



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

ŞİZOFRENİ VE SİGARA BAĞIMLILIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ege TİLGEN

Antalya, 2025



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

ŞİZOFRENİ VE SİGARA BAĞIMLILIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ege TİLGİN

TEZ DANIŞMANI: Öğretim Üyesi Dr. Özmen METİN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜRLER

Tez sürecim boyunca yardımları ve bilgisi ile beni destekleyen, tüm asistanlık hayatımda da tecrübeleri ile bana yol gösteren danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Özmen Metin'e, Psikiyatri eğitimimde, tecrübeleri ve bilgileri ile çok desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Gülsüm Özge Baysal'a, Doç. Dr. Sercan Karabulut'a, Doç. Dr. Ali Erdoğan'a, Doç. Dr. Burak Kulaksızoğlu'na, Doç. Dr. Buket Cinemre'ye,

Ailem oldukları için çok şanslı hissettiğim annem Nazende Sibel Kırıcı, babam Hikmet Tilgen ve kardeşim Alp Tilgen'e,

Tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Berber çalışmaktan keyif aldığım Klinik, Poliklinik, Gündüz Hastanesi ve AMBAUM çalışanlarına, tüm hastalarımıza,

Değerli arkadaşlarım Yasin Baştürk ve Buğra Öztaşyonar'a

Kedim Fitnat'a,

Müziği ile tez yazım sürecimde bana sık sık yoldaşlık eden Selda Bağcan, Ahmet Kaya ve Haggard'a,

Ve isimlerini yazamadığım, bana bir şeyler katan herkese çok teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
1.3. Hipotezler	3
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Şizofreni	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etiyoloji	5
2.1.4.1. Genetik	6
2.1.4.2. Çevresel Etmenler	6
2.1.4.3. Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları	7
2.1.4.4. Nöropatoloji Çalışmaları	8
2.1.4.5. Nörokimyasal Mekanizmalar	8
2.1.4.5.1. Dopaminerjik Sistem	8
2.1.4.5.2. Noradrenerjik Sistem	9
2.1.4.5.3. Glutamaterjik Sistem	10
2.1.4.5.4. Kolinergik Sistem	11
2.1.4.5.5. Serotonergik Sistem	12
2.1.5. Klinik	12
2.1.6. Tedavi	13
2.2. Şizofreni ve Sigara	14
2.2.1. Sigara	14
2.2.2. Tütün Bağımlılığının Nörobiyolojisi	15
2.2.3. Tütünün Metabolizması	17
2.2.4. Sigara Kullanımının Şizofrenideki Yaygınlığı	17

2.2.5. Şizofreni Hastalarının Sigara Kullanma Sebepleri	18
2.2.6. Nikotin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri	20
3.YÖNTEM ve GEREÇLER	22
3.1. Örneklem	22
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri	22
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri	22
3.2. Kullanılan Gereçler	23
3.2.1. Sosyodemografik Veri ve Klinik Formu	23
3.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	23
3.2.3. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA)	24
3.2.4. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT)	24
3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
7. ÖZET	60
8. ABSTRACT	62
9. KAYNAKLAR	64
10. EKLER	85
Ek 1. Etik Kurul Kararı	85
Ek 2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	86
Ek 3. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	90
Ek 4. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği	91
Ek 5. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi	92
Ek 6. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi	94

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

3HC	3'-Hidroksikotinin
5-HT	Serotonin
ACh	Asetilkolin
AP	Antipsikotik
APA	Amerikan Psikiyatri Birliği
BDT	Bilişsel Davranışçı Terapi
COMT	Katekol-O-Metiltransferaz
DA	Dopamin
DSM	Diagnostic and Statistical manuel of mental disorders
EKT	Elektro Konvulsif Terapi
EPS	Ekstrapiramidal Sistem
FNBT	Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi
GABA	Gama-Aminobütirik Asit
HPA	Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal
KSH	Kortikotropin Salıcı Hormon
MAO	Monoamin Oksidaz
MoCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
nAChR	Nikotinik Asetilkolin Reseptörü
NE	Norepinefrin
NMDA	N-Metil-D-Aspartat

NRG-1	Nöroregülin-1
PANSS	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PFK	Prefrontal Korteks
PRL	Prolaktin
TKB	Tütün Kullanım Bozukluğu
UGT	Üridin Difosfat Glukuronil Transferaz
VTA	Ventral Tegmental Alan



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	26-27
4.2. Sigara Kullanım Verileri	27
4.3. Hastalık, Suicid ve Tedavi Bilgileri	28
4.4. Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü Bilgileri	29
4.5. Bütün Katılımcıların Ölçek Skorları	29-30
4.6. Sigara İçme Durumuna Göre Sosyodemografik Özellikler	30-31
4.7. Sigara İçme Durumuna Göre Hastalık, Tedavi ve Suisid Bilgileri	31
4.8. Sigara İçme Durumuna Göre Ailede Psikiyatrik Bozukluk Bilgileri	32
4.9. Sigara İçme Durumuna Göre PANSS Ölçeği	33
4.10. Sigara İçme Durumuna Göre MoCA Ölçek Skoru	34
4.11. Ölçek Skorları ile Yaş ve Toplam Eğitim Süresi Arasındaki Korelasyon	34
4.12. Cinsiyete Göre Ölçek Skorları	35-36
4.13. Medeni Duruma Göre Ölçek Skorları	36
4.14. Öğrenim Durumuna Göre Ölçek Skorları	37
4.15. Sigara İçen Hastalarda Nikotin Bağımlılığı Derecesine Göre Ölçek Skorları	38
4.16. Sigara Kullanım Miktarı ile Yaş, Toplam Eğitim	39

	Süresi, Ölçek Skorları Arasındaki Korelasyon	
4.17.	Sigara İçen Hastalarda Diğer Sosyodemografik Değişkenlere Göre Sigara Kullanım Miktarı	40-41
4.18.	Sigara Kullanımını Yordayan Risk Faktörleri İçin Lojistik Regresyon Sonuçları	42-43
4.19.	MoCA Skorunu Yordayan Faktörler İçin Lineer Regresyon Sonuçları	44-45



1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Giriş

Şizofreni, bireyde varsanılar ve sanrılar gibi pozitif semptomlar; duygusal küntleşme, konuşma içeriğinde fakirleşme ve motivasyon eksikliği gibi negatif semptomlar ile bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile seyreden kronik bir psikiyatrik hastalıktır. Bu durum, bireyin işlevselliğinde belirgin bozulmalara yol açabilmektedir (1).

Şizofreni hastalarında nikotin bağımlılığı prevalansının oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (%58-92) (2). Bir çalışmada, ayaktan takip edilen şizofreni hastalarının %50-67'sinin, yatarak tedavi gören hastaların ise %72,3'ünün sigara kullandığı belirlenmiştir (3).

Şizofreni hastalarında nikotin bağımlılığının daha yüksek oranda görülmesinin başlıca üç temel nedene dayandığı öne sürülmektedir. İlk olarak, hastalığın kendisinin bireyleri sigara kullanımına yönlendirdiği düşünülmektedir. Şizofreni hastalarının, nikotini bilişsel fonksiyonlarını iyileştirmek ve hastalığın pozitif ile negatif belirtilerini hafifletmek için, kendi kendine tedavi (self medikasyon) amacıyla kullandıkları ileri sürülmektedir. İkinci olarak, nikotin kullanımının şizofreni için etiyolojik bir risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir. Mezolimbik dopamin (DA) sisteminin nikotin ile sürekli uyarılması, şizofreniye yatkın bireylerde hastalığın başlangıcını hızlandırabilir. Üçüncü olarak, genetik ve çevresel faktörlerin hem şizofreni gelişiminde hem de sigara kullanımına başlama eğiliminde rol oynayabileceği bildirilmektedir (4,5).

Nikotin ve şizofreni arasındaki ilişkiyi açıklamak amacıyla en çok üzerinde durulan hipotezlerden biri "kendi kendine tedavi (self-medikasyon)" hipotezidir. Nikotin, nikotinic asetilkolin reseptörlerine (nAChR) bağlanarak prefrontal korteks (PFK), talamus, ventral tegmental alan (VTA) ve nükleus akkumbens gibi çeşitli beyin bölgelerinde DA ve GABA iletimini modüle etmektedir (6). Bu mekanizmalar aracılığıyla nikotinin, şizofreni hastalarında negatif belirtiler ve bilişsel işlevlerde iyileştirici etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (7,8).

Ayrıca, nikotinin antipsikotik (AP) ilaçların neden olduğu ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkilerini azalttığına dair bulgular bulunmaktadır. Özellikle, sigara kullanan hastalarda akatizi görülme sıklığının daha düşük olduğu bildirilmiştir (9-11).

Şizofreni hastalarında sigara kullanımının, nörofizyolojik eksiklikler ve dikkat üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği öne sürülmektedir (12). Nikotinin, şizofreni hastalarında hem subkortikal ödüllendirme sistemini hem de PFK'yi uyardığı ve bu nedenle yüksek oranlarda tüketilebileceği düşünülmektedir. Nikotin, nAChR aracılığıyla nükleus akkumbens ve PFK'de DA salınımını artırarak mezo-kortiko-limbik DA sisteminin aktivitesini yükseltmektedir. Bu sistemdeki DA eksikliği şizofreni hastalarında negatif belirtiler ve duygusal bilgi işleme yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir (2,13,14).

Bir çalışmada, sigara içen şizofreni hastalarında pozitif semptom skorlarında artış, negatif semptom skorlarında ise azalma olduğu bildirilmiştir (15). Nikotinin, mezolimbik yolda DA salınımını değiştirdiği, PFK'de glutamaterjik nöronları aktive ederek bazal gangliyonlarda glutamat ve DA aktivitesini artırdığı öne sürülmektedir. Bu mekanizma doğrultusunda, nikotinin negatif belirtileri azalttığı, ancak pozitif belirtileri artırabileceği düşünülmektedir (16). Buna karşın, bir çalışmada sigara kullanan bireylerde hem pozitif hem de negatif semptom skorlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10). Yatarak tedavi gören şizofreni hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, negatif belirtilerin daha yoğun olduğu bireylerde sigara kullanımının daha yaygın olduğu belirlenmiş; ancak pozitif semptomlarla sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Özellikle, künt duygulanım, duygusal geri çekilme, soyut düşünme güçlüğü ve stereotipik düşünce gibi negatif belirtilerin sigara tüketimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17).

1.2. Amaç

Literatür incelendiğinde şizofreninin klinik özellikleri ve sigara bağımlılığı arasındaki ilişkiye dair tutarlı ve kesin bir sonuç bulunamamıştır.

Bu çalışmanın amacı Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde şizofreni tanısı ile izlenmekte olan hastaların pozitif ve negatif belirtilerinin, bilişsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi, bu belirtilerin sigara içme davranışı ile olan ilişkilerinin incelenmesidir.

şizofreni hastalarının pozitif ve negatif belirtilerinin, bilişsel becerilerinin ve diğer klinik özelliklerinin sigara kullanımı ile ilişkisinin inceleneceği bu çalışmanın bulguları sayesinde, hedefe yönelik müdahaleler ile şizofreni hastalarında sigara içiminin yol açabileceği morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunulabilir.

1.3. Hipotezler

Birinci hipotez: Negatif belirtiler toplam skoru arttıkça sigara tüketimi artar.

İkinci hipotez: Pozitif belirtiler toplam skoru arttıkça sigara tüketimi artar.

nc hipotez: Bilişsel işlevler azaldıkça sigara tüketimi artar.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

2.1.1.Tanım

Şizofreni, varsanılar, sanrılar, dezorganize konuşma ve davranış gibi pozitif semptomların yanı sıra affektif küntleşme, konuşma içeriğinde fakirleşme ve motivasyon kaybı gibi negatif semptomlarla seyreden kronik bir psikiyatrik hastalıktır. Buna ek olarak, bilişsel yetersizlikler de hastalığın temel bileşenleri arasındadır (1).

Genellikle ergenlik veya erken erişkinlik döneminde başlayan şizofreni, başlangıç yaşı, klinik seyri ve belirtilerin şiddeti açısından bireyler arasında farklılık göstermektedir. Hastalığın etiyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte genetik, nörobiyolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (18). Şizofreni, bireyde oluşturduğu işlev kaybı, tekrarlayan hastane yatışları, uzun süreli tedavi gereksinimi, toplumsal uyum güçlükleri ve özkıyım riski nedeniyle yalnızca bireysel bir sağlık sorunu olmanın ötesinde, önemli bir halk sağlığı problemi olarak da değerlendirilmektedir (19). DSÖ verilerine göre şizofreni, dünya genelinde en fazla yeti yitimine neden olan ilk 10 hastalık arasındadır (20).

2.1.2. Tarihçe

Eski Sanskrit metinlerinde ve Hipokrates ekolüne bağlı antik Yunan hekimlerinin yazılarında, şizofreniye benzer belirtiler sergileyen bireylerden bahsedildiği belirtilmiştir. Orta çağ Avrupa'sında ise psikotik belirtiler gösteren bireyler doğaüstü varlıklarla ilişkilendirilmiştir (21).

Modern psikiyatride şizofreni terminolojisine yönelik ilk girişimler, 19. yüzyılın ortalarında ortaya çıkmıştır. Morel, 1860'ta bu hastalık için "Démence précoce" (erken bunama) terimini kullanmıştır. Ardından "hebefreni" ve "katatoni" tanımlanmıştır. 1896 yılında Kraepelin, bu iki alt tipi "paranoid" ve

"basit" tiplerle genişleterek, tüm bu grupları "dementia praecox" (erken bunama) başlığı altında birleştirmiştir. Ancak, 1911 yılında Bleuler, hastalığın erken başlangıç ve demans ile sonuçlanmasının zorunlu olmadığını öne sürerek, şizofreninin temelinde bireyin ruhsal yaşantısındaki bölünmenin yer aldığını vurgulamış "schizophrenia" (zihin bölünmesi) terimini önermiştir (21).

2.1.3. Epidemiyoloji

Şizofreninin yaşam boyu prevalansı Dünya genelinde %0.5 ile %1.5 arasında değişmektedir (22). Türkiye’de yaygınlığının %0.8 civarında olduğu ortaya konulmuştur (23). Erkek/kadın oranı küresel ölçekte 1.70 olarak hesaplanırken (24), Türkiye’de bu oran 1.50 olarak saptanmıştır (25).

Şizofreni genellikle erken erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde hastalığın görülme sıklığı 20’li yaşların başlarında en yüksek düzeye ulaşırken (26), kadınlarda ise bu sıklık artışı daha kademeli olmakta ve azalması da daha yavaş seyretmektedir (27). 13 yaşından önce şizofreni oldukça nadir görülmekte olup, görülme sıklığı 40.000’de 1 olarak bildirilmiştir (28). Göçmenlerde ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda şizofreni sıklığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (29). Ayrıca, şizofreninin bekar veya boşanmış bireylerde evli bireylere göre daha yaygın olduğu bildirilmektedir (30).

2.1.4. Etiyoloji

Nörokimyasal çalışmalar, nörogörüntüleme çalışmaları ve genetik çalışmalar, hastalığa ilişkin önemli bulgular sağlamıştır. Ancak, mevcut bilimsel verilere rağmen şizofreninin etiyolojisi ve patogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (31).

2.1.4.1. Genetik

Şizofreninin etiyolojisinde genetik faktörler çok önemli bir yer tutar (32). Örneğin, ebeveynlerden birinin hasta olması durumunda şizofreni gelişme riski %13-14'e yükselmektedir. Her iki ebeveynin de şizofreni olması halinde ise hastalık gelişme riski %50'ye kadar artış göstermektedir (33). Ayrıca, şizofreni hastası ebeveynler tarafından evlat edinilen ancak biyolojik ebeveynlerinde şizofreni olmayan bireylerde hastalık riskinde belirgin bir artışın olmaması, çevresel faktörlerin tek başına belirleyici olmadığını düşündürmektedir. Tek yumurta ikizleri, çift yumurta ikizlerine kıyasla yaklaşık üç kat daha yüksek şizofreni geliştirme riskine sahiptir (33).

Disbindin, Prolin Dehidrogenaz, NRG-1 ve COMT genleri ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, özellikle 22q11 bölgesindeki delesyon ile şizofreni gelişimi arasında önemli bir ilişki olduğu da bildirilmektedir. Ancak, bu genetik faktörlerin hastalığa hangi mekanizmalar aracılığıyla katkıda bulunduğu tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (33).

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

Genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin bir araya gelerek şizofreni riskini artırdığı bilinmektedir (34). Bu faktörler arasında perinatal komplikasyonlar, ileri baba yaşı, esrar kullanımı, doğum yeri ve zamanı, göçmen olmak ve çocukluk çağı travmaları gibi unsurlar yer almaktadır (34-36).

Araştırmalar, kış aylarında doğan bireylerde yaz aylarında doğanlara kıyasla şizofreni gelişme riskinin %12 oranında arttığını göstermektedir (31). Bu durum, prenatal dönemde geçirilen viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, şizofreni tanısı almış bireylerin, doğum öncesi ve doğum esnasında daha fazla komplikasyon öykülerinin olması, perinatal faktörlerin rolüne işaret etmektedir (37).

45-49 yaş aralığındaki babaların çocuklarında şizofreni riskinin iki kat arttığı, 50 yaşın üzerindeki babaların çocuklarında ise bu riskin üç kata kadar

yükseldiği gösterilmiştir (38). Bu artışın, ileri yaşla birlikte spermelerde biriken genetik mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (39).

Esrar kullanımı da şizofreni gelişimi için bir risk faktörüdür (40).

Kentsel bölgelerde doğan bireylerde şizofreni gelişme riski kırsal alanlarda doğanlara göre yaklaşık iki kat fazladır (41). Göçmenlerde de şizofreni sıklığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (42).

Yaşanan stresli yaşam olaylarının şizofreninin ortaya çıkışını tetikleyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca, Çocukluk çağında istismar veya travmaya maruz kalan bireylerde şizofreni riskinin önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Şizofreni tanılı bireylerin %46-80'inin çocukluk döneminde travmatik deneyimler yaşadığı bildirilmiştir (43,44). Ayrıca, erken çocukluk döneminde istismar öyküsü bulunan bireylerde şizofreni belirtilerinin, kontrol grubuna kıyasla 1.7 ila 15 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (45).

2.1.4.3. Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Çalışmalarda, şizofreni hastalarında lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme ile kortikal atrofi gözlemlenmiştir. Ancak bu değişikliklerin yalnızca şizofreniye özgü olmadığı belirtilmiştir (46). Daha ileri incelemelerde, frontal korteks, hipokampus, amigdala, temporal lob, bazal gangliyonlar, talamus ve serebellumda gri madde hacminde azalmalar tespit edilmiştir (47). Özellikle parahipokampal, orbitofrontal ve singulat korteks bölgelerinde erken dönemde saptanan gri madde kaybının zamanla arttığı, kronik hastalarda ise temporal lob ve amigdala hacim kayıplarının ilk atak şizofreni hastalarına kıyasla daha belirgin olduğu gösterilmiştir (48). Bu bulgular hastalığın ilerleyici bir seyir izlediğini kanıtlar niteliktedir.

Fonksiyonel MRG çalışmaları, dorsolateral PFK, talamus ve anterior singulat korteks arasındaki bağlantılarda azalmış aktivite göstermiştir. Üzüntü veren duygusal uyaranlara karşı amigdala, hipokampus, vizüel korteks ve medial PFK'de azalmış aktivite gözlemlenirken, korku veren uyaranlara karşı bu bölgelerde artmış aktivite saptanmıştır (49,50).

Bu bulgular, şizofreninin yalnızca psikolojik bir bozukluk olmadığını, belirgin nöroanatomi ve fonksiyonel değişimlerle karakterize olabilen bir beyin hastalığı olduğunu desteklemektedir.

2.1.4.4. Nöropatoloji Çalışmaları

Şizofreni hastalarının beyin dokusundaki hücre sayısında belirgin bir azalma gözlenmemiştir. Ancak, özellikle PFK'nin üçüncü katmanındaki piramidal hücre gövdeleri başta olmak üzere, kortikal ve hipokampal nöron gövdelerinde küçülme olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, hipokampüste sinaptik ve dentritik belirteçlerde azalma görülmüştür. Bu durum, sinaptik bağlantılarda bozulma olduğunu ve hastalığın bilişsel ve emosyonel işlevler üzerindeki etkisini açıklayabilecek mekanizmalardan biri olabileceğini düşündürmektedir. PFK ve limbik yapılarda, hücre göçünün tamamlanmamış olması nedeniyle hücre gövdelerinin daha alt katmanlarda yoğunlaştığı belirlenmiştir. Bu, gelişimsel nörolojik süreçlerde bir aksama olduğunu düşündürmektedir. Nörodejeneratif hastalıklarda görülen gliozisin şizofrenide gözlenmemesi, şizofreninin gelişimsel bir bozukluk olduğu yönündeki görüşleri desteklemektedir (46,51).

2.1.4.5. Nörokimyasal Mekanizmalar

2.1.4.5.1. Dopaminerjik Sistem

Ana DA yolları mezolimbik, mezokortikal, nigrostriatal, tuberoinfundibuler ve talamik yolaklardır (52).

Mezolimbik DA yolağı, VTA'dan başlayarak nükleus akkumbens'e uzanır. Mezolimbik DA yolağındaki aktivite artışı, şizofreninin pozitif semptomlarıyla ilişkilidir (53).

Mezokortikal DA yolağı, VTA'dan başlayarak PFK'ye projekte olur. Dorsolateral PFK'ye uzanan yolaktaki azalmış DA aktivitesi, şizofrenideki bilişsel ve yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkilendirilirken, ventromedial PFK'ye uzanan

yolaktaki yetersiz DA aktivitesi, şizofrenideki negatif ve affektif belirtilerle ilişkilendirilmektedir (54).

Nigrostriatal DA yolağı, substantia nigradan striatuma projekte olur. Bu yolakta, AP'lerin kullanılması sonucu meydana gelen DA azalması sonucu rijidite, akinezi, bradikinezi, tremor gibi EPS yan etkileri görülür (55).

Tuberoinfundibuler DA yolağı, hipotalamustan ön hipofize uzanır. Bu nöronların inhibisyonu sonucu PRL seviyeleri yükselir, galaktore, amenore ve cinsel işlevlerde bozulma meydana gelebilir. D2 reseptör antagonizması yapan AP'ler bu yan etkilere sebep olabilir (55).

Bir PET çalışması, şizofreni hastalarının PFK'sinde DA'nın reseptöre bağlanmasında azalma olduğunu göstermiştir. Bu durumun negatif ve bilişsel belirtilerle ilişkili olduğu belirlenmiştir (56). Kemirgenlerde yapılan deneyler, kortikal ve striatal DA yolları arasındaki ilişkinin ters yönlü olduğunu göstermektedir. Dorsal striatal DA aktivitesinin artışı, mezokortikal DA salınımını inhibe ederek bilişsel bozulmalara neden olabilir (57,58).

Bu bulgular, şizofreninin yalnızca DA düzeylerindeki genel bir artış veya azalmadan ziyade, beynin farklı bölgelerindeki DA aktivitesindeki dengesizliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir.

2.1.4.5.2. Noradrenerjik Sistem

Noradrenerjik sistemin şizofreni patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini gösteren çeşitli kanıtlar bulunmaktadır (59,60).

NE, duyuşsal işleme, uyku-uyanıklık döngüsü, dikkat, davranışsal esneklik, çalışma belleği ve hafıza gibi birçok bilişsel işlevde rol oynar (61,62). Noradrenerjik inervasyonun yoğun olduğu PFK ve hipokampus, bu işlevler açısından büyük önem taşır (61).

PFK'de NE geri alımı, α_2 reseptör agonizmasıyla düzenlenir (63). Primatlarda yapılan bir çalışmada, α_2 agonisti klonidinin, PFK'de noradrenerjik nöron lezyonlarının neden olduğu bilişsel bozuklukları düzelttiği gösterilmiştir

(64). Şizofreni hastalarında yapılan bir araştırmada, klonidin, İz Sürme Testi performanslarını, öğrenme ve uzun süreli geri çağırmaı iyileştirmiştir (65).

DA ve 5-HT reseptör antagonisti olan risperidonun, propranolol tarafından bozulmuş çalışma hafızasını düzelttiği gözlemlenmiştir. Bu durum, PFK'de dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerin etkileşim içinde olduğunu ve risperidonun noradrenerjik sistemi dolaylı olarak düzenleyerek bilişsel işlevleri iyileştirebileceğini göstermektedir (61,66).

Klonidin türevi olan iyodoklonidinin, şizofreni hastalarının hipokampusundeki β reseptörlerine daha zayıf bağlandığı gösterilmiştir. Bu durum, şizofrenide noradrenerjik sinyal iletiminde değişiklikler olduğunu da desteklemektedir (67).

Sonuç olarak, noradrenerjik sistemin PFK ve hipokampus üzerinden bilişsel işlevleri etkilediği ve şizofreninin patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

2.1.4.5.3. Glutamaterjik Sistem

Glutamat, santral sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitteridir (68).

Korteksten beyin sapındaki nörotransmitter merkezlerine inen bir glutamaterjik yolak mevcuttur. 5-HT için raphe; DA için VTA ve substantia nigra; NE için lokus sereleus hedef bölgelerdir. Glutamat nöronlarının doğrudan innervasyonu nörotransmitter salınımını artırırken, GABA nöronları aracılığıyla dolaylı innervasyonu inhibe edici etki yapar (69).

Hipokampus-nükleus akkumbens glutamat yolağı şizofreni ile ilişkilendirilmektedir (70).

NMDA reseptörlerindeki glutamat aktivitesinde azalma psikotik belirtilere yol açabilir. NMDA reseptör antagonistleri (fensiklidin, ketamin) sağlıklı insanlarda psikotik belirtiler ortaya çıkarır, bu da şizofrenide NMDA reseptör hipofonksiyonunu destekler. Fensiklidin ve ketamin, sosyal içe çekilme, yürütücü işlev bozukluğu gibi negatif ve bilişsel belirtilere de yol açabilir (71).

Glutamaterjik sinaps anormallikleri, GABA ara nöronlarını etkileyebilir. PFK'deki GABA ara nöronlarının işlevi bozulursa piramidal nöronlardan gelen glutamat girdileri hatalı işlenir. NMDA reseptörlerinde anormal sinaptik bağlantılar oluşur (72). GABA inhibisyonunun azalması, glutamat nöronlarının aşırı aktivasyonuna neden olur (73). Sonuç olarak Mezokortikal DA yolları aşırı inhibe olur, DA aktivitesi azalır, bu durumda negatif ve bilişsel belirtiler ortaya çıkar (74).

Genel olarak, glutamat, GABA ve DA sistemlerindeki etkileşimler şizofreni patofizyolojisinin önemli bir bileşenidir ve NMDA reseptörlerinin hipoaktivitesi, hastalığın hem pozitif hem de negatif belirtilerini açıklayabilmektedir.

2.1.4.5.4. Kolinerjik Sistem

ACh, kolinerjik nöronlarda kolin ve asetil koenzim A isimli öncüllerden meydana gelir (75). ACh'nin motor işlevlerde ve dikkat, bellek ve öğrenme gibi bilişsel süreçlerde önemli işlevleri vardır (76).

Kolinerjik reseptörler nikotinik ve muskarinik olarak iki ana alt gruba ayrılır. Muskarinik reseptörlerden M1 reseptörü ACh aracılığıyla bellek işlevlerini düzenler, M2 reseptörü otoreseptör işleviyle ACh salınımını düzenler, M3 reseptörü periferik yan etkilerle ilişkilidir (77). Nikotinik reseptörler beyinde, iskelet kasında ve gangliyonlarda bulunur. nAChR alt tipi olan $\alpha 4\beta 2$, nükleus akkumbens'te DA salınımında rol alır. $\alpha 7$ reseptörü PFK'deki bilişsel işlevlere ve ACh'nin kendi salınımını arttıran bir pozitif feed-back sürecine aracılık eder. $\alpha 7$ reseptörü ile ACh, sinapstan uzak bölgelere yayılarak DA ve glutamat salınımını da artırabilir (77).

Bazal ön beyinden, PFK, amigdala ve hipokampüse uzanan yolak, bellek ile ilişkilidir. Alzheimer hastalığında Meynert'in bazal nükleusundaki kolinerjik nöronların dejenerasyonu bellek kaybına neden olur. Muskarinik antagonistler, sağlıklı bireylerde bellek bozukluğuna yol açabilir. Kolinesteraz inhibitörleri, bellekteki bu bozukluğu geri çevirebilir ve Alzheimer hastalarında bellek işlevlerini iyileştirebilir (77).

Nigrostriatal yolakta DA nöronları kolinerjik nöronlardan ACh salınmasını inhibe eder. AP'ler tarafından DA reseptör blokajı sonucu ACh aşırı aktif hale gelir, EPS yan etkileri gelişir. Eğer bir AP'de hem antikolinerjik hem de D2 blokajı özellikleri mevcutsa daha az EPS yan etkileri görülür (78).

Şizofreni hastalarında hipokampus ve kortekste nikotinik ve muskarinik ACh reseptörlerinde azalma olduğuna dair kanıtlar da bulunmaktadır (79,80).

2.1.4.5.5. Serotonerjik Sistem

Serotonin, 5HT_{2A} aracılığı ile korteks ve striatumda DA'nın sinaps aralığına salınmasını önler. Halüsinojen bir madde olan LSD'nin 5HT₂'ye bağlanarak psikotik belirtiler oluşturduğu da bilinmektedir. Bu mekanizmalar şizofrenide 5-HT'nin rolünü kanıtlar niteliktedir (81). Atipik AP'lerin 5HT_{2A} antagonizması sonucu, striatumda DA'nın salınımı inhibe olamaz ve EPS yan etkileri azalır (81). Atipik AP'ler, nigrostriatal ve tuberoinfundibuler DA yollarında yeterli düzeyde DA salgılatarak EPS yan etkilerini ve PRL yükselmelerini kısmen engellerler (82).

Atipik AP'ler, mezokortikal DA yolağında da 5HT_{2A} antagonizması yapar, bunun sonucunda bu yolakta DA salınımı artar ve bu şekilde bilişsel işlevlere olumlu katkılar yapar (83,84). Ayrıca, 5HT_{2A} reseptör antagonistleri, NMDA reseptör fonksiyonlarını normalleştirerek de bilişsel işlevleri iyileştirebilir (85).

5HT_{1A} parsiyel agonistleri, piramidal nöronlardaki reseptörler üzerinden; 5HT_{1A} antagonistleri ise raphe çekirdeğindeki otoreseptörler aracılığıyla bilişsel işlevleri iyileştirebilir (84,86).

2.1.5. Klinik

Şizofreni, pozitif semptomlar, negatif semptomlar ve bilişsel bozukluklar olmak üzere başlıca üç belirti ve bulgu kümesi ile karakterize olan bir bozukluktur (87, 88). Pozitif semptomlar, sanrılar, varsanılar, düşünce ve davranıştaki yapısal bozuklukları kapsar. Negatif semptomlar, duygulanımda küntleşme, anhedoni,

avolüsyon ve konuşmada azalma gibi semptomların genel adıdır ve temel zihinsel süreçlerin azalmasını ifade eder (89). Şizofrenisi olanlarda bozulma görülen başlıca bilişsel alanlara yürütücü işlevler, dikkat, sözel bellek, çalışma belleği, dil ve işlem hızı örnek verilebilir (90).

Pozitif semptomlar genellikle epizodik bir seyir gösterir ve tedaviye daha iyi yanıt verir. Negatif semptomlar ve bilişsel bozukluklar ise kronik bir seyir gösterir ve genellikle tedaviye daha dirençlidir (91).

Şizofreni hastalarının büyük çoğunluğu, pozitif belirtiler ortaya çıkmadan önce bazı erken belirtiler gösterir (prodromal dönem). Bu belirtiler arasında, duygusal değişimler, öz bakımda azalma, sinirlilik, kaygı, depresyon, sosyal geri çekilme, işlevsellikte düşme gibi durumlar mevcuttur. Prodromal semptomların süresi bir haftadan birkaç yıla kadar değişebilir (92,93).

Şizofreni, geçmişte oldukça kötü bir prognoza sahip bir hastalık olarak düşünülse de, günümüzde uygun tedaviyle başarılı sonuçlar alınabilmektedir (94). 1994 ve 2006 yıllarında yapılan iki meta-analiz, hastaların %40'ının iyileşmiş, %42'sinin ise iyi durumda olduklarını göstermiştir (95, 96).

2.1.6. Tedavi

Öncelikle iyi bir terapötik ilişki kurulmalıdır. Bilişsel bozukluklar, dezorganizasyon ve sosyal destek eksikliği gibi faktörler tedavi sürecini olumsuz etkileyebilir ve bu faktörlerin saptanması gereklidir (97).

DA reseptör antagonistleri, D2 reseptörlerinin yaklaşık %80'ini kapladığında etkili olur. Daha fazla tutulum EPS yan etkilerine yol açabilir. Tipik AP'ler, pozitif semptomlarda etkili olsalar da, negatif semptomlar ve bilişsel işlevler üzerindeki kısıtlı etkileri nedeniyle daha sınırlı bir kullanım alanına sahiptirler. (98). Hemen hemen tüm atipik AP'lerin, tipik AP'lere göre 5-HT/DA afinite oranları daha yüksektir ve mezolimbik DA sistemine özgüllükleri, nigrostriatal DA sistemine özgüllüklerinden fazladır (99). AP'lerle oluşan EPS yan etkileri özellikle akut distoni, akatizi (en yaygın), parkinsonizm, tardiv diskinezi şeklindedir. AP'lerin yol açtığı diğer yan etkiler PRL yükselmesi,

metabolik, kardiyolojik ve hematolojik yan etkiler, nöbet eşiğinin düşmesi, antikolinergik yan etkiler, sedasyon şeklinde olmaktadır (98).

Genellikle 5-20 mg haloperidol ile eşdeğer AP dozunun hastaların birçoğunda yeterli düzelme sağladığı gösterilmiştir (97). Uzun etkili enjekteabl tedaviler oral tedavilere uyumsuz hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir ve hastaneye yatışı önleme, hastaneye yatış sayısını azaltma açısından oral AP'lerden daha üstün olduğu bildirilmiştir (100). EKT, hızlı düzelme amaçlandığında ve ilaç tedavisine sınırlı yanıt alındığında alternatif bir seçenek olarak günümüzde kullanılmaya devam etmektedir (97). Şizofrenide, tedaviye rağmen kalıntı belirtiler izlenebilmektedir. Bu nedenle psikoterapilerin önemi de büyüktür. En sık grup psikoterapisi ve BDT uygulanmaktadır ancak bu tedavilerin tek başına etkinlikleri sınırlı olduğu için, farmakolojik tedavilerle birlikte planlanmalıdır (101).

2.2. Şizofreni ve Sigara

2.2.1. Sigara

Sigara en yaygın olarak tüketilen tütün ürünüdür (102). 2010 yılında Türkiye'de nüfusun %25,4'ü sigara kullanırken, 2019 yılında bu oran %28'e yükselmiştir. 2010 yılında erkeklerin %39'u, kadınların %12,3'ü sigara içerken, 2019'da erkeklerde %41,3'e, kadınlarda %14,9'a çıkmıştır. 2010-2019 arasında sigara içenlerin oranı %2,6 artmıştır (103). Sigara içenlerin büyük kısmı 18 yaş öncesinde sigara içmeye başlamaktadır (104). Türkiye'de erkekler ortalama 16,8 yaşında sigaraya başlarken, kadınlar ortalama bir yıl daha geç başlamaktadır (105). Günlük ortalama kullanıma bakıldığında erkekler 19, kadınlar 12 adet sigara tüketmektedir (106). Sigara içenlerin yalnızca %5'ten azı kalıcı olarak sigarayı bırakabilmektedir (102).

Sigara kullanımındaki artış ve bırakma oranlarının düşüklüğü, sigara bağımlılığıyla mücadelede daha etkin politikalar ve müdahalelerin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

2.2.2. Nikotin Bağımlılığının Nörobiyolojisi

Bir adet sigara yaklaşık 1-2,9 mg nikotin içerir (107). Sigara dumanı solunduğunda nikotin akciğerlerden dolaşıma geçer ve beyin dokusuna yayılır. Beyinde, nAChR'lere bağlanarak etkisini gösterir (108).

Beyinde en sık bulunan nAChR alt tipleri $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ ve $\alpha 7$ alt tiplerdir. $\alpha 4\beta 2$ reseptörü beyinde en çok bulunan ve nikotin bağımlılığında rol oynayan alt tiptir. $\beta 2$ alt ünitesi genetik olarak silinen farelerde nikotine bağlı DA salınımının gerçekleşmediği ve nikotinin davranışsal etkilerinin görülmediği görülmüştür (109). VTA'ya bu gen tekrar eklendiğinde, nikotine bağlı davranışsal etkiler geri dönmüştür. $\alpha 4$ alt ünitesi, nikotine duyarlılıkta önemli rol oynar ve nikotinin indüklediği ödül davranışlarını etkiler (110). $\alpha 3\beta 4$ reseptörü kardiyovasküler etkilerden sorumluyken (111), $\alpha 7$ reseptörünün öğrenme sürecinde rol oynadığı düşünülmektedir (112).

Nikotin, PFK, talamus ve kortiko-bazal ganglia-talamik döngülerde aktivasyon artışı yapar (113). Santral nAChR'lerin uyarılması ile DA, NE, 5-HT ve glutamat salınımı artar. Özellikle mezolimbik yolak, striatum ve frontal kortekste DA salınımını uyararak ödül mekanizmasını tetikler. VTA'daki dopaminerjik nöronlarda bulunan nAChR'ler, nükleus akkumbense uzanır ve bağımlılık mekanizmasında önemli bir rol oynar (114,115).

Nikotin aracılı glutamat salınımı artar ve uzun süreli kullanımda GABA salınımı inhibe edilir. Bu iki durum, DA salınımını kolaylaştırarak ödül sisteminin aşırı aktivasyonuna neden olur (116,117). Kronik sigara kullanımında beyinde MAO-A ve MAO-B düzeyleri azalır. Bunun sonucunda, DA ve NE seviyeleri yükselir. Bu durum, nikotinin ödül sistemindeki etkisini güçlendirerek bağımlılık sürecine katkıda bulunur (118).

DA salınımı, kişinin haz almasını sağlar ve nikotin de dahil olmak üzere bağımlılık yapan maddelerin etkisini güçlendirir (115). Nikotin, ödül sistemini akut olarak uyararak uyarılma eşiğini düşürür. Nikotinin kesilmesiyle DA salınımı azalır ve ödül sisteminin uyarılma eşiği yükselir, bu da nikotin yoksunluğuna neden olur (119,120). Nikotin çekilmesi sırasında beyin ödül sistemindeki

uyarılmişlık seviyesi düşer. Bu durum, nikotin bağımlılığının gelişmesinde ve sigara bırakma sürecinin zorluğunda önemli bir rol oynar (108).

Tekrarlayan nikotin maruziyeti, vücudun nikotin etkilerine adapte olmasına ve tolerans gelişmesine neden olur. Adaptasyon sürecinde, beyindeki nAChR bağlanma bölgelerinin sayısı artar (up-regülasyon). Up-regülasyon, reseptörlerin nikotin etkisiyle duyarsızlaşmasına karşı gelişen bir yanıt olarak görülür. Kronik sigara kullanıcılarında, nAChR'ler nikotin varlığında duyarsızlaşır. Gece uykusu gibi uzun süre sigara içilmediğinde bu reseptörler tekrar duyarlı hale gelir. Daha önce up-regüle olmuş reseptörler ve duyarlılaşma, sigara içme isteğini ve yoksunluk semptomlarını tetikler (121,122). TKB olan kişiler, yoksunluk semptomlarını önlemek için belirli bir plazma nikotin seviyesini korumaya çalışır. Ayrıca, sigara içme davranışı sigarayla ilişkili ödüllendirici uyaranlar (tat, his vb.) tarafından pekiştirilir (123). Nikotin yoksunluğu sırasında DA sisteminin aktivitesi azalır. Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (KSH) aktivasyonu, nikotin yoksunluk belirtilerinin şiddetlenmesine katkıda bulunur. Bu etkiler, sigara içme davranışını yeniden başlatmaya neden olan önemli faktörlerdir (108).

Nikotin bağımlılığı, reseptör duyarsızlaşması, yoksunluk belirtileri ve ödül sisteminin aktivasyonu ile sürekli bir döngü içinde devam eden bir süreçtir.

Uyarıcı, keyif verici ve stres azaltıcı etkileri nedeniyle kullanıcılar, nikotini duygudurumlarını düzenlemek ve uyarılma seviyelerini kontrol etmek için kullanır. Nikotin yoksunluğu, kolay sinirlenme, huzursuzluk, çökkün duygudurum, odaklanma güçlüğü ve iştah artışı gibi belirtilere neden olabilir (124). Tedavi edilmediğinde, duygudurum dalgalanmaları ve “hedonik disregülasyon” olarak bilinen uzun süreli anhedoni görülebilir (125, 126). Nikotin bağımlılığının temel nedenlerinden biri olarak, duygudurum ve dikkatle ilgili pozitif pekiştireçlerin yanı sıra nikotin yoksunluğunda görülebilecek anhedoni ve odaklanma güçlüğü gibi olumsuz belirtilerden kaçınmak olarak görülebilir (108).

Sigara içme davranışı, çevresel ipuçları ve ruhsal durumlarla eşleşerek pekişir. Ödül etkisi, belirli durumlarla (örneğin yemek sonrası, kahve veya alkol tüketimi) ilişkilendirilir. Duyusal etkiler (sigara dumanının boğazda hissedilmesi, kokusu, tadı) sigara içme isteğini artırır (127, 128). Sigara ile ilişkili ipuçlarına

maruz kalmak, beynin kortikal bölgelerinde aktivasyon oluşturur ve bağımlılığı pekiştirir (129). Koşullanma, sigara içme davranışını otomatik hale getirir ve nikotin reseptörlerinin duyarsız olduğu dönemlerde bile sigara içmeye devam edilmesine neden olabilir (123).

Sonuç olarak, nikotin bağımlılığı yalnızca kimyasal bir süreç değil, aynı zamanda öğrenilmiş bir davranıştır. Bu nedenle tedavi yaklaşımlarında farmakolojik tedaviler kadar, psikososyal müdahaleler de önemli bir rol oynar.

2.2.3. Nikotinin Metabolizması

Nikotin, karaciğerde kotinine metabolize edilir. Nikotin metabolizmasında karaciğerde CYP2A6 (en çok), CYP2B6 ve CYP2E1 görev alır (130). Kotinin, karaciğer enzimleri tarafından trans-3'-hidroksikotinine (3HC) metabolize edilir (131). Nikotinin yarı ömrü yaklaşık 2 saatken, kotininin 16 saattir. Nikotin ve kotinin, daha az oranda, karaciğerde UGT enzimlerince glukronizasyonla da metabolize edilir. Nikotin ve metabolitleri kan, idrar ve tükürükte saptanabilir (130).

2.2.4. Sigara Kullanımının Şizofrenideki Yaygınlığı

Şizofreni tanılı hastalarda genel topluma göre daha fazla oranda sigara içme davranışı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (132-135). Psikiyatri hastalarıyla yapılan bir çalışmada, sigara içme sıklığı %79 olup sigara içme oranı şizofreni tanılılarda %85 iken şizofreni dışı psikiyatrik tanısı olanlarda %67 bulunmuştur (136). Pek çok çalışmada genel popülasyonda sigara içme oranı %23 iken, şizofreni hastalarında %58-88 arasında bulunmuştur (137-140).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda ayaktan takipli şizofreni hastalarında sigara kullanım oranları %50 (141), yatan hastalarda ise %72,3 olarak bulunmuştur (142). Erkek hastalar kadınlara göre daha çok sigara tüketmektedir (143).

Kan ve tükürük nikotin düzeyleri, şizofreni hastalarında, sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir (144). Şizofreni tanılılarda, genel popülasyona göre sigara

bağımlılığı skorları daha yüksektir, yoksunluk semptomları daha şiddetlidir ve sigara bırakma oranları çok daha düşüktür. Sigara içen şizofreni hastalarında sigaraya bağlı morbidite ve erken ölüm oranı genel popülasyona göre daha yüksektir (145).

2.2.5. Şizofreni Hastalarının Sigara Kullanma Sebepleri

Şizofreni hastalarının, diğer psikiyatrik bozukluklara ve topluma göre daha çok sigara kullanımına yönelik çeşitli nedenler öne sürülmüş olup, bu konuda üç temel hipotez tartışılmaktadır:

1- Şizofreni hastalığının bireyleri sigara içmeye yönlendirmesi: Şizofreni tanısı almış bireylerin, bilişsel işlevleri iyileştirme, hastalığın pozitif ve negatif semptomlarını hafifletme, duygudurum belirtilerini düzenleme ve AP ilaçların yan etkilerini azaltma amacıyla sigara kullanarak kendi kendine bir tedavi süreci (self-medikasyon) uyguladığı öne sürülmektedir. Nikotinin bu potansiyel terapötik etkilerinin, disfonksiyonel mezolimbik DA sisteminin düzenlenmesi yoluyla ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (137, 146, 147).

2- Sigara kullanımının şizofreni gelişiminde etyolojik bir risk faktörü olması: Uzun süre boyunca nikotin maruziyetinin mezolimbik sistemi tekrarlayan şekilde uyarak, yatkın bireylerde şizofreni başlangıcını hızlandırabileceği ileri sürülmüştür (4).

3-Ortak genetik ve çevresel risk faktörleri: Bazı genetik ve çevresel etmenlerin, bireyleri hem şizofreni gelişimi açısından hem de sigara kullanımına başlama yönünden duyarlı hale getirebileceği düşünülmektedir (4, 136, 148, 149).

Özellikle ilk maddeyi açıklayacak olursak; Sigara kullanımının, DA aktivasyonu aracılığıyla şizofreni semptomları üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Nikotinin, mezolimbik yollarda DA salınımını arttırdığı, PFK'de glutamaterjik nöronları aktive ederek bazal gangliyonlardaki glutamat ve DA aktivitesini artırdığı öne sürülmektedir. Bu mekanizmalar doğrultusunda, nikotinin şizofreninin negatif semptomlarını hafifletebileceği, ancak pozitif semptomları şiddetlendirebileceği ileri sürülmektedir (16). Özellikle avolüsyon,

anhedoni, duygusal küntlük ve aloji gibi negatif semptomların, mezolimbik yolaktaki yetersiz DA aktivitesinden kaynaklandığı düşünölmektedir (150).

Tütün metabolitlerinin, MAO-B enziminin aktivitesini inhibe ettiği ve buna bağlı olarak DA yıkımını azalttığı gösterilmiştir. Bu süreç, nikotine bağlı DA seviyelerindeki artışı desteklemektedir (151). Bu mekanizma üzerinden nikotinin aynı zamanda potansiyel antidepresan etkisi açıklanmaya çalışılmaktadır (137).

Nikotin kullanımının, bilişsel bozukluklar üzerinde de belirgin etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkilerin, şizofrenide ekspresyon düzeylerinde değişiklikler tespit edilen nAChR'ler aracılığıyla gerçekleştiği öne sürülmektedir (152). Yapılan araştırmalarda, sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarına yoksunluk sonrası uygulanan akut nikotin dozlarının, göz hareketi izleme anormallikleri ve işitsel duyuşsal kapılama (P50) üzerinde olumlu etkiler sağladığı bildirilmiştir (153). Bunun yanı sıra, nikotinin dikkat süreçleri ve yürütücü bellek fonksiyonları üzerinde de iyileştirici etkileri olduğu saptanmıştır. Nikotin yoksunluğu yaşayan ve bilişsel işlevlerde belirgin bozulmalar gösteren hastalara nikotin uygulandığında, bu alanlarda belirgin düzelmeler gözlemlenmiştir (7,147).

AP tedavinin neden olduğu yan etkileri azaltma amacıyla şizofreni hastalarının sigara kullanabileceği hipotezi, bu konudaki önemli açıklamalardan biri olarak öne sürölmektedir. Sigara kullanan bireylerde, kullanmayanlara kıyasla AP tedavisine bağlı EPS yan etkilerinin daha düşük sıklıkta ve daha hafif şiddette göröldüğu bildirilmiştir (154). Bu durumun, sigarada bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonların karaciğerde sitokrom CYP1A2 enzim sistemini indükleyerek AP ilaçların metabolizmasını hızlandırmasıyla ilişkili olduğu düşünölmektedir (155). Böylece, sigara kullanımı hem dolaşımdaki AP düzeylerini azaltarak hem de nikotin aracılığıyla merkezi DA aktivitesini artırarak EPS yan etkileri gelişimine karşı koruyucu bir etki sağlayabilir. Bu hipotezi destekleyen çalışmalar, sigara kullanan şizofreni hastalarının, sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksek günlük AP dozlarına ihtiyaç duyduğunu ortaya koymuştur (156).

2.2.6. Nikotin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri

PFK ve hipokampus, bilişsel işlevler açısından kritik beyin bölgeleri olup, bu yapıların fonksiyonları yoğun kolinerjik projeksiyonlar tarafından düzenlenmektedir (145). Nikotin, nAChR'ler aracılığıyla bilişsel işlevleri iyileştirdiği öne sürülmektedir (157). Kolinerjik reseptörlerin blokajı bilişsel işlevlerde olumsuz etkilere yol açmaktadır (145).

Şizofreni hastalarında nAChR sentezi ve işlevinde bozulmalar olduğu da ortaya konulmuştur. Şizofreni hastalarının hipokampus, talamus ve PFK gibi çeşitli beyin bölgelerinde $\alpha 7$ -nAChR sentezinin azalmış olduğu tespit edilmiştir (80,158-160). Benzer şekilde, şizofreni hastalarının hipokampus, korteks ve striatum bölgelerinde $\alpha 4\beta 2$ -nAChR bağlanma düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (149, 161). Ayrıca, NRG-1 genindeki şizofreniyle ilişkili polimorfizmlerin, PFK'de azalmış $\alpha 7$ -nAChR afinitesiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (162).

nAChR sistemindeki bozuklukların, şizofreninin algısal bozukluklarıyla (varsanılar) da ilişkili olabileceği düşünülmektedir. nAChR sistemindeki disfonksiyonun, duyuşal girdilerin işlenmesi ve filtrelenmesinde yetersizliğe neden olduğu; bu durumun da uyarıların algılanması, ayrıştırılması ve yorumlanmasında bozulmalara yol açtığı öne sürülmektedir (137). Şizofreni hastalarında P50 işitsel duyuşal filtreleme mekanizmalarında belirgin bir yetersizlik olduğu ve bu işlevsel bozukluğun, hastaların kendi kendilerine uyguladıkları sigara içimi ile geçici olarak düzeldiği gösterilmiştir (153). Ayrıca, P50 anormalliğinin $\alpha 7$ -nAChR alt birimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (163). Bununla birlikte, şizofreni hastalarında hipokampal hacim azalması ve $\alpha 7$ -nAChR ekspresyonundaki düşüş ile P50 bozukluğunun kalıtımı arasında anlamlı bir bağlantı olduğu saptanmıştır (164). Şizofreni hastalarında duyuşal bilgi işleme ve filtreleme yetersizliğinin, işitsel varsanılar ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (165).

Nikotin hem şizofreni hastalarında hem de sağlıklı bireylerde göz izleme hareketlerindeki bozuklukları düzelttiği de bilinmektedir (166,167).

Nikotinin akut ya da kronik kullanımı sonucunda dikkat düzeyinde artış gözlenmesinin, striatumda DA salınımını artırması, talamustaki nikotinik nöronları doğrudan uyarması veya anterior singulat korteks gibi dikkat süreçlerinde rol oynayan beyin bölgelerindeki nikotinik nöronları aktive etmesiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (157).

Bazı araştırmacılar, nikotinin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkilerini, frontal kortekste DA aktivitesini artırdığına dair bulgularla açıklamaktadır (168). Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir deneyde, AP ilaçların (DA antagonizması nedeniyle) dikkat sürdürme yetisini bozduğu ve bu bozulmanın nikotin uygulaması ile düzeldiği gösterilmiştir (169). Hipokampusun dikkat ve bellek süreçlerinde kritik bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Yapılan deneysel çalışmalar, farelerde görev öğrenme sürecinde asetilkolinerjik nöron aktivitesinde anlamlı bir artış olduğunu ortaya koymuştur (170). Ayrıca, nikotinin hipokampusta sinaptik iletimi kolaylaştırdığı ve hipokampal nöronlarda uzun dönemli potensiyalizasyonu artırdığı bildirilmiştir (171, 172). Hipokampusun yüksek yoğunlukta nAChR içerdiği bilinmektedir (173, 174). Bu bulgular, nikotinin hipokampus üzerindeki etkileri sayesinde bellek fonksiyonlarını olumlu yönde destekleyebileceğini düşündürmektedir.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızın, Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.09.2024 tarihinde TBAEK-564 karar numarası ile onayı alınmıştır. Etik kurul kararı EK-1’de sunulmuştur.

3.1. Örneklem

Kesitsel olarak tasarlanan bu araştırmaya 1 Ağustos 2024- 1 Şubat 2025 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve DSM-V için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-5-CV) uygulanarak şizofreni tanısı almış toplam 80 hasta dahil edilmiştir. 40 sigara içen şizofreni tanılı hasta, 40 sigara içmeyen şizofreni tanılı hasta çalışmamıza alınmıştır. Hastaların hepsine Sosyodemografik Veri ve Klinik Formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) uygulandı. Sigara içen hasta grubuna Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) de uygulandı. Hastaların bilgilendirilmiş gönüllü onamları (Bkz.EK-2) alındı.

3.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış olmak
2. Okur yazar olmak
3. 18-65 yaş aralığında olmak
4. Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmek

3.1.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Epilepsi, beyin tümörü gibi organik bir beyin hastalığına sahip olmak
2. Mental retardasyon olması

3. Alkol ve Madde kullanım bozukluğu olması
4. Santral sinir sistemini etkileyecek bir cerrahi operasyon geçirmiş olmak
5. DSM-5'te yer alan psikiyatrik bozukluk komorbiditesi varlığı

3.2. Kullanılan Gereçler

3.2.1.Sosyodemografik Veri ve Klinik Formu

Tarafımızca geliştirilen, katılımcıların sosyodemografik ve klinik özelliklerini belirlemek amacıyla oluşturulmuştur. Formda katılımcıların yaşı, cinsiyeti, öğrenim durumu ve süresi, medeni durumu, çocuğu olup olmadığı, çalışma durumu, yaşanan yer, hastalığın başlangıç yaşı ve süresi, akrabalarında psikiyatrik hastalık varlığı (şizofreni ve şizofreni dışında), alınan tedavi, tedaviye başlamak için geçen süre, hastane yatış sayısı, suicid girişimi öyküsü, sigara içen hastalar için sigara içme miktarı (Paket/Yıl) sorgulanmıştır. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formunun bir kopyası EK-3'te sunulmuştur.

3.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

PANSS, pozitif ve negatif belirtiler ile genel şizofreni belirtileri bağlamında psikopatolojik ölçümler yapan yarı yapılandırılmış 30 maddelik bir ölçektir. PANSS ile değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif semptom alt ölçeğine, yedisi negatif semptom alt ölçeğine, kalan on altısı ise genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Her madde için, ağırlığa göre 1 ile 7 arasında değerlendirme yapılır. Pozitif, negatif ve genel psikopatoloji skorları ve bir de toplam PANSS skoru olmak üzere dört ölçüm yapılır (175). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır (176). Madde puanlamaları için ölçütler 1: yok, 2: çok hafif, 3: hafif, 4: orta, 5: orta/ağır 6: ağır ve 7: çok ağır olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, pozitif ve negatif alt ölçekler için 7-49; genel psikopatoloji alt ölçeği için 16-112 puan aralığı elde edilir. PANSS, EK-4'te sunulmuştur.

3.2.3. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA)

Nasreddine ve ark. tarafından geliştirilen bir testtir (177). Bellek, görsel-mekansal beceriler ve yürütücü işlevler, dikkat, konsantrasyon, soyut düşünme, oryantasyon fonksiyonları ile lisana ilişkin fonksiyonlar değerlendirilmektedir. Tek sayfalık bir ölçektir ve yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Görsel yapılandırma becerileri testi 5 puan, adlandırma testi 3 puan, dikkat testi 6 puan, lisan testi 3 puan, soyut düşünme testi 2 puan, gecikmeli hatırlatma 5 puan ve yönelim testi 6 puandır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30'dur. 21 puan ve üzeri hastalar bilişsel olarak normal kabul edilmektedir. Ülkemizde Selekler ve arkadaşları tarafından Türkçeye uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (178). MoCA, EK-5'te sunulmuştur.

3.2.4. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT)

Sigara bağımlılığının değerlendirilmesinde en sık kullanılan testtir. Fagerström ve ark. (179) 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. (180) 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. FNBT, EK-6'da sunulmuştur.

3.3. İstatiksel Analiz

Veriler, IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli

değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalı analizlerde, verinin normal dağılım sergilememesi veya en az bir grubun örneklem sayısının 30'un altında olması durumlarında non-parametrik testler tercih edilmiştir. Buna göre, bağımsız iki grup analizlerinde Mann Whitney U testi, bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Kruskal Wallis H testinin sonucuna göre, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi çalıştırılmıştır. Verinin normal dağılım sergilediği bağımsız iki grup analizinde ise Independent Sample T-Testi uygulanmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test ve Yates Düzeltmesi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki, veri normal dağılım göstermediğinden, Spearman Rho Korelasyon analizi ile incelenmiştir. Sigara kullanımını yordayan risk faktörlerinin belirlenmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır. Son olarak, MoCA skorunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi için ise Lineer Regresyon Analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

En genci 19, en yaşlısı 57 yaşında olan katılımcıların ortalama yaşları 37 ± 9 yıl olarak hesaplanmıştır. 8 ile 22 yıl arasında değişen eğitim süresinin ortalaması ise $11,94\pm3,48$ yıldır. Kadın ve erkek katılımcıların sayısı eşittir. Katılımcıların %71,2'si hiç evlenmemiş, %13,8'i evli ve %15'i boşanmış kişilerdir.

Katılımcıların %82,5'inin çocuğu yok iken, %17,5'inin çocuğu vardır. Çalışmama oranının %85 olarak ölçüldüğü katılımcılarda eğitim durumunun ilkokul (%35) ve lise (%36,3) mezunlarında yoğunlaştığı görülmüştür. Ön lisans mezunu katılımcı oranı %8,8, lisans mezunu katılımcı oranı %16,3, yüksek lisans mezunu katılımcı oranı ise %3,8'dir. Yoğunlukla il merkezinde (%72,5) yaşadığı görülen katılımcıların %20'sinin ilçe merkezlerinde, %7,5'inin ise köylerde ikamet ettiği görülmüştür (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Değişkenler (n=80)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	37±9	36(30-44)	19-57
Toplam Eğitim Süresi (Yıl)	11,94±3,48	12(8-14)	8-22
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Erkek	40	50,0	
Kadın	40	50,0	
Medeni Durum			
Hiç Evlenmemiş	57	71,2	
Evli	11	13,8	
Boşanmış	12	15,0	
Çocuk Sahipliği			
Var	14	17,5	
Yok	66	82,5	
Çalışma Durumu			
Çalışıyor	12	15,0	
Çalışmıyor	68	85,0	
Öğrenim Durumu			

İlkokul	28	35,0
Lise	29	36,3
Ön Lisans	7	8,8
Lisans	13	16,3
Yüksek Lisans	3	3,8
Yaşanılan Yer		
İl Merkezi	58	72,5
İlçe	16	20,0
Köy	6	7,5

Katılımcıların yarısı sigara içmektedir. Sigara kullanan 40 kişinin 4-62 Paket/Yıl arasında sigara tükettiği ve ortalama sigara tüketiminin $22,88 \pm 17,15$ Paket/Yıl olduğu görülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Sigara Kullanım Verileri

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Sigara Kullanım Durumu	80			
Var		40	50,0	
Yok		40	50,0	
		Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Sigara Kullanım Miktarı (Paket/Yıl)	40	22,88±17,15	17,5(9,5-32,5)	4-62

Hastalık başlangıç yaşı katılımcılarda en az 11, en çok 42'dir ve ortalama $22,14 \pm 6,42$ yıl olarak ölçülmüştür. Katılımcılarda, en az 1 yıl, en fazla ise 37 yıl olan hastalık süresinin ortalama değeri $14,44 \pm 9,15$ yıldır. Hastalarda tedaviye başlamak için ortalama $4,28 \pm 6,31$ aylık bir sürenin geçtiği görülmüştür. Katılımcılarda, en fazla 23 kez olmak üzere hastaneye yatış sayısı ortalaması ise

2,84±3,3'tür. Suisid öyküsü olan hastaların oranı %15'tir. Hastaların en çok aldıkları tedavilerin ise sırasıyla Oral Atipik AP (%36,3), Depo AP + Oral Atipik AP (%31,3) kombinasyonu olduğu görülmüştür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastalık, Suicid ve Tedavi Bilgileri

Değişkenler (n=80)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Hastalık Başlangıç Yaşı	22,14±6,42	21(18-24)	11-42
Hastalık Süresi	14,44±9,15	14(7-19)	1-37
Tedaviye Başlamak İçin Geçen Süre (Ay)	4,28±6,31	2(1-4)	1-40
Hastaneye Yatış Sayısı	2,84±3,3	2(1-3)	0-23
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Suisid			
Var	12	15,0	
Yok	68	85,0	
Alınan Tedavi			
Oral Atipik AP	29	36,3	
Oral Tipik ve Atipik AP	7	8,8	
Oral Atipik ve Atipik AP	11	13,8	
Depo AP ve Oral Atipik AP	25	31,3	
Depo AP ve Oral Tipik AP	2	2,5	
Depo AP	6	7,5	

Hastaların %35'inin 1. derece akrabalarında şizofreni, %51,2'sinin 1. derece akrabalarında ise şizofreni dışı psikiyatrik bir hastalık tanısı bulunmaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü Bilgileri

Değişkenler (n=80)	Sayı (n)	Yüzde (%)
1.Derece Akrabalarda Şizofreni		
Var	28	35,0
Yok	52	65,0
1.Derece Akrabalarda Şizofreni Dışı Psikiyatrik Hastalık		
Var	41	51,2
Yok	39	48,8

Çalışmada kullanılan ölçek skorlarına ilişkin istatistiki bilgiler Tablo 4.5’te görülmektedir. Sigara kullanan 40 hastaya uygulanan Fagerström Nikotin Bağımlılığı ölçeği sonuçları da tabloda yer almaktadır. Buna göre, nikotin bağımlılığı derecesi sigara kullanan hastaların %35’inde çok yüksek, %27,5’inde ise yüksek bulunmuştur. Orta derecede nikotin bağımlılığının görülme sıklığı %12,5, düşük derecede nikotin bağımlılığının görülme sıklığı %17,5, çok düşük derecede nikotin bağımlısı hastaların oranı %7,5 bulunmuştur.

Tablo 4.5. Bütün Katılımcıların Ölçek Skorları

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
PANSS	80			
Pozitif Belirtiler Toplam Skoru	80	16,58±5,03	16(12,5-20)	9-33
Negatif Belirtiler Toplam Skoru	80	19,15±5,76	19(14-24)	9-32
Genel Psikopatoloji Toplam Skoru	80	37,97±10,14	36,5(28-46,5)	22-63
Toplam Skoru	80	73,75±19,84	72,5(55,5-91,5)	42-126
Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)	80	20,85±3,52	21(18-24)	12-27
		Sayı (n)	Yüzde (%)	
Fagerstrom Nikotin Bağımlılığı	40			
Çok Düşük (0-2)		3	7,5	

Düşük (3-4)	7	17,5
Orta (5)	5	12,5
Yüksek (6-7)	11	27,5
Çok Yüksek (8-10)	14	35,0

Çalışmanın bu bölümünden itibaren hastaların sigara içme durumlarına göre parametrelerde istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık olup olmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçlarına yer verilecektir. Tablo 4.6'ya bakıldığında, sigara içme durumuna göre sosyodemografik özelliklerin istatistiksel açıdan benzer oranlar ve değerler aldığı görülmektedir ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Sigara İçme Durumuna Göre Sosyodemografik Özellikler

Değişkenler (n=80)	Sigara İçme Durumu		p
	Sigara İçmeyenler (n=40)	Sigara İçenler (n=40)	
Yaş (Yıl)	36±9	37±9	0,730 [†]
Toplam Eğitim Süresi (Yıl)	12(8-14)	12(8-14)	0,773 ^μ
Cinsiyet			>0,999*
Erkek	20(50)	20(50)	
Kadın	20(50)	20(50)	
Medeni Durum			0,452*
Hiç Evlenmemiş	26(65)	31(77,5)	
Evli	7(17,5)	4(10)	
Boşanmış	7(17,5)	5(12,5)	
Çocuk Sahipliği			>0,999*
Var	7(17,5)	7(17,5)	
Yok	33(82,5)	33(82,5)	
Çalışma Durumu			>0,999*
Çalışıyor	6(15)	6(15)	
Çalışmıyor	34(85)	34(85)	
Öğrenim Durumu			>0,999*
İlkokul	14(35)	14(35)	
Lise	14(35)	15(37,5)	
Ön Lisans	4(10)	3(7,5)	

Lisans	6(15)	7(17,5)
Yüksek Lisans	2(5)	1(2,5)
Yaşanılan Yer		0,928*
İl Merkezi	30(75)	28(70)
İlçe	7(17,5)	9(22,5)
Köy	3(7,5)	3(7,5)

[†]Independent Samples T test, *Ort±SD*

[‡]Mann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, *n(%)*.

Hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, tedaviye başlamak için geçen süre ve hastaneye yatış sayısı sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda istatistiksel olarak benzer değerlerdedir. Her iki grupta da %15 olarak ölçülen suisid öyküsünde de herhangi bir anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,999$). Son olarak, alınan tedavi de iki grupta benzer bulunmuştur ($p=0,404$; Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Sigara İçme Durumuna Göre Hastalık, Tedavi ve Suisid Bilgileri

Değişkenler (n=80)	Sigara İçme Durumu		p
	Sigara İçmeyenler (n=40)	Sigara İçenler (n=40)	
Hastalık Başlangıç Yaşı	20(17-24)	21(18-25)	0,320 [‡]
Hastalık Süresi	14,63±9,34	14,25±9,07	0,856 [†]
Tedaviye Başlamak İçin Geçen Süre (Ay)	2(2-5,5)	2(1-3,5)	0,080 [‡]
Hastaneye Yatış Sayısı	2(1-3)	2(1-4)	0,186 [‡]
Suisid			>0,999*
Var	6(15)	6(15)	
Yok	34(85)	34(85)	
Alınan Tedavi			0,404*
Oral Atipik AP	15(37,5)	14(35)	
Oral Tipik ve Atipik AP	4(10)	3(7,5)	
Oral Atipik ve Atipik AP	8(20)	3(7,5)	
Depo AP ve Oral Atipik AP	11(27,5)	14(35)	
Depo AP ve Oral Tipik AP	0(0)	2(5)	
Depo AP	2(5)	4(10)	

[‡]Mann Whitney U test, *Med(IQR)*

[†]Independent Samples T test, *Ort±SD*

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, *n(%)*.

Hastaların 1. derece akrabalarında şizofreni ve şizofreni dışı psikiyatrik bir bozukluk görülme sıklığı sigara içen hastalarda daha fazla görülmüş olsa da, bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$; Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Sigara İçme Durumuna Göre Ailede Psikiyatrik Bozukluk Bilgileri

Değişkenler (n=80)	Sigara İçme Durumu		p
	Sigara İçmeyenler (n=40)	Sigara İçenler (n=40)	
1.Derece Akrabalarda Şizofreni			0,482*
Var	12(30)	16(40)	
Yok	28(70)	24(60)	
1.Derece Akrabalarda Şizofreni Dışı Psikiyatrik Hastalık			>0,999*
Var	20(50)	21(52,5)	
Yok	20(50)	19(47,5)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, n(%).

Tablo 4.9’da hastaların sigara içme durumlarına göre PANSS ölçeğinde yer alan tüm madde skorlarının, PANSS alt ölçek skorlarının ve PANSS toplam skorunun anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini ilişkin yapılan analiz sonuçları yer almaktadır. Buna göre, PANSS pozitif belirtiler skoru ($p<0,001$), PANSS negatif belirtiler skoru ($p<0,001$), PANSS genel psikopatoloji skoru ($p<0,001$) ve PANSS toplam skoru ($p<0,001$) sigara içen hastalarda, sigara içmeyenlere göre anlamlı şekilde yüksektir. PANSS ölçeğinin maddelerine tek tek bakıldığında ise, Genel psikopatoloji alt ölçeğindeki “yönelim bozukluğu” maddesi haricinde kalan ($p=0,259$) tüm maddelerde, sigara içen hastaların anlamlı şekilde daha yüksek değer aldığı görülmüştür.

Tablo 4.9. Sigara İçme Durumuna Göre PANSS Ölçeği

Değişkenler	Sigara İçme Durumu		p
	Sigara İçmeyenler (n=40)	Sigara İçenler (n=40)	
PANSS-Pozitif Belirtiler			
Sanrılar	2(3-2)	4(5-3,5)	<0,001 ^u
Düşünce Dağınıklığı	2(2-1)	3(3-2)	<0,001 ^u
Varsanılar	2(3-1)	3(4-3)	<0,001 ^u
Taşkınlık	1(2-1)	2(2-2)	<0,001 ^u
Büyüklik Duyguları	1(2-1)	2(2,5-1)	0,049 ^u
Şüphecilik ve Kötülük Görme	2(3-2)	4(4,5-3)	<0,001 ^u
Düşmanca Tutum	1(2-1)	2(2-2)	<0,001 ^u
Toplam Skor	12,5(11-15)	20(18-22)	<0,001 ^u
PANSS-Negatif Belirtiler			
Duygulanımda Küntleşme	2(3-2)	4(4-4)	<0,001 ^u
Duygusal İççekilme	2(3-2)	4(4-3)	<0,001 ^u
İlişki Kurmada Güçlük	2(3-2)	4(4-3)	<0,001 ^u
Pasif Biçimde Kendini Toplumdan Çekme	2(3-2)	4(4-3)	<0,001 ^u
Soyut Düşünme Güçlüğü	1(2-1)	3(3-2)	<0,001 ^u
Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı	2(3-1)	3(4-3)	<0,001 ^u
Stereotipik Düşünme	1(2-1)	2(3-2)	<0,001 ^u
Toplam Skor	14(12-16,5)	24(21,5-25)	<0,001 ^u
PANSS-Genel Psikopatoloji			
Bedensel Kaygı	2(2-1)	3(3-2)	<0,001 ^u
Anksiyete	2(3-2)	5(5-4)	<0,001 ^u
Suçluluk Duyguları	1(1,5-1)	2(3-1,5)	<0,001 ^u
Gerginlik	2(2-1,5)	3(3-3)	<0,001 ^u
Manyerizm	1(1-1)	1(1,5-1)	0,035 ^u
Depresyon	2(3-2)	4(5-4)	<0,001 ^u
Motor Yavaşlama	2(3-2)	3(3-2)	0,002 ^u
İş birliği Kuramama	1(1-1)	2(2-2)	<0,001 ^u
Olağandışı Düşünce	2(2-2)	3(4-2)	<0,001 ^u
Yönelim Bozukluğu	1(1-1)	1(1-1)	0,259 ^u
Dikkat Azalması	3(4-2)	4(5-4)	<0,001 ^u
Yargılama ve İçgörü Eksikliği	2(3-2)	4(4,5-3)	<0,001 ^u
İrade Bozukluğu	2(2-1)	3(3-2)	<0,001 ^u
Dürtü Kontrolsüzlüğü	1(2-1)	3(3-2)	<0,001 ^u
Zihinsel Aşırı Uğraş	2(2-1)	3(3-2)	<0,001 ^u
Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma	2(2-1)	3(3-2)	<0,001 ^u
Toplam Skor	29,4±4,44	46,55±6,15	<0,001 [†]
PANSS-Toplam Skor	55,5(52-63)	91(82-97)	<0,001 ^u

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*[†]Independent Samples T test, *Ort±SD*

Sigara içmeyen hastaların Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) skorları, sigara içen hastaların skorlarına göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$; Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Sigara İçme Durumuna Göre MoCA Ölçek Skoru

Değişkenler	Sigara İçme Durumu		p
	Sigara İçmeyenler (n=40)	Sigara İçenler (n=40)	
Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA)	24(21,5-25)	19(17-20)	<0,001^u

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Analiz sonuçlarına göre, ölçek skorları ile yaş ve toplam eğitim süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$; Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Ölçek Skorları ile Yaş ve Toplam Eğitim Süresi Arasındaki Korelasyon

		Yaş	Toplam Eğitim Süresi
Pozitif Belirtiler Toplam Skor	r	0,053	0,07
	p	0,64	0,537
Negatif Belirtiler Toplam Skor	r	0,057	0,036
	p	0,617	0,748
Genel Psikopatoloji Toplam Skor	r	0,038	0,073
	p	0,741	0,522
PANSS Toplam Skor	r	0,018	0,097
	p	0,873	0,39
Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)	r	-0,022	0,147
	p	0,849	0,192

^sSpearman Rho Korelasyon Analizi

Cinsiyete göre PANSS skorlarına bakıldığında, taşkınlık ve yönelim bozukluğu skorlarının erkeklerde, büyüklük duyguları skorlarının ise kadınlarda daha yüksek değerler aldığı görülmüştür (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Cinsiyete Göre Ölçek Skorları

Değişkenler	Cinsiyet		p ^u
	Erkek (n=40)	Kadın (n=40)	
PANSS-Pozitif Belirtiler			
Sanrılar	4(4-2,5)	3(4-2)	0,200
Düşünce Dağınıklığı	2(3-2)	2(3-2)	0,861
Varsanılar	2(3-1)	3(4-2)	0,151
Taşkınlık	2(2-1)	1,5(2-1)	0,046
Büyüklük Duyguları	1(2-1)	2(2,5-1)	0,038
Şüphecilik ve Kötülük Görme	3(4-2)	3(4-2)	0,434
Düşmanca Tutum	2(2-1)	2(2-1)	0,703
Toplam Skor	15,5(20-12,5)	16,5(19,5-13)	0,870
PANSS-Negatif Belirtiler			
Duygulanımda Küntleşme	3(4-2)	3(4-2)	0,924
Duygusal İççekilme	3(4-2)	3(4-2)	0,286
İlişki Kurmada Güçlük	3(4-2)	3(4-2)	0,395
Pasif Biçimde Kendini Toplumdan Çekme	3(4-2)	3(4-2)	0,324
Soyut Düşünme Güçlüğü	2(3-1)	2(3-1)	>0,999
Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı	3(3,5-2)	3(3-2)	0,647
Stereotipik Düşünme	2(2,5-1)	2(2-1)	0,063
Toplam Skor	19,5(25-14,5)	18(23-13,5)	0,360
PANSS-Genel Psikopatoloji			
Bedensel Kaygı	2(3-2)	2(3-2)	0,903
Anksiyete	4(5-2,5)	3(4,5-2)	0,424
Suçluluk Duyguları	1,5(3-1)	1,5(2-1)	0,452
Gerginlik	2(3-2)	2(3-2)	0,556
Manyerizm	1(1-1)	1(1-1)	0,366
Depresyon	3(4-2)	3(5-2)	0,323
Motor Yavaşlama	3(3-2)	2(3-2)	0,578
İşbirliği Kuramama	1,5(2-1)	1(2-1)	0,633
Olağandışı Düşünce	2(3-2)	2(3-2)	0,209
Yönelim Bozukluğu	1(1-1)	1(1-1)	0,006
Dikkat Azalması	4(4-3)	4(4,5-3)	0,972
Yargılama ve İçgörü Eksikliği	3(4-2)	3(4-2)	0,576
İrade Bozukluğu	2(3-2)	2(3-2)	0,972
Dürtü Kontrolsüzlüğü	2(2,5-1,5)	2(3-1)	0,992
Zihinsel Aşırı Uğraş	2(3-2)	2(3-2)	0,283
Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma	2(3-2)	2(3-1)	0,088
Toplam Skor	39,5(47,5-28)	35,5(46,5-28)	0,573
PANSS-Toplam Skor	73,5(92-57)	69,5(90-54)	0,482

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)	21(18,5-23,5)	20,5(18-24,5)	0,599
---	---------------	---------------	-------

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

PANSS ölçek skorlarının tamamı hiç evlenmemiş katılımcılarda daha yüksek değerler almıştır. MoCA skoru ise en yüksek değerini evli katılımcılarda, en düşük değerini ise hiç evlenmemiş katılımcılarda almıştır. Ancak bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$; Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Medeni Duruma Göre Ölçek Skorları

Değişkenler	Medeni Durum			p^k
	Hiç Evlenmemiş (n=57)	Evli (n=11)	Boşanmış (n=12)	
PANSS				
Pozitif Belirtiler	17(20-13)	14(17-12)	15(20,5-11)	0,417
Negatif Belirtiler	20(25-15)	14(22-12)	17,5(22-13,5)	0,111
Genel Psikopatoloji	40(47-28)	31(42-28)	34(43-28,5)	0,451
Toplam Skor	79(92-56)	58(81-53)	66(86-55)	0,287
Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)	20(18-24)	23(20-25)	21,5(18-23)	0,197

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

PANSS ölçek skorlarının tamamı, tüm öğrenim durumlarında istatistiksel açıdan benzer değerler almıştır ($p>0,05$; Tablo 4.14). Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) skoru, lisans ve yüksek lisans mezunu katılımcılarda en yüksek değeri alsa da, MoCA skorlarının da öğrenim durumuna göre herhangi bir anlamlı farklılık göstermediği anlaşılmıştır ($p=0,542$).

Tablo 4.14. Öğrenim Durumuna Göre Ölçek Skorları

Değişkenler	Öğrenim Durumu					p ^k
	İlkokul (n=28)	Lise (n=29)	Ön Lisans (n=7)	Lisans (n=13)	Yüksek Lisans (n=3)	
PANSS						
Pozitif Belirtiler	15(18,5-11)	16(21-14)	17(23-15)	18(19-13)	14(20-10)	0,544
Negatif Belirtiler	19,5(22,5-13,5)	19(25-14)	20(29-14)	19(24-16)	13(24-10)	0,734
Genel Psikopatoloji	36(43,5-27,5)	36(47-28)	34(54-29)	42(49-32)	28(48-27)	0,718
Toplam Skor	70(87,5-52,5)	73(91-55)	64(97-58)	79(92-64)	54(92-48)	0,583
Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)	21,5(16,5-24)	20(19-24)	20(19-23)	22(20-24)	25(19-27)	0,542

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

Tablo 4.15’de Fagerström Nikotin Bağımlılığı Testi skorlarına göre PANSS ve MoCA ölçek skorlarında anlamlı bir farklılık olup olmadığını inceleyen analiz sonuçları yer almaktadır. PANSS pozitif belirtiler ($p=0,034$) ve PANSS toplam skor ($p=0,034$) parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptanırken, diğer ölçek skorları tüm nikotin bağımlılık derecelerinde benzer değerler almıştır ($p>0,05$). Anlamlı farklılığın hangi nikotin bağımlılık derecelerinde olduğunu anlayabilmek adına Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi çalıştırılmıştır. Yapılan ileri analiz sonucunda, PANSS pozitif belirtiler boyutundaki anlamlılık kaybolmuştur. İleri analize göre, PANSS pozitif belirtiler skoru tüm nikotin bağımlılık derecelerinde benzer değerler almıştır. PANSS toplam skorunda ise nikotin bağımlılık derecesi çok yüksek olan hastaların skorunun, nikotin bağımlılık derecesi çok düşük olan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek değer aldığı anlaşılmıştır.

Tablo 4.15. Sigara İçen Hastalarda Nikotin Bağımlılığı Derecesine Göre Ölçek Skorları

Değişkenler	Fagerstrom Nikotin Bağımlılığı					p ^k	Post-Hoc Analiz Sonuçları
	Çok Düşük (n=3)	Düşük (n=7)	Orta (n=5)	Yüksek (n=11)	Çok Yüksek (n=14)		
PANSS							
Pozitif Belirtiler Toplam Skoru	17(15-18)	18(17-23)	17(16-18)	20(19-26)	21(20-22)	0,034	p>0,05
Negatif Belirtiler Toplam Skoru	19(18-22)	24(20-25)	23(22-24)	25(22-26)	24,5(23-26)	0,201	-
Genel Psikopatoloji Toplam Skoru	42(35-42)	44(40-48)	49(40-49)	45(42-51)	50(47-53)	0,074	-
Toplam Skor	79(68-81)	88(82-92)	86(81-92)	91(86-99)	96,5(91-97)	0,034	5>1 (p=0,047)
Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)	22(18-23)	19(18-22)	19(18-21)	17(16-21)	18,5(16-19)	0,228	-

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-Hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

- 1: Çok Düşük
- 2: Düşük
- 3: Orta
- 4: Yüksek
- 5: Çok Yüksek

Sigara içen hastalarda sigara kullanım miktarı (Paket/Yıl) ile yaş ($r=0,824$; $p<0,001$), hastalık süresi ($r=0,775$; $p<0,001$), hastaneye yatış sayısı ($r=0,344$; $p=0,030$), PANSS pozitif belirtiler skoru ($r=0,326$; $p=0,040$) ve PANSS toplam skoru ($r=0,314$; $p=0,049$) arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu ilişkilerin tamamı pozitif yönlü iken, yaş ve hastalık sürelerinde saptanan ilişkilerin yüksek düzeyde korele, diğer ilişkilerin ise orta düzeyde korele olduğu anlaşılmıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Sigara İçen Hastalarda Sigara Kullanım Miktarı ile Yaş, Toplam Eğitim Süresi ve Ölçek Skorları Arasındaki Korelasyon

	Sigara Kullanım Miktarı (Paket/Yıl)	
Yaş (Yıl)	r	0,824**
	p	<0,001
Toplam Eğitim Süresi (Yıl)	r	-0,101
	p	0,535
Hastalık Başlangıç Yaşı	r	0,073
	p	0,653
Hastalık Süresi	r	0,775**
	p	<0,001
Hastaneye Yatış Sayısı	r	0,344*
	p	0,030
PANSS Pozitif Belirtiler	r	0,326*
	p	0,040
PANSS Negatif Belirtiler	r	0,214
	p	0,185
PANSS Genel Psikopatoloji	r	0,234
	p	0,146
PANSS Toplam Skor	r	0,314*
	p	0,049
MOCA	r	-0,189
	p	0,242

[§]Spearman Rho Korelasyon Analizi

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

**Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Sigara içen hastalarda sigara kullanım miktarının diğer sosyodemografik değişkenler temelinde anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğine de bakılmıştır. Analiz sonuçları Tablo 4.17’de yer almaktadır. Sigara kullanım miktarı (Paket/Yıl) erkek katılımcılarda, evli katılımcılarda, çocuk sahibi olan katılımcılarda, çalışan katılımcılarda, ön lisans mezunu katılımcılarda ve il merkezinde yaşayan katılımcılarda daha yüksek değerler almıştır. Ancak, analiz sonuçları bu farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını göstermiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.17. Sigara İçen Hastalarda Diğer Sosyodemografik Değişkenlere Göre Sigara Kullanım Miktarı

Değişkenler (n=40)	n	Sigara Kullanım Miktarı (Paket/Yıl)
Cinsiyet		
Erkek	20	22,5(11,5-44)
Kadın	20	14,5(9,5-18,5)
p^u		0,063
Medeni Durum		
Hiç Evlenmemiş	31	16(9-27)
Evli	4	40(14,5-60)
Boşanmış	5	19(11-31)
p^k		0,406
Çocuk Sahipliği		
Var	7	22(8-58)
Yok	33	16(10-27)
p^u		0,326
Çalışma Durumu		
Çalışıyor	6	20,5(18-57)
Çalışmıyor	34	16(9-31)
p^u		0,210
Öğrenim Durumu		
İlkokul	14	16,5(10-31)
Lise	15	20(11-45)
Ön Lisans	3	38(34-43)
Lisans	7	8(6-16)
Yüksek Lisans	1	22(22-22)
p^k		0,072
Yaşanılan Yer		
İl Merkezi	28	18,5(11-30,5)

İlçe	9	15(7-18)
Köy	3	31(9-50)
p^k		0,400

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*
^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

Sigara kullanımını etkileyebilecek risk faktörleri lojistik regresyon analiziyle incelenmiştir ve bulgular Tablo 4.18 ile gösterilmektedir. Tek değişkenli analiz, PANSS yönelim bozukluğu maddesi haricinde kalan tüm ölçek skorlarının sigara kullanımını öngörmede önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Buna göre, sigara kullanma ihtimali PANSS pozitif belirtiler toplam skoru bir birim arttığında 2,598 kat; PANSS negatif belirtiler toplam skoru bir birim arttığında 1,846 kat, PANSS genel psikopatoloji toplam skoru bir birim arttığında 1,838 kat, PANSS toplam skoru bir birim arttığında 1,294 kat artmaktadır. MoCA skoru 1 birim arttığında ise sigara kullanma ihtimali 0,451 kat azalmaktadır. PANSS maddeleri içerisinde sigara kullanım ihtimalini en fazla artıran maddeler anksiyete (61,069 kat) ve depresyon (52,040 kat) maddeleri olmuştur.

Çok değişkenli analizde ise, PANSS toplam skoru (OR: 1,275, %95 CI: 1,121-1,450; $p < 0,001$) sigara kullanımını için bağımsız risk faktörü olmuştur.

Tablo 4.18. Sigara Kullanımını Yordayan Risk Faktörleri için Lojistik Regresyon Sonuçları

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
	p	OR	%95GA		p	OR	%95GA	p
Yaş	0,726	1,009	0,962	1,058				
Toplam Eğitim Yılı	0,821	0,985	0,868	1,119				
Cinsiyet	>0,999	1,000	0,416	2,403				
Medeni Durum	0,293	0,850	0,628	1,151				
Çocuk Sahipliği	>0,999	1,000	0,316	3,169				
Çalışma Durumu	>0,999	1,000	0,293	3,412				
Öğrenim Durumu	0,850	0,965	0,665	1,399				
Yaşanılan Yer	0,716	1,142	0,558	2,336				
Hastalık Başlangıç Yaşı	0,453	1,027	0,958	1,101				
Hastalık Süresi	0,854	0,995	0,949	1,045				
Tedaviye Başlamak İçin Geçen Süre	0,104	0,906	0,804	1,020				
Hastaneye Yatış Sayısı	0,188	1,118	0,947	1,320				
Suisid	>0,999	1,000	0,293	3,412				
Alınan Tedavi	0,330	1,113	0,898	1,379				
1.Derece Akrabalarda Şizofreni	0,350	0,643	0,255	1,623				
1.Derece Akrabalarda Şizofreni Dışı Psikiyatrik Hastalık	0,823	0,905	0,376	2,175				
PANSS Pozitif Belirtiler Toplam Skoru	<0,001	2,598	1,668	4,048				
Sanrılar	<0,001	3,763	2,081	6,802				
Düşünce Dağınıklığı	<0,001	8,605	3,249	22,789				
Varsanılar	<0,001	2,960	1,786	4,904				
Taşkınlık	<0,001	5,412	2,254	12,992				
Büyüklik Duyguları	0,041	1,771	1,025	3,061				
Şüphencilik ve Kötülük Görme	<0,001	8,049	3,284	19,728				
Düşmanca Tutum	<0,001	7,953	3,036	20,832				
PANSS Negatif Belirtiler Toplam Skoru	<0,001	1,846	1,418	2,403				
Duygulanımda Küntleşme	<0,001	8,032	3,416	18,864				
Duygusal İçecekilme	<0,001	12,181	4,329	32,274				
İlişki Kurmada Güçlük	<0,001	6,941	3,021	15,949				
Pasif Biçimde Kendini Toplumdan Çekme	<0,001	6,521	3,018	14,091				
Soyut Düşünme Güçlüğü	<0,001	3,186	1,776	5,715				
Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı	<0,001	3,309	1,860	5,885				

Stereotipik Düşünme	<0,00 1	4,713	2,06 2	10,769	
PANSS Genel Psikopatoloji Toplam Skoru	<0,00 1	1,838	1,33 8	2,525	
Bedensel Kaygı	<0,00 1	7,884	3,23 3	19,231	
Anksiyete	<0,00 1	61,06 9	8,79 5	424,02 0	
Suçluluk Duyguları	<0,00 1	3,651	1,86 5	7,147	
Gerginlik	<0,00 1	9,905	3,69 2	26,574	
Manyerizm	0,044	4,111	1,03 7	16,295	
Depresyon	<0,00 1	52,04 0	6,51 9	415,42 9	
Motor Yavaşlama	0,003	2,638	1,40 5	4,953	
İşbirliği Kuramama	<0,00 1	19,30 7	5,90 1	63,167	
Olağandışı Düşünce	<0,00 1	7,153	2,77 4	18,450	
Yönelim Bozukluğu	0,516	1,565	0,40 5	6,042	
Dikkat Azalması	<0,00 1	6,975	3,06 1	15,896	
Yargılama ve İçgörü Eksikliği	<0,00 1	3,265	1,88 3	5,663	
İrade Bozukluğu	<0,00 1	3,582	1,84 3	6,962	
Dürtü Kontrolsüzlüğü	<0,00 1	11,77 2	3,72 3	37,221	
Zihinsel Aşırı Uğraş	<0,00 1	6,950	2,55 1	18,935	
Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma	<0,00 1	6,718	2,85 0	15,835	
PANSS Toplam Skor	<0,00 1	1,294	1,14 2	1,465	<0,00 1 1,27 5 1,121 1,45 0
Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)	<0,00 1	0,549	0,42 8	0,704	0,525 0,88 8 0,614 1,28 2

[†]Lojistik Regresyon Analizi.

*Tek Değişkenli Regresyon Analizinde anlamlı sonuç bulunan parametreler arasında çoklu doğrusallık sorunu olanlar çok değişkenli analize dahil edilmemiştir.

MoCA skoru üzerinde anlamlı etkisi olduğu görülen parametreler “yönelim bozukluğu” maddesi haricinde kalan tüm PANSS skorlarıdır (Tablo 4.19). PANSS pozitif belirtiler toplam skorundaki bir birimlik artış MoCA’da 0,625 katlık bir düşüşe yol açmaktadır ($t=-7,062$; $p<0,001$), MoCA skoru üzerinde negatif yönlü etkiye sahip olan diğer parametreler PANSS negatif belirtiler skoru ($t=-8,103$; $p<0,001$; 0,676 kat), PANSS genel psikopatoloji skoru ($t=-8,144$; $p<0,001$; 0,678 kat) ve PANSS toplam skoru ($t=-8,736$; $p<0,001$; 0,703 kat) olmuştur.

Tablo 4.19. MoCA Skorunu Yordayan Faktörler için Lineer Regresyon Sonuçları

	Standartlaşmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar		t	p ¹	B için 95,0% Güven Aralığı	
	ß	St. Hata	ß					
Yaş	-,019	,043	-,051		-,450	,654	-,104	,066
Toplam Eğitim Yılı	,180	,113	,178		1,600	,114	-,044	,404
Cinsiyet	,550	,789	,079		,697	,488	-1,020	2,120
Medeni Durum	,209	,267	,088		,784	,436	-,322	,740
Çocuk Sahipliği	-,442	1,040	-,048		-,425	,672	-2,512	1,628
Çalışma Durumu	,510	1,106	,052		,461	,646	-1,692	2,712
Öğrenim Durumu	,512	,330	,173		1,552	,125	-,145	1,169
Yaşanılan Yer	,404	,642	,071		,629	,531	-,874	1,682
Hastalık Başlangıç Yaşı	-,004	,062	-,008		-,071	,944	-,128	,119
Hastalık Süresi	-,017	,043	-,044		-,392	,696	-,104	,069
Tedaviye Başlamak İçin Geçen Süre	-,040	,063	-,072		-,640	,524	-,165	,085
Hastaneye Yatış Sayısı	-,001	,120	-,001		-,009	,993	-,241	,239
Suisid	-1,059	1,101	-,108		-,962	,339	-3,251	1,133
Alınan Tedavi	,038	,192	,022		,198	,844	-,344	,420
1.Derece Akrabalarda Şizofreni	,593	,827	,081		,718	,475	-1,052	2,239
1.Derece Akrabalarda Şizofreni Dışı Psikiyatrik Hastalık	,093	,791	,013		,117	,907	-1,483	1,668
PANSS Pozitif Belirtiler Toplam Skoru	-,437	,062	-,625		-7,062	<0,001	-,560	-,314
Sanrılar	,222	,036	,577		6,238	<0,001	,151	,293
Düşünce Dağınıklığı	,354	,057	,573		6,169	<0,001	,240	,469
Varsanılar	,203	,036	,538		5,635	<0,001	,131	,275
Taşkınlık	,318	,069	,464		4,622	<0,001	,181	,456
Büyüklik Duyguları	,127	,058	,239		2,172	0,033	,011	,243
Şüphencilik ve Kötülük Görme	,268	,035	,655		7,664	<0,001	,199	,338
Düşmanca Tutum	,293	,059	,491		4,982	<0,001	,176	,410
PANSS Negatif Belirtiler Toplam Skoru	-,413	,051	-,676		-8,103	<0,001	-,514	-,311
Duygulanımda Küntleşme	,315	,039	,676		8,107	<0,001	,238	,393
Duygusal İççekilme	,329	,035	,726		9,318	<0,001	,259	,400

İlişki Kurmada Güçlük	,287	,037	,661	7,784	<0,001	,213	,360
Pasif Biçimde Kendini Toplumdan Çekme	,285	,037	,660	7,752	<0,001	,212	,359
Soyut Düşünme Güçlüğü	,237	,050	,474	4,760	<0,001	,138	,336
Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı	,231	,043	,515	5,313	<0,001	,144	,318
Stereotipik Düşünme	,277	,061	,456	4,520	<0,001	,155	,399
PANSS Genel Psikopatoloji Toplam Skoru	-,235	,029	-,678	-8,144	<0,001	-,292	-,178
Bedensel Kaygı	,347	,051	,611	6,819	<0,001	,246	,449
Anksiyete	,323	,023	,847	14,095	<0,001	,277	,368
Suçluluk Duyguları	,258	,055	,468	4,678	<0,001	,148	,367
Gerginlik	,362	,051	,624	7,050	<0,001	,260	,464
Manyerizm	,321	,149	,237	2,156	0,034	,025	,618
Depresyon	,296	,023	,820	12,660	<0,001	,249	,342
Motor Yavaşlama	,204	,059	,364	3,451	0,001	,086	,321
İşbirliği Kuramama	,420	,062	,606	6,729	<0,001	,296	,544
Olağandışı Düşünce	,292	,050	,553	5,868	<0,001	,193	,391
Yönelim Bozukluğu	,109	,166	,074	,653	0,516	-,223	,440
Dikkat Azalması	,314	,042	,645	7,448	<0,001	,230	,397
Yargılama ve İçgörü Eksikliği	,219	,038	,543	5,713	<0,001	,142	,295
İrade Bozukluğu	,252	,054	,470	4,700	<0,001	,145	,359
Dürtü Kontrolsüzlüğü	,340	,046	,646	7,468	<0,001	,250	,431
Zihinsel Aşırı Uğraş	,316	,057	,533	5,565	<0,001	,203	,429
Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma	,300	,046	,594	6,513	<0,001	,208	,391
PANSS Toplam Skor	-,125	,014	-,703	-8,736	<0,001	-,153	-,096

[†]Lineer Regresyon Analizi

5. TARTIŞMA

Şizofreni hastalarında nikotin bağımlılığının oldukça fazla olduğu bilinmektedir (2). Şizofreni hastalarının, %50 ila 72,3 oranında sigara içtiği bildirilmiştir (3).

Literatürü incelediğimizde şizofreninin klinik özellikleri ve sigara bağımlılığı arasındaki ilişkiye dair tutarlı ve kesin bir sonuç bulamadık. Örneğin; bir çalışmada, sigara içen şizofreni hastalarında pozitif semptom skorlarında artma, negatif semptom skorlarında ise azalma olduğu (15), bir çalışmada sigara kullanan bireylerde hem pozitif hem de negatif semptom skorlarının daha yüksek olduğu (10), başka bir çalışmada ise, negatif belirtilerin daha yoğun olduğu bireylerde sigara kullanımının daha yaygın olduğu ancak pozitif semptomlarla sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (17).

Gruplar arasında (sigara içen ve içmeyen şizofreni hastaları) yaş, cinsiyet, medeni durum, toplam eğitim süresi, öğrenim durumu, çalışma durumu, yaşanan yer, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, tedaviye başlamak için geçen süre, hastane yatış sayısı, özkıyım öyküsü, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü ve alınan tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sosyodemografik ve klinik parametreler arasında fark bulunmaması çalışmamızın güvenilirliğini arttırmaktadır çünkü bu faktörler de sigara içme durumundan bağımsız olarak şizofrenin seyrini (pozitif ve negatif belirtileri, bilişsel durumu) etkileyebilecek faktörlerdir.

Çalışmaya katılan tüm hastaların yaşları en az 19, en çok 57 olup ortalama yaş 37 ± 9 yıl olarak hesaplanmıştır. En az 8, en çok 22 yıl olan toplam eğitim süresinin ortalaması ise $11,94\pm3,48$ yıldır. Çalışmamıza katılım için okur yazar olma şartı bulunmaktadır. Okur yazar olmayan hastalar dahil edilmediği için bu durum, tüm popülasyonu çalışmaya dahil edemediğimiz için, küçük bir kısıtlılık olabilir çünkü Türkiye nüfusunun %2.4'ü okuma yazma bilmemektedir (181). İlaveten Türkiye'de ortalama eğitim süresi 9,3 yıl olup (181) bizim hastalarımızda ortalama 11,9 yıldır. Türkiye'de de, bizim çalışmamızda da ortalama değer, 8

yıllık zorunlu ilköğretim süresinin üzerindedir. Bu bulgumuz Türkiye ortalamasına benzerlik göstermektedir ve çalışmamızın güvenilirliğini arttırmaktadır.

40 kadın ve 40 erkek hasta çalışmamıza katılmıştır. Hastaların %71,2'si hiç evlenmemiş, %13,8'i evli ve %15'i boşanmış kişilerdir. Ancak Türkiye'de evli kişilerin oranı, hiç evlenmemiş ve boşanmış kişilerden daha fazladır (182). Çalışmamıza katılan hastalarda, sağlıklı popülasyona göre evli olma durumunun daha az olması ve hiç evlenmemiş ve boşanmış olma durumunun daha fazla olması, bir açıdan şizofrenide sosyal işlevselliğin azaldığını göstermektedir.

Hastaların %82,5'inin çocuğu yok iken, %17,5'inin çocuğu vardır. Hastalarımızda çalışmama oranı %85 olarak ölçülmüştür, bu da şizofrenide mesleki işlevselliğin düştüğünü gösteren önemli bir bulgudur.

Hastalarımızda, eğitim durumunun ilkokul (%35) ve lise (%36,3) mezunlarında yoğunlaştığı görüldü. Ön lisans mezunu hasta oranı %8.8, lisans mezunu hasta oranı %16,3, yüksek lisans mezunu hasta oranı ise %3.8'dir. Hastalarımızın, Türkiye toplumuna göre (181) ilkokul veya lise mezunu olma oranı daha fazladır. Bu bulgu ile, şizofrenin erken yetişkinlikte başlaması, ilerleyici bir hastalık olması, bilişsel durumun hastalığın seyri boyunca kötüleşmesi sebebiyle şizofrenide eğitim hayatına devam etmenin sağlıklı popülasyona göre daha kısıtlı olduğunu görmekteyiz.

Yoğunlukla il merkezinde (%72,5) yaşadığı görülen hastalarımızın %20'sinin ilçe merkezlerinde, %7,5'inin ise köylerde ikamet ettiği görülmüştür, özetle hastalarımızın %92,5'i kentsel bölgede, %7,5'i kırsal bölgede yaşamaktadır. Bu durum da çalışmamıza, Türkiye toplumunu tam olarak yansıtamaması yönünden kısıtlılık katmaktadır çünkü Türkiye'deki kırsal nüfus daha fazla ve kentsel nüfus daha azdır (183).

Hastalarımızın yarısı (40 hasta) sigara içmektedir. Sigara kullanan hastaların 4-62 paket/yıl arasında sigara tükettiği ve ortalama sigara tüketiminin $22,88 \pm 17,15$ paket/yıl olduğu görülmüştür. Bu bulgumuzun, hastaların ilk ne zaman sigara içmeye başladığını tam olarak hatırlayamaması, günden güne

değişebilen sigara içme miktarının olması, hastaların sigarayı bir süreliğine bırakıp tekrar başlama zamanını net hatırlayamamaları sebebiyle güvenilirlik derecesi nispeten daha azdır ve bir kısıtlılık yaratmaktadır.

Hastalık başlangıç yaşı en az 11, en çok 42'dir ve ortalama $22,14 \pm 6,42$ yıl olarak ölçülmüştür. Bu bulgu literatür ile uyumludur (26), şizofreninin en sık 20'li yaşların başlarında ortaya çıktığı bilinmektedir. Hastalarımızda, en az 1 yıl, en fazla ise 37 yıl olan hastalık süresinin ortalama değeri $14,44 \pm 9,15$ yıldır.

Hastalarımızda tedaviye başlamak için ortalama $4,28 \pm 6,31$ aylık bir sürenin geçtiği görülmüştür, en fazla 23 kez olmak üzere hastaneye yatış sayısı ortalaması ise $2,84 \pm 3,3$ 'tür.

Çalışmamızda intihar girişimi öyküsü olan hastaların oranı %15'tir. Literatürde, şizofreni hastalarında bildirilen intihar girişimi oranları %18 ila %55 arasında değişmektedir (184). Şizofreninin, yaşam süresini yaklaşık 10 yıl azalttığı bilinmektedir ve intihar, şizofreni hastalarında yaşam beklentisinin azalmasına en büyük katkıda bulunan etkidir (184). Çalışmamızda intihar girişimi oranının literatüre göre daha az olmasının sebebi olarak, hastalarımızın %92,5'inin kentte yaşaması ve bu sayede sağlık merkezlerine kolay ulaşım, sık aralıklarla hasta takibi, hastalık belirtileri başladıktan sonra ortalama 4 ay gibi bir sürede tedaviye başlanma süresi gösterilebilir.

Hastalarımızın en çok aldıkları tedavilerin sırasıyla Oral Atipik AP (%36,3), Depo AP + Oral Atipik AP (%31,3) kombinasyonu olduğu görülmüştür. Tedavi stratejileri, bilimsellikten uzaklaşmamak şartıyla, ülkeden ülkeye, hatta aynı ülke içinde hastaneden hastaneye göre değişebilmektedir. Dünya'da genel olarak, tipik AP'lerin kullanımının eskisine göre azalması (98) ve depo AP'lerin daha sık kullanılmaya başlanması gibi biz de bu yaklaşımı daha çok tercih etmekteyiz.

Hastalarımızın %35'inin 1. derece akrabalarında şizofreni, %51,2'sinin 1. derece akrabalarında ise Şizofreni dışı psikiyatrik bir hastalık tanısı bulunmaktadır. Bu bulgu da şizofreni etiyolojisinde genetik faktörlerin önemini yansıtmaktadır (32,33).

PANSS pozitif belirtiler skoru ($p<0,001$), PANSS negatif belirtiler skoru ($p<0,001$), PANSS genel psikopatoloji skoru ($p<0,001$) ve PANSS toplam skoru ($p<0,001$) sigara içen hastalarda, sigara içmeyenlere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Pozitif belirtiler alt ölçeğinin maddeleri olan sanrılar, düşünce dağınıklığı, varsanılar, taşkınlık, büyüklük duyguları, şüphencilik, kötülük görme, düşmanca tutum skorları; Negatif belirtiler alt ölçeğinin maddeleri olan duygulanımda küntleşme, duygusal içe çekilme, ilişki kurmada güçlük, pasif biçimde kendini toplumdan çekme, soyut düşünme güçlüğü, konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı, stereotipik düşünme skorları ve genel psikopatoloji alt ölçeğinin maddeleri olan bedensel kaygı, anksiyete, suçluluk duyguları, gerginlik, manyerizm, depresyon, motor yavaşlama, işbirliği kuramama, olağandışı düşünce, dikkat azalması, yargılama ve içgörü eksikliği, irade bozukluğu, dürtü kontrolsüzlüğü, zihinsel aşırı uğraş, aktif biçimde sosyal kaçınma skorları sigara içen grupta sigara içmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Genel psikopatoloji alt ölçeğinin maddesi olan yönelim bozukluğu skoru açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Bu bulguları açıklarsak;

Yönelim bozukluğunun şizofreni hastalarında beklenen bir bulgu olmaması ve nörolojik bir hastalığa sahip olanların çalışmaya dahil edilmemesi sebebiyle anlamlı bir fark bulamadığımızı düşündük.

Yaygın olarak, şizofreni hastalarının, pozitif ve negatif semptomlarını hafifletme, duygudurum belirtilerini düzenleme amacıyla sigara kullanarak kendi kendine bir tedavi süreci (self-medikasyon) uyguladığı düşünülmektedir (137, 146, 147). Nikotinin, nAChR'ye bağlanarak PFK, talamus, VTA, mezolimbik dopaminerjik sistem ve nükleus akkumbens gibi çeşitli beyin bölgelerinde DA salınımını modüle ettiği ve böylece pozitif ve negatif belirtileri hafiflettiği hipotezi üzerinde durulmaktadır (6-8). Özellikle avölüsyon, anhedoni, duygusal küntlük ve aloji gibi negatif semptomların, mezolimbik yolaktaki yetersiz DA aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (150). Çalışmamızda da negatif ve pozitif belirti skorları sigara içen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmaya katılan hastalarımızın pozitif ve negatif belirtilerini azaltabilmek amacıyla “self medikasyon” uygulayarak sigara içmeye yöneldiğini düşünüyoruz.

Keyif verici ve stres azaltıcı etkileri nedeniyle sigara kullanıcılarının, nikotini duygudurumlarını düzenlemek için de kullanabileceği öne sürülmektedir (124). Tütün metabolitlerinin, MAO-B enziminin aktivitesini inhibe ettiği ve buna bağlı olarak DA yıkımını azalttığı gösterilmiştir. Bu süreç, dolaylı olarak nikotine bağlı DA seviyelerindeki artışı desteklemektedir (151). Bu mekanizma üzerinden nikotinin aynı zamanda potansiyel antidepresan etkisi açıklanmaya çalışılmıştır (137). Çalışmamızda, depresyon ve anksiyete madde skorlarının sigara içen grupta daha yüksek olmasının sebebi, sigaranın “antidepresan” ve “anksiyolitik” bu etkilerinden faydalanmak için içilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Yapılan araştırmalar, şizofreni hastalarında nAChR sistemindeki bozuklukların, hastalığın algısal bozukluklarıyla (varsanılar) da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (137). Varsanılar hastalarda taşkınlığa, büyüklük duygularına, kötülük görme düşünceleri ve şüphecilğe, düşmanca tutuma, anksiyeteye, depresyona, ilişki kurmada güçlüğü, dikkat azalmasına, içgörü eksikliğine, aktif biçimde sosyal kaçınmaya sebep olabilir. Çalışmamızda varsanı madde skorlarının sigara içen grupta daha yüksek olmasının sebebi, hastaların self medikasyon ile nikotin seviyelerini yükselterek disfonksiyonel nAChR sistemini iyileştirip varsanılarını hafifletmek ve varsanıların yol açabileceği diğer semptomlarla dolaylı olarak başa çıkmak için olabilir.

Çalışmalarda sigara içen şizofreni hastalarının içmeyenlerden daha dürtüsel olduğu gösterilmiştir (185-187). Bizim çalışmamızda da PANSS dürtü kontrolsüzlüğü madde skorları sigara içen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Dürtüsellğin sigara içme davranışını arttırdığı yönündeki çalışmalarla, bizim bulgumuz uyumludur.

Çalışmamızda, nikotin bağımlılığı derecesi sigara kullanan hastaların %35’inde çok yüksek, %27,5’inde ise yüksek bulundu. Orta derecede nikotin bağımlılığının görülme sıklığı %12,5, düşük derecede nikotin bağımlılığının görülme sıklığı %17,5, çok düşük derecede nikotin bağımlısı hastaların oranı %7,5 bulundu. Özetle, sigara içen hastalarımızın %62.5’inde yüksek ve çok

yüksek düzeyde nikotin bağımlılığı bulunmaktadır. Bu bulgu şizofreni tanılılarda, genel popülasyona göre sigara bağımlılığı skorlarının daha yüksek olduğunu tespit eden çalışmalarla uyumludur (145).

Çalışmamızda Sigara içmeyen hastaların Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) skorları, sigara içen hastaların MoCA skorlarına göre anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0,001$). Nikotin kullanımının $\alpha 4\beta 2$ ve $\alpha 7$ alt tipindeki nAChR'ler aracılığı ile bilişsel işlevleri iyileştirdiği öne sürülmektedir (157). Nikotin kullanımı sonucunda dikkat düzeyinde artış gözlenmesinin, nikotinin striatumda DA salınımını artırması, talamustaki nikotinik nöronları doğrudan uyarması veya anterior singulat korteks gibi dikkat süreçlerinde rol oynayan diğer beyin bölgelerindeki nikotinik nöronları aktive etmesiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (157). Bazı araştırmacılar, nikotinin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkilerini, frontal kortekste dopaminerjik aktiviteyi artırdığına dair bulgularla açıklamaktadır (168). Hastalarımızın bozulmuş bilişsel durumlarını iyileştirmek amacıyla self medikasyon uygulayarak sigara içtiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda hastalara uyguladığımız MoCA ve PANSS ölçek skorları ile hastaların yaşı ve toplam eğitim süreleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu bulgumuz şaşırtıcıdır, çünkü şizofrenide frontal korteks, hipokampus, amigdala, temporal lob, bazal gangliyonlar, talamus ve serebellumda gri madde hacminde azalmalar tespit edilmiştir (47). Özellikle parahipokampal, orbitofrontal ve singulat korteks bölgelerinde erken dönemde saptanan gri madde kaybının zamanla arttığı, kronik hastalarda ise temporal lob ve amigdala hacim kayıplarının ilk atak şizofreni hastalarına kıyasla daha belirgin olduğu gösterilmiştir (48). Bu bulgular hastalığın ilerleyici bir seyir izlediğini kanıtlar niteliktedir. İlaveten, pozitif semptomlar genellikle epizodik bir seyir gösterirken; Negatif semptomlar ve bilişsel bozukluklar kronik bir seyir gösterir (91). Bu sebeple, çalışmamızda yaş ile ölçek skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması beklenmeyen bir bulgudur çünkü beklenen durum, yaşın artması ile birlikte hastalık süresi de artacağı için, bilişsel durumun kötüleşmesi ve özellikle negatif belirtilerin artmasıdır. Çalışmamızda toplam eğitim süresi ile MoCA skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması da beklenmeyen bir bulgu olmuştur. Çünkü beklenen durum toplam eğitim süresi arttıkça MoCA skorlarının da artmasıdır (188).

Çalışmamızda, literatür ile çelişkili bulgular ortaya çıkması örneklem sayımızın küçüklüğünden ve çalışmamızın tek merkezli olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda cinsiyete göre PANSS pozitif belirtiler taşkınlık ($p=0,046$) ve büyüklük duyguları ($p=0,038$) maddelerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Çalışmamızda, taşkınlık skorlarının erkeklerde, büyüklük duyguları skorlarının ise kadınlarda daha yüksek değerler aldığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada, taşkınlık ve büyüklük duygularının erkeklerde daha sık olduğu gösterilmiştir ancak literatür oldukça kısıtlıdır (189). Çalışmamızda, MoCA skorları da cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Bu bulgumuz literatür ile uyumludur (190).

Çalışmamızda PANSS ölçek skorlarının tamamı hiç evlenmemiş katılımcılarda daha yüksek değerler almıştır. MoCA skoru ise en yüksek değerini evli katılımcılarda, en düşük değerini ise hiç evlenmemiş katılımcılarda almıştır. Ancak bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$). Evli olan hastalarda, bekar veya boşanmış olanlara göre hastalığın daha iyi seyrettiği bilinmektedir. (191). Çalışmamızda hiç evlenmemiş hastalarda PANSS ölçek skorları daha çok, MoCA skoru daha az olsa da bu bulgu istatistiksel olarak anlamsızdır. Sonuç olarak bu bulgumuz literatür ile uyumsuzdur. Bu çelişki, örneklem sayımızın az olmasından ve çalışmamızın tek merkezli olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda PANSS ölçek skorlarının tamamı, bütün öğrenim durumlarında istatistiksel açıdan benzer değerler almıştır ($p>0,05$). Bu bulgular bize pozitif-negatif belirtilerin ve hastalığın şiddetinin öğrenim durumu ile herhangi bir ilişkisinin olmadığını göstermektedir. Literatürde de bu konu ile ilgili yeterli veri bulunamamıştır. Ayrıca MoCA skoru da lisans ve yüksek lisans mezunu katılımcılarda en yüksek değeri alsa da, MoCA'nın da öğrenim durumu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığını bulduk, bu bulgumuz şaşırtıcıdır. Çünkü beklenen durum, toplam eğitim süresi ve öğrenim düzeyi arttıkça MoCA skorlarının da artmasıdır (188). Bu çelişki de, örneklem sayımızın az olmasından ve çalışmamızın tek merkezli olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi skorları (Nikotin bağımlılık derecesi) ile PANSS ve MoCA ölçek skorları arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını da inceledik. FNBT skorlarına göre PANSS pozitif belirtiler ($p=0,034$) ve PANSS toplam skor ($p=0,034$) parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptanırken, diğer PANSS ölçek skorları ve MoCA skorları tüm nikotin bağımlılık derecelerinde benzer değerler almıştır ($p>0,05$). Yapılan ileri analiz sonucunda (Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi), PANSS pozitif belirtiler boyutundaki anlamlılık kaybolmuştur. Başka bir ifadeyle, ileri analize göre PANSS pozitif belirtiler skoru tüm nikotin bağımlılık derecelerinde benzer değerler almıştır. PANSS toplam skorunda ise; Nikotin bağımlılık derecesi çok yüksek olan hastaların skorunun, nikotin bağımlılık derecesi çok düşük olan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek değer aldığı görülmüştür. Başka bir deyişle, PANSS toplam skoru yüksek olan hastaların nikotin bağımlılık derecelerinin daha yüksek olduğunu bulduk. Bu bulgularımız, genel hastalık şiddeti arttıkça nikotin bağımlılık derecesinin de arttığını ancak pozitif ve negatif belirtilerin tek başına nikotin bağımlılık derecesine anlamlı derecede etki etmediğini göstermektedir. Bu bulgularımız mevcut literatür ile kısmen uyumludur. Bu konu ile ilgili bir çalışmada, sigara içen şizofreni hastalarında şiddetli derecede bağımlılık daha yaygınken, sigara içen ama psikiyatrik hastalığı olmayanlarda düşük derecede bağımlılık daha sık görülmüştür. Aynı çalışmada, nikotin bağımlılık derecesinin, PANSS toplam skoru, PANSS alt ölçek skorları ve PANSS madde skorları ile ilişkisiz olduğu bulunmuştur (192). Literatür incelendiğinde şizofreni hastalarında nikotin bağımlılık derecesi ile hastalığın şiddeti ve semptomatolojisine ilişkin çelişkili çalışmalar ile karşılaşmıştır (192). Bu konuyu daha fazla aydınlatabilmek adına daha büyük örneklemli, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sigara içen hastalarda sigara kullanım miktarı (Paket/Yıl) ile yaş ($r=0,824$; $p<0,001$), hastalık süresi ($r=0,775$; $p<0,001$), hastaneye yatış sayısı ($r=0,344$; $p=0,030$), PANSS pozitif belirtiler skoru ($r=0,326$; $p=0,040$) ve PANSS toplam skoru ($r=0,314$; $p=0,049$) arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu ilişkilerin tamamı pozitif yönlü iken, yaş ve hastalık sürelerinde saptanan ilişkilerin yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği, hastaneye yatış sayısı, PANSS pozitif belirtiler ve PANSS toplam skorunda saptanan ilişkilerin ise orta düzeyde korelasyon

gösterdiği anlaşıldı. Bu bulguları sırayla incelersek, sigara kullanım miktarı (Paket/Yıl) hastanın yaşından doğal olarak etkilenmektedir. Sigara içen kişilerde yaşla beraber sigara kullanım miktarının artması şaşırtıcı değildir. İlaveten, şizofreni hastalarında sigara içme yaygınlığının yaşla birlikte arttığı da bilinmektedir (193). Hastalık süresi de yıl ile doğru orantılı olduğu için sigara içen kişilerde hastalık süresi arttıkça sigara kullanım miktarı da artar. Hastaneye yatış sayısı fazla olan hastalarda ve PANSS pozitif belirtiler ve PANSS toplam skoru fazla olan hastalarda sigara içme miktarının da anlamlı olarak artması, hastalık şiddeti arttıkça sigara kullanım miktarının arttığı hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda, sigara kullanım miktarı (Paket/Yıl), erkeklerde, evlilerde, çocuk sahibi olanlarda, çalışanlarda, ön lisans mezunlarında ve il merkezinde yaşayanlarda daha yüksek değerler aldı ancak, analiz sonuçları bu farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını gösterdi ($p>0,05$). Erkeklerde sigara içme miktarı ve nikotin bağımlılığı kadınlara göre daha fazladır, bu durum sağlıklı popülasyonda ve şizofreni tanılı hastalarda da geçerlidir (103,106,143). Bizim çalışmamızda, sigara kullanım miktarının erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel olarak anlamsız olmasının sebebi örneklem sayımızın az olmasından ve çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yaklaşık 110 bin kişi ile Güney Kore’de yapılan bir çalışmada, evli olmayanların evlilere göre daha fazla sigara içtiği gösterilmiştir, Dünya çapında da evli olmayanların daha fazla sigara içtiği bilinmektedir (194). Bizim çalışmamızda, medeni durum ve sigara içme miktarı ilişkisi mevcut literatürle çelişkilidir, bunun sebebi de çalışmamızın tek merkezli ve küçük örneklemli bir çalışma olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çocuk sahibi olmak ile sigara kullanım miktarı ilişkisi ile ilgili literatürde veri bulamamak da çocuğu olan yetişkinlerin, sosyal desteklerinin artmasından dolayı ve Türkiye’de çocukların yanında sigara içme davranışından kaçınıldığını sıklıkla gözlemlememizden dolayı sigara içiminin daha az olacağını düşünmekteyiz. Bu alanda geniş katılımlı çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Çalışmayan insanların sosyoekonomik durumları genellikle daha kötüdür. Çalışmama ve düşük sosyoekonomik düzey de sigara içme ihtimalini arttırmaktadır (195). Biz çalışmamızda çalışma durumu ile sigara kullanım miktarı arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bu çelişkiyi örneklem sayımızın az

olmasına bağlıyoruz. Yapılan çalışmalara göre kırsal bölgede yaşayanlarda sigara içme miktarının kentsel bölgede yaşayanlara göre daha fazla olduğu bilinmektedir (196). Biz çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, il merkezinde yaşayanların daha fazla sigara içtiğini gördük. Bu çelişkinin, kırsal bölgede yaşayan hastalarımızın oranının sadece %7,5 olmasından dolayı, örneklemin küçüklüğünden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sigara kullanımını etkileyebilecek risk faktörleri Lojistik Regresyon Analiziyle incelendi. Tek değişkenli analiz, PANSS yönelim bozukluğu maddesi haricinde kalan tüm ölçek skorlarının sigara kullanımını öngörmeye önemli risk faktörleri olduğunu gösterdi. Buna göre, sigara kullanma ihtimali PANSS pozitif belirtiler toplam skoru bir birim arttığında 2,598 kat; PANSS negatif belirtiler toplam skoru bir birim arttığında 1,846 kat; PANSS genel psikopatoloji toplam skoru bir birim arttığında 1,838 kat; PANSS toplam skoru bir birim arttığında 1,294 kat artmaktadır. MoCA skoru 1 birim arttığında ise sigara kullanma ihtimali 0,451 kat azalmaktadır. PANSS maddeleri içerisinde sigara kullanım ihtimalini en fazla artıran maddeler anksiyete (61,069 kat) ve depresyon (52,040 kat) maddeleri oldu. Çok değişkenli analizde ise, PANSS toplam skoru (OR: 1,275, %95 CI: 1,121-1,450; $p<0,001$) sigara kullanımı için bağımsız risk faktörü olarak kaldı. Bu bulgulara göre şizofreninin kötü seyir göstermesinin, sigara içme riskini arttırdığını (sigara içmeyi yordadığı) yorumu yapılabilir. PANSS alt ölçek ve madde skorlarının sigara içen hastalarda, içmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla bulunduğumuzdan bahsetmiştik. Regresyon analizi ile aynı zamanda PANSS alt ölçek ve madde skorlarının (yönelim bozukluğu hariç) artması, sigara içme davranışı için risk faktörü olarak bulunmuştur. Depresyon ve anksiyete madde skorlarının yüksek olması sigara içme riskini en fazla arttıran etmenler olarak bulunmuştur. Bu bulgu da literatüre uyumludur, çünkü sigaranın anksiyolitik ve antidepresan etki sağlamak amacıyla self medikasyon şeklinde kullanımı bilinmektedir (124,137,151). Bu bulgular klinisyenler için çok önemlidir çünkü şizofreni hastalarında anksiyete ve depresyonu tedavi etmek, şizofreni tanısı konulduktan sonra vakit kaybetmeden tedaviye başlamak (prognoz üzerinde olumlu etkisinden dolayı), hastalığın şiddetli seyir gösterdiği hastalarda tedaviyi düzenlemek ve bu hastaları sık takibe almak, sigara içme riskini ve içilen sigara

miktarını azaltabilir. Bu da sigaraya bağı morbidite ve mortalite oranlarını azaltabilir.

Çalışmamızda MoCA skoru üzerinde anlamlı etkisi olduğu görülen parametreler “yönelim bozukluğu” maddesi haricinde kalan tüm PANSS skorlarıdır. Çalışmamıza göre, PANSS pozitif belirtiler toplam skorundaki bir birimlik artış MoCA’da 0,625 katlık bir düşüşe ($t=-7,062$; $p<0,001$); PANSS negatif belirtiler toplam skorundaki 1 birimlik artış MoCA’da 0,676 katlık bir düşüşe ($t=-8,103$; $p<0,001$); PANSS genel psikopatoloji toplam skorundaki 1 birimlik artış MoCA’da 0,678 katlık bir düşüşe ($t=-8,144$; $p<0,001$) ve PANSS toplam skorundaki 1 birimlik artış MoCA’da 0,703 katlık bir düşüşe ($t=-8,736$; $p<0,001$) neden olmaktadır. Bu bulgular, hastalığın kötü seyir göstermesinin (PANSS alt ölçekler ve toplam skorunda artış) bilişsel durumu da olumsuz yönde etkilediğini ve kötü hastalık seyrinin bilişsel bozukluk için risk faktörü olduğunu göstermektedir. Literatür incelendiğinde bilişsel durum ile hastalığın pozitif belirtileri arasında bir ilişki olmadığı veya çok zayıf bir ilişki olduğu, ilaveten pozitif belirtilerin şiddeti ile de bilişsel durumun ilişkili olmadığı veya çok zayıf bir ilişki olduğu genel kanısı mevcuttur (197). Bizim çalışmamızda pozitif belirtilerin artması ile bilişsel durumun bozulması arasında korelasyon bulundu, bu bulgumuz literatür ile uyumsuzdur. Pozitif semptom değerlendirmesinin geçici stabilitesi, psikotik yaşantıların subjektif olarak ifade edilirken objektiflikten uzaklaşılması, bilişsel bozukluğun hastalık seyri içinde daha stabil seyrederken pozitif belirtilerin epizodik olarak seyretmesi, literatür ile bizim çalışmamızın uyumsuzluğunun sebebi olabilir. Literatüre göre (197), bilişsel bozukluk ile negatif belirtiler arasında ilişki, pozitif belirtilere göre daha fazladır. Bir çalışmada, negatif semptomların dikkat, yönetici işlevler ve bellek dahil olmak üzere tüm alanlardaki bilişsel işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. İlaveten pozitif belirtiler de (negatif belirtilere göre daha az olmakla birlikte) bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (198). Çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak negatif belirtilerin artmasının bilişsel bozulma için risk faktörü olduğunu bulduk. Bazı negatif belirtilerin ve bilişsel bozuklukların benzer nöroanatomik yolak defisitlerinden kaynaklanması buna sebep oluyor olabilir (54).

Çalışmamızın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın tek merkezli ve kesitsel bir çalışma olması, yalnızca kendi isteğiyle tedaviye başvuran hastaların dahil edilmesi, okur yazar olmayanların çalışmaya dahil edilmemesi, kırsal bölgede yaşayan hasta oranının topluma göre düşük olması sebebiyle çalışmamız, toplumdaki şizofreni hastalarının yalnızca küçük bir kısmını temsil etmektedir. Bu nedenle, toplumsal temelli ve daha geniş çeşitlilikteki gruplarla yapılan çalışma sonuçlarıyla yeniden incelenmesi gerekmektedir. Değişkenler arasındaki aktarımları daha net anlayabilmek ve neden-sonuç özelliklerini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın Güçlü Yanları:

Gruplar arasında (sigara içen ve içmeyen şizofreni hastaları) yaş, cinsiyet, medeni durum, toplam eğitim süresi, öğrenim durumu, çalışma durumu, yaşanan yer, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, tedaviye başlamak için geçen süre, hastane yatış sayısı, özkıyım öyküsü, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü ve alınan tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sosyodemografik ve klinik parametreler arasında fark bulunmaması çalışmamızın güvenilirliğini ve gücünü arttırmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Nikotin bağımlılığı derecesi, sigara kullanan hastaların %35’inde çok yüksek, %27,5’inde ise yüksek bulunmuştur.
2. PANSS pozitif belirtiler skoru, PANSS negatif belirtiler skoru, PANSS genel psikopatoloji skoru ve PANSS toplam skoru sigara içen hastalarda, sigara içmeyenlere göre anlamlı şekilde yüksektir.
3. PANSS genel psikopatoloji alt ölçeğindeki “Yönelim Bozukluğu” maddesi haricinde kalan tüm maddelerde, sigara içen hastaların anlamlı şekilde daha yüksek değer aldığı görülmüştür.
4. Sigara içmeyen hastaların MoCA skorları, sigara içen hastaların MoCA skorlarına göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksektir.
5. PANSS pozitif belirtiler taşkınlık skorlarının erkeklerde, büyüklük duyguları skorlarının ise kadınlarda daha yüksek değerler aldığı görülmüştür.
6. PANSS toplam skorunda, nikotin bağımlılık derecesi çok yüksek olan hastaların skorunun, nikotin bağımlılık derecesi çok düşük olan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek değer aldığı anlaşıldı.
7. Sigara içen hastalarda sigara kullanım miktarı ile yaş, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, PANSS pozitif belirtiler skoru ve PANSS toplam skoru arasında anlamlı ilişkiler saptandı. Bu ilişkilerin tamamı pozitif yönde korele iken, yaş ve hastalık sürelerinde saptanan ilişkilerin yüksek düzeyde korele; hastaneye yatış sayısı, PANSS pozitif belirtiler skoru ve PANSS toplam skorundaki ilişkilerin orta düzeyde korele olduğu görülmüştür.
8. PANSS yönelim bozukluğu maddesi haricinde kalan tüm ölçek skorlarının yüksek olmasının sigara kullanımını öngörmede önemli risk faktörleri olduğu görülmüştür.
9. Sigara kullanma ihtimali PANSS pozitif belirtiler toplam skoru bir birim arttığında 2,598 kat, PANSS negatif belirtiler toplam skoru bir birim arttığında

1,846 kat, PANSS genel psikopatoloji toplam skoru bir birim arttığında 1,838 kat, PANSS toplam skoru bir birim arttığında 1,294 kat artmaktadır. MoCA skoru 1 birim arttığında ise sigara kullanma riski 0,451 kat azalmaktadır.

10. PANSS maddeleri içerisinde sigara kullanma ihtimalini en fazla arttıran anksiyete ve depresyon maddelerinin yüksekliği olmuştur.

11. PANSS toplam skorunun yüksek olması sigara kullanımı için bağımsız bir risk faktörüdür.

12. MoCA skorunu yordayan parametreler “Yönelim Bozukluğu” maddesi haricinde kalan tüm PANSS skorlarıdır. PANSS pozitif belirtiler toplam skorundaki bir birimlik artış MoCA’da 0,625 katlık bir düşüşe yol açmaktadır. MoCA skoru üzerinde negatif korelasyona sahip olan diğer parametreler ise PANSS negatif belirtiler skoru, PANSS genel psikopatoloji skoru ve PANSS toplam skoru olmuştur.

Elde etmiş olduğumuz bulgular, şizofreni ve sigara bağımlılığı literatürü ile genel hatlarıyla uyumlu görünmekle birlikte uyumsuz olduğu noktalar da mevcuttur. Konu ile ilgili yapılacak pek çok araştırmaya gereksinim olduğu düşünülmektedir. Çalışmamıza göre genel olarak kötü hastalık seyri sigara içmeyi arttırmakta, bu durum da sigara tüketimine bağlı morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Etkin ve hedefe yönelik müdahaleler ile bu morbidite ve mortalite riskinin azaltılabileceğini düşünüyoruz.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmanın amacı, şizofreni ve sigara bağımlılığı arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem: Bu araştırma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'nde yapılmış olup kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışmaya DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış, ek psikiyatrik ve nörolojik tanısı olmayan, alkol ve madde kullanım bozukluğu olmayan, 18-65 yaş arası, okur-yazar, çalışmaya gönüllü 80 hasta alındı. 40 hasta sigara içen şizofreni hastası iken 40 hasta sigara içmeyen şizofreni hastası olarak seçildi. Araştırma verilerinin toplanmasında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA), Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) ve araştırmacılar tarafından hazırlanan Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu kullanılmıştır.

Bulgular: Katılımcıların medyan yaşı 36(30-44) yıl olup %50'si (n=40) kadındır. Sigara içen hastalarda ortalama sigara içme miktarı $22,88 \pm 17,15$ paket/yıldır. FNBT'ye göre sigara içenlerin %35'i çok yüksek, %27.5'i yüksek şiddette bağımlılık kategorisindedir. PANSS pozitif belirtiler skoru, PANSS negatif belirtiler skoru, PANSS genel psikopatoloji skoru, PANSS toplam skoru, "Yönelim bozukluğu" dışındaki tüm madde skorları, sigara içen hastalarda, sigara içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. Sigara içmeyen hastaların MoCA skorları, sigara içen hastalara göre anlamlı şekilde yüksektir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre, PANSS toplam skoru (OR: 1,275, %95 CI: 1,121-1,450; $p < 0,001$) sigara kullanımı için bağımsız risk faktörüdür. MoCA'yı yordayan faktörler için yapılan lineer regresyon analizinde; PANSS pozitif belirtiler skoru ($t = -7,062$; $p < 0,001$; 0,625 kat), PANSS negatif belirtiler skoru ($t = -8,103$; $p < 0,001$; 0,676 kat), PANSS genel psikopatoloji skoru ($t = -8,144$; $p < 0,001$; 0,678 kat) ve PANSS toplam skoru ($t = -8,736$; $p < 0,001$; 0,703 kat) anlamlı ilişkilidir.

Sonuçlar: Sigara içen şizofreni hastalarında hastalık şiddetinin daha yüksek, bilişsel işlevlerin daha düşük olduğu, PANSS toplam skorunun sigara içme davranışı için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve hastalık şiddeti ile bilişsel işlevlerin ilişkili olduğu söylenebilir. Şizofreni ve sigara bağımlılığı arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak, tanımlamak ve geliştirici müdahalelerde bulunmak için bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Sigara, Bağımlılık, Bilişsel İşlevler, Psikopatoloji



8. ABSTRACT

Introduction and Objective: The aim of this study is to examine the relationship between schizophrenia and cigarette addiction.

Method: This cross-sectional study was conducted at the Psychiatry Outpatient Clinic of Akdeniz University Hospital. The study included 80 patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 diagnostic criteria, who had no additional psychiatric or neurological diagnoses, no alcohol or substance use disorder, were literate, aged between 18-65, and voluntarily participated in the study. Among them, 40 patients were smokers, while 40 were non-smokers. Data collection tools included the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA), the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND), and a Sociodemographic and Clinical Data Form prepared by the researchers.

Results: The median age of the participants was 36 (30-44) years, and 50% (n=40) were female. Among the smoking patients, the average smoking quantity was 22.88 ± 17.15 pack-years. According to the FTND, 35% of smokers were categorized as having very high dependence, while 27.5% had high dependence. The PANSS positive symptom score, PANSS negative symptom score, PANSS general psychopathology score, PANSS total score, and all individual item scores except for “orientation disorder” were significantly higher in smoking patients compared to non-smokers. MoCA scores were significantly higher in non-smoking patients than in smokers. In the multivariate logistic regression analysis, PANSS total score (OR: 1.275, 95% CI: 1.121-1.450; $p < 0.001$) was identified as an independent risk factor for smoking. In the linear regression analysis predicting MoCA scores, PANSS positive symptom score ($t = -7.062$; $p < 0.001$; 0.625-fold), PANSS negative symptom score ($t = -8.103$; $p < 0.001$; 0.676-fold), PANSS general psychopathology score ($t = -8.144$; $p < 0.001$; 0.678-fold), and PANSS total score ($t = -8.736$; $p < 0.001$; 0.703-fold) were significantly associated.

Conclusion: It can be concluded that schizophrenia patients who smoke have more severe illness, lower cognitive functioning, and that PANSS total score is an independent risk factor for smoking behavior. Additionally, disease severity and cognitive functions are related. More studies are needed to better understand and define the relationship between schizophrenia and cigarette addiction and to develop appropriate interventions.

Keywords: Schizophrenia, Smoking, Addiction, Cognitive Functions, Psychopathology



9. KAYNAKLAR

1. Devoe DJ, Braun A, Seredynski T, Addington J. Negative Symptoms and Functioning in Youth at Risk of Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry*. 2020;28(6):341-55.
2. 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.
3. 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.
4. Kelly C, McCreadie 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.
5. 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.
6. Picciotto MR, Corrigall WA. Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics. *J Neurosci* 2002; 22:3338-41.
7. Sacco KA, Termine A, Seyal A et al. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:649-59.
8. 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.

9. 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. 74
10. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992;149:1189-94.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. I-Ching Lai, Chen-Lee Hong, Shih-Jen Tsai. Association study of a nicotinic receptor variant with schizophrenic disorders. *Neuropsychobiology*. Basel 2001; 43(1):15-8.
15. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM et al. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry*, 1994; 45, 204–206. 64
16. Wise RA, Gardner EL. Functional anatomy of substance-related disorders. *Biological Psychiatry*, cilt 1, HD den Boer, P Willner (Ed). Cornwall, John Wiley&Sons, s. 509-522; 2002.
17. Patkar AA, Gopalakrishnan R, Lundy A, Leone FT et al. Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 2002; 190: 604-10.
18. Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P., & Kaplan, H. I. (2017). Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (10th ed.). Wolters Kluwer. Birinci cilt p.1447

19. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13 Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2015;189-247.
20. Fiona J Charlson, Alize J Ferrari, Damian F Santomauro, Sandra Diminic, Emily Stockings, James G Scott, John J McGrath, Harvey A Whiteford, Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016, Schizophrenia Bulletin, Volume 44, Issue 6, November 2018, Pages 1195–1203
21. Breier A. Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri. Çeviren Dr. Ömer Aydemir, Hekimler Yayın Birliği. Ankara; 1998. 5-9.
22. Lindström E, Bingeors K. Patient compliance with drug therapy in schizophrenia: economic and clinical issues. Pharmacoeconomics. 2000;18:105-24.
23. Binbay, T., Ulaş, H., Elbi, H., & Alptekin, K. (2011). The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates. Turk Psikiyatri Dergisi, 22(1).
24. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Public Health. 2019;4(5):e229-e44.
25. T., Alptekin, K., Elbi, H., Zağlı, N., Drukker, M., Tanık, F. A., Ozkınay, F., Onay, H., & Van Os, J. (2012). [Lifetime prevalence and correlates of schizophrenia and disorders with psychotic symptoms in the general population of Izmir, Turkey]. PubMed, 23(3), 149–160.
26. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950–2009: a systematic review and meta-analyses. PloS one. 2012;7(3):e31660.
27. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. Schizophrenia research and treatment. 2012.

28. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2013;22(4):539-55.
29. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JP, Reichenberg A, Phipphothatsanee N, Amir T, et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World psychiatry*. 2018;17(1):49-66.
30. Lin D, Kim H, Wada K, Aboumrad M, Powell E, Zwain G, Benson C, Near AM (2022). Unemployment, homelessness, and other societal outcomes in patients with schizophrenia: a real-world retrospective cohort study of the United States Veterans Health Administration database: Societal burden of schizophrenia among US veterans. *BMC Psychiatry* 22(1): 458.
31. Crawford P, Go KV (2022). Schizophrenia. *American Family Physician* 106(4): 388-396.
32. Zamanpoor M (2020). Schizophrenia in a genomic era: A review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatric Genetics* 30(1): 1-9.
33. Nehme R, Pietiläinen O, Artomov M, Tegtmeier M, Valakh V, Lehtonen L, Bell C, Singh T, Trehan A, Sherwood J, Manning D, Peirent E, Malik R, Guss EJ, Hawes D, Beccard A, Bara AM, Hazelbaker DZ, Zuccaro E, Genovese G, Eggan K (2022). The 22q11.2 region regulates presynaptic gene-products linked to schizophrenia. *Nature Communications* 13(1): 3690.
34. van Os J, Krabbendam L, Myin-Germeys I, Delespaul P (2005). The schizophrenia envirome. *Current Opinion in Psychiatry* 18(2): 141-145.
35. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine* 2: 13.

36. Ayano G (2016). Schizophrenia: a concise overview of etiology, epidemiology diagnosis and management: Review of literatures. *Journal of Schizophrenia Research* 3(2): 2-7.
37. Zhang H, Khan A, Kushner SA, Rzhetsky A (2022). Dissecting schizophrenia phenotypic variation: The contribution of genetic variation, environmental exposures, and geneenvironment interactions. *Schizophrenia* 8(1): 51.
38. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D, Susser ES (2001). Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 58(4): 361-367.
39. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, Gudjonsson SA, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Wong WS, Sigurdsson G, Walters GB, Steinberg S, Helgason H, Thorleifsson G, Gudbjartsson DF, Helgason A, Magnusson OT, Thorsteinsdottir U, Stefansson K (2012). Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 488(7412): 471-475.
40. Kristensen K, Cadenhead KS (2007). Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Research* 151(1-2): 151-154.
41. Szöke A, Charpeaud T, Galliot AM, Vilain J, Richard JR, Leboyer M, Llorca PM, Schürhoff F (2014). Rural-urban variation in incidence of psychosis in France: A prospective epidemiologic study in two contrasted catchment areas. *BMC Psychiatry* 14(78).
42. Werbeloff N, Levine SZ, Rabinowitz J (2012). Elaboration on the association between immigration and schizophrenia: A population-based national study disaggregating annual trends, country of origin and sex over 15 years. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 47: 303.
43. Akbey ZY, Yildiz M, Gündüz N (2019). Is there any association between childhood traumatic experiences, dissociation and psychotic symptoms in schziophrenic patients?. *Psychiatry Investigation* 16(5): 346-354.

44. Uyan TT, Baltacioglu M, Hocaoglu C (2022). Relationships between childhood trauma and dissociative, psychotic symptoms in patients with schizophrenia: A case-control study. *General Psychiatry* 35(1).
45. Marchi M, Elkrief L, Alkema A, van Gastel W, Schubart CD, van Eijk KR, Luykx JJ, Branje S, Mastrotheodoros S, Galeazzi GM, van Os J, Cecil CA, Conrod PJ, Boks MP (2022). Childhood maltreatment mediates the effect of the genetic background on psychosis risk in young adults. *Translational Psychiatry* 12(1): 219.
46. Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P., & Kaplan, H. I. (2017). Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (10th ed.). Wolters Kluwer. Birinci cilt p.1463-1464
47. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage*. 2012;62(4):2296-2314.
48. Pino O, Guilerá G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014;42(4):185-195.
49. Pinkham AE, Loughhead J, Ruparel K, Overton E, Gur RE, Gur RC. Abnormal modulation of amygdala activity in schizophrenia in response to direct- and averted-gaze threat-related facial expressions. *Am J Psychiatry*. 2011 Mar;168(3):293-301. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060832. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21159729; PMCID: PMC7263022.
50. Satterthwaite TD, Wolf DH, Loughhead J, Ruparel K, Valdez JN, Siegel SJ, Kohler CG, Gur RE, Gur RC. Association of enhanced limbic response to threat with decreased cortical facial recognition memory response in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010 Apr;167(4):418-26. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060808. Epub 2010 Mar 1. PMID: 20194482; PMCID: PMC4243460.
51. Bakhshi K, Chance SA. The neuropathology of schizophrenia: A selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience*. 2015;303:82-102.

52. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015.89p.
53. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. 89–90 p.
54. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015.92p.
55. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015.95p.
56. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. Nature. 1997 Feb;385(6617):634–6.
57. Simpson EH, Kellendonk C, Kandel E. A Possible Role for the Striatum in the Pathogenesis of the Cognitive Symptoms of Schizophrenia. Neuron. 2010 Mar;65(5):585–96.
58. Krabbe S, Duda J, Schiemann J, Poetschke C, Schneider G, Kandel ER, et al. Increased dopamine D2 receptor activity in the striatum alters the firing pattern of dopamine neurons in the ventral tegmental area. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015 Mar 24;112(12).
59. Mäki-Marttunen V, Andreassen OA, Espeseth T. The role of norepinephrine in the pathophysiology of schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev. 2020 Nov;118:298–314.
60. Yamamoto K, Hornykiewicz O. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004 Aug;28(5):913–22.
61. Borodovitsyna O, Flamini M, Chandler D. Noradrenergic Modulation of Cognition in Health and Disease. Neural Plast. 2017;2017:1–14.

62. James T, Kula B, Choi S, Khan SS, Bekar LK, Smith NA. Locus coeruleus in memory formation and Alzheimer's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2021 Oct 27;54(8):6948–59.
63. Thomas DN, Nutt DJ, Holman RB. Effects of acute and chronic electroconvulsive shock on noradrenaline release in the rat hippocampus and frontal cortex. *Br J Pharmacol*. 1992 Jun 19;106(2):430–4.
64. Arnsten AFT, Goldman-Rakic PS. Alpha 2-adrenergic Mechanisms in Prefrontal Cortex Associated with Cognitive Decline in Aged Nonhuman Primates. *Science* (1979). 1985 Dec 13;230(4731):1273–6.
65. Fields RB, Van Kammen DP, Peters JL, Rosen J, Van Kammen WB, Nugent A, et al. Clonidine improves memory function in schizophrenia independently from change in psychosis☆Preliminary findings. *Schizophr Res*. 1988 Nov;1(6):417–23.
66. Lim EP, Verma V, Nagarajah R, Dawe GS. Propranolol blocks chronic risperidone treatment-induced enhancement of spatial working memory performance of rats in a delayed matching-to-place water maze task. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Feb 26;191(2):297–310.
67. Klimek V. Brain Noradrenergic Receptors in Major Depression and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Jul;21(1):69–81.
68. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015.96p.
69. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü baskı. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. 103 p.
70. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. 105p.

71. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. 107 p.
72. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. 108 p.
73. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi; 2015. 111 p.
74. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Stahl S, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi; 2015. 114 p.
75. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. 522 p.
76. Friedman Joseph I. Cholinergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia: focus on cholinesterase inhibitors and muscarinic agonists. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Jun 19;174(1).
77. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. 523–525 p.
78. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. 2015. 138–139 p.
79. Scarr E, Cowie TF, Kanellakis S, Sundram S, Pantelis C, Dean B. Decreased cortical muscarinic receptors define a subgroup of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2009 Nov 4;14(11):1017–23.
80. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1995 Jul;38(1):22–33.

81. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. 142–143 p.
82. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Dördüncü. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. 151 p.
83. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther.* 2007 Feb;113(2):296–320.
84. Roth BL, Sheffler D, Potkin SG. Atypical antipsychotic drug actions: unitary or multiple mechanisms for 'atypicality'? *Clin Neurosci Res.* 2003 May;3(1–2):108–17.
85. Varty G. M100907, a Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Antagonist and Putative Antipsychotic, Blocks Dizocilpine-Induced Prepulse Inhibition Deficits in Sprague–Dawley and Wistar Rats. *Neuropsychopharmacology.* 1999 Apr;20(4):311–21.
86. Schechter L, Dawson L, Harder J. The Potential Utility of 5-HT_{1A} Receptor Antagonists in the Treatment of Cognitive Dysfunction Associated with Alzheimers Disease. *Curr Pharm Des.* 2002 Jan 1;8(2):139–45.
87. Kendler KS. Phenomenology of schizophrenia and the representativeness of modern diagnostic criteria. *JAMA psychiatry.* 2016;73(10):1082–92.
88. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive-negative dichotomy. *The British Journal of Psychiatry.* 1987;151(2):145–51.
89. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* 1998;12(3):426.
90. Reichenberg A. The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2010;12(3):383–92.

91. Foussias G, Agid O, Fervaha G, Remington G. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24(5):693-709.
92. Møller P, Husby R. The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophrenia bulletin*. 2000;26(1):217-32.
93. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 1996;30(5):587-99.
94. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. 1950.
95. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *American Journal of psychiatry*. 1994;151(10):1409-16.
96. Menezes N, Arenovich T, Zipursky R. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychological medicine*. 2006;36(10):1349-62.
97. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu CE, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1.baskı, Ankara: Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi, 2007.
98. 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.
99. Öztürk O, Uluşahin A, 2015 Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. Baskı, Bayt yayın hizmetleri, Ankara. p.661
100. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and metaanalysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(10):957–65.

101. Crismon L, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2014. 1019– 104.
102. Amerikan Psikiyatri Birliği AP. Madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar ve bağımlılık bozuklukları. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 5 ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
103. Türkiye İstatistik Kurumu, Türkiye Sağlık Araştırması TÜİK; 2019.
104. Organization WH. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies: World Health Organization; 2017.
105. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Kuresel Yetiskin Tutun Arastirmasi, Turkiye. 2012.
106. Asma S. The GATS atlas: global adult tobacco survey. 2015.
107. Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, Stitzer ML. Pharmacotherapy for Nicotine Dependence 1. Cancer J Clin 2005;55(5):281-99.
108. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2009;49:57-71.
109. Picciotto MR, Zoli M, Rimondini R, Léna C, Marubio LM, Pich EM, et al. Acetylcholine receptors containing the $\beta 2$ subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. Nature 1998;391(6663):173-7.
110. Maskos U, Molles B, Pons S, Besson M, Guiard B, Guilloux J-P, et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. Nature 2005;436(7047):103-7.
111. Aberger K, Chitravanshi V, Sapru H. Cardiovascular responses to microinjections of nicotine into the caudal ventrolateral medulla of the rat. Brain Res 2001;892(1):138-46.
112. Levin ED, Bettgowda C, Blosser J, Gordon J. AR-R17779, and $\alpha 7$ nicotinic agonist, improves learning and memory in rats. Behav Pharmacol 1999;10(6-7):675-80.

113. Brody AL. Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *J Psychiatric Res* 2006;40(5):404-18.
114. Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;70(4):439-46.
115. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005;8(11):1445-9.
116. Wonnacott S. Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends Neurosci* 1997;20(2):92-8.
117. Mansvelder HD, McGehee DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol* 2002;53(4):606-17.
118. Lewis A, Miller J, Lea R. Monoamine oxidase and tobacco dependence. *Neurotoxicology* 2007;28(1):182-95.
119. Cryan JF, Bruijnzeel AW, Skjei KL, Markou A. Bupropion enhances brain reward function and reverses the affective and somatic aspects of nicotine withdrawal in the rat. *Psychopharmacology* 2003;168(3):347-58.
120. Epping-Jordan MP, Watkins SS, Koob GF, Markou A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998;393(6680):76-9.
121. Wang H, Sun X. Desensitized nicotinic receptors in brain. *Brain Res Rev* 2005;48(3):420-37.
122. Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 1996;16(5):905-8.
123. Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus. *Nicotine Tobacco Res* 2004;6(6):899-912.
124. Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psych* 1986;43(3):289-94.
125. Hughes JR. Clinical significance of tobacco withdrawal. *Nicotine Tobacco Res* 2006;8(2):153-6.

126. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997;278(5335):52-8.
127. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Johnson M. Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;67(1):71-81.
128. Rose JE, Behm FM, Levin ED. Role of nicotine dose and sensory cues in the regulation of smoke intake. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;44(4):891-900.
129. Janes AC, Farmer S, Peechatka AL, de B Frederick B, Lukas SE. Insula—dorsal anterior cingulate cortex coupling is associated with enhanced brain reactivity to smoking cues. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(7):1561-8.
130. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005;57(1):79-115.
131. Dempsey D, Tutka P, Jacob III P, Allen F, Schoedel K, Tyndale RF, et al. Nicotine metabolite ratio as an index of cytochrome P450 2A6 metabolic activity. *Clin Pharmacol Therapeut* 2004;76(1):64-72.
132. Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE et al. (1986) Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*, 152:993-997.
133. Chou KR, Chen R, Lee JF et al. (2004) The effectiveness of nicotine-patch therapy for smoking cessation in patients with schizophrenia. *Int J Nurs Stud*, 41: 321-330.
134. Leonard S, Adler LE, Benhammou K et al. (2001) Smoking and mental illness. *Pharmacol Biochem Behav*, 70: 561-570.
135. Poirier MF, Canceil O, Bayle F et al. (2002) Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26: 529-537.
136. De Leon J (1996). Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 22(3):405-9.

137. Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH (1998). Nicotine dependence and schizophrenia: clinical phenomenon and laboratory findings. *Am J Psychiatry*. 155:1490-1501.
138. Ziedonis DM, Williams JM (2003). Management of smoking in people with psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 16:305-315.
139. George TP, Vessicchio JC, Termine A. (2003) Nicotine and tobacco use in schizophrenia. In: Meyer JM, Nasrallah HA, eds. *Medical Illness in Schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.
140. McChargue DE, Gulliver SB, Hitsman B (2002). Would smokers with schizophrenia benefit from a more flexible approach to smoking treatment? *Addiction*. 97:785-793.
141. Uzun O, Cansever A, Basoğlu C, Özşahin A 2003. Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up study in Turkey. *Drug Alcohol Depend*. 21;70(2):187-92.
142. Karşıdağ Ç, Alpay N, Kocabıyık A (2005). Şizofreni ve sigara bağımlılığı. *Düşünen Adam*. 18 (1): 13 -20.
143. Leung A, Chue P (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 401:3-38
144. Williams JM, Ziedonis DM, Abanyie F, Steinberg ML, Foulds J, Benowitz NL (2005). Increased nicotine and cotinine levels in smokers with schizophrenia and schizoaffective disorder is not a metabolic effect. *Schizophr Res*. 79:323–335.
145. D’Souza MS and Markou A. (2012) Schizophrenia and tobacco smoking comorbidity: nAChR agonists in the treatment of schizophrenia-associated cognitive deficits. *Neuropharmacology*. 62(3):1564-1573.
146. Barr AM, Procyshyn RM, Hui P, Johnson JL, Honer WG. (2008a) Self-reported motivation to smoke in schizophrenia is related to antipsychotic drug treatment. *Schizophr Res*. 100:252–260.

147. Kumari V. & Postma P. (2005). Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(6), 1021-1034.
148. Stassen HH, Bridler R, Hagele S, Hergersberg M, Mehmman B, Schinzel A, Weisbrod M, Scharfetter C. (2000) Schizophrenia and smoking: Evidence for a common neurological basis? *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 96:173-7.
149. Breese CR, Lee MJ, Adams CE, Sullivan B, Logel J, Gillen KM, Marks MJ, Collins AC, Leonard S (2000). Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 23:351-64.
150. Glassman AH. (1993) Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry*. 150(4):546-53.
151. Volkow ND, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Wang GJ, Ding YS, Dewey S. (1996) PET evaluation of the dopamine system of the human brain. *J Nucl Med*. 37(7): 1242-56.
152. Mansvelder HD, Mertz M, Role LW (2009) Nicotinic modulation of synaptic transmission and plasticity in cortico-limbic circuits. *Semin Cell Dev Biol* 20(4): 432-440.
153. Adler LE, Hoffer LD, Wiser A et al (1993) Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 150: 1856–1861.
154. De Leon J, Diaz FJ, Aguilar MC, Jurado D, Gurpegui M. (2006) Does smoking reduce akathisia? Testing a narrow version of the self medication hypothesis. *Schizophr Res*. 86(1-3):256-68.
155. Carrillo JA, Herráiz AG, Ramos SI, Gervasini G, Vizcaíno S, Benítez J. (2003) Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*. 23(2):119-27.

156. Üneri Ö, Tural Ü, & Memik, N. (2006). Şizofreni ve Sigara İçimi: Biyolojik Bağlantı Nerede?. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 17(1), 55-64.
157. Levin ED, McClellon FJ, Rezvani AH. (2006) Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology (Berl)*. 184(3-4):523-39. Epub 2005.
158. Court J, Spurden D, Lloyd S, McKeith I, Ballard C, Cairns N, Kerwin R, Perry R, Perry E. (1999) Neuronal nicotinic receptors in dementia with Lewy bodies and schizophrenia: α -bungarotoxin and nicotine binding in the thalamus. *J Neurochem*. 73:1590–1597.
159. Guan ZZ, Zhang X, Blennow K, Nordberg A. (1999) Decreased protein level of nicotinic receptor $\alpha 7$ subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuroreport*. 10:1779–1782.
160. Olincy A, Harris JG, Johnson LL, et al. (2006) Proof-of-concept trial of an $\alpha 7$ nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 63:630–638.
161. Durany N, Zochling R, Boissl KW, et al. (2000) Human postmortem striatal $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor density in schizophrenia and Parkinson's syndrome. *Neurosci Lett*. 287:109–112.
162. Mathew SV, Law AJ, Lipska BK, Davila-Garcia MI, Zamora ED, Mitkus SN, Vakkalanka R, Straub RE, Weinberger DR, Kleinman JE, Hyde TM. (2007) $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor mRNA expression and binding in postmortem human brain are associated with genetic variation in neuregulin 1. *Hum Mol Genet*. 16:2921– 2932.
163. Freedman R, Leonard S, Gault JM, Hopkins J, Cloninger CR, Kaufmann CA, Tsuang MT, Faraone SV, Malaspina D, Svrakic DM, Sanders A, Gejman P. (2001) Linkage disequilibrium for schizophrenia at the chromosome 15q13-14 locus of the 7-nicotinic acetylcholine receptor subunit gene. *Am. J. Med. Genet*. 105,20–22.
164. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D,

Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W. (1997) Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94, 587–592.

165. Griffith JM, O'Neill EJ, Petty F et al (1998) Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 44: 98-106.

166. Olincy A, Ross RG, Young DA, Roath M, Freedman R. (1998). Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 18, 175–185.

167. Olincy A, Johnson L, Ross R. (2003) Differential effects of cigarette smoking on performance of a smooth pursuit and a saccadic eye movement task in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 117: 223-236.

168. Martin-Ruiz CM, Haroutunian VH, Long P et al. (2003) Dementia rating and nicotinic receptor expression in prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 54: 1222-1233.

169. Rezvani AH, Levin ED. (2004) Nicotine-antipsychotic drug interactions and attentional performance in female rats. *Eur. J. Pharmacol.* 486 (2), 175–182.

170. Stancampiano R, Cocco S, Cugusi C et al. (1999) Serotonin and acetylcholine release response in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Neuroscience*, 89: 1135–1143.

171. Gray R, Rajan AS, Radcliffe KA et al. (1996) Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature*, 383: 713–716.

172. Hamid S, Dawe GS, Gray JA et al. (1997) Nicotine induces long-lasting potentiation in the dentate gyrus of nicotine-primed rats. *Neurosci Res*, 29: 81–85.

173. Changeux JP, Bertrand D, Corringer PJ et al. (1998) Brain nicotinic receptors: structure and regulation, role in learning and reinforcements. *Brain Res Rev*, 26:198-216.

174. Salas R, Pieri F, Dani JA et al. (2003) Altered anxiety-related responses in mutant mice lacking the beta4 subunit of nicotinic receptor. *J Neurosci*, 23: 6255-6263.
175. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1987. 13(2): p. 261-76.
176. 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.
177. Nasreddine ZS, Philips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assesment, MOCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005, 53:695-699.
178. Selekler K, Cangöz B, Uluc S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)'nin hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarının ayırt edebilme gücünün incelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010, 13:166-171.
179. Fagerström KO, Heatherton TF. The fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the fagerstrom tolerance questionnaire. *Br J Adicct* 1991;1:1119-27.
180. Aksakal A, Khorshid L. Adana tekel sigara fabrikasında çalışan bireylerin sigara içme ve nikotin bağımlılıklarının incelenmesi. *Bağımlılık dergisi*. 2006;7:57-64.
181. TÜİK, Ulusal Eğitim İstatistikleri, 2023. Yayın tarihi: 30 Mayıs 2024. Sayı:53444
182. TÜİK, Nüfus ve Konut Sayımı, 2021. Yayın Tarihi: 19 Aralık 2022. Sayı:45866
183. TÜİK, Kent-Kır Nüfus İstatistikleri, 2022. Yayın Tarihi: 11 Mayıs 2023. Sayı: 49755
184. Sher L, Kahn RS. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jul 10;55(7):361.

185. Bickel WK, Odum AL, Madden GJ. Impulsivity and cigarette smoking: Delay discounting in current, never, and ex-smokers. *Psychopharmacology* 1999;146:447 – 54.
186. Geist CR, Herrmann SM. A comparison of the psychological characteristics of smokers, exsmokers, and nonsmokers. *Journal of Clinical Psychology* 1990;46(1);102 – 5.
187. Spielberger CD, Jacobs GA. Personality and smoking behavior. *Journal of Personality Assessment* 1982; 46(4):396 – 403.
188. Wu Y, Zhang Y, Yuan X, Guo J, Gao X. Influence of education level on MMSE and MoCA scores of elderly inpatients. *Appl Neuropsychol Adult*. 2023 Jul-Aug;30(4):414-418.
189. Vila-Badia R, Ochoa S, Fábrega-Ruz J, Gonzalez-Caballero JL, Romero C, Cid J, Frigola-Capell E, Salvador-Carulla L, Moreno-Küstner B. Sex differences in patient-reported outcome measure of psychotic symptoms in schizophrenia. *Arch Womens Ment Health*. 2024 Oct;27(5):721-729.
190. Rosca EC , Kornea A, Simu M. Montreal Cognitive Assessment for evaluating the cognitive impairment in patients with schizophrenia: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Jul-Aug;65:64-73.
191. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 18. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2023;211.
192. Šagud M, Vuksan-Ćusa B, Jakšić N, Mihaljević-Pešić A, Živković M, Vlatković S, Prgić T, Marčinko D, Wang W. Nicotine dependence in Croatian male inpatients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2018 Jan 22;18(1):18.
193. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Schroeder J, Yolken RH. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999–2011. *Psychiatr Serv*. 2013;64(1):44–50.
194. Cho HJ, Khang YH, Jun HJ, Kawachi I. Marital status and smoking in Korea: the influence of gender and age. *Soc Sci Med*. 2008 Feb;66(3):609-19.

195. Lund KE, Lund M. Røykingogsosialulikheti Norge. Tidsskr Nor Lægeforen. 2005;5(125):560–3.
196. Coughlin LN, Bonar EE, Bohnert KM, Jannausch M, Walton MA, Blow FC, Ilgen MA. Changes in urban and rural cigarette smoking and cannabis use from 2007 to 2017 in adults in the United States. Drug Alcohol Depend. 2019 Dec 1;205:107699.
197. Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P., & Kaplan, H. I. (2022). Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (10th ed.). Wolters Kluwer. Birinci Cilt, p.1507
198. Cognitive dysfunction and associated factors in patients with chronic schizophrenia. Srinivasan L, Thara R, Tirupati SN. Indian J Psychiatry. 2005;47:139–143.

10.EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı

52



u.

1

Ek-2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın Adı: Şizofreni ve sigara bağımlılığı

b. Araştırmanın İçeriği: Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen şizofreni tanılı hastaların pozitif ve negatif semptomları, bilişsel düzeyleri karşılaştırılacaktır.

c. Araştırmanın Amacı: Literatür incelendiğinde şizofreni ve sigara bağımlılığı arasındaki ilişkiye dair tutarlı ve net bir sonuç bulunamamıştır. Bu çalışmada, şizofreni tanısı ile izlenmekte olan hastaların pozitif ve negatif semptomları, bilişsel durumları ile sigara bağımlılığı arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

d. Araştırmanın Nedeni:

() Bilimsel araştırma

(X) Tez çalışması

e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 9 ay

f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: Şizofreni tanılı sigara içen 40 hasta ve Şizofreni tanılı sigara içmeyen 40 hasta

g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler: Yok

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar: Yok

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Herhangi bir risk veya zarar söz konusu değildir.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar: Şizofreni hastalarının pozitif ve negatif belirtilerinin, bilişsel becerilerinin ve diğer klinik özelliklerinin sigara kullanımı ile ilişkisinin inceleneceği bu çalışma, şizofreni hastalarında sigara içiminin yol açabileceği morbidite ve mortaliteyi azaltmak için uygulanan hedefe yönelik müdahalelerin geliştirilmesine katkı ve veri sağlayacaktır.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması: Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Doktor Öğretim Üyesi Özmen METİN

Telefon:

5. Zararların Karşılanması: Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Doktor Öğretim Üyesi Özmen METİN tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri: Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

- c. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan ekilebileceğimin bilincindeyim.
8. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
9. Gizlilik: Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
10. Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

Ek-3. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Cinsiyet:

Yaş:

1. **Medeni durum:** 1.Bekar () 2.İlişkisi var () 3.Evli () 4.Eşi ölmüş ()

5.Boşanmış()

2. **Çocuğunuz var mı?** 1.Evet() 2.Hayır()

3. **Son 6 aydır bir işte çalışıyor musunuz?** :1. Çalışıyor () 2. Çalışmıyor ()

4. **Öğrenim durumunuz nedir?:**

1. İlköğretim () 2. Lise () 3.Ön Lisans () 4. Lisans() 5. Yüksek Lisans()

5. **Yaşanan Yer:** 1. İl Merkezi () 2. İlçe () 3. Köy ()

6. **Sigara (PAKET/YIL):**

7. **Toplam eğitim yılı:** () yıl

8. **Hastalığın Başlangıç Yaşı:**

9. **Hastalık Süresi:** () Yıl

10. **Tedaviye Başlamak İçin Geçen Süre:** () Ay

11. **Hastane Yatış Sayısı:** ()

12. **Suicid:** 1.Var () 2.Yok ()

13. **Alınan Tedavi**

1. Tipik AP () 2. Atipik AP () 3. Tipik + Atipik AP () 4. Tipik + Tipik AP ()

4. Atipik + Atipik AP () 5. Depo + Atipik AP () 6. Depo + Tipik AP() 7. Depo AP () 8.Diğer ()

14. **1. Derece akrabalarda şizofreni :** 1.Var () 2. Yok ()

15. **1. Derece akrabalarda şizofreni dışı psikiyatrik hastalık:** 1.Var() 2.Yok()

Ek 4. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Pozitif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
P1 Sanrılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P2 Düşünce dağınıklığı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P3 Varsanılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P4 Taşkınlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P5 Büyüklük duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P6 Şüphencilik kötülük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P7 Düşmanca tutum	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							

Negatif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
N1 Duygulanımda küntleşme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N2 Duygusal iççekilme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N3 İlişki kurmada güçlük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N4 Pasif biçimde kendini toplumdaki çekme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N5 Soyut düşünme güçlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N6 Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N7 Steriotipik düşünme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							

Genel Psikopatoloji	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
G1 Bedensel kaygı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G2 Anksiyete	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G3 Suçluluk duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G4 Gerginlik	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G5 Manyerizm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G6 Depresyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G7 Motor yavaşlama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G8 İşbirliği kuramama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G9 Olağandışı düşünce	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G10 Yönetim bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G11 Dikkat azalması	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G12 Yargılama ve içgörü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G13 İrade bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G14 Dürtü kontrolsüzlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G15 Zihinsel aşırı uğraş	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G16 Aktif biçimde sosyal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							

Toplam skor:		Skor:	
---------------------	----------------------	--------------	----------------------

Ek 5. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi

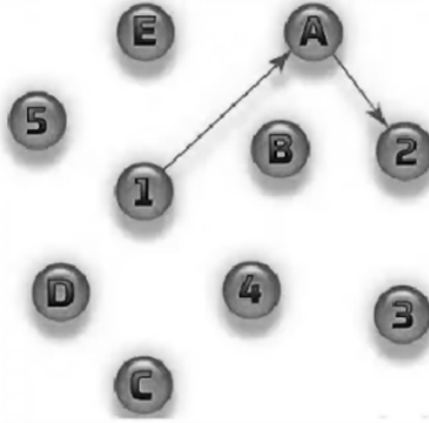
Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Bu test ile dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim olmak üzere 8 farklı bilişsel işlev değerlendirilmektedir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir.

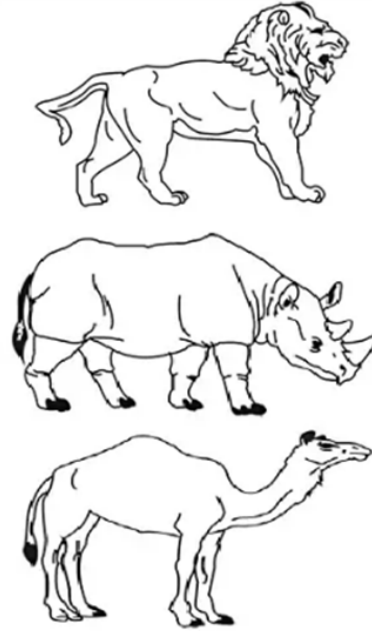
Lütfen '1'den başlayarak bir sayı bir harf sırası ile birbirini izleyen sayı ve harfleri bir çizgi ile birleştirin.

1
☐



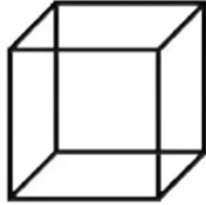
Soldan başlayarak bu hayvanların ismini söyleyin (doğru bilinen her hayvan ismi için 1 puan).

4
☐
☐
☐



Bu şekli olabildiğince hızlı bir şekilde yandaki boşluğa çizin (Çizim üç boyutlu olmalı, Tüm çizgiler çizilmiş (tamam) olmalı, fazladan çizgi eklenmemiş olmalı, çizgiler görece paralel ve benzer uzunlukta olmalı; dikdörtgenler prizması kabul edilir.)

2
☐



Bir saat çizin. Saatin tüm rakamlarını yazın ve saat 11'i 10 geçeyi gösterebilirsiniz (çerçeve 1 puan, rakamlar 1 puan, akrep ve yelkovan 1 puan).

3
☐
☐
☐

5

Bu bir bellek (hafıza) testidir. Size bir kelime listesi okuyacağım ve bu listedeki kelimeleri şimdi ve daha sonra hatırlamanızı isteyeceğim. Dikkatle dinleyin. Okumayı bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana söyleyin. Kelimeleri hangi sırada söylediğiniz önemli değildir'. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya bir işaret (x) koyun.) Size aynı listeyi ikinci kez okuyacağım. Hatırlamaya çalışın ve ilk denemede söylediğiniz kelimeleri de kapsayacak şekilde, bana hatırlayabildiğiniz kadar çok kelime söyleyin'. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya ilave bir işaret (x) koyun.)

Testin sonunda sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim' deyin.

Burun ☐

Kadife ☐

Cami ☐

Papatya ☐

Mor ☐

Montreal Bilişsel Değerlendirme Sayfa-2

6 Size bazı rakamlar söyleyeceğim, ben bitirdikten sonra, söylemiş olduğum rakamları sıra ile tekrar edin

☐₁ 2 1 8 5 4

+

Şimdi başka sayılar söyleyeceğim, ancak bu kez ben bitirdikten sonra sayıları ters sırada tekrar edin

☐₁ 7 4 2

Size bir dizi harf okuyacağım. A harfini her söylediğimde, elinizi masaya vurun. Eğer farklı bir harf söylersem, elinizi masaya vurmeyin. (1 hata yapabilir)

☐₁ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

+

Şimdi sizden ben durun diyene kadar 100'den 7 çıkartarak saymanızı istiyorum. (2-3 doğru yanıt için 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan; yanlış saydıktan sonra doğru devam etmişse de doğrular toplanır.)

☐₂ 100 93 86 79 72

☐₃

7 Size bir cümle okuyacağım. Ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın. Şimdi söyleyin *"Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur."* (Yanıtın ardından); Şimdi size bir başka cümle okuyacağım, ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın.

☐₁ *"Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına saklanırdı."*

☐₂ Tekrar tam ve doğru olmalıdır. İhmal edilerek atlanmış, yerine kullanılmış, eklenmiş kelimelerden kaynaklanan hatalara dikkat edin (Örn., ihmal edilebilecek kelimeler: 'tek', 'hep', yerine geçebilecek kelimeler: 'gizlenirdi', 'gizlenmek' ve eklenen kelimeler: Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına 'korkuyla' saklanırdı).

8 Sizden bir dakika içinde biraz sonra vereceğim harfle başlayan, olabildiğince çok sayıda kelime söylemenizi istiyorum. Ahmet, İzmir gibi özel isimlerle, rakamlar veya aynı kökten türetilmiş isimler dışında istediğiniz her türlü kelimeyi söyleyebilirsiniz. Bir dakika dolduğunda size dur diyeceğim. Hazır mısınız? Şimdi bana K harfi ile başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söyleyin (60 saniye süre tutulur). Durun'.

☐₁

60 saniye içinde 11 veya daha fazla sayıda kelime üretildi ise 1 puan verin. Katılımcının yanıtlarını test formunun altındaki boşluğa kaydedin.

9 Bana portakal ve muz arasındaki benzerliği söyleyin' denir. Eğer katılımcının yanıtı istendiği gibi olmazsa, ek süre vererek, 'Bana bu maddelerin başka bir benzerliğini söyleyin' denir. Eğer katılımcı istenen yanıtı (meyve) vermiyorsa, 'Evet bunların ikisi de meyve' deyin. Daha fazla açıklama yapmayın.

☐₁ Her madde çiftine verilen doğru yanıt: 1 puan

☐₂

Tren	Bisiklet	ulaşım aracı, seyahat edilir, her ikisine de binilip gezilir benzeri (tekerlekleri var yanlış)
Saat	Cetvel	ölçü araçları, ölçmek için benzeri (sayılar var yanlış)

10 Gecikmeli hatırlama; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

☐₁

☐₂

☐₃

☐₄ Burun ☐₁ Kadife ☐₁ Cami ☐₁

☐₅ Papatya ☐₁ Mor ☐₁

Seçmeli; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

BURUN ipucu: vücut bölümü	KADİFE ipucu: kumaş türü
CAMI ipucu: bina türü	PAPATYA ipucu: çiçek türü
MOR ipucu: bir renk	

İpuçlarına rağmen hala hatırlamıyorsa, izleyen yönerge verilir. 'Biraz sonra sayacağım kelimelerden hangisi daha önce sunulmuştu hatırlıyor musunuz? burun-yüz-el | ipek-pamuklu-kadife | cami-okul-hastane | gül-papatya-lale | mor-mavi-yeşil

İpucu yardımıyla hatırlanan kelimelere puan verilmez. İpuçları sadece klinik olarak bilgi edinmek ve klinisyene bellek bozukluğunun türü hakkında ek bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Katılımcı ipucuyla hatırlayabiliyorsa, geri getirmeye bağlı, ipucuna rağmen hatırlamıyorsa, kodlamaya bağlı bir bellek bozukluğu düşünülür.

11 Bana bugünün tarihini söyleyin.' Eğer katılımcı tam bir yanıt veremezse, ek olarak 'Bana (gün, ay, yıl ve haftanın hangi günü) söyleyin' denir. Ardından, 'Şimdi bana bulunduğumuz yerin ve bulunduğumuz şehrin adını söyleyin'. (Doğru her bir yanıt için 1 puan verin. Katılımcı tarih ve yeri net ve açık (hastanenin, kliniğin, ofisin, kurumun adı) olarak söylemelidir. Katılımcı tarihin herhangi bir biriminde hata yaparsa puan vermeyin.)

☐₁

☐₂

☐₃

☐₄

☐₅ Gün ☐₁ Ay ☐₁ Yıl ☐₁

☐₆ Günlerden ne ☐₁ Buranın adı ☐₁ Şehrin adı ☐₁

Nasreddine ZS, Phillips NA (2005) J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9

Toplam Puan (0-30): _____ (>21 normal)

Ek 6. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi

Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi

1. Günde kaç sigara içiyorsunuz?	
☐ 10 taneden az 0 puan	☐ 11-20 1 puan
☐ 21-30 2 puan	☐ 31 ve daha fazla 3 puan
2. İlk sigaranızı sabah kalktıktan ne kadar sonra içersiniz?	
İlk 5 dakika içerisinde ☐ 3 puan	31 – 60 dakika içinde ☐ 1 puan
6-30 dakika içerisinde ☐ 2 puan	1 saatten sonra ☐ 0 puan
3. Sigara içilmesi yasak olan sinema, kitaplık gibi yerlerde bu yasağa uymakta zorlanıyor musunuz?	
Evet 1 puan	☐ Hayır 0 puan
4. En fazla vazgeçmek istemediğiniz sigara hangisidir?	
☐ Sabah içilen ilk sigara 1 puan	☐ Diğerleri 0 puan
5. Sigarayı günün ilk saatlerinde , daha sonraki saatlere kıyasla daha sık içiyor musunuz?	
☐ Evet 1 puan	☐ Hayır 0 puan
6. Günün büyük bir bölümünü yatakta geçirmenize neden olacak kadar ağır hasta olsanız , yine de sigara içer misiniz?	
☐ Evet 1 puan	☐ Hayır 0 puan
Toplam bağımlılık puanı:Değerlendirme	
☐ 0-2 çok düşük	☐ 3-4 düşük
☐ 5 orta düzeyde	☐ 6-7 yüksek
☐ 8-10 çok yüksek	