğer ya da belirlenmemiş bir örüntü

Paranoid tip:

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi

- A. Bir ya da birden fazla sanrı ya da sıklıkla işitme varsanılarının olması
- B. Şunlardan hiçbirinin bulunmaması: Dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranış, donuk ya da uygunsuz affekt

Katatonik tip:

Aşağıdakilerden en az ikisinin klinik görünümüne egemen olduğu şizofreni tipi

- 1) Katalepsi (bal mumu esnekliği de içinde olmak üzere) ya da stupor ile belirlendiği üzere motor hareketsizlik
- 2) Aşırı motor aktivite (açıkça amaçsız ve dış uyaranlardan etkilenmeyen)
- 3) Aşırı negativizm (hareket ettirmeye yönelik tüm yönermelere açıkça amaçsız bir direnç gösterme ya da hareket ettirmeye yönelik girişimlere karşı rijid (katı) postürü sürdürme) ya da mutizm

- 4) Postür alma (istemli olarak uygunsuz ya da bizar postürler alma), basmakalıp hareketler, belirgin mannerizmler ya da belirgin grimasın olması ile belirlendiği üzere istemli davranışlarda acayipliklerin olması
- 5) Ekolali ya da ekopraksi

Dezorganize tip:

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi

- A. Aşağıdakilerden hepsi belirgindir:
- 1) Dezorganize konuşma
 - 2) Dezorganize davranış
 - 3) Donuk ya da uygunsuz affekt
- B. Katatonik tip için tanı ölçütlerini karşılamamaktadır

Farklılaşmamış tip:

A Tanı Ölçütünün karşılandığı semptomların olduğu şizofreni tipi, ancak bu tanı ölçütleri Paranoid, Dezorganize ya da Katatonik Tipin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

Rezidüel tip:

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi

- A. Belirgin sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmaması
- B. Negatif semptomların ya da A Tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (örn: acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır

Pozitif ve negatif semptomlar:

1980'de T.J. Crow şizofreniyi pozitif (üretken) ve negatif (eksiklik) semptomlara göre iki sınıfa ayırdı.

Bu DSM-IV sınıflandırmasını tam olarak etkilemese de psikiyatrik araştırmaları oldukça etkiledi.

Pozitif semptomlar: sanrı ve varsanılar

Negatif semptomlar: afektif düzlük veya küntlük

Konuşmada fakirleşme (alogia)

Motivasyon eksikliği

Anhedoni

Sosyal çekilme

Diğer alt tipler:

Geç başlangıçlı şizofreni: 45 yaşından sonra başlama.

Çocukluk başlangıçlı şizofreni: DSM-IV'te basitçe şizofreni olarak geçmekte ancak literatürde çocukluk şizofrenisi olarak geçmekte. (**)

2.1.5Klinik özellikler

Şizofreninin klinik belirti ve bulguları üzerindeki tartışmalar 3 anahtar konu üzerinden gider.

1) Şizofreninin patognomonik belirti ve bulgusu yoktur. Şizofrenide görülen her belirti ve bulgu diğer psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda da görülebilir. Bu gözlem belli bazı belirti ve bulguların şizofreni için tanı koydurucu olduğu fikrine terstir. Sadece mental durum muayenesi ile tanı koyulamaz, hikaye de çok önemlidir.

2) Hastanın semptomları zaman içinde değişir. Hastanın aralıklı varsanıları olabilir ve sosyal uyum yetisi değişken olabilir veya şizofreni gidişi sırasında belirli duygulanım bozukluğu belirtileri ortaya çıkıp kaybolabilir.

3) Klinisyen hastanın eğitim seviyesini, entelektüel yetilerini, kültürel özelliklerini dikkate almalıdır. Hastanın anlama güçlüğü eğitim seviyesine ya da zeka seviyesine bağlı olabilir. Dini örgütler veya bazı kültürlerde dışarda çok absürd görülen davranışlar normal olabilir.(14)

Premorbid Belirti ve Bulgular:

Teorik formülasyona göre premorbid belirti ve bulgular hastalığın prodromal fazından önce görülür. Bu kişiler sessiz, pasif, içe dönük, çocukluklarında az arkadaşı olan kişiler olup şizoid veya şizotipal karakterlerdir. Bu adölesanlar akut obsesif-kompulsif davranış veya prodromal bir tablo sergilerler.

Prodromal belirti ve bulgular çoğunlukla şizofreni tanısı konulduktan sonra değer kazanır, öncesinde kesin değildirler. İlk hastaneye yatış hastalığın başlangıcı gibi görünse de belirti ve bulguların aylar hatta yıllardır var olduğu öğrenilir. Belirtiler baş ağrısı, sırt ve kas ağrısı, güçsüzlük, sindirim problemleri gibi somatik şikayetlerle başlayabilir. İlk tanı temaruz veya somatizasyon bozukluğu olabilir. Aile veya arkadaşları kişinin mesleğinde, sosyal hayatında ve kişisel aktivitelerinde değişiklik olduğunu söyleyebilirler. Bu dönemde kişi soyut düşünceler, felsefe, esrarengiz büyücülükle ilgili veya dinle ilgili aşırı uğraşlar sergileyebilir. Diğer prodromal bulgular; belirgin alışılmışın dışında davranışlar, anormal duygulanım, her zamankinden farklı konuşmalar, bizar düşünceler ve korkunç algısal tecrübeler olabilir (14)

Klinik Belirti ve bulgular

Şizofren hastanın görünümü darmadağın olan ajite bir hastadan obsesif düzeyde bakımlı, tamamen sessiz ve hareketsiz bir kişi arasında değişir. Bu iki uç arasında çok konuşkan, bizar postürler sergileyenler de olur. Görünürde kışkırtıcı bir faktör olmaksızın çoğunlukla varılanlara yanıt olarak davranışları ajite veya saldırgan hale dönüşebilir. Şizofren hastalar sıklıkla kötü bakımlı, banyo yapmayan, sıcaklığa göre fazla giyinen kişilerdir.

Genellikle yer zaman ve kişi yönelimi tamdır. Bellek genellikle sağlamdır. Klasik görüşe göre hastalar hastalıklarının doğası ve şiddeti konusunda zayıf içgörüyeye sahiptirler.

Şizofren hastalarda azalmış emosyonel yanıt, (bazen anhedoni etiketi koyduracak kadar şiddetli), aşırı aktif, uygunsuz hırs, mutluluk, anksiyetenin aşırı uçları, düz veya künt affekt görülebilir. Düz veya künt affekt hastalığın

bulgusu, antipsikotik yan etkisi ya da depresyon belirtisi olabilir. Bunun ayrımını yapmak klinik uğraş gerektir. Depresyon akut psikozun bir özelliği ve psikotik epizodun bir sonucu olabilir. %25 şizofren postpsikotik depressif bozukluğun dikkatlice yapılmış tanı kriterlerini karşılar. Bazı hastalar mutluluk veren duygular olan omnipotans, dinsel ekstazi ya da ruhlarının bölünmesi sırasında dehşet, kainatın zarar görmesi konusunda felç edici bir anksiyete yaşarlar. Diğer duygular; kafa bulanıklığı, korku dehşet(terror), izolasyon duygusu, üstesinden gelinemeyen bir ambivaleanstır.(14)

Çağrışımlarda kopukluk gibi şizofrenide görülen konuşma bozuklukları klasik olarak düşünce bozukluğunun bir göstergesi olarak düşünülmekte. Ancak aynı zamanda dominant parietal lobu ilgilendiren bir çeşit afazi olarak da ele alınabilir. (14)

Düşünce içeriği hastanın fikirleri, inançları ve uyaranları yorumu hakkında bilgi verir. Sanrılar en açık örnektir ve şizofrenide çok çeşitlidir. Perseküsyon, grandiosite, dinsel ve somatik formları vardır. Hastalar dışardan bir varlığın kendi düşünce ve davranışlarını kontrol ettiğini ya da tersi kendilerinin dışarıdaki olayları kontrol ettiklerine inanabilirler. Hastalar bizar ve akla uygun olmayan yaşamı tehdit eden bedensel endişeler taşıyabilirler. Ego sınırlarının kaybolması demek kişinin kendi vücudunun, zihninin ve etkisinin nerede bittiği ve diğer canlı ve cansızlarınkinin nerede başladığı duygusunun kaybolmasıdır. (14)

Düşünce yapısı hastanın konuşma ve yazmasından gözlenebilir. Çağrışımlarda kopma, raydan çıkma, teğetsellik, çevresellik, neolojizm, ekolali, verbigerasyon (kelimelerin veya cümlelerin tek düze ve anlamsız bir şekilde tekrarı), kelime salatası, mutizm düşünce yapısında görülen bozukluklardır.(14)

Düşünce sürecinde fikir uçuşması, düşünce bloğu, dikkat bozukluğu, düşünce içeriğinde fakirleşme, soyut düşünme yetisinde fakirleşme, perseverasyon, tuhaf çağrışımlar (klang çağrışım, özdeş yüklemeler), çevresellik gibi bozukluklar görülür (14)

Algı bozukluğu olarak beş duyuyu da içeren varsanılal yaşantılar olabilir. En sık işitsel varsanılar olur. Sıklıkla müstehcen, suçlayıcı, aşağılayıcı, tehdit edici sesler olur. İki ya da daha fazla ses kendi aralarında konuşabilir veya hastanın hayatı ve davranışları hakkında emirler veren sesler olabilir. Görsel varsanılar siktir ancak, taktıl, olfaktor, gustatuar varsanılar alışılmadıktır, organik etyolojiyi akla getirmelidir. Yanılsamalar söz konusu olduğunda hasta şizofren bile olsa klinisyen madde kullanımını sorgulamalıdır.(14)

Şizofrenide görülen hareket bozuklukları pek çok farklı türde olabilmektedir. Garip yüz hareketleri (manyerizm), kalıplaşmış anlamsız yineleyici el kol hareketleri (steryotipi) görülebilmektedir. Diğer bir hareket bozukluğu olan katatonik stuporda (katatoni) hastalar ölü gibi veya hiç konuşmayan negativist veya otomatik itaatkar olabilirlerken, katatonik eksitasyonda aniden taşkınlık yapabilirler. Bal mumu katılığı eskiden katatonide sık rastlanan ancak artık nadir görülen bir semptomdur. Katatoninin daha az rastlanan uç bir alt tipinde hastalar belirgin sosyal çekilme, spontan konuşma ve davranış yokluğu sergilerler. Diğer tuhaf davranışları tikler, nadiren ekopraksidir.(14)

Pozitif ve negatif semptom kavramı 1980’de T.J. Crow tarafından yeniden gündeme getirilmiştir. Crow’a göre; Tip 1 hastalar çoğunlukla pozitif semptomlar olan sanrı ve varsanıları taşır. CT’lerinde normal beyin yapıları vardır. Göreceli olarak tedaviye yanıtları iyidir. Tip 2 hastalar ise negatif semptomlar olan afektif düzlük veya küntlük, konuşmada fakirleşme (alogia), motivasyon eksikliği, anhedoni ve sosyal çekilme hakimdir. CT’de yapısal beyin anomalileri vardır ve tedaviye yanıtları yetersizdir. Üçüncü bir tip olan dezorganize tip son zamanlarda eklenmiş olup dezorganize konuşma (düşünce bozukluğu), dezorganize davranış, bilişsel bozukluklar ve dikkat eksikliğini içerir. Andreasen karma belirtileri olan bir alt grubun olduğunu da ileri sürmüştür.(33) (34)

2.1.6Ayırıcı Tanı

İkincil psikotik bozukluklar olarak ele alınan genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk, genel tıbbi duruma bağlı katatonik bozukluk, madde kullanımına ilişkin psikotik bozukluk; temaruz ve yapay bozukluklar; diğer psikotik bozukluklar olan şizofreniform bozukluk, kısa psikotik bozukluk, şizoafektif bozukluk ve sanrısız bozukluk; duygulanım bozuklukları; şizotipal, şizoid ve borderline kişilik bozuklukları şizofreninin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.(14)

2.1.7Gidiş ve Sonlanım

Gidiş:

Semptomların premorbid şekilleri hastalığın başlangıcı için ilk kanıtlar olsa da bunlar çoğunlukla retrospektif olarak tanınırlar. Karakteristik olarak semptomlar adölesan dönemde başlar ve günler veya aylar içinde prodromal semptomlar gelişir. Üniversite için başka şehre gitmek, madde kullanmak, bir yakının ölümü gibi sosyal veya çevresel değişiklikler sonucu zarar verici semptomları yoğunlaşabilir. Psikozun ortaya çıkmasına kadar prodromal belirtiler 1 yıl ya da daha fazla sürebilir. (14)

Şizofreninin klasik gidişi exazerbasyonlar ve remisyonlardır. İlk psikotik epizoddan sonra hasta kademeli olarak iyileşir ve uzun süre göreceli olarak normal işlevselliğe sahip olarak yaşamını sürdürür. Genellikle alevlenme olur. Tanı koyulduktan sonraki 5 yıl içindeki hastalığın paterni hastalığın gidişi konusunda bilgi verir. Her alevlenmede hastanın işlevselliği bir miktar daha kötüye gider (yıkım). Bu yıkım duygulanım bozuklukları ve şizofreni arasındaki ana farktır. Bazen klinik olarak gözlenen bir postpsikotik depresyon bir psikotik atakla sürebilir ve hastanın strese duyarlılığı genellikle ömür boyu sürer. Zamanla pozitif semptomların şiddeti azalırken sosyal kötüleşmeye yol açan negatif ve rezidüel semptomların şiddeti artabilir. Şizofrenlerin 1/3'ü az veya ılımlı sosyal varlık gösterebilirken çoğunluğu amaçsız, inaktif, sık hospitalizasyonlarla, evsiz ve fakirlik içinde yaşarlar.(14)

Sonlanım:

Şizofreni nedeniyle ilk hospitalizasyonun ardından 5–10 yıl içinde yalnızca %10–20 hastada iyi sonuç alınabiliyor. %50’den fazla hastada ise tekrarlayan hospitalizasyonlar, semptomların exazerbasyonu, majör duygulanım bozuklukları epizodları ve intihar girişimleri ile giden kötü sonuç alınıyor. Bu kötü tablonun yanında şizofreni her zaman gittikçe kötüleşen bir tabloda ilerlemiyor. Birçok faktör iyi sonlanım ile ilişkili. Genç başlangıç, belirgin presipitan faktör olması, akut başlangıç, iyi premorbid işlevsellik, duygulanım bozukluğu semptomları, evli olmak, ailede duygulanım bozukluğu hikayesi, iyi destek sistemleri ve pozitif semptomlar iyi sonlanılma ilişkilidir. Presipitan faktör olmaması, sinsli başlangıç, zayıf premorbid işlevsellik, çekinikve otistik davranış, bekar, dul veya boşanmış olma, ailede şizofreni hikayesi zayıf destek sistemleri, negatif semptomlar, nörolojik belirti ve bulgular, perinatal travma hikayesi, 3 yıl içinde hiç remisyon olmaması, çok relaps ve saldırganlık öyküsü kötü sonlanılma ilişkili bulunan faktörlerdir. Bildirilen iyileşme oranları %10–60 arasında değişmekle birlikte şizofrenlerin yaklaşık %20–30’ u normal bir yaşam sürdürmeyi başarıyorlar. %20–30 hasta ılımlı semptomlar taşıırken %40–60 hasta tüm yaşamlarının hastalıktan etkilenmesine neden olacak şekilde hasta oluyorlar.(14)

2.1.8Tedavi

1950’lerin başında klorpromazinin antipsikotik etkinliğinin keşfi ile antipsikotik tedavinin ortaya çıkışı ile şizofreni tedavisinde devrim oldu. Ancak bu ilaçlar hastanın semptomlarını tedavi ediyor ancak şizofreniyi iyileştirmiyordu. Klasik antipsikotikler dopamin reseptör antagonistleridir. Daha çok pozitif semptomlar üzerine etkilidirler. Sadece %25 hastada yeterli iyileşme sağlarlar ancak zaten tedaviye rağmen %50 hasta iyileşmez. Rahatsız edici yan etkileri vardır. Akatizi, rigidite, tremor gibi Parkinson benzeri semptomlar en sıktır. Ciddi potansiyel yan etkiler de tardiv diskinezi ve nöroleptik malign sendromdur.

Dopamin serotonin antagonistleri atipik antipsikotikler olarak adlandırılır ve daha geniş hasta grubunda daha etkili tedavi sunar. Haloperidol kadar pozitif semptomlar üzerinde etkilidir ve ek olarak negatif semptomlara da etki eder, daha az oranda ekstrapiramidal semptom görülür. klopazin, risperidone, olanzapin, sertindol, ketiapin ve ziprasidon gibi atipik ajanlar dopamin reseptör antagonistlerinin yerini ilk tercih ilaç olarak almaktalar.

Eğer bir dopamin antagonisti ile başarısız olunmuşsa serotonin dopamin antagonisti denenebilir. Bu ilaçlardan biri ile kombinasyon tedavisi ya da güçlendirme tedavisi (adjuvant) de denenebilir. Güçlendirme tedavilerinden elimizde en çok veri bulunanlar Lityum, antikonvülzanlardan karbamazepin ve valproat ve benzodiazepinlerdir. Antikonvülzanların tek başlarına psikotik semptomları azalttığı gösterilmemiş ancak bazı şizofrenlerde saldırganlığı azalttıkları gösterilmiş. Karaciğer enzimleri üzerine olan etkileri nedeniyle antipsikotik ilaçların dozlarını düşürürler. Antipsikotik ilaçlardan daha az etkin olmakla birlikte katatonik hastalar ve bir sebeple antipsikotik tedavi alamayan hastalar için elektrokonvulsiv tedavi uygulanabilir(14)

Şizofreni sadece hastayı değil birlikte yaşadığı bireyleri, sonuçları itibariyle de toplumu ilgilendiren bir hastalıktır. Bu nedenle bireyin ve toplumun eğitilmesi, hastanın rehabilitasyonu, hastanın ve yakınlarının desteklenmesini de içeren sosyal yaklaşımlar giderek önem kazanmaktadır. Şizofren hastalarda uygulanabilen davranışçı terapi, sosyal beceri eğitimi, aile yönelimli terapiler, grup terapisi, bilişsel terapi, bireysel psikoterapi (destekleyici ve iç görü yönelimli) gibi psikososyal tedaviler biyolojik tedavilerle birlikte tedavi etkinliğini artırmaktadır.(14)

2.1.9 Beyinde Şizofreni İçin Öne Sürülen İşlevsel Yollar:

Şizofrenide OKB'taki orbitofrontal döngüye benzer dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) döngüsü tanımlanmıştır. Bu döngü prefrontal kortikal bölgeden başlayarak (Brodman 9 ve 10) öncelikle kaudatın dorsolateral başına (OKB'ta ventromedial başa) sonra globus pallidus ve talamusun ventro-anterior ve mediodorsal bölgelerine yansyarak DLPFK' e

geri döner.(11) Bu döngüdeki anatomik bozukluklar DLDPK' de aktivasyon yetersizliğine neden olarak yönetimsel işlevlerde bozukluğa neden olmaktadırlar (31)(27)(23).

Şizofrenide de talamus üzerinde hem yapısal, hem de işlevsel açıdan önemli değişiklikler saptanmıştır. Özellikle talamus boyutlarında küçülme dikkat çekicidir.(10)(11)(12) Bu hipotezde de talamusun gereksiz bilgileri filtre ettiği ve sadece uygun bilgileri ilettiği belirtilmektedir. Şizofrenlerde hafıza görevleri sırasında PET'te talamus anaormallikleri gösterilmiştir.(13) Bu olaydaki hatalar pozitif belirtilerin nedeni olabilir. Bu teorideki "uyarı aşırı fazlalığı"nın OKB' takine benzer olması özellikle dikkat çekicidir (22).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deneklerin özellikleri ve yöntem

Bu kesitsel çalışmada,DSM-4'e göre şizofreni tanısı almış ve SCID'le tanıları doğrulanmış ayaktan tedavi edilen 18 hasta incelendi.Hastaların tümü en az 2 yıl süreyle aynı antipsikotikle tedavi görmüştü.Yaş bağlantılı idiopatik osteoporozu dışlamak amacıyla 19-45 yaş arasındaki deneklerle çalışıldı.Kadınlardaki kemik mineral yoğunluğunu olumsuz yönde etkileyen doğum,menapoz gibi faktörleri ekarte etmek amacıyla çalışmaya sadece erkek hastalar dahil edildi.Alkol kötüye kullanımı ,beslenme bozukluğu veya ek bedensel hastalıkları olan hastaların yanı sıra,kemik mineral yoğunluğu üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen ilaçları(örneğin, glukokortikoidler,heparin,antikonvülzanlar....) kullanan hastalar çalışmadan dışlandı.

Kemik mineral yoğunluğu lomber vertebralar(L1-4) ve proksimal sağ femurda(femur boynu) dual X ışınlı absorpsiyometre aracılığıyla hesaplandı.Dünya sağlık örgütünün klavuz ilkelerine göre (25) (32) osteopeni kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin ortalamasının en az 1,en çok 2,5 standard sapma kadar altında olması biçiminde tanımlandı(T puanı <-1 ve <-

2,5).Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin ortalamasından en az 2,5 standart sapma kadar düşük olması şeklinde tanımlandı.

Hastaların tümünden venöz kan örneği alınarak LH,serbest testosteron ve prolaktin düzeyleri belirlendi.

Psikopatolojik belirtilerin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisini hesaplamak üzere Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği(13) kullanıldı. Negatif semptomları değerlendirme ölçeği Andreasen tarafından 1981’de geliştirilen SANS’ta (17) 5 genel semptom (duygulanımda sıkışma, alogia, enerji azalması, zevk alamama ve dikkat bozukluğu) olarak değerlendirilmektedir. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği (SAPS) (18) Andreasen tarafından 1984’de geliştirilmiştir. 32 pozitif semptomu içeren 4 genel semptom (acayip davranışlar, varsanılar, sanrılar, yapısal düşünce bozukluğu) olarak değerlendirilmektedir. Sigara içme alışkanlığının(paket/yıl) değerlendirilmesi için klinik görüşme yapıldı. Antipsikotiklerle tedavi süresi hakkındaki bilgiler deneklerin hastane dosyalarından elde edildi. Risperidon ve tipik antipsikotikler prolaktini yükselten antipsikotikler olarak, klopazin ise prolaktini yükseltmeyen antipsikotik olarak tanımlandı.(14) (21) (19)

Hastaların vücut kitle indeksleri hesaplanarak kaydedildi. Osteoporozu neden olabilecek metabolik ve endokrin hastalıklar klinik muayene ile dışlandı.

3.2 istatistiksel yöntem

Herbir hastanın kemik mineral yoğunluğu yaşlar arasındaki değerlerin karşılaştırılabilmesi için normatif bir eğri ile karşılaştırıldı ve z puanı (ortalamaya göre farkın standard sapmaya bölünmesi). Prolaktini yükselten antipsikotiklerle tedavi edilen hastaların diğer antipsikotiklerle tedavi

edilenlerle karşılaştırılması için hem çok değişkenli(MANOVA) hem de çok değişkenli(ANOVA) varyans analizi kullanıldı. Prolaktini yükselten antipsikotiklerin kullanım sürelerinin kemik mineral yoğunluğu üzerine olan potansiyel etkilerini araştırmak amacıyla hastalar tedavi sürelerine göre iki gruba ayrıldı:3 yıldan aza karşılık en az3 yıl.Klinik değişkenlerin(Pozitif ve Negatif Sendrom ölçeği puanı,vücut kitle indeksi) ve biyokimyasal ölçümlerin kemik mineral yoğunluğu ile korelasyonları Spearman sıra korelasyon katsayıları kullanılarak araştırıldı.

4. SONUÇLAR

4.1.ÇİZELGE: Deneklerin özellikleri

Özellikler	Ortalama	SS
	N=18	
Yaş (yıl)	38.3	7.4
Hastalık süresi(ay)	121.2	103.0
Vücut kitle indeksi	27.7	6.7
Pozitif ve negatif sendrom ölçeği puanları		
Pozitif belirtiler	14.2	8.2
Negatif belirtiler	19.3	6.8
Toplam	64.8	21.8

Çalışmaya alınan 18 erkek deneğin özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Deneklerin ortalama yaşları 38.3 olarak bulunmuştur. Deneklerden 17’si(%98.9) sigara içmekteydi. Ortalama hastalık süresi 121.2 ay olarak bulunmuştur. Pozitif ve Negatif Sendrom ölçeği puanları Pozitif belirtiler için ortalama 14.2, negatif belirtiler için ise ortalama 19.3 ‘tü. Toplam puanların ortalaması ise 64.8 olarak hesaplandı. Deneklerin büyük çoğunluğu(%90) klozapin ile tedavi görmekteydi. %5’i risperidon ,%5’i tipik antipsikotikle tedavi görmekteydi. Deneklerin %33.3’ünde lomber bölgede ve sağ proksimal femurda osteopeni olduğu belirlendi.

4.2.ÇİZELGE :Deneklerin Kemik mineral yoğunluğu

Bölge	I puanı	Yoğunluğu normal		osteopenisi		osteoporozu		z puanı
	(Ortalama)	olan hastalar		olan hastalar		olan hastalar		(ortalama)
		N	%	N	%	N	%	
L1-L4	-0.372	12	66.7	6	33.3	0	0.0	-0.094
Femur boynu	-0.483	11	61.1	7	38.9	0	0.0	0.033

MANOVA'lar ile prolaktinyükselten antipsikotikleri 3 yıldan az,3 yıl ya da daha uzun süreli kullanan deneklerde kemik mineral yoğunluğunda anlamlı farklılıklar bulunmadı($F:0.99, sd=4, p=0.67$).Prolaktini yükselten antipsikotiklerle tedavinin süresi ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin korelasyon analizi yoluyla hesaplanması benzer sonuçlar ortaya çıkardı.Prolaktini yükseltmeyen bir antipsikotik olan klozapini kullanmalarına rağmen 3 denekte osteopeni saptandı.

Negatif belirtiler lomber bölgenin ($r_s=-0.29, N=75, P<0.004$) ve femur boynunun($r_s=-0.29, N=75, p<0.003$) kemik mineral yoğunluğu ile anlamlı bir korelasyon gösterdi(z puanları).Pozitif ve Negatif Sendrom ölçeğinin depresyon faktörü ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki korelasyon araştırıldığında,femur boynu($r_s=-0.49, N=75, p<0.001$) için anlamlı sonuçlar bulundu.

Deneklerin %27.8'inde vücut kitle indeksi 25 kg /m^2 'nin üzerindeydi. Femur boynu ve vücut kitle indeksinin z puanları pozitif korelasyon gösterdi. ($r_s=0.57, N=18, p<0.05$)

Nikotin tüketimi, hastalık süresi, plazma hormon düzeyleri (prolaktin, LH, testosteron) ile kemik mineral yoğunluğu arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen veriler, Halbreich ve arkadaşları tarafından (27) daha küçük bir hasta grubundada ortaya konduğu gibi genç şizofreni hastalarında bile düşük kemik mineral yoğunluğunun geliştiğini göstermektedir. Yine bu bildiriyle uyumlu olarak erkek hastalarda ciddi etkilenme görülmektedir. (28) Bu çalışmada hastalık süresinin kemik mineral yoğunluğu üzerinde hiçbir etki göstermediği görüldü. Prolaktini yükselten antipsikotiklerle tedavinin osteoporoz riskini artırdığı kanıtlanamamıştır. Ayrıca Prolaktini yükselten antipsikotiklerle hiçbir zaman tedavi edilmemiş olmalarına rağmen, birkaç hastada osteopeni geliştiğinin kaydedilmeside önemlidir.

Bulgularımızın tersine, Abraham ve arkadaşları (3) antipsikotikleri en az 6 aydır kullanmakta olan 16 hastada (7'si tipik antipsikotik, 3'ü risperidon ve 6'sı klozapin alan) prolaktin düzeyi ile kemik kitlesi arasında ters bir bağlantı bildirmişlerdir.

Vücut kitle indeksinin ve psikopatolajinin kemik mineral yoğunluğu üzerine bir etkisi olduğu belirlendi. Vücut kitle indeksi ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki bağlantı iyi bilinen bir fenomendir; örneğin beslenme yetersizliği gelişen kişilerde hipogonadizm görülebilir. Psikopatolajinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi, negatif, depresif ve pozitif belirtilerin davranış üzerindeki etkilerinin sonucu olabilir. Negatif ve depresyon belirtileri olan hastaların fiziksel açıdan hareketsiz olma ve daha az dışarıya çıkma eğilimi göstermeleri olası olup, bu durum D vitamini düzeylerinin daha da

düşmesine yol açabilir. Bu nedenle her iki davranış tipi de kemik mineral yoğunluğu üzerinde negatif bir etki gösrebilir. Negatif belirti puanının yüksekliğinin birincil mi yoksa ekstrapiramidal motor yan etkilere mi bağlı olduğu ayırt edilemiyor. Ancak her iki durumun da hareketsizlikle sonuçlanmış olması beklenebilir. Diğer yandan paranoid sanrılar gibi pozitif belirtiler de yetersiz gıda alımına ve kötü beslenmeye yol açabilir.

İlaçsız şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğunun durumu ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Şizofreni hastalarının yaşam biçimi ile ilgili pek çok faktörün kemik mineral yoğunluğundaki kayba katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, prolaktin düzeylerinin artışı gibi tek bir değişkenin şizofreni hastalarındaki kemik mineral yoğunluğunun kaybı üzerindeki anlamlılığının çıkartılması güçtür.

Kanis'in ifade ettiği gibi(12), osteoporozun klinik anlamlılığı bu durumun bir sonucu olarak ortaya çıkan kırıklara bağlıdır. Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile kalça kırıklarının tahmin edilebilmesi, kan basıncı ölçümlerinin inmeler için tahmin gücü kadar iyi ve serum kolesterolünün ölçülmesi ile koroner damar hastalığının tahmin gücü daha iyi olabilir(28). Biyokimyasal faktörlerin (33,34) yanı sıra klinik değişkenler osteoporotik kırık riskini arttırır. Bu risklerin çoğu, şizofreni hastalarında yaygın olarak bulunmaktadır. Bunlar, sigara içme, aşırı alkol tüketimi, D vitamini eksikliği, hareketsizlik ve düşük gonadal hormon düzeyleridir.(24) (32) (26)

Çalışmanın bulguları yorumlanırken birkaç sınırlılığın göz önüne alınması gerekir. İlk olarak, hasta sayısı özellikle prolaktini yükselten antipsikotik kullanan hasta grubunda oldukça düşüktür. Ayrıca çalışma kesitsel bir çalışma olduğundan, verilerin değeri açısından uzun dönemli yapılan izlem çalışmaları kadar değerli değildir. Ayrıca osteoporoz gelişimine neden olan endokrin hastalıklar (cushing, hiperparatiroidi,...) sadece klinik muayene ile dışlanmıştır.

Özetle, şizofreni hastalarında düşük mineral yoğunluğu sorunu vardır. Yüksek risk altındaki bireylerin belirlenmesi için genel olarak kabul edilen hiçbir tarama politikası bulunmamakla birlikte, bu çalışma ve diğer bildiriler şizofreni hastalarındaki kemik metabolizmasına daha fazla dikkat edilmesi gerektiği yolundaki görüşe destek sağlamaktadır. Ek olarak, şizofreni hastalarında osteoporotik kırık riskini arttıran birkaç farklı faktör bulunmaktadır. Bu değişkenlerin şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğunun azalmasına ve osteoporozun yol açtığı kırıkların gerçek sıklığına ayrı ayrı katkısının araştırılması için ek çalışmalar gereklidir.

Koruyucu önlemler şizofreni hastalarının her türlü tedavisinin parçası olmalıdır. Bunlar arasında, yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini olan dengeli bir beslenme hakkında bilgilendirme, düzenli egzersiz, tütün, kafein ve alkolden kaçınma ve güneş ışığına yeterince maruz kalma sayılabilir. Osteoporoz tanısı konulduğunda, tedavi endokrin doktorları ile yakın işbirliği kurularak başlatılmalıdır. Şizofreni hastalarında osteoporozun önlenmesi veya tedavisi için koruyucu önlemlerin ve tedavi stratejilerinin etkisinin çalışılmasının gerekli olduğu açıktır.

6.KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R, osteoporosis in Schizophrenia, Clinical Characteristics and Treatment. CNS Drugs 2004;18(14):989-1010
2. Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Franz Deuticke Leipzig, 1911
3. Stengel E. A study on some clinical aspects of the relationship between bone mineral density and psychotic reaction types. J. Ment. Sci. 1945;91:166-187
4. Eisen JL, Beer DA, Pato MT, et al. Use of Tyscal in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 1997 Feb; 154 (2): 271-3
5. Porto L, Bermanzohn PC, Pollack S. A profile of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. CNS Spectr 1997; 2: 21-5
6. Meghani SR, Penick EC, Nickel EJ, et al. Schizophrenia patients with and without OCD (presentation) 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 1998 May 30-Jun 4; Toronto
7. Tibbo P, Kroetsch M, Chue P, et al. clozapine treatment in schizophrenia. J Psychiatric Res 2000 Mar-Apr; 34 (2): 139-46
8. Lysaker PH, Marks KA, Picone JB, et al. risperidon treatment in schizophrenia: clinical and neurocognitive correlates. J Nerv Mem Dis 2000; 188: 78-83
9. Poyurovsky M, Kriss V, Weisman G, et al. Comparison of clinical characteristics and comorbidity in schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry. 2003; 64 (11): 1300-7

10. Schotte, A., Jaossen, P.J.L.M., Gommeren, W., Luyten, W.H.M.L., Van-Gom-pel, P., Lessage, A.S., Deioore, K., Leysen, J.E., Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996; 124, 57-73.
11. Lykouras L, Aievizos B, Michalopoulou P, Rabavilas A: reduce of bone mineral densty by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2003; 27: 333-346.
12. Öztürk O. Şizofreni, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 2002; 9. Basım: 217-281
13. Yüksel N. Şizofrenik Bozukluklar, Ruhsal Hastalıklar .2001; 2.Basım: 256-303
14. Sadock B.J., Sadock V.A. Schizophrenia, Synopsys of Psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins , 2003; 9th ed. 471-505
15. Önal Ç. Şizofreni hastalarının psikotik olmayan kardeşlerinde bilişsel işlevler: Nöropsikolojik ve Nörofizyolojik bir Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri A.D. 1999
16. Carlson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-metoxityramine and normetanephine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963 20: 140-144
17. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 1975; 188: 1217-1219
18. Creese I, Burt DR, Snyder SH. (1976) Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 19: 481-3.
19. Angrist B, van Kammen DP. (1984) CNS stimulants as a tool in the study of schizophrenia. *Trends Neurosci* 7: 388-90.

20. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. (1987) Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology* 91: 415-33.
21. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. (1999) The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bull* 25: 201-22.
22. Green MF. (1996) What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153: 321-30.
23. Weinberger DR. (1987) Implications of the normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44: 660-9.
24. Knable MB, Weinberger DR. (1997) Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *Psychopharmacol* 11: 123-31.
25. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148: 1474-86.
26. Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. (1980) Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature* 286: 74-7
27. Deutch A, Clark WA, Roth RH (1990) Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of the mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain Res* 521: 311-15.
28. Kolachana BS, Saunders R, Weinberger D. (1995) Augmentation of prefrontal cortical monoaminergic activity inhibits dopamine release in the caudate nucleus: an in vivo neurochemical assessment in the rhesus monkey. *Neuroscience* 69: 859-68.
29. Karreman M, Moghaddam B. (1996) The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: an effect mediated by ventral tegmental area. *J Neurochem* 66: 589-98.

30. Wilkinson LS. (1997) The nature of interactions involving prefrontal and striatal dopamine systems. *Psychopharmacol* 11: 143-50
31. Abi-Dargham A, Evidence from Brain imaging studies for dopaminergic alterations in schizophrenia . İn Kapur S, Lecrubier Y(eds): Dopamine in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. Martin Duitz, Taylor & Francis Group 2003:15-49
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-1V). 4th ed. Washington, DC; American Psychiatric Association, 1994 Türkçe çevirisi; Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 4. Basım(DSM IV) Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1998
33. Veznedaroğlu B, Pırıldar Ş, Saygılı R. Şizofrenide pozitif/negative belirtiler ve sonrası. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları*, 1:4 1996
34. Andreasen NC, Nopoulos P Schultz S ve ark, positive and negative symptoms of schizophrenia: Past present and future. *Acta Psychiatr Scand* 90(suppl 384): 5 1994

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ