

ŞİZOFRENİ VE TEDAVİSİ

Demet Summakoğlu^{1*}, Barış Ertuğrul²

ŞİZOFRENİ VE TEDAVİSİ

Özet

Şizofreni; sanrılar, varsanılar, organize olmayan davranışlar, negatif semptomlar ve sosyal işlev bozukluğu ile karakterize edilen bir psikiyatrik hastalıktır. Şizofreni hastaların tedavisi farmakolojik tedavileri ve psikososyal tedavileri içermektedir. Farmakolojik tedavilerden antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinin temelini oluştursa da araştırmalar psikososyal yaklaşımların klinik düzelmeyi hızlandırdığını bildirmiştir. Psikososyal yaklaşımlar desteklenmelidir ve ilaç tedavisi ile bütünleştirilmelidir. Çoğu şizofreni hastası antipsikotik ve psikososyal tedavinin birlikte kullanıldığı yaklaşımlardan yararlanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda cinsiyet açısından farklılık görüldüğü, erkeklerde en sık ortaya çıkan yaş aralığı 15-25 iken kadınlarda 25-35 olduğu ve sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde şizofreniye daha sık rastlandığı saptanmıştır. Etiyolojik çalışmalarda ise şizofreninin genetik etkenler, beyin yapısal değişiklikleri, nörokimyasal değişiklikler, nörofizyolojik değişiklikler, endokrin etkenlerle açıklandığı görülmüştür. Şizofreninin 4 temel belirtileri olduğunu öne sürülmüştür. Bunlar assosiasyon, ambivalans, otizm(otizm) ve affektir. Şizofreni daha çok klinik bulgular dikkate alınarak paranoid tip, dezorganize tip, katatonik tip, ayrışmamış tip, rezidüel tip olmak üzere 5 alt tipe ayrılmıştır. Şizofreni, hastaların hayatını her yönüyle etkileyen kronik bir hastalık olduğu için, tedavide hedef; belirtileri azaltmak ya da ortadan kaldırmak, hastanın yaşam kalitesini ve uyumunu mümkün olduğunca artırmak ve hastalığın yıkıcı etkilerini mümkün olduğunca azaltmaktır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, tedavi, psikiyatrik hastalık.

SCHIZOPHRENIA AND ITS TREATMENT

Abstract

Schizophrenia is a psychiatric disorder characterized by delusions, hallucinations, unorganized behavior, negative symptoms, and social dysfunction. Treatment of schizophrenic patients includes pharmacological and psychosocial treatments. Although antipsychotic drugs constitute the basis of pharmacological treatment, research dealing with schizophrenia has shown that psychosocial approaches accelerate clinical improvement. Psychosocial approaches should be supported and integrated with drug therapy. Most schizophrenia patients benefit from the approaches in combination of antipsychotics and psychosocial treatment. Epidemiological studies have shown that there is a difference in gender, the most frequent age range is 15-25 years for males while 25-35 years for females and schizophrenia is more frequent in families with low socioeconomic status. In etiological studies, schizophrenia has been explained by genetic factors, brain structural changes, neurochemical changes, neurophysiological changes and endocrinal factors. It has been suggested that 4 basic symptoms of schizophrenia are association, ambivalence, autism (autism) and affection. Schizophrenia is divided into five subtypes as paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated and residual by considering clinical results. Schizophrenia is a chronic disease that affects patients' daily lives. The goal of the treatment is to reduce or eliminate the symptoms, increase the quality of life and make life adaptable to the patient and reduce the destructive effects of the disease as much as possible.

Keywords: Schizophrenia, treatment, psychiatric illness

1. ŞİZOFRENİ TANIM, EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİSİ

Şizofreni toplumun % 1'inde görülen, sanrı ve varsanı gibi pozitif semptomlar; duygulanımda sığlaşma, sosyal içe çekilme, konuşma miktarında azalma ve düşünce içeriğinde fakirleşme gibi negatif semptomlar; dikkatte, bellekte, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerle giden; duygu, düşünce, algılama ve davranışı etkileyen; farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen psikiyatrik bir hastalıktır (1).

Genellikle 25 yaşından önce başlayan, kişiler arası ve mesleki işlevselliği bozan ve yeti kaybına yol açan, süregelen seyreden çok yönlü bir hastalıktır (2) ve kişiyi ilk gençlik yıllarından başla-

* Sorumlu Yazar : İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı
e-mail: baris.ertugrul@istanbul.edu.tr

¹ İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

rak üretim dışına iterek alışlagelmiş algılama ve yorumlama biçimlerine yabancılaşmasına, toplumdaki uzaklaşım içe kapanmasına, çevresiyle çatışmalar yaşamasına sebep olmaktadır (3). Şizofreni kişisel ve ekonomik sorunlara yol açan önemli sağlık problemlerinden biridir. Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı ortalama %1'dir ve yaşam süresi %20 daha kısadır (4).

Erkeklerde en sık ortaya çıktığı yaş aralığı 15-25 iken kadınlarda 25-35 yaş aralığıdır. Kadın hastaların üçte biri, erkek hastaların yarısından fazlası ilk defa 25 yaşından önce psikiyatri kliniğine yatırılmaktadır (5,6). Bu hastalığın görülme sıklığının sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda yüksek olanlara göre 5 kat daha fazla olduğu ifade edilmiştir (7).

Şizofreninin birkaç risk etkeni bulunmasına rağmen, henüz tam sebebi belirlenmemiştir. Genetik sebepler için kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır. Stresli olayların, hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı düşüncesi yaygındır. Bazı şizofrenik hastaların beyinlerinde özellikle temporal loblarda strüktürel farklılıklar bulunmuş ama bunun hastalığın oluşumunda yeterli olmadığı görülmüştür (8-11).

Şizofreni ile ilgili yapılan araştırmalardan elde edilen bulguların farklılığı göze çarpan bir özelliktir. Bu farklılıklar sıklıkla, şizofreninin etiyolojisi, belirtileri ve seyri bakımından heterojen bir hastalık olmasından kaynaklıdır. Fakat hastalığın ve tedavinin değişik aşamalarında incelenen hastalardan elde edilen bulguları genellemek neredeyse imkansızdır. Son yıllarda giderek önemi artan, ilk psikotik epizodu geçirmekte olan ya da ilk kez hastaneye yatan şizofren hastalarla ilgili çalışmalar bu tür problemlere çözüm aramaktadır (12).

Şizofreni etiyolojisi ile ilgili etkenler şunlardır:

1. Genetik etkenler
2. Beynin yapısal değişiklikleri
3. Nörokimyasal değişiklikler
4. Nörofizyolojik değişiklikler
5. Endokrin etkenler

Genetik Etkenler

Şizofreninin genetik etiyolojisini araştıran başlangıçta yapılan çalışmalar aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları üzerineydi. Yapılan bu çalışmalarla kalıtımın şizofreni etiyolojisindeki rolü bir risk faktörü olarak kesinleşmiştir. Ayrıntılı araştırma sonuçlarına göre, şizofreni etiyolojisinde genetik %81'lik kalıtılabilirlik oranı ile büyük bir role sahipken, çevre etkisinin %11 civarında olduğu ifade edilmiştir (13).

Şizofreninin bağlantı noktaları olarak birkaç kromozom bölgesi üzerinde durulmaya başlanmıştır (14). Bu zamana kadarki genetik çalışmalarda şizofrenide kromozom 5, 6, 8, 10, 13 ve 15'in bağlantılı olduğunu görülmüştür. Tek yumurta ikizlerinde şizofreni konkordans oranlarının çift yumurta ikizleri ve sıradan kardeşlere oranla ciddi bir oranda yüksek olduğu sürekli olarak yapılan çalışmalarda görülmüştür (15).

Çevresel Faktörler

İsveç'te 24-65 yaş arasındaki tüm nüfusun (4,4 milyon kişi) kapsandığı bir çalışmada 1997-1999 yılları arasında psikoz nedeniyle hastane yatışları incelenerek kentleşme derecesi ile psikoz sıklığı arasında bağlantı olup olmadığı araştırılmıştır. Kentleşme derecesi nüfus yoğunluğu ile belirlenmiş ve nüfus yoğunluğu çok fazla olan yerlerde yaşayan insanların %68-77 oranında psikoz geliştirme riski taşıdıkları tespit edilmiştir (16).

Sosyal sınıf ve şizofreni arasındaki bağı inceleyen 30 çalışmanın sonuçları gözden geçirildiğinde, düşük sosyoekonomik konumun, artmış şizofreni riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bundan başka doğumda sosyal sınıfın alt basamaklarında yer alan şizofreni hastalarının sosyal sınıfın üst basamaklarında yer alanlara göre tedaviye 8,5 yıl sonra başvurdukları belirtilmiştir (17). Babanın sosyal sınıfının düşük olması ya da yoksul bir yerde dünyaya gelmiş olması erişkinlikteki şizofreni riskini 2,1 kat arttırmaktayken, her iki risk faktörünü taşıyanların şizofreni riskinin daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (18). Yapılan diğer çalışmalarda çocukluk dönemlerinde zorlu yaşam koşulu sayısı ile (kirada oturma, düşük sosyoekonomik düzey, tek ebeveynli olma, işsizlik, sosyal yardım alan hane) şizofreni riskinin doğru orantılı olduğu ve dörtten daha fazla zorlu yaşam koşulu bulunduran ailelerin çocukları için riskin 2,7 kat arttığı ifade edilmiştir (19). Göçmenler arasında hem yaşadıkları ülkeyle hem de köken aldıkları ülke kıyaslandığında şizofreni sıklığının daha çok rastlandığını ve bu farkın tanı yanlılığıyla açıklanamayacağını ortaya koyan çalışmalar vardır (20). Konuyla ilgili son 30 yıl içinde yapılmış tüm çalışmalar değerlendirildiğinde ilk kuşak göçmenler için göreceli riskin 2,7 ve ikinci kuşak göçmenler için göreceli riskin 4,5 olduğunu bildirmiştir (21). Toplumsal dışlanmışlık, ayrımcılık ve yalıtılmışlığın dopamin duyarlılaşmasına sebep olduğundan bilişsel süreçlerin bozulmasına ve psikotik belirtilerin oluşmasına neden olduğu fikri öne sürülmüştür (20). Şizofreni için önemli yatkinliklerin ortaya çıktığı çocukluk ve ergenlik gibi dönemlerde maruz kalınan bu tür etkiler ikinci kuşak göçmenlerde göçün etkisinin birinci kuşak göçmenlere oranla daha yüksek olmasını açıklayabilir (22). Travma geçiren kişilerden elde edilen psikiyatrik bulgulara göre, travmaya cevabın çok sayıda biyolojik, kültürel ve kişisel yaşam deneyimleri ile bağlantılı olduğunu ve travma sonrası stres bozukluğunun (TSSB) tek olumsuz sonucu olmadığını göstermektedir (23). Scott ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sanrısız yaşantıların ortaya çıkış riskini TSSB'nin gelişmediği travmatik deneyimlerin arttırdığını göstermişlerdir (24). Manchester'da şiddet gören 373 ergen ile yapılan çalışmada bulgular desteklenmiştir. Şiddete maruz kalmanın paranoya, hallüsinasyonlar ve dissosiyatif yaşantılar gibi psikotik deneyimlere eğilimi arttırdığı ifade edilmiştir (25). Madde bağımlılığı, travma, yer değiştirme ve göç gibi kötü yaşam deneyimleri, her bireyin biyolojik yatkinliğini etkilediği ve klinik tabloya yol açtığı düşüncesi kabul edilmektedir. Böyle klinik olmayan psikotik olaylar, gelişim sırasında kannabis kullanımı, çocuklukta travma ve şehir yaşamıyla sinerjist bir şekilde birleştikleri takdirde anormal şekilde kalıcı hale gelebileceği gösterilmiştir (26). Şizofreni için risk faktörleri olan kişilik yapısı ve erken çocukluk özellikleri de incelenmiştir. Erken gelişim özellikleri olarak konuşma ve eğitim sorunları, yakın arkadaşı olmayışı, tek başına oynama eğilimi, sosyal çevrede huzursuzluk, küçük grupları tercih etme, ergenlikte zayıf sosyal uyum, karşı cinsten sürekli bir arkadaşının olmayışından söz edilmiştir (27).

Bu veriler neticesinde, şizofreninin risk faktörlerinin incelenmesinde en az dört unsur birbiriyle entegre edilmelidir:

- Bir hastalığın genetik yatkinliği,
- Bireyin yaşam olayları, stres faktörleri,
- Bireyin kişiliği, başa çıkma yeteneği ve sosyal destek
- Bireyi ve genetiği etkileyen virüsler, toksinler ve çeşitli hastalıklar dahil çevresel faktörler (28,29).

Perinatal Komplikasyonlar

Risk faktörü olarak değerlendirilmesinin nedeni prenatal ve perinatal komplikasyonlar (obstetrik komplikasyonlar) şizofreni tanısı konan hastaların öykülerinde sağlıklı kontrollere ve hastaların sağlıklı kardeşlerine göre daha fazla bildirilmiş olmasıdır (30,31). Şizofreniyle ilişkili olarak Rh uyumsuzluğu, kanama, diyabet, preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları, baş çevresinin kısa olması, düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar gibi fetal gelişim bozuklukları ve son olarak doğum komplikasyonları (rahim atonisi, asfiksi, acil sezeryan doğumları v.b gibi) faktörleri gösterilmiştir (3). Ayrıca çocukta şizofreni riskinin artmasında annede gebelik döneminde influenza, rubella enfeksiyonunun, malnutrisyon, diabetes mellitus ve sigara içme öyküsünün neden olduğu belirtilmiştir. Bazı araştırmacılar tarafından ileri baba yaşı da risk faktörü olarak addedilmiştir ve bunun germ hücrelerindeki “de novo” mutasyonlarla ilişkili olduğu düşünülmüştür (32). Doğum ve gebelik komplikasyonları şizofrenide ailesel beyin ventriküler genişleme riskini öngörebilmeyle bağlantılıdır (33). Fetal hipoksi hastaları ve kardeşlerinde beyin omurilik sıvısında (BOS) artma, korteksteki gri maddede azalma, bunun en çok temporal lobda öne çıktığı görülmüştür (34).

Obstetrik komplikasyon hikayesi olan hastalarda hastalığın başladığı yaş daha erkendir; komplikasyon miktarında artış olduğunda yaş daha da erkene kaymaktadır (35).

Maternal ürogenital enfeksiyonlarla karşılaşıldığında konjenital santral sinir sistemi anomalileri için bir risk etkeni olmakla birlikte şizofreni ile ilişkilidir (36). Anne karnında viral ve bakteriyel enfeksiyonlarla karşılaşmanın oluşan sitokinlerin salınımı ve ateş oluşumu ile beyin gelişimini etkilemekle birlikte şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (37).

2. NÖROTRANSMİTTERLERİN ŞİZOFRENI İLE İLİŞKİSİ

2.1. Dopamin

Dopamin kimyasal yapısı adrenaline benzeyen ve hareket kontrolü, zevk ve ağrı gibi reaksiyonlarla ilgili beyin süreçlerinde yer alan önemli bir nörotransmitterdir (38). Dopaminerjik sistem, merkezi sinir sisteminde fizyolojik ve işlevsel mekanizmaları en iyi bilinen nörotransmitter sistemlerden biridir, birçok nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlığın belirtilerine uygun ortam yaratmak açısından da önemlidir. Şizofrenide, bazı çevresel ve genetik yatkınlıklar sonucu düzensiz bir dopaminerjik sistem ortaya çıkar (39). Beyinde beş dopamin yolağı vardır. Bunlar; mezokortikal, mezolimbik, nigrostriatal, tuberoinfundibular ve talamus uyarıcı dopamin yolağıdır (40). Bu beş dopamin yolağından şizofreni etiyolojisinde önemli olanları mezolimbik, mezokortikal dopamin yollarıdır. Mezolimbik dopamin yolağının, psikozun halüsinasyon ve varsanı gibi pozitif belirtiler de dahil olmak üzere çeşitli duygusal davranışlarda rol oynadığı kabul edilmektedir (40,41). Mezokortikal dopamin yolağının, yürütücü işlevler, biliş ve duygulanımı düzenlediği kabul edilmektedir (40). Mezokortikal dopamindeki azalmanın bilişsel işlevin bozulması ve negatif semptomlarla ilişkili olduğuna inanılmaktadır. (40,41).

2.2. Serotonin

Beyin serotonin reseptörleri başlangıçta serotonin reseptörü, 5-HT1 ve 5-HT2 reseptörleri olarak ayrılmıştır. Şizofrenide serotonerjik ve dopaminerjik istemler ile bağlantılı bozukluklar, birbirinden bağımsız süreçler yerine iki sistem arasındaki dinamik etkileşimlerle açıklanmaktadır. Serotonin çeşitli beyin bölgelerinde farklı etkiler üreterek dopamin nöronları üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir (42). 5-HT1 reseptörlerinin şizofrenide bilişsel değişikliklerden sorumlu olduğu ve bu reseptörün özellikle depresyon ve intihar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

5-HT₂ reseptörünün, şizofrenide bozulan hafızanın bilişsel sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir (42).

2.3. Glutamat

Yaygın bir eksitator nörotransmitter olan glutamat, beyindeki hemen hemen tüm nöronları uyarama yeteneğine sahiptir. Özellikle şizofreni ve depresyon için psikofarmakolojik açıdan son yıllarda çok önem kazanmıştır (40). Sağlıklı kişilere N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti olan fenilsiklidin verilmesinin şizofreni benzeri bir sıkıntıya yol açtığı bildirilmiştir. Bu kişilerde apati, toplumdan çekilme, dikkatte azalma gibi negatif; paranoya, ajitasyon, işleme varsanları gibi pozitif semptomları vardır. Şizofren hastalara fenilsiklidin verilmesinin psikotik semptomların şiddetlenmesine neden olduğu bulunmuştur (38).

2.4. Gama Aminobütirik Asit (GABA)

Şizofrenide GABA ile ilgili bulgular kortikal GABAerjik ara nöronlarda azalma, prefrontal kortekste GABA-A reseptör konsantrasyonunda artma, hipokampusta GABA gerilim bölgelerinde azalma olarak kategorize edilebilir (43). Şizofrenideki uyku bozukluğunda dopamin sisteminin aşırı çalışmasına ek olarak, GABA sisteminin de rol oynadığı düşünülmektedir (38).

2.5. Östrojen

Araştırmalarda kadınların östrojen seviyelerinin düştüğü premenstrasyon döneminde psikotik atak sayılarının arttığı, kronik psikozun östrojen seviyesinin yüksek seyrettiği gebelik döneminde kronik düzelmeye gösterdiği görülmüştür (44). Kadınların şizofreniye karşı östrojenin antidopaminerjik etkisi ile korunduğu düşünülmektedir (44,45).

3. NÖROGELİŞİMSEL VARSAYIM

Nörogelişimsel varsayıma göre genetik ve erken gelişimsel faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanan beyin hasarı, beyin normal olgunlaşma sürecini bozmaktadır ve nöronların gelişimiyle erken ortaya çıkan genetik ve epigenetik olaylar nöron gelişimini olumsuz etkilemektedir. Bu olumsuz etkiler, hücre göçü, hücre farklılaşması, hücre çoğalması, programlı hücre ölümü, sinaps oluşumu, nöron devresi oluşumu kademelerinde olabilir (46).

Şizofrenideki nöropatolojik farklılıkların prenatal olduğunu destekleyen bir başka bulgu ise şizofreni hastalarının beyinlerinde gliosis reaksiyonunun olmadığı bildirilmesidir. Glial reaksiyonlar erişkinlik döneminde başlayan beyin hasarlarında ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarda görülmekte olup, gelişimin erken aşamalarında olan nöropatolojik olaylarda görülmemektedir (47).

Psikoz belirtilerinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başladığı görülmüştür. Önceki sinapslar ergenlik döneminde %30-40 ortadan kaldırılmakta ve böylece nöronlar arasındaki yanlış bağlantılar önlenmektedir. Şizofrenide aşırı sinaptik budanma olduğu öne sürülmüştür. Ergenlik dönemindeki sinaptik bileşen belirli bir eşğin üstünde ise psikozu başlatabilir (48).

4. NÖRODEJENERATİF VARSAYIM

Nörodejeneratif varsayıma göre, hastalığın etiolojisinde kronik ve ilerleyici dejeneratif bir süreç yer almaktadır. Çoğu hastada, hastalık başlangıcında gittikçe artan bilişsel bozulma izlenmektedir. Kronik şizofrenli hastalarda gözlenen beyin yapıları üzerindeki çalışmalarda hacim azalması gibi anatomik değişikliklerin, ilk epizod şizofrenilerde takip edilmemesinin, şizofreni semptomlarının oluşumunda beyin yapılarının bozulmasına yol açan bir işleme işaret ettiği belirtilmektedir (49,50). Şizofreninin başlangıç ve sonraki aşamalarının bulgularını karşı-

laştırın çalışmalar frontotemporal kortikal gri cevher azalması ve lateral ventriküllerde genişleme gibi anormalliklerin giderek arttığını göstermiş, bu bulgular şizofreninin aşamalı bir süreç olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bazı araştırmacılar ise, şizofrenlerin korteks gri cevherlerinde giderek ilerleyen azalmadan bahsetmiş ve gliozis ve apoptozis arasındaki olumsuz bulgulara ve ilişkiye dikkat çekmişlerdir (49).

5. NÖROPATOLOJİ BULGULARI

Postmortem çalışmalarda, şizofreni hastalarında patolojik değişikliklerin en sık prefrontal korteks, entorinal korteks, hipokampus ve talamusta ortaya çıktığı görülmüştür. Hipokampus-ta sinaptik ve dendritik belirteçlerde azalma ve entorinal kortekste displazi, kortikal ve hipokampal nöronlarda küçülme, prefrontal korteks ile ilişkili olan dorsal talamusta ise nöron sayısında azalma en çok bilinen patolojik semptomlardır. Frontal kortekste beyaz maddenin derin katmanları artan, yüzeysel katmanlarında azalan bir hücre yoğunluğu olduğu görülmüştür. Şizofreni hastalarının beyinlerinde gliozis olmadığı nöropatoloji çalışmalarının çoğunda saptanmıştır. Bu durum şizofrenide nörogelişimsel bir sürecin yer aldığının kanıtı olarak yorumlanmaktadır (51).

6. ŞİZOFRENİNİN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Şizofrenide daima hastalık öncesi işlevselliğe göre az ya da çok hasar olmakta ve güç kaybolmaktadır. Hasta günlük hayatında, iş ve sosyal ilişkilerinde ya da işlevlerinde sıkıntı yaşar. Şizofreniye özgü tipik bir görünüm tanımı yapılmasa da çoğunlukla bu insanların garip görünüş ve davranışları dikkati çeker. Sosyal ve kültürel kalıpların yanısıra, mantıksız ya da alışılmışın dışında görünürler. Şuur açıktır. Mekan, zaman ve kişiye yönelim tamdır. Dikkatin yoğunlaştırılmaması görülebilir. İlgisi ve hafıza yetersizliği nedeniyle bir hafıza bozukluğu ortaya çıkabilir (52).

İsviçreli psikiyatrist Eugene Bleuler şizofreninin 4 ana semptomu olduğunu öne sürmüştü ve 4A formülü ile tanımlamıştır. Bunlar:

1. Assosiasyon: Fikir akışında, çağrışımların düzen ve sürekliliğinde bozulma,
2. Ambivalans: Zıt fikir, ikilem
3. Autizm (otizm): Duygulanımda küntleşme, gerçek dünyadan uzaklaşma,
4. Affekt: Duygusal ifadenin bozulması

Bleuler ayrıca içe kapanma kavramını geliştirmiş, şizofrenide gerçek dünyadan uzaklaşmanın ve iç gerçekliğin, dış gerçekliğin yerine egemen olduğu, sanrı, varsanı ve motor bozuklukların meydana geldiğini belirtmiştir (53). Hastalık belirtileri eşlik eden diğer koşullarla birlikte şiddet, süreklilik ve tedavi müdahalelerine verilen yanıtızlığa paralel olarak mesleki, akademik ve öz bakım işlevselliğinde bozulmayla sonuçlanmaktadır (54).

7. ŞİZOFRENİ TANISI VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Şizofreni tanısı için çoğunluk tarafından kabul gören Amerikan Psikiyatri Birliği'nin DSM-IV tanı kriterleri kullanılmaktadır.

DSM-IV TR Şizofreni Tanı Ölçütleri

Karakteristik Belirtiler: Bir aylık bir süre zarfında (başarılı bir şekilde tedavi edilirse daha kısa bir sürede), bu sürenin önemli bir bölümünde aşağıdakilerden en az ikisinin (veya daha fazlasının) bulunması:

1. Hezeyanlar (sanrılar)
2. Hallusasyonlar (varsanılar)
3. Dezorganize konuşma
4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif belirtiler; yani affektif donukluk, aloji (konuşamazlık) ya da avolisyon (istek kaybı).

Sanrılar tuhaf ise ya da hallusasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı Ölçütünden sadece bir belirtiyeye sahip olması yeterlidir.

Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da öz bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir veya birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından bu yana geçen sürenin önemli bir parçasında, bu bozukluğun başlangıcından önce ulaşılan seviyenin önemli ölçüde altında kalmıştır. Başlangıcı çocukluğa veya ergenliğe uzanıyorsa, kişiler arası ilişkilerde, eğitimsel ya da mesleki başarıda beklenen düzeye ulaşamamıştır.

Süre: Bu bozukluğun devam etmekte olan belirtileri en az altı ay süreyle kalıcıdır. Bu altı aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilirse daha kısa bir süre) A Tanı ölçütünü karşılayan belirtileri içermelidir; prodromal ya da rezidüel belirtilerin bulunduğu dönemleri içerebilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, yalnızca negatif semptomlarla ya da A Tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (örn. Garip inanışlar, olağandışı algısal deneyimler) kendilerini gösterebilir.

Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması:

Psikotik özelliklere sahip olan şizoaffektif bozukluk ve duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya aktif-evre belirtilerinin yanında Major Depresif, Manik ya da Karma Epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da aktif-evre belirtileri sırasında duygudurum atakları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresinden daha kısadır.

Madde Kullanımının / Genel Tıbbi Durumun Dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. İstismar edilebilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç vb.) doğrudan fizyolojik etkileri veya genel tıbbi koşulları nedeniyle ortaya çıkmamıştır.

Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk hikayesi varsa, fakat en azından bir ay boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) önemli hezeyan ya da hallusasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir (55). Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen ICD-10 tanı kılavuzu DSM-IV'e büyük oranda benzemle birlikte, DSM-IV'ten farklı olarak; şizofreni teşhisi için psikotik belirtilerin bir ay boyunca devam ediyor olmasının yeterli olduğunu öne sürer, 6 aylık süre koşuluna gerek duyulmaz. Bununla birlikte, tipik şizofreni belirtilerinin ortaya çıkışından önce prodromal bir dönemin olabileceğini kabul eder. ICD-10 da işlevsellikte bozulma, mesleki veya sosyal performansla gözle görülür bozulmaya neden olan basit şizofreni dışında şizofreni için bir tanı ölçütü değildir (56).

8. ŞİZOFRENİDE ALT TIPLER

DSM IV tanı sistemi şizofreniyi daha çok klinik bulguları dikkate alarak beş alt tipe ayırmaktadır. Şizofreninin alt tipleri, değerlendirme sırasında önde gelen belirtilere göre tanımlanır. Alt tiplerin tedaviye verdikleri cevap ve prognozları değişkenlik gösterir. Bunlardan paranoid tip, tedaviye en iyi cevap veren ve prognozu en iyi olanıdır, prognozu en kötü olan ve

tedaviye en az cevap veren ise dezorganize tiptir. Özel bir alt tipin tanısı, yapılan en son değerlendirme veya hastaneye yatırılma esnasında klinik görünümüne göre konur, böylece zaman içinde değişebilir.

Paranoid Tip: Bu türde düşünce içeriğinde bozukluk hakimdir. Çoğunlukla daha geç yaşlarda başlar ve yavaştır. Bir veya daha fazla hezeyan ya da sık işitsel hallüsinasyonun olması ve dezorganize, dezorganize konuşma veya katatonik davranış, sığ ya da uygunsuz affektten hiçbirinin bariz bir şekilde görülmemesi ile tanımlanır.

Dezorganize Tip: Bu türde düşünce biçimi ve harekette dezorganizasyon hakimdir. Genç yaşta, akut, renkli pozitif semptomlarla başlamaktadır. Dezorganize davranış, dezorganize konuşma, sığ veya uygunsuz affekt temel semptomlardandır. Şizofreni alt tipleri arasından gidiş özelliği bakımından en ağır olanı budur.

Katatonik Tip: Katatoni (donakalım) kişinin belli bir durumda uzun süre hareket etmeden kalması anlamına gelir. Uyumaz, yemez, içmez, konuşmaz, verilen tavsiyelere uymaz (karşıtlık, negatvizizm). Bazen hastada ani ve hiperaktif bir durum gözlenebilir (katatonik taşkınlık). Bazen de yatağında hareket etmeden, komadaymış gibi yatar (katatonik dalgalılık). Hasta dış çevreyle bağlantısını kesmiş görünmesine rağmen, aslında çevrede olup bitenleri tanır ve kaydeder; ancak duruma tepkisiz görünür. Genellikle 15-25 yaş arasında ve birden başlamaktadır. Donakalım durumunda bazen telkine aşırı eğilim görülebilir ve istenen duruş hastaya verilebilir (balmumu esnekliği). Kalıplaşmış hareketler (stereotipik hareketler), kontrolsüz, ani, agresif davranışlar görülebilir.

Ayrışmamış Tip: Şizofreni teşhisi koyduracak semptomların bulunduğu fakat bu semptomların paranoid, dezorganize ya da katatonik tip kriterleri karşılamadığı şizofreni tipidir.

Rezidüel Tip: Bir ya da birkaç şizofrenik tekrarlanmanın ardından daha çok negatif semptomların baskın olduğu kronik şizofrenik bozukluktur. Duygu küntlüğü, umursamazlık, girişim ve eylem eksikliği, ilgisizlik, toplumdan kopma, düşüncede somutlaşma ve yoksullaşma, kendine bakımda azalma gibi belirtiler bulunabilir (57).

ICD-10'da Paranoid Şizofreni, Katatonik Şizofreni, Ayrışmamış Şizofreni, Hebefrenik Şizofreni, Post-Şizofrenik Depresyon, Basit Şizofreni, Rezidüel Şizofreni, Başka Şizofreni ve Şizofreni belirlenmemiş olarak 9 alt tip vardır (58).

9. ŞİZOFRENİDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Şizofreni, hastaların hayatını her yönüyle etkileyen kronik bir hastalık olduğu için, tedavide hedef, belirtileri azaltmak ya da ortadan kaldırmak, hastanın yaşam kalitesini ve topluma uyumunu mümkün olduğunca artırmak ve hastalığın yıkıcı etkilerini mümkün olduğunca azaltmaktır (59). Günümüzde uygun bir tedavi yöntemiyle şizofreni hastalarının yaklaşık %25'inin çok büyük ölçüde gelişme göstererek sosyal yaşamlarını sürdürdükleri, %50'sinin orta ve iyi düzeyde gelişme göstererek görece bağımsız ya da destekle sosyal yaşamlarını sürdürdükleri bilinmektedir. Tedavi ile kastedilen hiç şüphesiz "şifa" değildir. Kesin şifa ancak hastalığın nedenleri tamamen aydınlatılırsa mümkündür (60).

İlk atak şizofreni hastaları yatarak tedavi edilip, taburcu edildikten sonra düzenli antipsikotik tedaviye rağmen, ilk yıl içinde ikinci bir atak geçirme ihtimali yaklaşık %35- %40'tır (61) . Kronikleşme olasılığı atak sayısı arttıkça artar. Hastalığın gidiş ve sonlanışını önceden tahmin etmek neredeyse imkansızdır. Ancak, ilk tanı sonrası 5 yıllık takip hastanın gidişatıyla ilgili ipuçları verir (62). Klinik takip çalışmaları şizofreni hastalarının yaklaşık %30-40'ının orta ve iyi derecede iyileştiklerini, iş, aile ve sosyal uyumlarının iyi olduğunu ortaya koymaktadır (62,63).

Psikotik belirtilerin hastalık olarak değerlendirilip, yardım arayışına girilmesinde belirtilere getirilen açıklama yanı sıra bireyin yaşı, kişilik özellikleri, eğitim düzeyi, sosyoekonomik durumu, hastalığın şiddeti ve türü, ailesinin ve sosyal çevrenin yapısı, sağlanabilecek sağlık hizmetlerinin kalitesi de önemlidir (64). Çağdaş tıp anlayışı bütüncül yaklaşımı benimser. İnsan da ruhsal, bedensel ve sosyal yönlerden bir bütün olarak görülür. İnsanın ve sağlık hizmetlerinin bütünsel olarak benimsenmesi ve uygulanması, psikiyatride diğer sağlık alanlarına göre daha uygundur.

Şizofreni hastalarının tedavisinde psikososyal tedavinin rolü gittikçe artmaktadır. Antipsikotikler hastalık semptomlarını hafifleterek hastaneye yatışları ve hastalığın yinelenme olasılığını azaltmakla birlikte kişinin rahatsızlığından ötürü yitirdiği yetilerini en aza indirirken psikososyal tedaviler sosyal iyileşme üzerinde etkilidir (65,66).

9.1 FARMAKOLOJİK TEDAVİ

1. Antipsikotikler: Şizofreninin farmakolojik tedavisinin bulunması tıp tarihinin en önemli gelişmelerinden biridir. Sanrıları, varsanıları, anormal düşünceleri ve tuhaf davranışları baskılayabilen ilaçların keşfi, ruhsal hastalıkların daha iyi anlaşılmasına, şizofreni gibi hastalıklar için etiketlenmenin azalmasına ve tıbbi bir hastalık olarak düşünülmesine yardımcı olmuştur. Antipsikotikler, ayrıca ruhsal bozukluklar için beyin yapısı ve fonksiyonu çalışmalarını da tetiklemiştir (67).

İlk antipsikotik ilaç olan klorpromazinin açıklanmasından beri, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların farmakolojik tedavisinde önemli iyileşmeler görülmüş ve antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinin temel taşı olmuştur. Antipsikotik ilaçlar, çoğunlukla tipik (dopamin reseptör antagonistleri) ve atipik (serotonin-dopamin antagonistleri) antipsikotikler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (68).

A. Tipik Antipsikotikler: Tipik antipsikotikler, temel olarak mezolimbik dopaminerjik yolakta D2 reseptör blokajına sebep olarak, bu yolaktaki hiperaktiviteyi baskılar ve şizofreninin pozitif belirtileri üzerinde etkili olurlar. Mezolimbik yolaktaki D2 reseptörlerin blokajı aynı anda, ödül haz mekanizmasında da blokaja sebep olarak hissizlik, anhedoni, amotivasyon gibi şizofreninin negatif semptomlarına benzer belirtilere yol açar, bu belirtiler 'sekonder negatif semptomlar' olarak adlandırılır (69).

Tipik antipsikotikler tarafından bloke edilen bir diğer dopaminerjik yolak da tuberoinfundibuler yolaktır. Bu durum amenore, galaktore hatta kimi zaman infertiliteye de neden olabilen 'hiperprolaktinemi' tablosuna yol açabilir. Tipik antipsikotik ilaçlar, dopamin 2 reseptör blokajına ek olarak muskarinik asetil kolin reseptörlerini de bloke ederek uyku hali, ağız kuruluğu, bulanık görme konstipasyon gibi yan etkilere sebep olabilmektedirler (69).

Tipik antipsikotikler sonuç olarak şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde temel silahları temsil etmektedir. Fakat atipik (ikinci kuşak) antipsikotikler tarafından hızla yer değiştirmişlerdir. Akut EPS ve TD gibi irreversible nörolojik bozuklukları geliştirme riski, tipik antipsikotiklerin kullanımındaki başlıca kısıtlayıcı faktördür aynı zamanda negatif, kognitif, anksiyete ve madde kötüye kullanımı komorbiditelerinde etkinliğinin olmaması şizofreni tedavisinde kullanılmamanın başlıca sebebi olmuştur. Sanrı ve halüsinasyonlar baskılanmasına rağmen birçok şizofreni hastası tipik antipsikotikleri kullanarak sağlıklarını geri kazanmışlardır ama çoğu hasta kötü yaşam kalitesinden yakınmaktadır ve sosyal ile mesleki işlevselliklerini geri kazanamamaktadırlar. Şizofreni semptomları üzerinde minimal EPS ve daha geniş etkinliği olan yeni

kuşak (atipik) antipsikotiklerin eski (tipik) antipsikotiklerin yerine geçmeleri sürpriz değildir ve psikoz tedavisinde standart bakımı yükseltmeyi umut etmektedir (70).

B. Atipik Antipsikotikler: Atipik antipsikotikler reseptör bağlanması, yan etkileri ve yapı özellikleri bakımından heterojen bir gruptur. Atipik antipsikotikler serotonin reseptörleri dopamin reseptörlerine oranla daha fazla afinite göstermektedirler (71). Klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon, aripiprazol, sülpirid, sertindol bu gruptandır (72). Klinik açıdan bakıldığında, atipik antipsikotikler daha az EPS' ye neden olur ve negatif fonksiyonlar üzerinde daha etkin olur (73). Yeni kuşak antipsikotikler kognitif yıkımı tamir etmektedir, dikkat, hafıza, öğrenme, yönetim becerileri gibi anahtar beyin fonksiyonlarını ve ek olarak pozitif, negatif ve mizaç belirtilerini düzelterek klinik gidişi düzeltmektedir. Şizofreni hastasında sosyal mesleki işlevselliğin tekrar kazanılması etkin kognitif iyileşmeye bağlıdır (71).

Atipik Antipsikotiklerin Etki Mekanizması: Atipik antipsikotikleri klasik antipsikotiklerden ayıran başlıca özellik 5HT₂ ve D₂ reseptörlerini değişik oranlarda bloke etmeleridir ve ortaya çıkan farklı etkiler bu iki reseptörün birbirleriyle etkileşimi ile açıklanmaktadır. Günümüzde atipik antipsikotikleri "serotonin dopamin antagonistleri" olarak adlandırma eğilimi yaygınlaşmaya başlamıştır. 5-HT çeşitli beyin bölgelerinde değişik etkiler yaparak dopamin nöronları üzerinde düzenleyici bir etki göstermektedir. Eşzamanlı olarak 5-HT reseptörleri blokajında, antipsikotik etki için daha az D₂ blokajı yeterlidir. Bunun dışında bu antipsikotiklerin diğer serotonin reseptörlerine, histamin, adrenerjik, muskarinik ve NMDA reseptörlerine farklı oranlarda bağlandığı gösterilmiştir (74).

Antipsikotiklerin metabolik yan etkileri: Kilo alımı, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperprolaktinemi gibi metabolik yan etkiler antipsikotik tedavisi sırasında ortaya çıkabilmektedir. Kilo alımı, hiperglisemi ve hiperlipidemi atipik antipsikotiklerin tedavisinde; hiperprolaktinemi ise tipik antipsikotiklerin tedavisinde daha sık gözlenir (75,76).

Antipsikotiklerin kilo alımı üzerine etkileri: Kilo alımı sadece atipik antipsikotiklerle değil, tipik antipsikotik tedavisinde de görülür. Kilo alımı, ghrelin ve leptin gibi maddelerin yanı sıra serotonerjik, histaminerjik, adrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin dahil olduğu çok etkenli bir süreçle ilişkilendirilmektedir (77-79).

Yiyecek alımı ve enerji dengesini düzenleyen yağ hücresi hormonu olan leptin, vücuttaki yağ düzeyi ile orantılı olup besin alımı düşürür. En çok kilo artışı yapan antipsikotikler olan klozapin ve olanzapin, serum leptin düzeylerini ciddi bir şekilde yükseltmektedir (80,77). Serotonerjik sistem yeme davranışının ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkilidir. Hayvan deneylerinde, 5-HT_{2c} uyarılmasıyla sıçanlarda besin alımının düştüğü ve antagonist maddelerle yükseldiği gözlenmiştir. Ek olarak yapılan genetik çalışmalarda, 5-HT_{2c} polimorfizmiyle leptin direnci gelişimi ve kilo alımı arasında ilişki olduğu görülmüştür (79,81).

Histaminerjik sistem, hipotalamik histamin H₁ reseptörü üzerinden leptin kaynaklı yeme davranışını düzenler. Postsinaptik H₁ reseptör aktivasyonu ile besin alımı baskılanır. Atipik antipsikotiklerden en güçlü histaminerjik reseptör antagonizması yapan klozapin ve olanzapinin, tipik antipsikotiklerden tiyoridazin ve klorpromazinin en fazla kilo alımıyla ilişkilendirilmesi H₁ reseptör afinitesi ile kilo alımı ilişkisini desteklemektedir (76,80,81).

Antipsikotiklerin glukoz metabolizması üzerine etkileri: Tipik antipsikotikler hipotalamusta, D₂ antagonizmasıyla serum prolaktinin yükselmesiyle ilişkilidirler, bu da düzensiz kan glukoz düzeylerine yol açabilir. Antipsikotikler kilo alımına ve buna bağlı olarak insülin direncine yol açarak hiperglisemi ve diyabet gelişimine neden olurlar. Kilo alımı yağ dokusunda genel bir

artışa neden olarak insülin duyarlılığının düşmesi, glukoz intoleransı ve eğer yeterince şiddetliyse diyabete neden olabilir (80,77,79). Öte yandan glukoz düzenlenmesinde değişiklikler herhangi bir kilo artışı olmadan da görülebilmektedir. Önerilen mekanizmalardan biri antipsikotiklerin insülin ve pankreas üzerine etkileriyle bağlantılıdır. Bir başka olasılık dokulara glukoz taşınmasının bozulmasıdır. Araştırmacılar, antipsikotiklerin hedef dokulara glukoz taşınmasını azalttığını ve bu durumun hiperglisemiye yol açtığını hayvan çalışmalarında belirtmektedirler (79,82,83).

Atipik antipsikotikler β hücrelerindeki serotonin 5HT1a, 5HT2a ve 5-HT2c reseptörleri daha yüksek afiniteye sahiptir ve bu daha sonra β hücrelerinin kan glukoz seviyesindeki artışlara yanıtını azaltabilir (76,80). Önerilen başka bir mekanizma klozapin ve olanzapinin güçlü adrenerjik reseptör antagonistik etkileri ile bağlantılıdır. $\alpha 1$, $\alpha 2$ ve β adrenerjik reseptörlerde bu ilaçlar antagonistik etki gösterirler. Bu antagonistik etki pankreas β hücrelerinin bir inhibitörü olduğu düşünülmektedir (77,79).

Leptinin, insülin salınımı üzerinde hem baskılayıcı hem de uyarıcı etkileri olan pankreatik β hücrelerinin fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Aynı zamanda, insülinin yağ dokusunda leptin üretimini uyardığı, leptin düzeyindeki yükselmenin hiperinsülinemi ve insülin direnciyle bağlantılı olduğu belirtilmektedir (76,79,84). Leptin düzeyini etkileyen antipsikotikler glukoz metabolizmasını bu şekilde bozabilirler. Diyabet riskini yükselten diğer bir faktör fiziksel aktivitenin azalmasıdır. Klozapin, olanzapin, klorpromazin gibi ilaçları kullananlarda fiziksel aktivitenin azaldığı bilinmekte ve bunun ilaçların sedatif etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (80,77,84).

Antipsikotiklerin lipid metabolizması üzerine etkileri: Hiperlipidemi, antipsikotik tedavi esnasında ortaya çıkan metabolik yan etkilerden biridir. Atipik antipsikotik kullanımında bu yan etki daha sık gözlenmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda trigliserid ve kolesterol düzeyindeki artış ile kilo artışı, kan glukoz, insülin ve leptin seviyelerindeki artış ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir. Kilo aliminin önemli bir sonucu olan hiperlipidemiye yol açtığı düşünülmektedir. Hiperlipidemi koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diğer ciddi komplikasyonları geliştirme riskini artırır (76,80,83).

Meyer ve ark., tipik ve atipik antipsikotikleri karşılaştırarak ziprasidon, risperidon, aripiprazol gibi atipik antipsikotikler ve yüksek potensli tipik antipsikotiklerle hiperlipidemi riskinin düşük; ketiyapin, olanzapin, klozapin gibi atipik antipsikotikler ve düşük potensli tipik antipsikotikler olan klorpromazin, tiyoridazin ile daha yüksek risk olduğunu bulmuştur (85).

C. Şizofrenide Kullanılan Diğer İlaçlar

Şayet en az bir dopaminerjik reseptör antagonisti ile tedavi başarılı olmazsa, aşağıdaki ilaçlardan birisi ile birlikte tedavi veya yardımcı tedavi gerekebilir. Yardımcı tedavi için en çok desteklenmiş bilgiler lityum ve iki antikonvülzan (karbamazepin ve valproat) ve benzodiazepinlerle ilgilidir (86).

Lityum: Lityum, şizofren hastaların %50'sinde psikotik semptomları daha fazla azaltılmasında etkili olabilir. Lityum denenmesi hiçbir antipsikotik tedavi alamayan hastalarda da uygun olabilir (86). Lityum antipsikotik tedaviye eklendiğinde şizofrenik hastalarda bulguların 1/5-1/2'si azalmaktadır. Lityum tedavisiyle bazı şizofrenik hastaların aralıklı saldırgan patlamaları da azaltılabilir (87).

Antikonvülzanlar: Antikonvülzanlar, karbamazepin veya lityum veya valproat veya bir antipsikotikle beraber kullanılabilirler. Hiçbir antikonvülzan tek başına kullanıldığında şizofrenide psikotik belirtileri etkin bir biçimde azaltamamasına rağmen, veriler antikonvülzanların bazı şizofren hastalarda gözlenen şiddet epizodlarını azaltmada etkili olduğunu öne sürmektedir [86]. Valproat lityum ile kullanıldığında bilinen tek ilaç etkileşimi, lityum ile oluşan ilaca bağlı titremede artıştır, bu da çoğunlukla beta adrenerjik reseptör antagonistleri ile tedavi edilir (87).

Benzodiazepinler: Veriler tek başına antipsikotiklere cevap vermeyen hastalarda alprazolam'ın (Xanax) birlikte verilmesiyle ilgili uygulamaları desteklemektedir. Tek başına yüksek doz diazepam'a (Diazem) cevap veren şizofren hastalar ile ilgili raporlar vardır. Buna karşın benzodiazepin alımı kesildikten sonra psikozun şiddetinde bir alevlenme olabilir (86). Tüm hastaların yaklaşık %10'unda görülen uyku hali benzodiazepinlerin en sık görülen yan etkisidir (87).

9.2 ELEKTROKONVÜLSİF TERAPİ (EKT)

Psikotik belirtilerde EKT'ye iyi cevap veren çalışmalarda, genellikle EKT ve standart antipsikotikler birlikte kullanılmıştır. Şizofrenide EKT ve atipik antipsikotiklerin etkinliklerinin kıyaslandığı herhangi bir çalışma yoktur. Hastalık süresi daha kısa, akut başlangıçlı, daha yoğun affektif semptomları olan hastalar şizofrenide EKT'nin etkinliği ile ilgili kanıtların en güçlü olduğu hastalardır. Bir çalışmada EKT'nin ilk atak şizofrenide özellikle kısa vadede etkili olduğu rapor edilmiştir (88,89).

EKT'nin varsanılar, sanrılar ve çok tuhaf davranışları olan akut hastalarda geçici faydaları olabilir. Normal olarak şizofrenik hastaların EKT'ye cevabı sınırlı olduğundan yaşanan ortamdan ayrılma veya bir yakının kaybı gibi zaman sınırlı bir stresör varlığında EKT kullanmak daha uygun olacaktır.

Bazı hastalarda birkaç EKT ile hızlı bir şekilde düzelme gösterirse de tedaviye devam edilmesi ve en az 7 seanslık bir kürün tamamlanması önerilmektedir. Dirençli vakalarda sayı arttırılabilir ve tedavide yanıt alınana kadar EKT'ye devam edilebilir (90).

9.3 ŞİZOFRENİDE PSİKOTERAPİLER

Şizofrenili hastalar, ilaç tedavileri ile beraber uygulanan psikoterapötik yaklaşımlar, psikososyal bakım ve rehabilitasyon ile sağlıklarını geri kazanabilirler. Yalnızca ilaç tedavisi gören hastalar arasında yüksek oranda uyumsuzluk ya da nüks izlemesi dikkatleri tedavi sonucunu etkileyen psikolojik ya da psikososyal yaklaşımlar üzerine çekmiştir (91).

1. Bireysel Psikoterapiler

Şizofrenide iki temel bireysel terapötik yaklaşım uygulaması olan içgörü yönelimli ve destekleyici psikoterapi mevcuttur (91).

2. İçgörü Yönelimli Psikoterapiler

İçgörü yönelimli psikoterapide amaç, hastanın tekrarlayan uygunsuz kişiler arası ilişkilerini yeniden kurmak ve semptomları azaltmaktır. Tedavide hastanın bir taraftan geçmiş ilişkileri ve yaşam öyküsü anlaşılmasına çalışılır, öte yandan da bugünkü ilişkileri gözden geçirilir. Günümüzde hastanın şizofreni tipi ve hastalık fazına bağlı olarak içgörü yönelimli stratejiler esnek biçimde uygulanmaktadır (91).

3. Destekleyici Psikoterapiler

Destekleyici psikoterapide doktorun hastasını ve şikayetlerini anlamaya çalışması ve hastanın gerçeğe uyum sağlamasına yardımcı olması temeline dayanır (91). Sorun çözücü destekleyici terapilerin, özellikle sosyal meşguliyet terapileriyle beraber uygulandıklarında, ayaktan izlenen hastalardaki olası tekrarlamaları önleyebildiği bildirilmektedir (91).

4. Şizofrenide Grup Psikoterapileri

Şizofrenide grup psikoterapisinden yararlanılmasının geçmişi 25-30 yıl öncesine dayanır. İlaçlarla beraber grup terapisine alınan hastalar, sadece ilaç alanlardan daha fazla oranda iyileşme göstermektedirler. Öte yandan hastaneden taburcu olduktan sonra bu tedaviye devam eden hastaların, tekrar hastalanıp, hastaneye tekrara yatma oranlarının da daha düşük olduğu bildirilmektedir (91).

9.4 ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL DAVRANIŞÇI TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Psikoz hastası, her konuda, devamlı olarak mantıksız olmayıp, psikozdan bağımsız olan ve terapiye kullanılabilecek bir alanı vardır. Buna ek olarak bu hastalar genel inancın tersine psikolojik girişimlere de açıktır. Hastalık semptomları da çevresel faktörler tarafından tetiklenebilir ve artabilir. Buradan yola çıkarak, garip düşünce içeriği, varsanılar ve hezeyanlar anlamlandırılabilir ve bu semptomlar anlamlı bir bağlama oturtulabilir (91). Bilişsel davranışçı tedavinin önemli noktası, hastanın psikozu belirli bir ortamda gelişmiş bir birey olarak ele alınmasıdır. Tedavinin amacı ise, hastanın hastalıkla ilgili olarak yaşadığı sıkıntıları azaltmak ve hastadaki güç kaybını en aza indirmektir. Tedavi sürecinde temel olan güvene dayalı işbirliğinin olduğu bir ilişkidir. Diğer psikiyatrik hastalarla karşılaştırıldığında güven ve işbirliğinin kurulması daha fazla zaman ve çaba gerektirir (91).

9.5 ŞİZOFRENİDE AİLE TERAPİSİ

İdame ilaç tedavisine aile tedavileri eklendiğinde nöksler arasındaki sağlıklı sürenin uzadığı ve hastalara sosyal ilişkileri yeniden kurma, mevcut becerilerini geliştirme ve yenilerini yaratma fırsatı verdiği gözlemlenmiştir. Aile terapisindeki önemli nokta eğitim ve geleceğe ilişkin umut ve gerçekçi beklentilerin desteklenmesidir (91).

9.6 PSİKOSOSYAL BECERİ EĞİTİMİ

Şizofreni tedavisinde sadece bilişsel bozuklukların değerlendirilmesi tedavinin eksik kalmasına, elde edilen ilerlemelerin uzun süreli olmamasına neden olmaktadır. Tedavinin niteliğinin ve yaşam kalitesinin artırılması için hastalıkla ve hayati zorluklarla başa çıkma yöntemlerini öğrenip, bunları birer beceri haline getirip günlük uygulamaya dönüştürmek, hastalar için birçok sorunun çözümü anlamını taşımaktadır (91).

9.7 ŞİZOFRENİ TEDAVİSİNİN SEYRİ

Şizofrenide Akut Dönem Tedavisi

Şizofrenide akut dönem tedavi süreci dört ana hedefe sahiptir [92]:

1. Semptomların yatıştırılması,
2. Davranış bozukluklarının tedavisi,
3. Doz ayarlaması ve ilaç seçimi ile kısa ve uzun süreli tedavi planının yapılması,
4. Atağın düzelmesinin sağlanması,

İlk yatışta psikotik hastaların % 81'inde işitme varsanıları olduğundan, emir veren seslerle ilişkili intihar düşüncelerine dikkat edilmelidir. Şizofreni hastalarının % 40'ı intihar düşünceleri söylemekte, % 20-40'ı girişimde bulunmaktadır ve % 10'u intihar nedeniyle ölmektedir (93).

Psikotik ajitasyon içindeki şizofreni hastalarının ilişkili semptomları hızla kontrol edilmelidir. Yatışma sağlanana kadar 30 dakikada bir uygulanan benzodiyazepin karışımı (Ör: Haloperidol 5mg, Lorezepam 4mg) ve antipsikotik ilaç çoğunlukla tercih edilen bir tedavi yöntemidir (94). Ajitasyon tedavisinde sık kullanılan Haloperidol kadar atipik antipsikotiklerden özellikle Risperidon, Olanzapin ve Ziprasidonun da etkili olduğu belirti/İlmektedir (95).

Şizofrenide Sürdürüm Tedavisi

Şizofrenide akut dönemi izleyen düzelme döneminde de tedavinin çeşitli amaçları vardır. Bu amaçlar;

1. Belirtilerin kontrolünü sürdürmek,
2. Hastanın stresini minimale indirmek,
3. Alevlenmeyi engellemek için destek sağlamak,
4. Hastanın toplumda uyumunu sağlamak,
5. Belirtilerdeki yatışmanın sürekliliğini sağlamak,
6. Düzelmeyen kalıcı olmasını sağlamak, olarak sıralanabilir.

İyileşme döneminde, hastanın kullandığı antipsikotik ilaç tedavisine minimal yan etki ile yeterli yanıt verdiği düşünülüyorsa, bu tedaviyi aynı dozda en az 6 ay boyunca almaya devam etmesi önerilmektedir (96). Gerek tipik antipsikotik, gerek atipik antipsikotikler dengeli döneme girmiş şizofreni hastalarında alevlenmeyi önlemektedir. Plaseboyla antipsikotiğin karşılaştırıldığı randomize çift kör çalışmalar, plasebo verilenlerin % 55'inin, tipik antipsikotiklerle aktif tedavi alanların ise % 21'inin belirtileri alevlendirdiğini göstermektedir (97).

Antipsikotik ilacın kullanım süresi sürdürüm tedavisi için diğer bir önemli konudur. İlk atak ya da tekrarlayan atak geçiren hastalar için tedavi seçenekleri; en az bir yıl süren belirtilerde yatışma veya belirsiz süre idame tedavi veya maksimum yanıt sonrası antipsikotik ilaç tedavisinin dikkatli bir takip ile kesilmesidir. Eğer tedaviyi kesme kararı verilmişse, bunun uzun sürede yapılması önerilmektedir (96,97). Tedaviye devam eden hastalarda alevlenme riski; yılda % 30 kadar olduğundan, bu hastalar da yakın takibe alınmalıdır [96].

10. TARTIŞMA - SONUÇ

Şizofreni hastalığı, kişinin davranışsal, düşünsel, algısal ve duygusal alanlarda daha önceden gösterdiği normal işlevselliğin haricinde, gerçeklerle uyuşmayan bir işlevselliğe geçtiği multi-faktoryel kalıtım gösteren kompleks bir rahatsızlıktır. Şizofreninin kalıtılabilirliğinin % 60-80 kadar olduğu tahmin edilmektedir (98).

Toplumdaki inanış şizofreninin tedavi edilemez bir hastalık olduğu yönündedir. Günümüzde uygun bir tedavi yöntemiyle şizofreni hastalarının yaklaşık %25'inin çok büyük ölçüde gelişme göstererek sosyal yaşamlarını sürdürdükleri, %50'sinin orta ve iyi düzeyde gelişme göstererek görece bağımsız ya da destekle sosyal yaşamlarını sürdürdükleri bilinmektedir.

1950'lerden beri ilaçlar birçok hastada remisyon sağlarken birçok hastada da tam bir iyileşme sağlayamamıştır. Düzenli ilaç tedavisine rağmen hastalığın nüksetmesi mümkündür. Bu nedenle tedavide psikososyal yaklaşımların da kullanılması gerekmektedir (99).

Ağır yeti kaybı gösteren kronik hastalarda öğrenme ilkelerini kullanarak psikolojik ve sosyal beceriler kazanmaya yönelik eğitim programları önem kazanmaktadır. Bu eğitim programlarında dikkat toplama, açıklayabilme, basit görevleri yerine getirme, insan ilişkilerini geliştirme amacı ile basit becerilerden karmaşık becerilere doğru arttırılan öğrenim uygulamaları yapılmaktadır (99).

Psikoterapi birincil tedavi yöntemi değildir, ancak ilaç tedavileriyle beraber uygulanması tedavide çok önemli olacaktır. Şizofreni hastası, bir yandan insan ilişkilerine ihtiyaç duyarken diğer yandan da insan ilişkilerinden çok korkar. Bu gereksinim-korku ikilemi nedeniyle insan ilişkilerini geliştiremez, böylece insan ilişkileri şizofreni hastası için kararsız bir ruh hali yaratır. Bu nedenden ötürü şizofrenide psikoterapötik ve psikoterapinin yaklaşımın önemi büyüktür (100).

Çoğu hasta tedaviye devam etmemekte, tedaviye devam edenlerin çoğu ise ilaçlarını düzenli kullanmamaktadır. Doktorun hasta ve ailesiyle işbirliği yapması hastanın tedaviye uyumunu arttırmada önemlidir. Hasta ailesinin, hastalığı kabullenme zorluğuna ek olarak hastanın ilaçlarını takip etmesi, doktorla işbirliği için çaba göstermesi gibi ek görevleri olmaktadır (100)

Radikal ajanlardan üstün olan yeni mekanizmalar araştırılmaktadır. Yeni kuşak antipsikotikler reseptör antagonistleri değil "nörostatilizatörler" olabilirler. Bunlar dopamin ve serotonininden farklı olarak glutamat ve NDMA gibi nörotransmitter yolları hedefleyebilir. Ancak ideal antipsikotik şizofrenide gözlenen yaygın nörogelişimsel patolojiyi önlemek için spesifik gen ekspresyonlarını indükleyecek şekilde tasarlanacaktır. Bu gerçekleşene kadar şizofreninin klinik tedavisi, psikososyal ve farmakolojik tedavi ve rehabilitasyonun en ideal karışımını içerecektir (101).

Kaynaklar

- (1) Ertuğrul A.; Şizofreninin Nörobiyolojisi, Temel Psikofarmakoloji, 1: 354, Ankara (2010).
- (2) Aydın H.; Synopsis of Psychiatry, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2: 134-153, İstanbul (2005).
- (3) Güleç C., Köroğlu E.; Temel Psikiyatri, 1: 184-205 (2007).
- (4) Belene E.; Şizofrenide Anksiyete Belirtilerinin, Pozitif, Negatif Ve Depresif Belirtiler, İntihar Düşüncesi, İçgörüsü Ve Yaşam Kalitesi Açısından İncelenmesi, Sağlık Bakanlığı Prof. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, s:11 (2009).
- (5) Köroğlu E.; Şizofreni, Psikiyatri 7, 239-272 (1996).
- (6) Kaplan H., Sadock B.; Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry, 8: 375-456 (1998).
- (7) Bird j., Harrison G.; Examinationnotes in psychiatry, 2nd edition. Wright Bristol, s:203 (1987).
- (8) Yavuz R.; Türkiye'de sık karşılaşılan Psikiyatrik hastalıklar. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimleri Etkinlikleri, s:49-58, İstanbul (2008).
- (9) Wundarink A, Kaymaz N.; Şizofreni, Inmerc publishing, s:13-15 (2002).
- (10) Davidson MR., A Nurse's Guide to Women's Mental Health, Springer Publishing Company,s:281 (2012).
- (11) Dityatev A, El-Husseini A.; Molecular Mechanisms of Synaptogenesis, Springer Science&Business Media, s:92 (2006).
- (12) Üçok A.; Psikoz İçin Risk Altındaki Bireyler, Tanıma, Önleme ve Tedavi Konusunda Nerdeyiz, Klinik Psikiyatri Dergisi, 11: 9-14 (2008).
- (13) Acar C., Kartalıcı Ş.; Şizofreninin Etyopatogenezinde Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) Geninin Rolü, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 6: 217-226 (2014).
- (14) Abay E., Tekin S.; Geçmişten günümüze şizofreni genetiği, Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi, 12(2): 21-30 (2004)
- (15) Butcher J., Mineka S. ve ark.; Anormal Psikoloji, Kaknüs Yayınları, s:871 (2011)
- (16) Sundquist K., Frank G. ve ark.; Urbanisation and incidence of psychosis and depression, Follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden, Br J Psychiatry, 184: 293-298 (2004).
- (17) Mulvany F., O'Callaghan E. ve ark.; Effect of social class at birth on risk and presentation of schizophrenia: case-control study, BMJ, 323: 1398-1401 (2001).
- (18) Harrison G., Gunnell D. ve ark.; Association between schizophrenia and social inequality at birth: case-control study, Br J Psychiatry, 179: 346-350 (2001).
- (19) Wicks S., Hjern A. Ve ark.; Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: A national cohort study, Am J Psychiatry, 162: 1652-1657 (2005).
- (20) Selten JP., Cantor-Graae E.; Social defeat: risk factor for schizophrenia, Br J Psychiatry, 187: 101-102 (2005).
- (21) Cantor-Graae E., Selten JP.; Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review, Am J Psychiatry, 162: 12-24 (2005)..
- (22) Van Os J., Krabbendam L. ve ark.; The schizophrenia envirome, Curr Opin Psychiatry, 18: 141-145 (2005).
- (23) Kroll J.; Posttraumatic symptoms and the complexity of responses to trauma, JAMA, 290: 667-670 (2003).
- (24) Scott J., Chant D. ve ark.; Association between trauma exposure and delusional experiences in a large community-based sample, Br J Psychiatry, 190: 339-343 (2007).
- (25) Campbell ML., Morrison AP.; The relationship between bullying, psychotic-like experiences and appraisals in 14-16 year olds, Behav Res Ther, 45: 1579-1591 (2007).
- (26) Myin-Germeyns I., van Os J.; Stress-reactivity in psychosis:evidence for an affective pathway to psychosis, Clin Psychol Rev, 27: 409-424 (2007).
- (27) Malmberg A., Levis G. ve ark.; Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia, British Journal of Psychiatry, 172: 308 (1998).
- (28) Ceylan ME., Çetin M.; Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni, 2(3): 83-613 (2005).
- (29) Stahl SM.; Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamalar, Yelkovan Yayıncılık, 365-459 (2003).

- (30) Geddes JR, Verdoux H. ve ark.; Individual patient data metaanalysis of the association between schizophrenia and abnormalities of pregnancy and labour, *Schizophr Bull*, 25: 413-423 (1999).
- (31) Bersani G., Taddei I. ve ark.; Severity of obstetric complications and risk of adult schizophrenia in male patients: a casecontrol study, *J Matern Fetal Neonatal Med*, 14(1): 35-38 (2003).
- (32) Dalman C., Allebeck P.; Paternal age and schizophrenia: further support for an association, *Am J Psychiatry*, 159(9): 1591-1592 (2002).
- (33) Tsuang M.; Schizophrenia: genes and environment, *Biol Psychiatry*, 47(3): 210-220 (2000).
- (34) Cannon TD., Van Erp TG. ve ark.; Fetal hypoxia and structural brain bnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen sychiatry* 59(1): 35-41 (2002).
- (35) Kelly BD., Feeney L. ve ark.; Obstetric adversity and age at first presentation with schizophrenia: evidence of a dose-response relationship, *Am J Psychiatry*, 161(5): 920-922 (2004).
- (36) Brown AS., Vinogradov S.; Association of maternal genital and reproductive infections with verbal memory and motor deficits in adult schizophrenia, *Psychiatry Res*, 188(2): 179-186 (2011).
- (37) Boksa P., Luheshi GN.; On the use of animal modeling to study maternal infection during pregnancy and prenatal cytokine exposure as risk factors for schizophrenia, *Clin Neurosci Res*, 3(4-5):339-346 (2003).
- (38) Öztürk O., Uluşahin A.; Ruh Sağlığı ve Bozuklukları I. 12. Baskı, Ankara Yayın Evi, s:286, Ankara (2014).
- (39) Sayın A.; Dopamin reseptörleri ve sinyal iletim özellikleri, *Klinik Psikiyatri*, 11:125-134 (2008).
- (40) Stahl SM., Alkin T.; Stahl'ın temel psikofarmakolojisi, Nörobilimsel ve pratik uygulamalar, İstanbul Tıp Kitabevi, 1: 268-276, İstanbul (2012).
- (41) Ertuğrul A.; Şizofreni etiyojisi, *Türkiye Klinikleri J int Med Sci*, 1(12): 6-14 (2005).
- (42) Yavaşçı Öztepe E., Akkaya C.; Şizofrenide seratoninin rolü, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, Current Approaches in Psychiatry*, 4(2): 237-259 (2012).
- (43) Öztürk S.; Şizofreni hastalarında yaşam kalitesinin; pozitif belirtiler, negatif belirtiler, depresyon ve içgörü ile ilişkisi, Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, (Danışman: Doç. Dr. Nuray Atasoy), s:4, Zonguldak (2010).
- (44) Güz H.; Şizofreni ve cinsiyet: Başlangıç yaşı ve sosyodemografik özellikler, *Klinik Psikiyatri*, 3: 27-33.
- (45) Güvenç C., İlnem C. ve ark.; Östrojen ve şizofreni. *Düşünen Adam*, 17(2): 99-104 (2004).
- (46) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar, I. Baskı, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, s:1, 14, 18, 22, 39, 40, 41, 43, 384, Ankara (2007).
- (47) Mueser KT., McGurk SR., ve ark.; Schizophrenia, *Lancet*, 363: 2063-2072 (2004).
- (48) Feinberg I., Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence, *J Psychiatric Res*, 17: 319-334 (1982).
- (49) Işık E.; Güncel Şizofreni, *Format Matbaacılık*, 1: 18-62, Ankara (2006).
- (50) Lieberman JA.; Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective, *Biol Psychiatry*, 46(6): 729-739 (1999).
- (51) Harrison PJ.; The neuropathology of schizophrenia, A critical review of the data and their interpretation, *Brain*, 122: 593-624 (1999).
- (52) Yüksel N.; Ruhsal Hastalıklar, Çizgi Tıp Yayınevi San ve Tic Ltd. Şti., 2: 258-26, Ankara (2001).
- (53) Işık E.; Güncel Şizofreni, *Format Matbaacılık*, 1:18-19;248-252, Ankara (2006).
- (54) Yıldız M.; Şizofreni Hastalığı Anlamak ve Onunla Yaşamayı Öğrenmek, Okuyan Us Yayın Eğitim Danışmanlık Tıbbi Malzeme ve Reklam Hizmetleri San ve Tic Ltd Şti, 2:12, İstanbul (2005).
- (55) Köroğlu E., Sargın E. ve ark.; Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar, DSM-IV Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Hekimler Yayın Birliği, 4: 419-487, Ankara (2007).
- (56) Öztürk O., Uluğ B.; ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması Klinik Tanımlar ve Tanı Kılavuzları, Dünya Sağlık Örgütü, Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, s:77-100 Ankara (1993).
- (57) Köroğlu E.; Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Hekimler Yayın Birliği, 4: 419-447, Ankara (2007).
- (58) Ceylan M.; Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Şizofreni, Yazarı tarafından Bastırılmış, s:632, İstanbul (2005).

- (59) Herz MI J., Lamberti S. ve ark.; A Program for Relaps Prevention in Schizophrenia, Arch Gen Psychiatry, 57: 277-283 (2000).
- (60) Sadock BJ, Sadock VA.; Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, Ninth edition. Lippincott Williams&Wilkins, s:375-402, New York (2003).
- (61) Sadock BJ., Sadock V.; Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Lippincott Williams&Wilkins, s:253 Philadelphia (2000).
- (62) Taşkın EO.; Stigma, Ruhsal Hastalıklara Yönelik Tutumlar ve Damgalanma, Meta Basım Matbaacılık, 1: 73-114, İzmir (2007).
- (63) Soygür H.; Şizofreni Tedavisine Genel Bir Bakış, Psikiyatri Dünyası, 3: 83-90 (1999).
- (64) Yıldız M.; Araştırma ve klinik uygulamada Biyolojik Psikiyatri Şizofreni cilt 1, İstanbul Yer Küre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri AŞ, s:223 (2005).
- (65) Sevinçok L.; Şizofrenide Psikososyal Tedaviler, Şizofreni Dizisi, 1: 72-80 (2000).
- (66) Üçok A., Atlı H. ve ark.; Şizofreni Hastalarına Bütüncül Yaklaşımlı Grup Tedavisinin Yaşam Kalitesine Etkisi: Bir Yıllık Uygulama Sonuçları, Nöropsikiyatri Arşivi, 39(2-3-4); 113-118, (2002).
- (67) Nasrallah H.A.; Smeltzer D.J. Şizofreni Güncel Tanı ve Tedavi Kitabı, AND Yayıncılık, 1: 138, Ankara.(2005)
- (68) Reynolds GP., Kirk SL.; Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms, Kirk Pharmacology & Therapeutics, 125: 169-179 (2010).
- (69) Göktalay G., Uzbay T.İ.; Antipsikotik İlaçlar, Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi, İstanbul medikal yayıncılık, 3: 327-451 (2012).
- (70) Nasrallah H.A., Smeltzer D.J.; Şizofreni Güncel Tanı ve Tedavi Kitabı, AND Yayıncılık, 1: 168, Ankara.(2005)
- (71) Conley Robert R., Kelly Deanna L.; Pharmacologic Treatment of Schizophrenia, s:13-20-21,107-127,209-217 (2003).
- (72) Işık E.; Güncel Şizofreni, Format Matbaacılık, s:373, Ankara (2006).
- (73) Stahl Stephen M.; Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application, Cambridge University Pres, 2: 401-459, Cambridge (2000).
- (74) Brodie MS., Bunney EB.; Serotonin potentiates dopamine inhibition of ventral tegmental area neurons in vitro, J Neurophysiol, 76: 2077-2082 (1996).
- (75) Petty RG.; Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action, Schizophr Res, 67-73 (1999).
- (76) Mete L., Ünsal PÇ.; Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 168-177 (2004).
- (77) Lieberman J.; Metabolic Changes Associated with antipsychotic use, J Clin Physhiatry, 6: 8-13 (2004).
- (78) Russel MJ., Mackell JA.; Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and theuopetic implications, CNS Drugs, 15: 537-551 (2001).
- (79) Yurtsever F., Danacı AE. ve ark.; Atipik antipsikotiklere bağlı gelişen diyabeti mekanizması, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 17: 34-42 (2007).
- (80) Altınbaş K., Kurt E. ve ark.; İkinci kuşak antipsiko tiki erin endokrin yan etkileri: istisna mı, kural mı?, Anadolu Psikiyatri Dergisi, 6: 259-266 (2005). (81) Melkersson K., Dahi ML.; Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literatüre review and clinical implications, Drugs, 64: 701- 723 (2004).
- (82) Jin H., Meyer JM. ve ark.; Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: asystematic review, Schizophr Res, 71: 195 -212 (2004).
- (83) Haupt DW.; Differential metabolic effects of antipsychotic treatments, Eur Neuropsychopharmacol, Suppl 16 3: 149-155 (2006).
- (84) Scheen AJ., De Hert MA.; Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics, Diabetes Metab, 33: 169-175 (2007).
- (85) Meyer JM., Koro CE.; The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review, Schizophr Res, 70: 1-17 (2004).
- (86) Kaplan H., Sadock B. ve ark.; Klinik Psikiyatri, Şizofreni, Nobel Tıp Kitapevleri, Nobel Matbaacılık, s:325-334, İstanbul (2004).
- (87) <http://www.dpsikiyatri.com/tedaviler1226.asp>, Erişim tarihi: 10.03.2011.

- (88) Tomruk NB., Oral T.; Elektrokonvülsif Tedavinin Klinik Kullanımı, *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 8: 302-309 (2007)
- (89) Atagün Mİ., Yıldırım MS. ve ark.; Elektrokonvülsif Tedavi:Psikiyatride Güncel yaklaşımlar, 4(3): 350-370 (2012).
- (90) Tosun M.; Depresyon Tedavisinde Elektrokonvülsif Terapinin Yeri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli tıp Eğitim Etkinlikleri, Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, 107-120 (1999).
- (91) Işık E.; Güncel Şizofreni, *Format Matbaacılık*, s:450-487, Ankara (2006).
- (92) Miyamoto S., Stroup TS. Ve ark.; Acute pharmlological treatment of schizophrenia, in *Schizophrenia*, Hirsh SRWeinberger DR, Blackwell Science Ltd, 442-73,Oxford, UK (2003).
- (93) Meltzer HY.; Suicide in schizophrenia: risk factors and clozapine treatment. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 3): 15-20 (1998).
- (94) Andreasen NC., Black DW.; Somatic treatments, in *Introductory Text book of Pschiatry*, American Psychiatric Publishing, s:709-59, Washington DC (2001).
- (95) Yıldız A.; Akut ajitasyon sağaltımında benzodiyazepinlerin, tipik ve atipik antipsikotiklerin yeri, *Bulguların gözden geçirilmesi*, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 14(2): 134-44 (2003).
- (96) American Psychiatric A., Practice guidelines fort he treatment of patients with schizophrenia, *Am J Psychiatry* 161: 3-57 (2004).
- (97) Baldessarini RJ., Cohen BM. ve ark.; Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses, *Arch Gen Psychiatry* 45(1): 79-91, (1988).
- (98) Vaday GG.; CXCR4 and CXCL12 (SDF-1) in prostate cancer: inhibitory effects of human single chain Fv antibodies, *Clin Cancer Res*, 10: 5630-9 (2004).
- (99) Tenhula WN., Bellack AS.; Schizophrenia and Other Psychotic Disorders, *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 9: 1556-1572 (2009).
- (100) Öztürk MO., Uluşahin MA.; Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, *Nobel Tıp Kitabevleri*, 11: 840-856, Ankara (2008).
- (101) Nasrallah H.A., Smeltzer D.J.; Şizofreni Güncel Tanı ve Tedavi Kitabı, *AND Yayıncılık*, 1:209-210, Ankara (2005).