

T. C.
TÜRKİYE CUMHURİYETİ
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKIYATRI KLİNİĞİ

Eğitim ve İdari Sorumlusu Prof. Dr Erol GÖKA



**ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI OLAN
VE OLMAYAN ŞİZOFRENİ HASTALARININ KİŞİLİK
YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Neslihan ALTUNSOY ŞEN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2012

T. C.
TÜRKİYE CUMHURİYETİ
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

Eğitim ve İdari Sorumlusu Prof. Dr Erol GÖKA



**ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI OLAN
VE OLMAYAN ŞİZOFRENİ HASTALARININ KİŞİLİK
YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Neslihan ALTUNSOY ŞEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. İ.Tuncer OKAY

ANKARA

2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, yetişmemde büyük katkısı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Erol GÖKA'ya ve Doç. Dr. M. Çiğdem Aydemir'e ,

Eğitimime katkılarından dolayı emekli 2. Psikiyatri Kliniği Şefi Prof. Dr. Nesrin DİLBAZ'a, Nöroloji Kliniği eğitim ve idari sorumlusu Uzm. Dr. Fikri Ak'a, GATA Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tümer TÜRK BAY'a ve ekibine, eğitim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim, Doç. Dr. İ.Tuncer OKAY' a,

Tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen, dostluklarını ve desteklerini hep hissettiğim Dr. Merve CİNGİ ve Dr. Eylem DOĞAN' a,

Birlikte çalışma şansı bulduğum yardımları ve dostlukları için tüm asistan doktor arkadaşlarıma, Psikiyatri Kliniğinin tüm uzman hekimlerine, hemşire ve personelimize, AMATEM kliniğinin tüm çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim.

Neslihan ALTUNSOY ŞEN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....

İÇİNDEKİLER.....

KISALTMALAR.....

TABLO LİSTESİ

1. GİRİŞ.....

2. GENEL BİLGİLER.....

2.1. Şizofreni.....

2.1.1. Tanım.....

2.1.2. Tarihçe

2.1.3. Epidemiyoloji.....

2.1.4. Etiyoloji.....

3. ŞİZOFRENİ VE ALKOL-MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI
KOMORBİDİTESİ.....

3.1. Komorbidite Kavramı ve Şizofreni Tanısında Hiyerarşi, İndirgemecilik ve
Eşanlılık.....

3.2. Komorbidite Prevalansı.....

3.3. Komorbid Hastaların Tercih Ettiği Maddeler.....

3.4. Komorbid Hastaların Sosyodemografik Özellikleri.....

4. KİŞİLİK BOZUKLUKLARI KOMORBİDİTESİ.....

4.1. Kişilik Bozuklukları, Mizaç ve Karakter.....

4.2. Şizofreniye Eşlik Eden Kişilik Bozuklukları.....

4.3. Madde Bağımlılığı Kişilik Özellikleri ve Bozuklukları.....

4.3.1. Farmakolojik Yatkınlık.....

4.3.2. Duygulanım Regülasyonu.....

4.3.3. Suç Eğilimi.....

5. GEREÇ ve YÖNTEM	
5.1 Örneklem.....	
5.2. Prosedür	
5.3. Veri Toplama Araçları.....	
5.3.1. Sosyodemografik Bilgi Formu	
5.3.2. Uygulanacak Ölçekler	
5.4. İstatistiksel Analiz.....	
6.BULGULAR	
7. TARTIŞMA.....	
8. SONUÇ.....	
9. ÖZET.....	
10. SUMMARY.....	
11. KAYNAKLAR.....	

KISALTMALAR

5HT	Serotonin
5-HT2A	Serotonin tip 2A reseptörü
5-HIAA	5-hidroksi indolik asetik asit
BOS	Beyin omurilik sıvısı
DA	Dopamin
DSM-IV	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-Dördüncü Basım
D2	Dopamin tip 2 reseptörü
GABA	Gama amino butirik asit
HVA	Homovalinik asit
ICD-10	Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı
SCID-II	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders
SPSS	Sosyal Bilimler İstatistik Programı (Statistical Package for the Social Sciences)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gruplara Göre Olguların Sosyo-Demografik Özellikleri.....

Tablo 2. Gruplara Göre Olguların Klinik Özellikleri.....

Tablo 3. Gruplara Göre Olguların Klinik Özellikleri – devamı.....

Tablo 4. İkinci Gruptaki Olguların Komorbid Alkol ve/veya Madde Kullanım Bozukluğu Oranları.....

Tablo 5. Birinci ve İkinci Gruptaki Olguların Hastane Yatışı Yönünden Karşılaştırılması

Tablo 6. Birinci ve İkinci Gruptaki Olguların Diğer Klinik Bulguları

Tablo 7. Gruplara Göre Olguların Hastalığın Uzunlamasına Gidişi Yönünden Dağılımı

Tablo 8. Birinci ve İkinci Gruptaki Olguların Kişilik Bozuklukları Alt Tiplerine Göre Dağılımı

Tablo 9. Grupların Kişilik Bozukluğu Kümeleri Yönünden Karşılaştırılması

1.GİRİŞ

Kişilik bozukluklarının genel toplumda yaygınlığı %2-18 (Casey ve Tyrer,1986,1990), genel psikiyatri hastaları arasında ise % 6-67 (Kass ve ark.,1985; Koenigsberg ve ark.,1985) arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Bu veriler, kişilik bozukluklarının psikiyatrik hastalar arasında düşünüldüğünden daha sık görüldüğüne işaret etmektedir. Ciddi ruhsal hastalığı olanlarda kişilikle ilgili çalışmak, hastalığın gerçekliği ve retrospektif geri çağırmaı bozması nedeniyle sorunlu bir alandır. Bununla birlikte kişilik belirtilerin görünümünü (Lysaker ve ark., 1999; Guillem ve ark., 2002) ve hastanın sosyal işlevselliğini (Lysaker ve ark.,1998;Eklund ve ark.,2004) etkileyebileceğinden şizofrenide daha çok önem kazanmaktadır.

Şizofrenide tüm kişilik bozukluğu türlerinin prevalansı artış göstermekle birlikte, hayatlarının daha sonraki dönemlerinde şizofreni tanısı konulan bireyler arasında A kümesi kişilik özelliklerinin görece daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Solano ve Chavez,2000). A kümesi kişilik bozukluklarının dahil edilmediği bir çalışmada ise hastaların 1/3'ünde en az bir B veya C kümesi kişilik bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir (Wickett ve ark.,2006). Solano ve Chavez şizofreni hastalarında %85 gibi yüksek bir oranda premorbid kişilik bozukluğu saptamışlar, şizofreni spektrumunda yer alan şizoid(%27,5), şizotipal (%12,5) ve paranoid (%20)kişilik bozukluklarının oldukça sık görüldüğünü belirtmekle birlikte kaçınan(%32,5) ve bağımlı(%20) kişilik bozukluklarının da sık görüldüğü gerçeğini vurgulamışlardır (Solano ve Chavez,2000).

Şizofreni ve alkol madde kullanım bozukluğu birlikteliği üzerine giderek artan bir ilgi vardır(Fowler ve ark., 1998). Son yıllarda birçok çalışma , şizofrenili hastalarda madde kullanım bozukluklarına yüksek oranlarda rastlandığını bildirmektedir(Blanchard ve ark., 2000). I.eksan tanıları arasında bipolar bozukluktan sonra en yüksek madde kullanım bozukluğu ek tanısı gelişme riski şizofrenide mevcuttur(Reiger ve ark., 1990). Amerika Birleşik Devletleri'nde Epidemiyolojik Alan Tarama Çalışmasında (ECA) şizofreni spektrum bozukluğu olan olguların %47'sinin alkol ve/veya madde kötüye kullanım ek tanı ölçütlerini karşıladığı saptanmıştır. Bu çalışmada şizofrenili bireylere genel toplumla kıyaslandığında 4.6 kat daha fazla alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu, 3 kat daha fazla alkol kullanım bozukluğu ve 9 kat daha fazla alkol dışı madde kullanım bozukluğu tanısı konma olasılığı bildirilmiştir(Regier ve ark.,1990) Alkol, nikotin ve psikostimulan maddeler şizofren hastalarda en sık kötüye kullanımı bildirilen maddelerdir (Batel,2000; Buckley,1998).

Komorbidite olasılığı sıklıkla; genç yaş, erkek cinsiyet, işsizlik, düşük eğitim düzeyi, antisosyal kişilik bozukluğu ve davranım bozukluğu öyküsü, ailevi problemler, evsizlik, erken şizofreni başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur (Mueser ve ark.,1992; Cuffel ,1992; Cantwell ve ark., 1999).

Bu konudaki literatürün daha çok şizofrenili hastalarda madde kötüye kullanımının sıklığı, sosyal-klinik bileşenleri ve ek tanıli hastalara yönelik etkin müdahale yöntemlerine odaklandığı görülmektedir . Alkol ve madde kötüye kullanımı olan şizofreni hastalarında antisosyal kişilik bozukluğu önemli bir risk faktörü olarak belirlenmekle birlikte bu hastalarda görülen kişilik bozukluklarıyla ve özellikle premorbid kişilik özellikleriyle ilişkili yeterli yayın bulunmamaktadır. Genel olarak (şizofreni vurgulanmadan) alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastalarda kişilik bozukluğu yaygınlığını araştıran yayınlarda %53'den %100'e değişen sonuçlar saptanmış olup(Khantzian ve Treece, 1985; Koenigsberg ve ark., 1985; Marsch ve ark.,1988; Weiss ve ark.,1986; Matano ve ark.,1994) en sık antisosyal, borderline, narsistik ve bağımlı kişilik bozukluklarının eşlik ettiği vurgulanmıştır. Bu verilerin alkol ve madde kullanımı olan şizofreni hastalarını da kapsadığı kabul edilirse, alkol ve madde kullanımı olan ve olmayan şizofreni hastalarında görülebilen premorbid kişilik özellikleri arasında belirgin bir fark ortaya çıkmaktadır .Bu açıdan bakıldığında Meehl (1990)'in belirttiği üzere şizofreninin iki formu olduğu yönündeki açıklaması anlam kazanmaktadır;bu formlardan biri premorbid dönemde spektrum kişilik bozuklukları şeklinde belirtilerle giden genetik diyatez ile ilişkili diğeri ise kişilik bozuklukları gözlenmeyen ya da spektrum dışında kalan kişilik bozuklukları gözlenen genetik olmayandır.

Bu çalışmada, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri ve amatem polikliniklerine başvuran şizofreni hastalarının premorbid kişilik bozukluğu sıklığının, yaygın olarak görülen kişilik bozukluğu tiplerinin ve alkol-madde kullanım bozukluğu ek tanısının hem bu verilere hem de şizofreni seyri ve sosyodemografik veriler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

2.1.1. Tanım

Şizofreni kişinin düşünce, algılama ve davranışlarını önemli derecede etkileyerek iş, sosyal ve özel yaşamında çeşitli düzeylerde sorunlara neden olan süregelen ve ağır bir ruhsal bozukluktur (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2007). Şizofreni tek bir hastalık olarak kabul edilse de olasılıkla heterojen etiyolojili bir grup bozukluğu içerir ve hastaların klinik görünümü,

tedaviye yanıtları ve seyri farklıdır (Uzun ve Battal, 2005). Hastalığın temel belirtileri; varsanılar, sanrılar, dezorganize konuşma ve davranış, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar ile psikososyal işlevsellikte bozulmadır (Conley ve Kelly, 2003).

2.1.2. Tarihçe

Şizofreni belirtilerini konu alan ilk metinlerin varlığı milattan önce 15. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Eski Yunan'da milattan sonra birinci ve ikinci yüzyıllarda, büyüklük ve kötülük görme sanrılarının yanı sıra bilişsel işlevlerde ve kişilikte yıkımla giden bazı ruhsal bozukluklar tanımlanmıştır (Güleç ve Köroğlu, 2007).

İlk kez 1860 yılında Fransız psikiyatrist Morel, 14 yaşında bir erkek çocuğunda, aile içinde ve okulda çatışmalar ve uyum sorunlarıyla başlayıp, yıkımla sonlanan bir içe kapanma tablosu tanımlamış ve bu tabloyu *démence precoce* (erken bunama) olarak adlandırmıştır. Hecker 1871'de hebefreniyi ve Kahlbaum 1874'de katatoniyi tanımlamış, Emil Kraepelin 1876'da bu iki klinik tabloya paranoid ve basit tipleri de ekleyerek, tümünü "Dementia Praecox" başlığı altında toplamıştır. Günümüzün şizofreni kavramı içinde önemli bir yer tutan pozitif-negatif belirti ayrımının kavramsal çerçevesini hazırlayan ve normal işlevselliğin olduğu ancak alevlenmeler gösteren hastalığı manik depresif psikoz olarak tanımlayarak bu hastaların ayrımını yapan da Kraepelin'dir (Çetin ve Ceylan, 2005).

Eugen Bleuler 1911'de yayımladığı "Dementia Praecox ve Şizofrenler Grubu" adlı kitabında, bu bozukluğun mutlaka yıkımla sonlanmasının gerekmediğine dikkat çekerek *dementia praecox* yerine, zihin yarılması anlamına gelen "schizo-phrenia" teriminin kullanılmasını önermiş ve şizofreninin dört temel belirtisi olduğunu ileri sürmüştür. Bleuler'in "dört A belirtisi" olarak anılan bu belirtiler otizm, ambivalans, çağrışım çözüklüğü ve anormal duygulanımdır. Bleuler, şizofreni kavramı içinde, çağrışım çözüklüğüne özel bir yer vermiş, bunun patognomik bir belirti olduğunu, tüm hastalarda ve hastalığın her döneminde bulunduğunu ileri sürmüştür.

Kurt Schneider 1930'larda işitme varsanıları, kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, dış güçler tarafından bedeninin etkilenmesi, düşünce çalınması ve düşünce sokulması gibi sanrı ve varsanılarından oluşan bir grup belirtiyi, 'birinci sıra belirtiler' olarak adlandırmış ve şizofreni tanısında bunlara öncelik vermiştir (Güleç ve Köroğlu, 2007).

1960'ların sonlarında, Schneider'in 'birinci sıra belirtileri' Avrupa'da yaygın bir kullanım bulurken, Amerika'da Bleuler'in şizofreni tanımına göre tanı konulmaktaydı.

1980'li yıllarla birlikte iki önemli değişim olmuştur. Bunlardan ilki; DSM-III'ün yayınlanması ve Amerika Psikiyatri Birliği'nin şizofreni tanısı konusunda yeni yaklaşımı benimsemesidir. Amerikan Psikiyatrisi'nde egemenliğe sahip olan Bleulerci yaklaşım yerini

Kraepelinci yaklaşıma bırakmıştır. Sonuç olarak, DSM-III'te tanı ölçütleri dışına itilen Bleulerci kavramlar daha ayrıntılı tanımlamalarla araştırma ölçeklerine dönüşerek klinik değerlendirme sürecine geri dönmüşlerdir. 1994 yılında yayınlanan DSM-IV, tanı ölçütleri arasında negatif belirtilere de yer vererek bu dönüşü resmileştirmiştir (Kaplan ve Sadock, 2000).

2.1.3. Epidemiyoloji

Şizofreninin sıklığı üzerine yapılan birçok araştırmanın sonuçları dar bir aralıkta arasında değişmekte ve 15 yaşın üzerindeki nüfus için sıklık %0.30-1.20 arasında bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ; The World Health Organization-WHO) verilerine göre Avrupa ve Asya'da hastalık sıklığı %0.85'dir (Öztürk ve Uluşahin, 2008). Normal popülasyonda şizofrenin yaygınlık oranı %1 olarak bildirilmiştir (Amerikan Psikiyatri Birliği, 1995).

Yaşam boyu yaygınlık oranları tüm dünyada neredeyse eşittir (Schuckit, 2007). Yıllık insidanslar genellikle onbinde 0.5–5 arasındadır (Amerikan Psikiyatri Birliği 2007). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan geniş bir epidemiyolojik araştırmaya göre yaşam boyu yaygınlık oranı %0.6-1.9 arasında bulunmuştur (Öztürk ve Uluşahin, 2008).

Şizofreni, sıklıkla 15-45 yaşları arasında (erkeklerde ortalama 18-19, kadınlarda ortalama 28-29 yaşlarında) başlamakta (Çetin ve Ceylan, 2005) ve kadınlar ile erkekler arasında hastalığın sıklığı ve yaygınlığı bakımından önemli fark görülmemekte olup, kadınlarda genellikle erkeklere göre daha iyi bir gidiş göstermektedir (Andreasen ve Black, 2006). Şizofreni görülme sıklığı, şehirlerde ve endüstriyel bölgelerde köylere göre daha yüksektir. Kış aylarında ya da ilkbahar başında doğmak, enfeksiyonlara maruz kalmak ve beslenme yetersizliği merkezi sinir sistemindeki etkileri nedeniyle şizofreniye duyarlılığı artırıyor görülmektedir (Güleç ve Köroğlu, 2007).

2.1.4. Etiyoloji

2.1.4.1. Biyolojik Yaklaşımlar

2.1.4.1.1. Dopamin Hipotezi

Tirozinden sentezlenen dopamin (DA), nöronlarda sinaps öncesi uçta monoamin oksidaz (MAO) enzimi, hücre dışında sinaps aralığında bulunan katekol-o-metil transferaz (COMT) enzimi tarafından yıkılarak homovalinik asite dönüştürülür (Kayaalp, 1992).

Dopaminerjik sistem orta beyin ve diensefalonda bulunan nöron gruplarından köken alır (Hyman ve Nestler 1993). Substantia nigradan gelen nöronlar nigrostriatal yolla striatuma ulaşırlar ve bu yol birincil olarak motor davranışın düzenlenmesinde rol almaktadır. Ventral tegmental alandan gelen nöronlar limbik (mezolimbik yolak) ve kortikal (mezokortikal yolak)

bölgelere projekte olurlar. Bu yollar ise başlıca bilişsel işlevler ile motivasyon ve ödüllenenin düzenlenmesiyle ilişkilidir. Arkuat dopamin nöronları hipofize uzanarak tüberoinfundibuler yolu oluşturmaktadır. Bu yolak bazı hipofiz hormonlarının salınmasını kontrol etmektedir (Önder ve Küçükada, 1999). Dopamin reseptörleri yapısal olarak birbirlerine benzer olsalar da biyokimyasal ve farmakolojik olarak iki ana grup içinde incelenmektedirler (Sedvall ve Farde 1995).

Carlsson ve Lindqvist'in 1963 yılında yayınladıkları yazı dopamin hipotezinin çıkış noktası olarak kabul edilmektedir (Davis 1991). Bu hipotez yaklaşık olarak otuz yıldan beri kabul görmekte ve gelişmelere uygun olarak çeşitli yöntemlerle test edilmektedir. Carlsson ve Lindqvist 1963 yılında yazdıkları yazıda ilk kez klorpromazinin ve haloperidolün beyindeki özgün etkilerinden söz etmişlerdir; sözü edilen bu etki dopamin ve noradrenalin metabolizmalarındaki artmadır (Carlsson ve Lindqvist, 1963). Hipoteze göre şizofreni hastalarında dopamin sisteminin hiperaktif hale gelmesi hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır. Otuz yıldan bu yana dopamin sisteminin şizofreniyle ilişkisi bu hipotez ışığında nörokimyasal, genetik ve görüntüleme tekniklerindeki gelişmelere paralel bir şekilde devamlı olarak araştırılmaktadır.

Dopaminin şizofreni gelişimindeki rolüne ilişkin kanıtlar; amfetamin gibi uyarıcı ve merkezi sinir sisteminde DA aktivasyonuna neden olan ilaçların normal kişilerde psikoz benzeri bir tablo ortaya çıkarması, amfetaminin psikotik hastalarda klinik tabloyu ağırlaştırması, rezerpin gibi DA aktivasyonunu azaltan ilaçların psikotik tabloyu hafifletmesi ve postsinaptik DA reseptör blokajına neden olan nöroleptiklerin hastaları remisyona sokması ve şizofrenlerde DA hiperaktivasyonu olduğunu destekler şekilde homovalinik asit (HVA) gibi DA metabolitlerinin BOS, kan, idrar ve postmortem olarak da beyinde normallerden farklı düzeylerde bulunmasından gelmektedir (Ceylan, 2001).

Nöroleptiklerin plazma HVA'sı üzerine olan etkileri BOS HVA'sı üzerine olandan farklı değildir. Nöroleptiklerin genel olarak HVA düzeylerini yükselttiği kabul edilir ancak bu etkiye karşı tolerans gelişmektedir. Yani kronik nöroleptik kullanımı ile beraber HVA normale dönmektedir. Nöroleptik kullanımıyla başlangıçta HVA düzeyinde artış olması, nöroleptiklerce postsinaptik reseptör blokajına paralel olarak organizmanın kompanzatuvar bir çaba içinde DA sentezini ve buna bağlı olarak yıkımını arttırmasına bağlanmıştır. Yani nöroleptiklerin HVA miktarını arttırışı onların yaptığı DA blokajına dolaylı bir kanıt olarak gösterilmiştir (Ceylan, 2001).

Dopaminle ilgili çalışmaların sonuçları incelendiğinde şizofrenide özet olarak şu dört değişikliğin meydana geldiği görülmektedir;

- Bu hastalarda dopamin ve metabolitlerinin düzeyleri son derece değişkenlik göstermektedir.
- Normal kontrollerle karşılaştırıldıklarında kronik ve tedaviye direnç gösteren hastalarda dopamin turnoverinin azaldığı izlenimi edinilmektedir.
- Dopamin turnoveri akut semptomatolojiyle pozitif, kronikleşme belirtileriyle ise negatif korelasyon göstermektedir.
- Santral dopamin düzeyleri ise artmaktadır.

Yani şizofrenide dopamin turnoveri hem yavaşlamış hem de düzensizleşmiştir. Yavaşlama esas olarak dopamin salınımindaki azalmadan, düzensizleşme ise geri besleme mekanizmalarındaki bozukluktan ileri gelmektedir (Heritch 1990).

2.1.4.1.2. Serotonin Hipotezi

Serotonin sistemi de beyindeki yaygın projeksiyon sistemlerinden biridir. Serotonerjik nöronlar orta beyinde dorsal ve medyan rafe çekirdeklerinden köken alarak korteks, striatum, hipokampus ve diğer limbik alanlara uzanırlar. 5-hidroksi triptofan (5-HT) bir esansiyel aminoasit olan triptofandan sentezlenir ve monoamin oksidaz enzimi ile 5-hidroksi indolik asetik asite (5-HIAA) yıkılır. Serotonin reseptörlerinin çokluğu, serotoninin işlevlerinin anlaşılmasını güçleştirmektedir. Bugüne dek değişik ve bazen birbirine zıt etkileri olan 15'e yakın serotonin reseptörü bulunmuştur (Rezaki, 1998).

Klozapin ve yeni atipik antipsikotiklerin serotonin reseptörlerine olan ilgisi ve halüsinojen bir madde olan LSD'nin serotonin ile benzerliği bu nörotransmitteri de şizofreni patofizyolojisinin sanıkları arasına sokmuştur (Rezaki, 1998). Ne var ki LSD ile oluşan halüsinasyonlar görseldir ve şizofreninin diğer belirtileri tabloya eşlik etmez. Serotonin şizofreni ve tedavisindeki rolü belki de dopamin sisteminin etkinliğini düzenlemesi ile ilişkili olabilir (Abi Dargham ve ark, 1997). Serotonin ve dopamin nörotransmitter sistemleri birbiriyle anatomik ve işlevsel olarak ilişkilidir. Serotonin beyin sapında substantia nigradan gelen dopaminerjik nöronların ateşlemesini, korteks ve striatumda ise dopaminin sinaps aralığına salınımını önleyerek etkisini gösterir.

Serotonin, çeşitli (5-HT1- 5-HT7) reseptörler aracılığıyla etkisini göstermektedir. Şizofreni hastalarında, kortekste 5-HT2A sayısında azalma, 5-HT1A sayısında artma olduğu bildirilmiştir (Wong ve Van Tol, 2003). Serotonin geri alım bölgelerinin yoğunluğunun da şizofreni hastalarında özellikle frontal ve anterior singulat bölgelerde arttığı bulunmuştur. Bu

sonuçların, şizofreniye için özgül bulgular mı yoksa antipsikotik tedaviye ikincil olarak mı ortaya çıktığı tartışmalıdır.

Şizofrenide serotonerjik disregülasyon olduğunu vurgulayan bulgular şöyle sıralanabilir:

- Şizofreni hastalarında, kanda ve trombositlerde serotonin miktarlarında ve BOS'ta 5-HIAA değerlerinde artış görülür. Akut ve paranoid hastaların BOS 5-HIAA değerlerinde ise düşme görülür.
- Görüntüleme tetkiklerinde kortikal atrofi ve artmış ventrikül beyin oranı gösteren hastalar ile ajite hastalar düşük BOS 5-HIAA değerlerine sahiptir.
- Şizofreni hastaları ve sağlıklı birinci derece yakınlarında BOS 5-HIAA değerleri yüksek ya da düşük bulunmaktadır.
- Nöroleptiklerin serotonerjik reseptörleri doğrudan etkilemesi gibi, serotonerjik bir ilaç olan fenfluramin de hastalardaki negatif semptomları arttırmaktadır (Ceylan, 2001).

Şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlayan atipik antipsikotik ilaçların hem dopaminerjik, hem de serotonerjik antagonistik etkileri mevcuttur. Serotonerjik iletimi azaltan bu ilaçların, prefrontal dopamin miktarını artırarak negatif belirtilere etkili olduğu düşünülmektedir. Serotonin reseptörlerinde, özellikle 5-HT_{2A} reseptör genlerinde olan bazı polimorfizmlerin şizofreni ortaya çıkma riskiyle ve tedaviye cevapla ilişkili olduğu iddia edilmiştir.

2.1.4.1.3. Glutamat Hipotezi

Glutamat, beyindeki birincil eksitatör nörotransmitterdir ve iyonotropik [N-metil-Daspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metilisokzasole-4-propionik asit (AMPA) ve kainat] ve metabotropik reseptörler aracılığıyla etki eder (Fonnum 1984). Glutamaterjik piramidal hücreler korteks, limbik sistem ve talamus gibi şizofrenide bozukluk tespit edilmiş olan birçok beyin bölgesini birbirine bağlayan yolları oluşturmaktadır. NMDA reseptörlerinin, nöronların göçü, nöronların farklılaşması, trofik etmenlere cevap, plastisite, sinaptik çıkıntılarının oluşması gibi süreçlerde rollerinin olması, şizofrenide bulunmuş olan birçok yapısal ve işlevsel bozukluğun fizyopatolojisinde glutamatın önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Şizofreninin fizyopatolojisinde glutamatın yeri, son yıllarda daha çok üzerinde durulan bir alan olmuştur. Bir NMDA reseptör kanalı antagonisti olan fensiklidinin sağlıklı kişilere verilmesinin şizofreni benzeri bir sendroma yol açtığı bildirilmiş, paranoya, ajitasyon, işitme varsanıları gibi pozitif, apati, sosyal çekilme, dikkatte azalma gibi negatif belirtilere neden olduğu görülmüştür. Fensiklidinin sağlıklı kişilere verilmesi formal düşünce bozukluğu ve varsanıların ortaya çıkmasına neden olurken, şizofreni hastalarında verilmesi

psikotik semptomların alevlenmesine yol açmaktadır (Aniline ve Pitts 1982). Fensiklidin, amfetamin ve LSD'den farklı olarak şizofrenideki benzer derecede frontal bilişsel kayıplara yol açmaktadır (Peterson ve Stillman, 1978). Postmortem çalışmalarda, şizofreni hastalarında pre ve postsinaptik glutamaterjik değişkenlerde anormallikler saptanmıştır. Frontal kortikal alanlarda glutamat reseptörlerinde artış, prefrontal ve hipokampal bölgelerde glutamat etkinliğinde azalma, kortikal glutamat salıverilmesinde azalma, geri alımında ise artış bildirilmiştir (Miyamoto ve ark., 2003).

Kronik şizofrenlerde BOS'ta azalmış glutamat düzeylerinin saptanmasından sonra glutamatın fonksiyonlarına karşı ilgi artmıştır (Kim ve ark. 1980). Araştırmacılar, dopamin ve glutamat nöronları arasında varsayılan ilişkiye dikkat çekmektedir; kortikostriatal glutamat nöronlarındaki bir defektin dopamin salınımındaki glutamaterjik inhibisyonla azalma ile sonuçlanabileceğini ve böylece dopaminerjik tonda artma olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Glutamatın şizofrenideki rolüne ilişkin olarak dopamin ve glutamat sistemleri arasında etkileşim, nörogelişim sırasında glutamaterjik nöronlarda anormal budanma olması gibi düzeneklerin yanı sıra, glutamaterjik reseptörler aracılığıyla hipokampal ve kortikal nöronlarda eksitotoksik hasar olabileceği öne sürülmüştür (Wong ve VanTol, 2003). Ancak, şizofreni hastalarının beyinlerinde glutamat toksisitesinden kaynaklanan bir nörodejenerasyon olduğuna ilişkin kanıtlar yetersizdir. NMDA reseptörlerinde glutamaterjik aktivitenin artırılmasının belirtiler üzerinde etkili olabileceği düşüncesiyle çeşitli farmakolojik girişimlerde bulunulmuştur. NMDA reseptöründe glisin bölgesi üzerine agonistik etkisi olan glisin, D-serin, D-sikloserin gibi maddelerin antipsikotik tedaviye eklenmesinin negatif ve bilişsel belirtileri azaltmakta etkili olduğu bildirilmiştir (Tuominen ve ark., 2005).

2.1.4.1.4. GABA Hipotezi

GABA beyindeki ana inhibitor nörotransmitterdir. GABA nöronları GABA-A ve GABA-B olmak üzere iki reseptör üzerinden etkilerini gösterirler. Şizofrenide GABA ile ilgili bulgular; kortikal GABAerjik internöronlarda azalma, prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunda artma, hipokampusta GABA geri alım bölgelerinde azalma olarak sıralanabilir. GABA sentezinden sorumlu olan glutamik asit dekarboksilaz enziminin mRNA'sında da azalma tespit edilmiştir (Akbarian ve ark., 1995). Bu bulgular, GABA hücre sayısında ve GABA nörotransmisyonunda azalma ile uyumludur. Postmortem çalışmalarda, GABAerjik nöronlarda bulunan ve hücre dışına salıverilen reelin proteinin ve mRNA'sının şizofreni hastalarının prefrontal korteksinde önemli derecede azalmış olduğu tespit edilmiştir (Miyamoto ve ark., 2003).

Postmortem beyin örneklerinde yapılan GABA reseptörlerine ligand bağlanma çalışmaları kontrol grupları ile şizofrenikler arasında belirgin farklılık olmadığını göstermektedir (Bennett ve ark., 1979; Owen ve ark., 1981). Fakat son dönemlerdeki pek çok çalışmada ise şizofreniklerin singulat girus, kaudat nükleus, prefrontal kortekslerinde reseptörlere bağlanmada bir artış olduğu belirtilmektedir (Benes ve ark., 1992; Hanada ve ark., 1987).

2.1.4.1.5. Norepinefrin Hipotezi

Şizofrenili hastaların bir kısmında beyinde ve beyin omurilik sıvısında noradrenalinin arttığı ve bu yolla dopaminerjik yayılımın da arttığı bildirilmiştir. Fakat noradrenalin yıkım ürünü olan 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol'e (MHPG) yönelik çalışmalar bu bulguları desteklememiştir. Paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda beyin omurilik sıvısı ve plazmadaki noradrenalin düzeylerinde artma olduğu bildirilmektedir (Öztürk ve Uluşahin, 2008).

2.1.4.2. Nörogelişimsel Hipotez ve Şizofrenide Görüntüleme Bulguları

Şizofreninin nörogelişimsel varsayımına göre beynin erken gelişimindeki anormallikler, ileride klinik belirtilerin ortaya çıkma riskini arttırmaktadır (Alin ve Murray, 2002). Nörogelişimsel modele göre genetik ve erken gelişimsel etkenlerin bir araya gelmesiyle oluşan bir beyin hasarı beynin normal olgunlaşma sürecini bozmaktadır. Bu bozulma, hücre çoğalması, hücre farklılaşması, hücre göçü, programlı hücre ölümü, sinaps oluşumu, nöron devresi oluşumu aşamalarında olabilir. Sinir sistemi gelişiminin ilerleyen dönemlerinde, bu etkiler sonucu ortaya çıkabilecek sinyal iletimi bozuklukları ve nöron devrelerinin anormallikleri şizofreni belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açıyor olabilir.

Yapısal beyin değişiklikleri hastalığın başlangıcında ve hastaların birinci derecede akrabalarında da görülmektedir (Gogtay ve ark., 2003). Bu da yapısal değişikliklerin psikozun neden olduğu patolojik bir süreçle değil, kalıtsal risk etkenlerinin, yani nörogelişimi etkileyen genlerle ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Şizofrenide en sık bildirilmiş nöroanatomik bulgu lateral ve üçüncü ventriküllerde sağlıklı kontrollere göre genişleme olmasıdır. Bunun yanı sıra beyin hacminde ve kortikal gri maddede genel bir azalma görülmektedir. Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre frontal loblarda, amigdala, hipokampus, parahipokampus, talamus, medyal temporal lob, singulat girus ve üst temporal loblarda hacim azalması tespit edilmiştir (Wright ve ark., 2000). Kapsamlı bir gözden geçirmede de benzer sonuçlar bulunmuş, şizofreni hastalarında lateral ventriküllerde genişleme (çalışmaların %80'inde), üçüncü ventrikülde genişleme (çalışmaların %73'ünde), amigdala, hipokampus, parahipokampal girus dahil medyal

temporal lob hacminde azalma (çalışmaların %74'ünde), üst temporal girus gri madde hacminde azalma (çalışmaların tümünde), frontal, paryetal ve subkortikal (korpus kallozum, bazal ganglia, talamus) bölgelerde hacim değişiklikleri olduğu bildirilmiştir (Shenton ve ark., 2001). Ayrıca şizofreni hastalarında hipokampusta bölgesel şekil değişiklikleri olduğu da gösterilmiştir (Csernansky ve ark., 1998).

Şizofrenideki nöropatolojik değişikliklerin prenatal olduğunu destekleyen diğer bir bulgu ise şizofreni hastalarının beyinlerinde gliosis reaksiyonunun olmadığıdır bildirilmesidir. Glial reaksiyonlar erişkinlik döneminde başlayan beyin hasarlarında ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarda görülmekte olup, gelişimin erken aşamalarında olan nöropatolojik olaylarda görülmemektedir (Mueser ve McGurk, 2004). Psikoz belirtileri ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlamaktadır ve bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Daha önce oluşmuş olan sinapslar ergenlik döneminde %30-40 oranında ortadan kaldırılmakta ve böylece nöronlar arasındaki hatalı bağlantılar önlenmektedir. Şizofrenide aşırı sinaptik budanma olduğu iddia edilmiştir. Ergenlik döneminde olan sinaptik elemanın belli bir eşiğin üstünde olması psikozu başlatıyor olabilir (Feinberg, 1982). Genetik yatkınlık ve hipoksiye yol açan obstetrik komplikasyonların bir araya gelmesi hastalığın başlangıcını daha da erken yaşlara kaydırıyor olabilir. Bu görüşe göre bazı nöral sistemler gelişimin erken döneminden itibaren hatalı çalışarak hastalığı ortaya çıkarma kapasitesine sahiptir. Ancak kritik bir döneme kadar ya bunlara gereksinim olmamakta ya da başka sistemler eksikliklerini telafi etmektedir.

2.1.4.3. Viral-İmmün Hipotez

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda gebeliğin özellikle ikinci döneminde influenza epidemisine maruz kalan kadınların çocuklarının şizofreni açısından artmış risk taşıdığı iddia edilmiştir (Mednick ve ark., 1988; Limosin ve ark., 2003). Yapılan bir çalışmada özellikle influenza epidemisi sırasında prenatal altıncı ayında olan kişilerde şizotipi skoru yüksek bulunmuştur (Machon ve ark., 2002). Bu gözlemler nöral hücre göçünün etkin olduğu bu devrede ateş, sitokin aktivasyonu gibi maternal enfeksiyon bulgularının normal beyin gelişimini etkiliyor olabileceğini akla getirmektedir. Sitokinlerin programlı hücre ölümü ve sinaps gelişiminde rolü bulunmaktadır ve maternal enfeksiyon sonrasında anne, plasenta ve fetus tarafından üretilen sitokinlerin, gelişen nöronlar üzerinde nörotoksik etkileri olabilir. Şizofreni hastalarının ve normal bireylerin annelerinin prenatal dönemde alınmış olan serumları influenza açısından çalışılmış ve ilk trimesterde influenzaya maruz kalmanın şizofreni riskini 7 kat arttırdığı bulunmuştur. Bu çalışmada, ikinci ve üçüncü trimesterde influenza geçirilmesinin riski arttırmadığı bildirilmiştir (Brown ve ark., 2004).

2.1.4.4. Psikososyal Yaklaşımlar

Bu kurama göre şizofreni bir ego organizasyon bozukluğudur. Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan gelişim sırasındaki saplanmalardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bu da gerçekliğin yorumunu ve dürtülerin denetim altında tutulmasını etkiler (Uzun ve Battal, 2005). Libido normal gelişmede ilk çocukluk dönemlerinde çocuğun kendisinde, kendi benliğinde ve bedeninde tutulmaktadır. Buna birincil narsisizm denir. Çocuk büyüdükçe ve çevreyle ilişkileri arttıkça libido giderek çevredeki nesnelere yatırılır ve böylece gerçek nesne ilişkileri gelişir. Çevredeki nesnelere yatırılan ilgi, bağlılık ve sevgiye nesne libidosu adı verilir. Şizofrenide nesne libidosu bedene, benliğe geri çekilir ve böylece kişinin dış dünya ile ilişkileri azalır. Hasta ileri derecede narsisistik duruma girer. Nesne libidosunun, bir başka deyimle, dışarıdaki nesnelere yatırılmış ilgilerin ve yatırımın geri bedene çevrilmesi (ikincil narsisizm) durumu şizofreni hastalarının kendi bedenleri ile aşırı uğraşmalarında (hipokondriazis) ve otizm gibi belirtilerde görünür. Genellikle psikanalistler de şizofrenide doğuştan yapısal bir yatkınlığın, bir ego zayıflığının ve birincil narsisistik duruma kolayca gerileme eğiliminin olduğunu kabul ederler. Buna göre içe kapanma ve başka belirtiler bir çeşit savunma ve uyum biçimidir (Öztürk, 2004).

2.1.4.5. Genetik Etkenler

Şizofrenide genetik yatkınlığın önemine ilişkin bilgilerimiz aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından gelmektedir. Şizofreni yaygınlığı normal nüfusta %1 civarında bildirilirken şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında riskin 10 kat arttığı gösterilmiştir. Ailede etkilenmiş birey sayısı arttıkça bu risk artmaktadır. Her iki ebeveyni hasta olanlarda riskin %50 (Mc Guffin ve ark., 1995), tek yumurta ikizinin hasta olduğu durumlarda ise %60-84 olduğu bildirilmiştir (Cardno ve ark., 1999).

Şizofreniye genetik yatkınlık ile ilgili diğer bilgilerimiz evlat edinme çalışmalarından gelmektedir. Şizofreni tanılı ebeveynlerin, sağlıklı ailelerde yetişen çocuklarında şizofreninin daha sık olduğu görülmüştür (Heston ve Danney, 1968). Şizofreni tanısı alan evlat edinilmiş çocukların biyolojik akrabalarında da şizofreni oranı sağlıklı çocukların biyolojik akrabalarına göre daha yüksek bulunmuştur (Rosenthal ve ark., 1971).

Şizofreni ile ilişkili olan çok sayıda gen bildirilmiştir ve genetik geçiş basit Mendel kurallarına göre tek gen kalıtımına uymamaktadır (Harrison ve Owen, 2003). Geniş örneklemelerin kullandığı bağlantı analizi haritalama çalışmaları şizofreni ile nöroregulin-1, disbindin, prolin dehidrogenaz ve katekol-O-metiltransferaz gen bölgeleri arasında ilişki bulunduğunu göstermiş, 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomlarında şizofreni aday bölgelerinin bulunduğu dair kanıtlar elde edilmiştir (Levinson, 2003). Her

birinin kısmi etkileri olan çok sayıda yatkınlık genleri olduğu, bunların epigenetik ve çevresel etkenlerle birlikte hareket ederek hastalığı başlattığı düşünülmektedir.

3.ŞİZOFRENİ VE ALKOL-MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI KOMORBİDİTESİ

3.1. Komorbidite Kavramı- Şizofreni Tanısında Hiyerarşi, İndirgemecilik ve Eşanlılık

Komorbidite, genellikle apayrı veya örtüşen etiyolojileri olan iki ya da daha fazla sayıda farklı bozukluğun eş zamanlı olarak birarada bulunması biçiminde tanımlanmaktadır (Weaver ve ark., 1999). Gerek klinik içi ve gerekse toplum içi örnekler üzerinde yapılan araştırmalar psikiyatrik bozukluklarda komorbiditenin çok yaygın olduğunu göstermektedir (Eken B, 2002). Bu araştırmalara göre, bir psikiyatrik bozukluğa ait kriterleri karşılayan bireylerin yarısı aynı zamanda farklı bir veya daha fazla ek bozukluğa ait kriterleri de doldurmaktadır: Komorbidite oranı

Epidemiyolojik Alan Çalışmasında %54 iken, ABD Ulusal Komorbidite Çalışmasında (NCS) %56 ve Hollanda Ruh Sağlığı ve İnsidans Çalışmasında (NMHSİS) %45 olarak belirlenmiş, komorbidite prevalansının tek bir bozukluğa ait prevalanstan daha sık olduğu bildirilmiştir (Andrews ve ark.,2002).

Hem sağaltım araştırmaları ve hem de alan çalışmalarında, komorbid durumların saf tanıli durumlara nazaran daha süregen bir gidiş gösterdiği, daha sık sağaltım komplikasyonları ve daha şiddetli gidiş yanında, belki de bunların bir sonucu olarak, toplumsal sonuçlarıyla da saf bozukluk tablolarına göre daha zedeleyici olduğu ortaya konmuştur. ABD Ulusal Komorbidite Çalışması'nda (NCS) komorbid durumların boşanma, toplumsal izolasyon ve çatışmalı sosyal ilişkilere açık olma gibi toplumsal işlev sorunları ile düşük eğitim düzeyi, işsizlik ve ciddi ekonomik sorunlar gibi mesleki işlev sorunlarına yol açarak yeti yitimine sebep oldukları saptanmıştır (Regier ve ark., 1990). Aynı kişide birden fazla bozukluğun birarada bulunması etiyolojik ya da patogenetik anlamların var olduğunu düşündürmektedir (Eken B, 2002).Yakın dönem çalışmaları iki tip komorbidite kavramından bahsetmektedir:

- 1)Homotipik komorbidite: Aynı tanısal grup içinde, iki farklı bozukluğun eş zamanlı olarak bir arada bulunmasıdır (örneğin esrar ve alkol kullanımı).
- 2)Heterotipik komorbidite: Farklı tanısal gruplar içinde iki farklı tanı grubuna ait bozukluğun eş zamanlı olarak birarada bulunmasıdır (şizofreni ve madde kullanım bozukluğu gibi) (Angold ve Costello, 1999; Degenhardt ve Hall, 2001).

Bland ve arkadaşları (1987) eşlik eden psikiyatrik bozuklukların şizofreni hastalarında genel nüfustan daha sık görülmekte olduğuna işaret etmiş ve bu bozuklukların şizofren

hastalarda hem klinik tedavinin hem de hastalığın seyri ve sonlanımının öngörülmesinde değer taşıyabileceğini belirtmiştir (Bland ve ark., 1987). Hekimler için özellikle kaygı verici bir durum da, şizofreni hastalarında depresyon hariç eşlik eden psikiyatrik sendromların tedavi edilebilirliğini araştıran çok az sayıda çalışma olmasıdır. Oysa şizofreniye eşlik eden psikiyatrik sendromların hastalar için bir yeti yitimi kaynağı olabileceği bilinmektedir (Hwang ve Bermanzohn, 2002).

Onyedinci yüzyıldan bu yana tıpta her hastada tek bir tanının bulunabileceği inancı egemendi. Psikiyatrik tanımlar “herhangi bir tanının hiyerarşide daha yüksek konumdaki bütün bozuklukların belirtilerini dışladığı, daha düşük konumdaki bütün bozuklukların belirtilerini kapsadığı” bir hiyerarşiye göre sıralanırlar. Bu, şizofreni tanısı konmuş hastalarda bulunan alt tanımları şizofreni tanısının bir şekilde “açıkladığı” ve şizofren kişilerin sergilediği bütün normalden sapmış düşünce ve davranışları tek başına şizofreniye atfetme anlamına gelmektedir. Bu da; şizofreninin tek, üniter bir bozuklukmuş gibi tedavi edilmesine neden olmaktadır (Hwang ve Bermanzohn, 2002).

DSM IV’ün, Eksen I’de çoklu tanımlara izin vermesi, psikiyatrik eş tanımlılık üzerine birçok çalışmanın yolunu açmıştır. Ne var ki DSM IV hiyerarşik olarak daha aşağı sıradaki bir bozukluğun daha yukarıdaki bir bozukluk tarafından “daha iyi açıklanamaz” olması koşulunu getirmiş ancak bunun nasıl belirleneceğine ilişkin bir yol göstermemiştir. İkincisi, psikotik belirtiler daha dramatik fenomenler oldukları ve daha acil klinik öncelik taşıdıkları için eşlik eden sendromların değerlendirilmesi sekteye uğramaktadır (Bermanzohn ve ark., 2000). Şizofreni ile eş zamanlı olarak görülen psikopatolojik sendromlar literatürde çeşitli isimlerle tanımlanmıştır. Bunlar arasında “eş tanımlı durumlar”, “sekonder sendromlar”, “hiyerarşisiz sendromlar”, “komorbid durumlar” ve “eşlik eden psikiyatrik sendromlar” sayılabilir. Çalışmamız boyunca adı geçen “eş tanı”, “ek tanı”, “dual tanı” ve “çift tanı” terimleri “komorbidite” ile eş anlamlı olarak kullanılmıştır. Aslında eş tanımlı durumun ayrı bir bozukluk mu yoksa bizzat şizofreninin farklı bir boyutu mu olduğu henüz çözülememiştir. Birçok gözlem, eşlik eden durumların şizofrenide yeni bir alt tiplene sisteminin temeli olabileceğini düşündürmektedir çünkü; eşlik eden bozukluk hem uzun süreli, hem de hastalığın seyrini ve tedavisini etkilemektedir (Hwang ve Bermanzohn, 2002).

Şizofren bireyler arasında en sık görülen eş tanımlı durumun madde kötüye kullanımı olduğu bildirilmiştir (Ziedonis ve Fisher, 1994). Epidemiyolojik, sosyal, psikolojik ve nörobiyolojik açıklamalar “komorbidite” kavramını anlamada faydalı olacaktır (Phillips ve Johnson, 2001).

3.2. Komorbidite Prevalansı

Son yıllarda şizofreni ve alkol-madde kullanımı komorbiditesine olan ilginin belirgin bir biçimde artış göstermiş olmasının başlıca nedeni komorbiditenin tanı, tedavi ve prognozda taşıdığı önemin farkedilmiş olmasıdır (Kesler ve ark.,1994). Klinik örneklemelerde ve epidemiyolojik araştırmalarda, şizofrenide madde kullanım bozukluğu komorbiditesine ait yüksek oranlar saptanmaktadır (Barbee ve ark.,1989; Dixon ve ark., 1991; Drake ve ark., 1989; Drake ve Wallach, 1989; Richard ve ark.,1985; Test ve ark.,1989; Mueser ve ark.,1990). Madde kullanımı prevalansına yönelik bilginin büyük bir kısmı Kuzey Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmalardan elde edilmiş olup Asya ülkelerine ait veriler oldukça sınırlıdır (Yabroudi, 2002).

Pek çok çalışmada, ilk psikotik epizodu sırasında değerlendirilen şizofren bireylerde madde kullanım bozukluğu en sık rastlanan komorbid tanı olarak bildirilmiştir (Ziedonis ve Fisher, 1994; Strakowski ve ark.,1993).

Kanada'da ilk şizofrenik epizodunda değerlendirilen hastaların %37'sinin madde kötüye kullanım veya bağımlılık kriterlerini doldurduğu, %14'ünün ise sadece esrar kötüye kullanımının bulunduğu; yine Almanya'da ilk psikotik atağı sırasında değerlendirilen 232 hastanın %13'ünde esrar kötüye kullanımının ortaya konulduğu ve bunun normal kontrollerden iki kat yüksek bir oran teşkil ettiği bildirilmiştir (Addington 2001; Hambrecht ve Hafner, 2000). De Lisi ve arkadaşları (1991) Newyork'da 100 kişilik ilk epizod şizofren hastada yaşam boyu madde kötüye kullanım prevalansını %35 olarak bulurken, Almanya'da Soyka ve arkadaşları (1993) prevalansı ilk şizofrenik epizodda %21.8, kronik şizofrenlerde ise %42.9 olarak saptamışlardır (DeLisi ve ark.,1991; Soyka ve ark.,1994). ABC şizofreni çalışması (1996) kapsamında kesin olarak ilk epizodda oldukları tanımlanmış şizofren hastalarda alkol veya madde kullanım bozuklukları araştırılmış ve 1/4'ünde alkol kötüye kullanım öyküsü, 1/7'sinde ise yasadışı madde kötüye kullanım öyküsü saptanmıştır; bu oranların genel toplumdan iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Hambrecht ve Hafner, 1996).

ABD'de Freed ve arkadaşları (1975) daha önce yayınlanmış 11 çalışmayı gözden geçirerek, şizofreni hastalarında alkol kötüye kullanımı prevalans değerlerinin %3 ile %63 arasında değiştiğini bildirmişlerdir (Freed,1975). Son dönemde yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde de %40 ile %70 arasında değişen yaşam boyu prevalans oranları saptanmakta ve şu anki madde kullanım oranları genellikle %20 ile %40 arasında değişmektedir (Duke ve ark.,2001 Cantor-Graae ve ark.,2001; Dixon,1999). Şizofrenide alkolizm oranları ise %6 ile %44 arasında bildirilmektedir (Soyka ,2000; Regier ve ark.,1990; Peace ve Mellso,1987;

Rice ve Harris,1995). Oranlardaki farklılıklar, genel toplumun madde kullanım paternlerindeki farklılıklara, araştırılan örneklem tipine (yatan-ayaktan hasta, klinik-nonklinik), alkol ve madde kullanım bozukluklarını tanımlamada kullanılan yöntem farklılıklarına, şizofren bireylerin içinde yaşadıkları sosyal çevreye, madde kullanımı ile ilişkili kültürel yönler, dini ve yasal kurallara, coğrafi değişkenlere bağlı olarak ortaya çıkıyor olabilir. Özellikle sosyal ve çevresel faktörler prevalansı belirlemede daha büyük rol oynuyor görünmektedir . Boyd ve arkadaşlarının (1984) yürüttükleri geniş epidemiyolojik çalışmada şizofren hastaların şizofren olmayanlara nazaran madde kötüye kullanımı açısından 7.6 kat, alkol kötüye kullanımı açısından ise 10.5 kat daha fazla risk altında oldukları tespit edilmiştir(Boyd ve Burke,1984).

1960 ve 1986 yılları arasında Amerika ve İngiltere’de yapılmış 18 çalışmayı gözden geçiren Schneier ve Siris (1987), şizofren hastaların genel toplumdan çok daha sık amfetamin, kokain, esrar ve hallüsinojen tükettiklerini bildirmişlerdir (Schneier ve Siris,1987). Regier’in 1988’de gerçekleştirdiği NIMH Epidemiyolojik Alan Çalışması’nda şizofrenlerde yaşam boyu madde kötüye kullanım prevalansı %16.4 olarak saptanmıştır(Regier ve ark., 1988).

Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (1990) tarafından düzenlenmiş bir diğer epidemiyolojik çalışmada ABD’de beş büyük eyalette ikamet eden 20291 kişi evlerinde ve çeşitli kurumlarda iki ya da daha fazla birebir görüşme ile sorgulanmış ve şizofreni ya da şizofreniform bozukluk tanısı konmuş olan hastaların %47’sinin en az bir çeşit madde kullanım bozukluğuna ait kriterleri doldurdukları ve %34’ünün alkol bağımlısı olduğu bildirilmiştir (Regier ve ark.,1990). Bu çalışmada şizofrenik bireylerde herhangi bir madde kullanım bozukluğu olasılığı genel popülasyondan 4.6 kat; alkol kullanım bozukluğu olasılığı ise 3 kat daha yüksek bulunmuştur (Regier ve ark.,1990). Cuffel (1992) ABD çalışmalarının metaanalizi sonucunda, şizofreni tanısı almış her üç kişiden birinin alkol probleminin bulunduğunu ortaya koymuştur (Cuffel,1992). Çeşitli çalışmalarda yaşam boyu alkol kötüye kullanımı %12.3’dan (Alterman ve ark.,1981), %42.8’e (Barbee ve ark.,1989) dek değişirken, esrar kötüye kullanımı %35’den %60’a (Negrete ve ark.,1986) kadar değişmektedir.

Kalifornia’da 103 şizofren hasta ile yaptıkları çalışmada Cuffel ve arkadaşları (1994), alkol ve marijuana kullanımı, kötüye kullanımı ve bağımlılık oranlarını sırasıyla %10.7, %12.6 ve %3.9 olarak tespit ederken; çoğul madde kullanımı, kötüye kullanımı ve bağımlılık oranlarını %1, %6.8, %3.9 olarak bulmuştur (Cuffel ve Chase,1994). De Quardo (1994) 1987-1990 yılları arasında Michigan Üniversitesi’nin Şizofreni Programı’na başvuruda bulunan şizofren hastaların madde kötüye kullanım sıklığını %37 olarak (De Quardo ve ark.,1994);

Bailey (1997) 1027 örnekleme gerçekleştirdiği bir çalışmada madde kullanım bozukluğu prevalansını %50.8 olarak bulmuştur (Bailey ve ark.,1997) .

Cantor-Graae ve arkadaşlarının (2001) İsveç Malmö Kliniği'nde 87 hasta ile gerçekleştirmiş oldukları çalışmada yaşam boyu madde kötüye kullanım prevalansı %48.3 olarak bulunmuş, böylece alkol temininin kısıtlanmış olmasına rağmen İsveç'deki oranlar diğer ülke oranları ile uyumlu bulunmuştur (Cantor-Graae ve ark.,2001). Avustralya'da yürüttüğü bir çalışmada madde kullanım bozukluğu oranını %42.1 olarak saptayan Kavanagh (2000), alkol ve esrar kötüye kullanımı oranlarını sırasıyla %27.6 ve %22.8 olarak bildirmiştir (Kavanagh ve ark.,2000). Brezilya Sao Paula'da 192 hastayla gerçekleştirilen bir çalışmada, madde kötüye kullanım prevelansı %10,4; alkol kötüye kullanım veya bağımlılık kriterlerini dolduran hastaların oranı %7,3 ve yasadışı madde kötüye kullanım veya bağımlılık oranı %4,7 olarak saptanmış ve gelişmekte olan bu ülkede çifte tanı prevelansı gelişmiş toplum statüsündeki batılı ülkelerden düşük bulunmuştur (Menezes ve Ratto, 2004). Fransa'da çifte tanıli hastalarda esrar kullanım oranı %27 (Dervaux ve ark.,2003), İngiltere'de %18.7 (Duke ve ark.,2001), Almanya'da %5-13'tür (Soyka ve ark.,1993;Hambrecht ve Hafner,1996). Şizofren hastaların %15-50'si ABD'de kokain kötüye kullanımı iletirken (Schneier ve Siris, 1987), Avustralya'da bu oran %1.5 (Fowler ve ark.,1986) Fransa'da ise %1 (Dervaux ve ark.,2003)'dir. İngiltere'de yaşam boyu kokain ve amfetamin gibi stimülanların kullanım oranı %8.7 olarak raporlara geçmiştir (Duke ve ark.,2001). Yasal içki içebilme yaşının 18 olduğu (çoğu Kuzey ABD ülkesinde bu yaş 19 veya 21'dir) Kanada'da ayaktan tedavi gören 207 hastanın %44.9'u DSM IV'e göre madde kullanım bozukluğu tanısı almıştır. Bu çalışmada alkol kullanımı %47.3, kötüye kullanım veya bağımlılık oranı %10.1, esrar kullanımı %13.1, kötüye kullanım veya bağımlılık oranı %8.2; kokain kullanımı %3.9, kötüye kullanım veya bağımlılık oranı %2.4 olarak bildirilmiştir (Margolese ve ark.,2004).

Cantwell ve arkadaşları (1999) tarafından İngiltere'de 155 hasta ile yürütülen çalışmada alkol ve/veya madde kötüye kullanımı 1/4'ün üzerinde, Menezes ve arkadaşlarınca (1996) Londra'da yürütülen ve aralarında şizofren hastaların da bulunduğu psikotik hastalarla yapılan bir başka çalışmada ise alkol veya madde kullanım bozukluğu oranı %36 olarak saptanmıştır (Cantwell ve ark.,1999; Menezes ve ark.,1996). Dervaux ve arkadaşları şizofrenik bireylerde yaşam boyu madde kullanım bozukluğu öyküsünü %41 olarak saptamışlar, bunun %30'nun alkol dışı bir madde olduğunu tespit etmişlerdir (Dervaux ve ark.,2003).

Asya'da yapılan nadir çalışmalardan biri olan, Verma ve arkadaşlarının (2002) Singapur'da şizofren hastaların madde kullanım prevelansını saptamak üzere düzenledikleri

çalışmada, 272 hastadan oluşan bir örneklem grubunun 201'inin (%73,6) madde kullanmadığı, 43'ünün (%15,8) "ılımlı düzeyde" madde kullandığı ve 28'inin (%10,3) "ağır" kullanım paterni gösterdiği saptanmış; Singapur'da şizofren hastalarda alkol kötüye kullanım oranının genel topluma kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Verma ve ark.,2002). Lübnan'da ise şizofreni ve esrar kullanımı komorbiditesi %44.8 olarak bulunmuştur (Yabroudi,2002).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, şimdiki madde kötüye kullanım prevalansı ilk görüşmede %5,2 olarak değerlendirilmiş, çalışmanın sonunda ise %1,7 olarak bulunmuştur (Uzun ve ark.,2003). Yine aynı çalışmada sigara içicilerinin oranı %50, ağır içicilerin oranı ise %31 olarak belirlenmiş ve şizofrenlerin genel toplumdan 2-3 kat fazla sigara tükettiği batılı toplumlardan farklı olarak, buradaki şizofrenlerde sigara içme oranları genel Türk toplumu ile oldukça yakın bulunmuştur. Dokuz Eylül Üniversitesi'ne başvuran 49 şizofren hastayı değerlendiren Akvardar ve arkadaşları (2004), şimdiki sigara kullanım oranını %69.4, şimdiki alkol kullanım prevalansını %44.9, kötüye kullanımını %8.2; esrar kötüye kullanımını ise %2 olarak bildirmişlerdir(Akvardar ve ark.,2004).

3.3. Komorbid Hastaların Tercih Ettiği Maddeler

Şizofren bireylerin kötüye kullandıkları maddelerin türüne dair spesifik paternler var mıdır? Bu soruya olası yanıtlardan biri, self-medikasyon hipotezine göre bu bireylerin mevcut hastalık belirtileriyle ya da tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri ile ters etkileşim kuracak spesifik maddeleri seçtikleridir (Khantzian,1997). Alternatif bir hipotez de bu hastaların toplumun madde kullanım paterniyle uyumlu bir biçimde, maddenin ulaşılabilirliğine göre seçim yaptıklarıdır (Patkar ve ark.,1999). Üçüncü bir olasılık ise şizofren hastaların, spesifik maddelere bağımlı hale gelmesinden sorumlu nörobiyolojik yatkınlık doğrultusunda tercihte bulunduklarıdır (Krystal ve ark.,1999).

Şizofreni hastalarının negatif belirtileri hafifletebilmek ya da ortadan kaldırabilmek üzere spesifik maddeleri tercih ettiklerine dair veriler sınırlı sayıdadır (Dixon ve Dual ,1999). ABD ve İngiltere'de 1960-1986 yılları arasında yapılmış 18 retrospektif çalışmayı gözden geçiren Schneier ve Siris (1987) şizofren hastaların amfetamin, kokain, esrar ve hallüsinojenler gibi maddeleri tercih etmelerinin daha olası olduğunu, daha nadir olarak da alkol ve opiyat ile sedatif-hipnotik kullanımına başvurduklarını tespit etmişlerdir(Schneier ve Siris,1987). Araştırmalarda şizofren hastalar ile diğer psikiyatrik bozukluğu bulunan hasta grupları arasında da madde tercihi açısından fark bulunamamış; ECA çalışmasında, tercih edilen maddelerin psikiyatrik tanıya göre değişmediği saptanmıştır (Regier ve ark.,1990).

Bu bulgulardan şizofrenlerin bir maddenin etkilerini bir diğerinden ayırt edemeyecekleri anlamını çıkarmamak gerekir (Dixon ve ark.,1990). Örneğin hastaların esrar ve alkolün anksiyeteyi azaltma eğilimi gösterirken, esrar ve kokainin enerji düzeyini arttırdığını ilettikleri; alkol, esrar ve kokainin etkilerine dair farklı beklentilerinin bulunduğu ortaya konmuştur. Üstelik alkolün oluşturacağı etkilere duyulan ihtiyaç ile alkol kullanım bozukluğu; esrar ve kokainin oluşturacağı etkilere duyulan ihtiyaç ile alkol dışı madde kullanım bozukluğu arasında ilişki bulunmuştur (Mueser ve ark.,1995).

Lehman (1994) tarafından, primer mental hastalığı ve ona eşlik eden madde kullanım bozukluğu bulunan hastalar ile maddeye bağlı mental bozukluğu olan hastaların madde kullanım paternleri karşılaştırılmış ve sekonder mental bozukluğu olan (yani maddeye bağlı psikotik bozukluğu bulunan) hastaların daha çok kokain, opiyat ve çoğul madde kullanım eğilimi taşıdıkları; primer mental hastalığı olanların ise daha çok esrar kullandıkları, kokain ve opiyatları daha nadiren tercih ettikleri anlaşılmıştır. Alkol kullanım oranları her iki grupta da benzer bulunmuştur (Lehman ve ark.,1994). Bununla birlikte şizofren hastaların işlevselliğinin bozulması, bu hastaların maddeye ulaşabilirliği ve maddeyi temin edebilirliği ile ilişkili değişik paternlere yol açabilir (Dixon,1999). Alkolün yasal ve kolay elde edilebilir bir madde olması, onu şizofren bireylerde de en sık tercih edilen maddeler listesinde ilk sıraya yerleştirmiştir (Alterman ve ark.,1982; Swofford ve ark.,1996; Scheller-Gilkey ve ark.,2002; Soyka ve ark.,1993) . Yine çoğu çalışmada ilk sırada bulunan alkolü esrar izlerken (Olivera ve ark.,1990; Verma ve ark.,2002; Cantor-Graae ve ark.,2001), 3. sıraya bazı çalışmalarda benzodiazepinler (Verma ve ark.,2002), bazılarında kokain (Mueser ve ark.,2000) ve bazılarında da amfetaminler (Cantor-Graae ve ark.,2001) yerleşmektedir.

Madde kullanım tercihleri ülkeden ülkeye ve zaman içinde değişikliğe uğramaktadır. Örneğin günümüzde en sık kullanılan maddeler nikotin, alkol, kafein, esrar (Drake ve Wallach,1989; Alterman ve ark.,1982) ve ABD’de kokain (Patkar ve ark.,1999), Avustralya’da ise amfetaminler (Kavanagh ve ark.,2000) şeklinde sıralanabilir.

Avustralya’da son yıllarda enjeksiyon maddelerinin kullanım oranı genel toplumda hızla yükselmiş olup bu trend şizofren hastalarda da gözlenmektedir (Kavanagh ve ark.,2000). Yine çoğul madde kullanımı şehir merkezlerinde, kentsel alanlarda daha yaygın iken, kırsal bölgelerde yapılan çalışmalarda alkol kullanım bozuklukları çok daha baskın çıkmıştır (Chen ve ark.,1992; Noordsy ve ark.,1991; Barry ve ark.,1996). Tercihi belirleyen faktörlerden bir diğeri de yaştır. Bazı yayınlarda daha yaşlı hasta grupları alkolü tercih ederken (Lysaker ve ark.,1994), daha genç hasta gruplarının ise kokain gibi yasadışı maddeleri seçme eğilimi taşıdıkları bildirilmektedir (Cuffel ve ark.,1992).

Seçilen maddeler gözden geçirilirken üzerinde durulması gereken bir diğerk fenomen ise çoğul madde kullanım bozukluğudur (Kavanagh ve ark.,2000, 101). Örneğink esrar kullanıcılarının hemen hepsinin nikotin ve/veya alkol (Kavanagh ve ark.,2000, Dervaux ve ark.,2003), alkoliklerin %95'ine yakın bir kısmının ise aynı zamanda sigara kullanıyor olması dikkat çekicidir (Difranza ve Guerrera, 1990). Bununla birlikte sigara içenlerde içmeyenlere oranla alkol kullanım bozukluğu görülme sıklığı artmıştır (Margolese ve ark.,2004).

Esrar tercihinin sıklığı açısından yapılan çalışmalardan Addington & Addington'a (2001) ait olan araştırmada Kanada'da ilk epizod şizofren hastalardan madde kullanım bozukluğu bulunanlarda %14 , Cantwell ve arkadaşlarının (1999) yaptığı bir başka çalışmada ise %17 oranında esrar kötüye kullanımı saptanmıştır . De Quardo ve arkadaşları (1994), şizofren hastalarda madde kullanım paternleri ile ilgili gözden geçirme yazılarında en sık kullanılan maddenin esrar olduğunu; bunu alkolün, daha nadiren ise hallüsinojenlerin, kokainin, stimölanların ve barbitöratların takip ettiğini bildirmişlerdir.

Ulusal Madde Kullanımı Enstitüsü (ABD, 1987) şizofren hastaların %25'inde amfetamin, %20'sinde hallüsinojen, % 6'sında sedatif-hipnotik, %5'inde narkotik kullanımı olduğunu ortaya koymuştur .

Opiyat kullanımının şizofren hastalarda göreceli olarak daha nadir gözleendiğini öne süren yayınlar çoğunluktadır (Swofford ve ark.,1996; Crowley ve ark.,1974). Tsuang ve arkadaşları (1982) şizofren hastalarda diğerk grup hastalardan daha az opiyat kötüye kullanımı saptamışlardır . Öte yandan opiyat kullanımı bazı Avrupalı örneklerde stimölan kullanımından daha sık bulunmuştur (Verdoux ve ark.,1996; Modestin ve ark.,1997).

3.4. Komorbid Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Şizofreni ve diğerk psikotik bozukluklarda madde kullanım bozukluğu risk faktörü profilini belirlemek birçok yönden faydalı bir yaklaşım olacaktır. Bu sayede hem klinisyenler arasında madde kullanım bozukluğu şüphesi yaratacak etkenler belirlenmiş olurken, hem de dual tanılı hastalarda etiyolojik mekanizmalara yönelik hipotezler üretilmiş olacaktır. Bir yandan da sosyodemografik ve klinik özelliklerin tanımlanması, yatkınlığı bulunan bireylerde ortaya çıkabilecek olası madde kullanımını önlemek üzere atılacak adımların geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (Mueser ve ark.,2000).

Yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve ırk gerek genel, gerekse şizofrenik popölasyonda madde kullanımı açısından önemli prediktörlerdir (Smith,1989). Komorbidite olasılığı sıklıkla; genç yaş, erkek cinsiyet, işsizlik, düşük eğitim düzeyi, antisosyal kişilik

bozukluğu ve davranım bozukluğu öyküsü, ailevi problemler, evsizlik, erken şizofreni başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur (Mueser ve ark.,1998; Tsuang ve ark.,1996).

Şizofrenide cinsiyet farklılıkları ile ilişkili literatür gözden geçirildiğinde çalışmaların büyük bölümünde kadınların daha geç yaşta hastalandığı, hastane başvurularının daha ileri yaşta gerçekleştiği, premorbid işlevselliklerinin yüksek olduğu (eğitim düzeyi, medeni durum, maternal özellikler, mesleki durum vs bakımından), ağırlıklı olarak pozitif belirtiler sergiledikleri, tedaviye daha düşük ilaç dozlarında yanıt verdikleri ve daha az hastaneye yatıp daha kısa süre kaldıkları, daha az tutuklanıp daha nadiren agresif davranışlar sergiledikleri göze çarpmaktadır (Goldstein ,1988; Test ve ark.,1990). Genel toplumda yapılmış alkol madde kullanımı bozukluğuna dair çalışmalarda ise madde kullanımının kadınlarda ABD’de de dahil olmak üzere erkeklerden daha nadir gözleendiği, kadınların alkol madde kullanımına çok daha geç yaşta başlamakla birlikte tedaviye aynı yaşta ve aynı şiddette bulgularla başvurdıkları, yasadışı maddelerden ziyade reçete edilmiş maddeleri kötüye kullanma potansiyeli taşıdıkları, madde kullanımının medikal sonuçları ile çok daha sık karşılaştıkları, tutuklanma oranlarının daha düşük, şiddete ve cinsel tacize maruz kalma risklerinin daha yüksek olduğu, daha çok anksiyete ve depresyon komorbiditelerinin bulunduğu saptanmıştır (Lex ,1991). Çok az sayıda çalışma, madde kullanımına dair verileri cinsiyetlere göre sunmuştur(Wahl ve Hunter,1992).

Birçok çalışma şizofrenide madde kullanım bozukluğu ile genç yaş ilişkilemiştir (2, 49, 58, De Quardo ve ark.,1994; Cantwell ve ark.,1999; Mueser ve ark.,2000); bazı çalışmaların sonuçları ise bu ilişkiyi desteklememektedir (Verma ve ark.,2002; Cantor-Graae ve ark.,2000; Menezes ve Ratto 2004), örneğin Menezes ve arkadaşları (2004) Sao Paulo’da yaptıkları çalışmada yaş ile madde kullanımı arasında ilişki saptamamışlardır. De Quardo (1994) komorbid madde kullanımı bulunan bireylerde hastaneye yatışın daha erken yaşta olduğunu ortaya koymuştur . Yaş, yaşam boyu esrar ve kokain kullanım bozukluğu prevalansı ile de ilişkili bulunmuş; alkol kullanım bozukluğu ile ilişkilendirilememiştir . Özellikle yasadışı maddelerin kullanımı yaşla birlikte azalma göstermektedir(Chen ve Kandel,1995). Literatürde geçen çalışmaların bir kısmında, genç hastaların yasadışı maddelerden daha çok stimülanları kullanma eğiliminde olduğu saptanmıştır . Buna rağmen genç hastalarda alkol kullanım bozukluğu olasılığının arttığı şeklinde bulgular da mevcuttur (Lambert ve ark.,1996). Menezes ve arkadaşları (1996) alkol kullanım paterninin daha genç ve daha yaşlı erkeklerde benzer sıklıkta olduğunu bildirmişlerdir . Şizofren hastalarda madde kullanımı her ne kadar yaş ilerledikçe ortadan kalkma eğiliminde ise de, geriatrik popülasyonlarda artan

madde kullanım bozukluğu komorbiditesine dair farkındalık artmaktadır (Bartels ve ark.,1995).

Madde kullanan şizofrenik kadınların erkeklere nazaran daha sık olarak evli, birlikte yaşıyor ya da daha önce evlenmiş olduğu; partnerinin veya çocuklarının bakımını üstlendiği görülmektedir (Test ve ark.,1989). Yine de madde kullanımı aile ilişkilerini zedeliyor, hastaların ebeveynlik görevlerini aksatmalarına neden oluyor ve aile desteğinin kaybına ve hatta evsizliğe yol açıyor gibi durmaktadır (Mueser ve ark.,1998; Caton ve ark.,1995; Caton ve ark.,1994). Ancak Westermeyer'in (1975) çalışma bulguları bunu desteklememektedir . Esrar kullanım bozuklukları bekar medeni durumla ilişkili bulunmuştur (Mueser ve ark.,2000; Kavanagh ve ark.,2004; Fowler ve ark.,1986;). Düşük eğitim düzeyi de komorbidite ile ilişkili olup (Mueser ve ark.,2000; Salyers ve Mueser,2001) özellikle esrar kullanım bozukluğu için önemli prediktörlerdendir (Mueser ve ark.,1992; Mueser ve ark.,1990). Düşük antisosyal kişilik bozukluğu skorları bulunan komorbid bireylerde, sadece eğitim düzeyi düşük olanlarda esrar kullanma eğilimi, esrar kullanımının eğitimin tamamlanmasını olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir (Mueser ve ark.,2000).

İşsizlik ve başarısız meslek hayatı ile yüksek evsizlik insidansı, şizofrenide madde kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (De Quardo ve ark.,1994; Mueser ve ark.,1990; Mueser ve ark.,1998; Mueser ve ark.,2000;). Caton ve arkadaşları (1994) kontrollü bir çalışmalarında, fakir ve evsiz 100 akıl hastası ile evi olan 100 hastayı karşılaştırmışlar ve evsiz bireylerde daha sık madde kullanımı ile karşılaşıldığını saptamışlardır .

İrk, madde kullanım öyküsü için anlamlı bir belirleyicidir (Mueser ve ark.,1990). Komorbid hastalarda ırk farklılıklarını inceleyen geçmiş çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar bildirmektedir. Bazı çalışmalar beyaz hastalarda daha çok alkolizmle karşılaşıldığını, bazıları ise bu hastaların daha çok LSD kullandıklarını bildirmişlerdir (Mueser ve ark.,1990). Alterman (1981) ise siyah hastalarda gizli madde kullanımının çok daha yaygın olduğunu ve bunun çalışmacıları yanıltmaması gerektiğini ileri sürmüştür . Diğer çalışmalar bu hastalarda madde kullanımı açısından ırk farklılığı bulamamış, Mueser (1990) beyaz hastaların siyah hastalara oranla daha fazla alkol ve hallüsinojen kullanırken, daha az esrar kullanma eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur . Kötüye kullanımın Afrikalı ve Asyalı vakalarda daha nadir olduğu bilinmektedir (Cantwell ve ark.,1999). Ayrıca madde kullanımının daha çok kırsal kesimlerde yaşayan dual tanılı hastalarda görüldüğüne dair bildiriler mevcuttur (Soyka,2000; Cuffel,1992). Yine de farklı maddelerin farklı değişkenlerle korele olduğunu belirtmek gerekir. Örneğin genç yaş ve düşük eğitim seviyesi alkol-dışı maddelerde daha güçlü prediktörlerdir. Madde tercihinin zaman içinde ve toplumdan topluma değiştiğini göz

önüne alırsak, bu demografik ilişkilerin de değişim gösterebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (Patkar ve ark.,1999; Mueser ve ark.,2000) .

4. KİŞİLİK BOZUKLUKLARI KOMORBİDİTESİ

4.1. Kişilik Bozuklukları, Mizaç ve Karakter

Kişilik oldukça karmaşık ve emsalsiz bir yapıdır. İnsanlar, davranışlarının özellikleri açısından birbirinden farklıdır. Yapısal açıdan, kişiliğin mizaç (temperament), karakter ve zekadan oluştuğu konusunda çoğu araştırmacı hem fikirdir. Mizaç, biyolojik faktörlerin kişiliğe katkılarını, karakter ise sosyal ve kültürel etkilerini yansıtmaktadır. Zeka, hem yapısal, hem sosyal özellikleri etkileyip, bütünsel kişilik fonksiyonlarını düzenlemektedir. Kişiliğin temel fonksiyonları düşünmek, duymak ve algılamaktır. Bunların neticesinde hedefe yönelik davranışlarda bulunulur (Kaplan ve Sadock 1995).

Kişilik bireyin kendine özgü tutum, duruş ve davranış kalıbını yansıtır (Cloninger ve Svrakic 2000). Cloninger kişiliğin iki temel bileşeni olan mizaç ve karakterdeki normal ve anormal değişiklikleri açıklayan boyutsal bir psikobiyolojik kişilik modeli geliştirmiştir. Cloninger'in kişilik kuramı; psikometrik kişilik çalışmalarının yanısıra ikizler ve ailelerle yapılan uzun süreli gelişim çalışmaları ve nörofarmakolojik - nörodavranışsal öğrenme çalışmalarından elde edilen bilgilerin sentezi üzerine kurulmuştur. Cloninger'in psikobiyolojik kişilik kuramı; yenilik arayışı, zarardan kaçınma, ödül bağımlılığı ve sebat etme olmak üzere dört boyutlu bir mizaç tanımlar. Bu mizaç özellikleri, algıya dayalı mizaçlar ve becerilerde bireysel farklılıkları yansıtır ve genetik olarak homojen ve birbirinden bağımsızdır.

Yenilik Arayışı; davranışsal aktivasyon sistemi ile bağlantılıdır ve yeni bir uyarana yanıtta keşfedici bir etkinliğe doğru kalıtsal bir yatkınlığı kapsar. Dürtüsel karar verme, ödül ipuçlarına yaklaşımda aşırıya kaçma, çabucak öfkelenme ile engellenmeden aktif kaçınmayı da içerir. *Zarardan Kaçınma*; davranışsal inhibisyon sistemi ile ilişkilidir ve davranışların önlenmesi ya da durdurulmasına dair kalıtsal bir eğilimdir. Kendisini gelecek sorunlara ilişkin karamsar bir endişe hali, belirsizlik korkusu, yabancılardan çekinme ve çabuk yorulma gibi pasif kaçınma davranışları gösterir. *Ödül Bağımlılığı*; davranışsal sürdürme sistemi ile ilişkilidir ve duygusallık, sosyal bağlanma, başkalarının onayına bağımlılık ile kendisini gösteren kalıtsal bir eğilimdir. *Sebat Etme*; engellenme ve yorgunluğa karşı koymaya yönelik kalıtsal eğilimdir. Sebat eden bireyler insanı engelleyen ödül yokluğu durumlarıyla karşılaştıklarında bu davranışın sönmesine karşı direnç sergilerler. Cloninger'in modeli ayrıca kendini yönetme, iş birliği yapma ile kendini aşma olmak üzere üç boyutlu bir karakter tanımı

içerir. İnsanın yaşı ilerledikçe bu karakter bileşenleri benlik kavramları ile uğraşma ya da erişkinlikle gelen kişisel veya sosyal etkinliliğin getirdikleriyle olgunlaşır. Karakter bileşenlerinin mizaç bileşenlerinden farklı olarak daha çok kültürel olarak kalıtıldıklarına inanılır. *Kendini yönetme*; kişinin kendi tercihleri konusunda sorumluluğunu kabul etmesi, bireysel açıdan anlamlı amaçların belirlenmesi ve sorunları çözmede beceri ve güvenin gelişimi ile kendini kabullenmeden oluşur. Kendini yöneten birey otonom bir bireydir, sorumludur, amaçları vardır, beceriklidir, kabul edicidir ve görev duygusu olan bireydir. *İş birliği yapma*; sosyal kabul, empati, yararlılık, sevecenlik, erdemli ve vicdanlı olmaktan oluşur. İş birliği yapan insanlar hoşgörü, empati yeteneği olan, yararlı, sevecen ve erdemlidirler. *Kendini aşma*; kendilik kaybı, kişilerarası özdeşim ve manevi kabulden oluşur. Kendini aşan bireyler yaratıcı, bencil olmayan, inançlı, manevi duyguları olan, idealist bireylerdir. Cloninger'in kişilik kuramı, kişiliği çok katlı düzeyde anlamaya yardımcı olur. Bu düzeyler kişiliğin genetiği, davranışın nörobiyolojik temelleri, bilişsel, duygusal yapı ve kişiliğin gelişimi, kişilik boyutlarındaki bireysel farklılıkların davranışsal karşılıklarını ve kişilik yapılarıyla gelişimsel etmenlerin etkileşiminin psikiyatrik bozukluklara yatkınlığa yol açması gibi düzeylerdir. Cloninger mizaç konusunda şunları belirtir: Mizaç bir ölçüde kalıtsaldır. Yaşam boyu sabittir ve merkezi sinir sistemindeki sinir ileticisi fonksiyonları arasındadır (Cloninger 1993).

Cloninger'in kişilik modeli davranışlar ile nörotransmitterler arasında bağlantı kurma olanağı da verir. Yenilik arayışı (davranışsal aktivasyon) ile dopamin, zarardan kaçınma (davranışsal inhibisyon) ile serotonin ve ödül bağımlılığı (davranışı sürdürme) ile norepinefrin, sebat etme (davranışta ısrar etme) ile glutamaterjik aktivite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.

Kişilik özellikleri; kalıcı, alışılmış, yineleyen davranışların toplamıdır. Kişilik özellikleri kişiliğin belirginleşmiş yönleri olup, her zaman patolojik bir duruma işaret etmez.

Kişilik bozukluğu ise birçok farklı kişisel ve toplumsal durumlara esnek olmayan yanıtlarla kendini gösteren içe sinmiş ve kalıcı davranış kalıplarıdır (ICD- 10). Bu davranışlar bir kültürel ortamdaki ortalama bireyin algılama, düşünme, duyma ve özellikle başkalarıyla ilişki kurma biçimlerinden belirgin bir sapma gösterir. Bu duruma işaret eden ilk davranışlar çocukluk ya da ergenlik döneminde başlayıp daha sonra aile, arkadaş grubu, iş ortamı gibi hayatın farklı alanlarında süreklilik kazanır. Sosyal ve mesleki işlevsellikte belirgin bozulma ya da bireysel huzursuzluk ile karakterize uyumsuz davranış örüntüsüdür (Öztürk 1992). Kişilik bozuklukları kişiyi, ailesini ve eşzamanlı görülen diğer psikiyatrik bozuklukların gidişini ve tedaviye yanıtını da etkilemektedir. DSM-III ile birlikte, kişilik bozukluklarının

sanıldığından çok daha yaygın olduğu ortaya çıkmıştır. Gelişmiş Batı toplumlarında genel popülasyonun en az % 10-15'inde kişilik bozukluğu olduğu söylenmektedir. Yatan psikiyatrik hastaların yarısından fazlasında, ayaktan izlenenlerin ise % 30-40'ında tek başına ya da başka bir ruhsal hastalığa eşlik eden bir kişilik bozukluğu olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'ye özgü epidemiyolojik çalışmalar henüz yetersiz olmakla birlikte, kentsel yörelerde kişilik bozukluğunun Batıdaki kadar sık olduğunu düşündüren bulgular vardır. Bununla birlikte Türkiye için de geçerli olan önemli bir gerçek vardır. Kişilik bozuklukları, başka psikiyatrik hastalıkların gelişmesine yatkınlık yaratan çok uygun zeminler olduğu gibi, kendilerine eşlik eden başka bozuklukların tedavisini de zorlaştırır (Sorias 1997).

Amerikan Psikiyatri Birliğinin DSM-IV sınıflandırma sistemine göre kişilik bozuklukları 3 küme altında toplanmaktadır:

- 1) A kümesi: Eksantrik ya da garip özellikleri olan ve psikoza yakın olanlar (paranoid, şizoid ve şizotipal kişilik bozuklukları);
- 2) B kümesi: Oynak ve dramatik olan ve empati kuramayanlar (histriyonik, narsistik, antisosyal ve borderline kişilik bozuklukları);
- 3) C kümesi: Anksiyeteli, inhibe ve korku dolu olan ve anksiyeteye yakın olanlar (kaçıngan, obsesif- kompulsif, bağımlı ve önceden bu kümede olup DSM-IV'te ek bölümlere taşınmış olan pasif-agresif ve kendini yeren kişilik bozuklukları)

Kişilik bozuklukları genel olarak bazı özelliklere sahiptir. Kişilik bozukluğu için genel tanı ölçütleri aşağıda belirtilmiştir:

A. Kişinin içinde yaşadığı kültürün beklentilerinden belirgin olarak sapan, sürekli davranış ve iç yaşantısı örüntüsü. Bu örüntü aşağıdaki alanlardan ikisinde ya da daha fazlasında kendini belli eder:

- 1) Bilişsel (kognisyon) (kendini, başka insanları ve olayları algılama ve yorumlama yolları)
- 2) Duygulanım (afektivite) (duygusal tepkilerin görülme aralığı, yoğunluğu, değişkenliği ve uygunluğu)
- 3) Kişiler arası işlevsellik
- 4) Dürtü kontrolü

B. Bu sürekli örüntü esneklik göstermez ve çok çeşitli kişisel ve toplumsal alanları kapsar.

C. Bu sürekli örüntü, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya yol açar.

D. Bu örüntü değişmez, uzun bir süredir vardır ve başlangıcı en azından ergenlik ya da genç erişkinlik dönemine uzanır.

E. Bu sürekli örüntü başka bir mental bozukluğun bir görünümü ya da sonucu olarak açıklanamaz.

F. Bu sürekli örüntü bir maddenin (Örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç ya da tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel bir tıbbi durumun (Örn. kafa travması) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

4.2. Şizofreniye Eşlik Eden Kişilik Bozuklukları

Kişilik farklılıkları şizofreni hastalarında da tespit edilebilir (Lysaker ve Taylor,2007). Bu özellikler hastalıktan önce var olabileceği gibi hastalık başladıktan sonra ortaya çıkıp kalıcı hale de gelebilir. Aslında şizofrenide kişilik değişiklikleri, Bleuler ve Kraepelin'den beri ilgi uyandıran bir araştırma alanı olagelmıştır (Bleuler,1950; Kraepelin,1913). Ciddi ruhsal hastalığı olanlarda kişilikle ilgili çalışma, hastalığın gerçekliği ve retrospektif geri çağırmaı bozması nedeniyle sorunlu bir alandır. Bununla birlikte, kaynak kullanımı ve gidişat üzerinde belirleyici rol oynamalarından dolayı, daha çok önem kazanmaktadır (Oldham,1994). Kraepelin'den beri şizofreni hastalarının kişilik yarılması yaşadıkları ve psikotik belirtilerin, bir daha asla psikozdan önceki haline dönemeyecek kadar çok kişiliği yıktığı düşünülmüştür. DSM IV'te şizofreni hastalarında kişilik bozukluğu tanısı konulması konusunda, hastalığın kişilik üzerindeki etkilerinden dolayı uyarı bulunmaktadır (DSM IV-TR,2000). Bununla birlikte şizofreni hastaları ile çalışan pek çok klinisyen, şizofreni hastalarında kişilik olarak kavramsallaştırılan karakteristikler tanımlamaktadır ve klinik deneyimin, şizofrenik hastaların çeşitli kişilik tarzları olduğuna işaret ettiği bildirilmiştir (Oldham,1994; Smith ve ark.,1995). Affektif bozukluklarda kişilik özellikleri ve bozuklukları çok çalışılmış olmasına rağmen şizofrenide bu kadar ele alınmamış olması hastalığın genel, ilerleyici ve geridönüşsüz yıkımına bağlı olabilir (Ouli ve ark., 1997). Bazı araştırmacılar ise şizofreni ve kişilik ilişkisine daha farklı bir bakış öne sürmüşlerdir (Smith ve ark.,1995; DiLalla ve Gottesman,1995). Kretschmer, normallik ve psikoz arasında bir süreklilik olduğunu, kişiliğin sonradan gelişebilecek psikiyatrik hastalığın zeminini oluşturduğunu öne sürmüştür (Kretschmer,1934). Jaspers (1956) ve Schneider (1958) ise bunun aksine kategorik yaklaşımı gündeme getirmiş, kişilik bozukluklarının psikozdan ayrı bir durum olduğu görüşünü benimsemişlerdir. İkinci yaklaşım Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırmasına da (1994)temel oluşturmuştur. Kişilik bozuklukları, tüm psikiyatrik hastalıklara en sık eşlik eden komorbiditelerdir (Newton-Howes ve ark.,2008; Zimmerman ve ark.,2005). Bu nedenle, Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel Klavuzu V'te (DSM-V) kişilik bozukluklarının diğer ruhsal hastalıklara eklenip, dördüncü veya beşinci küme psikiyatrik hastalık olarak ele alınması önerilmiştir (Krueger ve South,2009; Goldberg ve

ark.,2009). Ancak klinik pratikte daha ön planda olan “Eksen I” bozukluğa odaklanıldığında kişilikle ilgili özellikler gözden kaçırılmaktadır (Hyer ve Frances,1985; Spitzer ve ark.,1977). Diğer yandan, uyumu bozan kişilik özellikleri Eksen I bozukluklarla birlikte bulunabilir, onlara yatkınlık oluşturabilir veya onların bir sonucu olabilir. Dahası, kişilik özellikleri Eksen I bozukluklarının görünümünü, gidişatını, yönetimini ve hatta tedaviye yanıtını etkileyebilir. Nitekim şizofrenide bu tür etkiler bildirilmiştir (Gunderson ve Siever,1985; Lysaker ve ark.,1999; Lysaker ve ark.,2005; Lysaker ve Taylor,2007). Kişilik bozukluklarının ayırıcı tanısı, psikoterapötik ve farmakolojik yaklaşımlar açısından yararlı ipuçları sağlayabilir (Zimmerman ve ark.,2005; Krueger ve South,2009; Goldberg ve ark.,2009; Gunderson ve Siever; Lysaker ve ark.).

Şizofreni ve kişilik ilişkisini açıklayabilmek amacıyla farklı araştırmacılar tarafından 4 farklı yaklaşım öne sürülmüştür (Lysaker ve ark.,1999; Smith ve ark.,1995; Herrán ve ark.,2006; Berenbaum ve Fujita,1994; Gurrera ve ark.,2000):

- i) Spektrum modeli: Kişilik özellikleri ve Eksen I hastalığın belirtileri devamlılık gösterir.
- ii) Yatkınlık modeli: Kişilik özellikleri şizofreni gelişimine yatkınlık oluşturur.
- iii) Komplikasyon modeli: Kişilik özellikleri hastaların korkulan etkilerden kaçmak için kullandıkları ve şizofreninin sonucu olarak ortaya çıkan durumlardır.
- iv) Patoplasti modeli: Hastalık ortaya çıkınca, kişilik özellikleri psikopatolojiyle etkileşir, hastalığın şiddetini, gidişatını veya tedaviye yanıtını etkiler.

Farklı yaklaşımlardan bazıları şizofreni tanısı konulmuş hastaların kişilik özelliklerini (Smith ve ark.,1995; Berenbaum ve Fujita,1994; Gurrera ve ark.,2000), bazıları şizofreniye eşlik eden kişilik bozukluklarını -eştanıyı- ele almıştır (Oulis ve ark.,1997). Bazıları ise şizofreni tanısı alanlarda premorbid kişilik üzerinde durmuştur (Cutting ve ark.,1986; Solano ve Chávez,2000). Kronik şizofreni hastalarında kişilik özellikleri veya kişilik bozukluğunu değerlendiren araştırmalar da bulunmaktadır (Lysaker ve Taylor,2007; Lysaker ve ark.,2005; Herrán ve ark.,2006; Gurrera ve ark.,2005; Guillem ve ark.,2008). Kişilik özelliklerinin daha ciddi hale geldiğinde ruhsal hastalıkla yer değiştireceğini söyleyen spektrum modeline uyan tek kişilik bozukluğu şizotipal kişilik bozukluğudur. Ancak ampirik çalışmalar durumun tam olarak böyle olmadığını göstermiştir (Tyrer,2007). Tüm ruhsal hastalıkların, boyutsal olarak değerlendirilebileceği ile ilgili kanıtlar artmasına karşın (Kendell ve Jablensky,2003), klinik olarak karar verebilme açısından kategorik yaklaşım önemlidir (Tyrer,2007). Şizofreni hastalarında kişilik özelliklerinin ve kişilik bozukluğunun eşlik edebildiğine dair pek çok yayın bulunmaktadır. Hogg ve ark (1990), yeni başlayan şizofreni olgularında %57.5-70.3 oranında DSM kişilik bozukluğu tanısının eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada yeni tanı

alan şizofreni hastalarında, SIDP (Structured Interview for DSM-III Personality Disorders) ölçeği ve MMCI-I (Millon Multiaxial Clinical Inventory) kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Donat ve ark.(1992) MMCI kullanarak, DSM-III sınıflandırmasına paralel, ampirik olarak belirlenen beş farklı kişilik alt tipinin, şizofreni, duygudurum bozukluğu ve psikoz tanısı olan hastalar arasında eşit dağılım gösterdiğini belirtmişlerdir . Dört yıllık bir izlem çalışmasında, takibe alınan yatan hastalardan, şizofreni tanısı olanların %11'inde, şizoaffektif bozukluk tanısı olanların % 28.6'sında kişilik bozukluğu tanısı deneyimli klinisyenler tarafından konulmuştur. Bu hastalarda hastanede yatış süresinin 2 kat daha uzun olduğu bildirilmiştir(Smith ve ark.,1996).

Şizofrenide kişilik ile ilgili çalışmalarda kişilik özellikleri ya da kişilik bozukluğu EPQ (Eysenck Kişilik Anketi) ve TPQ (The Tridimensional Personality Questionnaire) (Herrán ve ark.,2006), NEO-FFI (NEO- Five Factor Inventory) (Gurrera ve ark.,2000; ; Gurrera ve ark.,2005), TCI (Guillem ve ark.,2008), DSM eksen II değerlendirmesi için SCID-II veya SIDP (Structured Interview for DSM-IV Personality) (Oulis ve ark.,1997; Zimmerman ve ark.,2005) ve ICD-10 Kişilik Değerlendirme Ölçeği (PAS-Personality Assessment Schedule) (Cuesta ve ark.,2002) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Kişilik, şizofrenide belirtilerin görünümünü (Guillem ve ark.,2002) ve hastanın sosyal işlevselliğini (Lysaker ve ark.,1998; Eklund ve ark.,2004) etkileyebileceğinden oldukça önemlidir. Şizofrenide tüm kişilik bozukluğu türlerinin prevalansı artış göstermekle birlikte, hayatlarının daha sonraki dönemlerinde şizofreni tanısı konulan bireyler arasında A kümesi kişilik özelliklerinin görece daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Solano ve Chávez 2000). A kümesi kişilik bozukluklarının dahil edilmediği bir çalışmada ise hastaların 1/3' ünde en az bir B veya C kümesi kişilik bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir (Wickett ve ark.,2006). Bununla birlikte A, B ve C kümesi kişilik bozukluklarının şizofreninin belirtileri ve seyri üzerine etkileri olup olmadığı ve eğer varsa bu etkilerini hangi patojenik mekanizmalarla gösterdikleri henüz açık değildir.

Şizofrenik olmayıp, B ve C kümesi kişilik bozuklukları gösteren bireylerde affektif ve somatik belirtiler daha sık izlenmekte ve bu bireyler tıbbi ve psikiyatrik merkezlere daha sık başvuruda bulunmaktadır (Bender ve ark.,2001; Snyder ve ark.,1986). C kümesi kişilik bozukluğu olan bireylerde anksiyete ve depresyon görece sık tecrübe edilmektedir (Modestin ve ark.,1997). Ancak bu bulguların şizofreni hastaları için de geçerli olup olmadığı yeterince araştırılmamış görünmektedir. Bununla birlikte B kümesi kişilik bozukluklarının şizofreni hastalarında azalmış sosyal işlevsellikle ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, C kümesi kişilik bozukluklarının şizofrenideki negatif ve emosyonel belirtilerin kötüleşmesi ile birliktelik

gösterdikleri iddia edilmiştir. Psikoz tanısı ile kliniğe yatırılan hastalardaki ağır negatif, pozitif ve dezorganize belirtilerin genel olarak daha ağır kişilik bozuklukları ile birliktelik gösterdikleri bildirilmiştir. Ayrıca, sosyopatinin dezorganizasyon ile şizoid kişilik özelliklerinin ise yalnızca pozitif ve negatif belirtilerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Cuesta ve ark.,1999).

Kişilik bozukluklarının genel toplumda yaygınlığı %2-18 (Casey ve Tyrer,1986; Casey ve Tyrer,1990), genel psikiyatri hastaları arasında ise %6-67 (Kass ve ark.,1985; Koenigsberg ve ark.,1985) arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Bu veriler, kişilik bozukluklarının psikiyatrik hastalar arasında düşünüldüğünden daha sık görüldüğüne işaret etmektedir. Bildirilen oranlardaki değişkenlik, muhtemelen kişilik bozukluklarının tanımından ve tanıda kullanılan ölçütlerin farklılıklarından kaynaklanmaktadır. DSM-IV tanı ölçütlerine bağlı kalındığında, psikiyatri hastaları arasında genel olarak 1/3 oranında kişilik bozukluğu olduğu yönünde yayınlar vardır (Zimmerman ve ark.,2005). Şizofreni hastaları arasında da buna benzer bir oran bildirilmekle birlikte, Solano ve Chavez (2000) şizofreni hastalarında %85 gibi yüksek bir oranda kişilik bozukluğu saptamışlardır . Bir başka çalışmada tekrarlayan psikotik epizodları olan, çoğunluğu şizofreni hastası 155 kişilik bir örnekleme, hastaların %57,4'ünde değişik şiddette kişilik bozukluğu tespit edilmiştir . Türkiye'de "Psikiyatri Dizini'nde" listelenen yayınlar arasında şizofreni hastaları ve akrabaları arasında mizaç ve karakter özellikleri (Güleç,2009) ile akrabalar arasında kişilik bozuklukları (Ergin ve ark.,2000) konularına eğilen çalışmalar yer almaktadır. Yalnızca şizofreni hastalarından oluşan bir örnekleme kişilik bozukluklarını inceleyen yalnızca bir çalışmaya rastlanılmıştır (Karşlıoğlu ve ark., 2012). Şizofreni hastalarında alkol madde kullanımının kişilik üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.Ayrıca, kişilik özellikleri ve bozukluklarının kültürler arası farklılık gösterdiği de bilinmektedir (Pélissolo ve Lépine ,2000; Brändström ve ark.,2001).

4.3. Alkol ve Madde bağımlılığında Kişilik Özellikleri ve Bozuklukları

Uzun yıllardan beri araştırmacıların en önemli ilgi odaklarından biri alkol ve madde bağımlılığına neden olabilecek bir kişilik yapısı ya da bozukluğu olmuştur. 1960'lı yıllardan başlayarak, alkol ve madde bağımlılığına yatkınlığı arttıran kişilik özellikleri ile ilgili çok sayıda etiyolojik model ortaya atılmış, ancak hiçbirisi alkol ve madde ile karşılıklı etkileşimi tam olarak yansıtamamıştır.

Tarihsel olarak incelendiğinde bağımlılık, kişilik bozukluğunun bir semptomu olarak düşünülmüştür. DSM'nin gelişmesi ile birlikte 1980'li yıllarda kişilik bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları ayrı klinik sendromlar olarak tanımlanmış ve kişilik patolojisinden

ayrılmıştır. Sonrasında gelen tanısal araştırmalar, kişilik bozuklukları ile bağımlılık arasında her iki popülasyonda ve klinik örneklem gruplarında yoğun bir komorbidite olduğuna dikkat çekmiştir (Verheul ve ark. 2000). ECA çalışmasının sonuçlarına göre antisosyal kişilik bozukluğu tanısı alanlardan % 84'ü en az bir alkol ve/veya madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı tanısı da almaktadır. Alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığı tanısı alan grupta antisosyal kişilik bozukluğu yaygınlığı %14.5, madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı grubunda ise bu oran % 18'dir.

Alkol veya esrar dışında madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı grubunda ASKB oranı %25-40 arasında iken bu oran kokain kullananlar için % 43, opiyat kullananlar için %37, barbiturat kullananlar için % 30, amfetamin ve halusinogen kullananlar için ise %25-29 olarak bulunmuştur (Regier ve ark. 1990). Kişilik bozukluklarının semptomaya yönelik klasik tedavi müdahalelerine cevap vermesi zor olduğu gibi, eşlik ettiği madde kullanım bozukluğu tedavisini de komplike hale getirir. Nace ve arkadaşlarının (1991) yapmış olduğu bir başka çalışma kişilik bozukluğu ve madde kullanımı olanların kişilik bozukluğu olmayanlara göre yoğun miktarda ve daha fazla zaman harcayarak madde kullandıkları saptanmıştır. Kişilik bozukluğu ve madde bağımlılığı olan grupta, kişilik bozukluğu olmayan gruba göre daha impulsif, depresif ve izole olarak gözlenmiştir. Ağır psikopatolojinin daha yaygın görüldüğü, kişilerin sosyal hayat, duygusal sağlık, insan ilişkileri, meslek, okul ve iş performansı gibi bir çok alanda, yaşam kalitesi itibarıyla daha az hoşnut oldukları öğrenilmiştir. Yine bu gruptakiler, kişilik bozukluğu olmayan gruba göre çok daha genç, daha az eğitim almış ve daha düşük oranda evlilik yapmıştır. Woody ve arkadaşları ise şimdiye kadar belli bir bağımlı kişiliğin tanımlanamayacağını, madde kullanım bozuklukları olan kişilerin bağımlı kişilik özellikleri olduğu, ancak bunun olasılıkla madde kullanımına ikincil olduğunu ileri sürerek bağımlı kişilikle örtüşen kişilik bozukluğunun antisosyal kişilik bozukluğu olduğunu savunmuştur. Ancak, özellikle alkol bağımlılarında antisosyal kişilik bozukluğunun daha düşük oranlarda saptandığı belirtilmektedir (İbiş, 1997).

Literatürde yayınlanan önemli ilişki madde bağımlılığı ve antisosyal kişilik bozukluğu arasındadır. Bu ilişki hem klinik hem genel popülasyon örneklemelerinde saptanmıştır. Çift yönlü bir birliktelik söz konusudur. Madde kullananlarda belirgin olarak artmış antisosyal kişilik bozukluğu oranları saptanırken antisosyal kişilik bozukluğu tanısı alan suçlularla yapılan çalışmalarda artmış madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı bulunmuştur. NCS çalışması sonuçlarına göre yaşam boyu madde bağımlılığı tanısı alan erkeklerin %17'si, kadınların ise %8'inde antisosyal kişilik bozukluğu belirlenmiştir

(Kessler ve ark. 1995). Tomasson ve Vaglum (1995) ise sağaltım gören madde bağımlılarının %28'inde (erkeklerin % 33'ünde, kadınların % 19'unda) antisosyal kişilik bozukluğu saptamıştır. Schukit'e (1995) göre antisosyal kişilik bozukluğu olan kişiler ikincil olarak madde kullanım sorunları geliştirmekte, yüksek özkıyım girişimleri, afektif bozukluk ve psikotik davranışları ve hastane yatışları daha fazla olmaktadır. Tedavi süresince antisosyal kişilik bozukluğu olan alkol veya madde bağımlılarının daha olumsuz bir klinik seyre sahip olduğunu belirtmiştir.

Ross ve arkadaşları (1988), bağımlılık araştırma ve tedavi merkezine başvuran 511 alkol veya madde bağımlısı ile yaptıkları çalışmada %47 oranında eşzamanlı antisosyal kişilik bozukluğu tespit etmişlerdir. Bu rakam grubun nerede ise yarısını yansıtmaktadır. Komorbid bozuklukların içinde  n sırayı alan antisosyal kişilik bozukluğunu, sıra ile anksiyete bozuklukları (fobik ve genelleşmiş anksiyete bozuklukları), psikoseksüel disfonksiyonlar, depresyon ve distimi izlemektedir. Antisosyal kişilik bozukluğu belirtileri ise % 99 oranında alkol veya madde kullanım bozukluğundan önce başlamaktadır. Başka çalışmaların sonuçları ile de uyumlu olan bu bulgu, antisosyal kişilik bozukluğunu alkol veya madde kullanım bozukluğuna predispozan faktör olarak ileri sürülmektedir. Sosyodemografik faktörlerin etkisini inceleyen Ross ve arkadaşları madde bağımlılarından daha genç olanların, hiç evlenmeyenlerin, eğitim düzeyi daha düşük olanların (lise bitirmeyenler) ve halen çalışmayanların daha yüksek oranda antisosyal kişilik bozukluğu tanısı aldıklarını g rm şerdir. Geniş bir grup ile yürütülen çalışmada aynı zamanda farklı madde kullanım bozukluğu olan alt gruplar da kıyaslanmış ve sadece alkol kullananların arasında antisosyal kişilik bozukluğu oranının %41, sadece madde kullananların arasında %43, hem alkol hem madde kullananların arasında ise %80 olduğuna dikkat çekilmiştir. Rounsaville ve arkadaşları (1982), opiyat bağımlıları ile yaptıkları çalışmada, DSM-III kriterlerini kullanarak benzer sonuçlar elde etmiş, %54 oranında antisosyal kişilik bozukluğu saptamışlardır. Hastanede yatarak tedavi gören madde bağımlılarında yapılan bir araştırmada ise antisosyal kişilik bozukluğu oranını %41 olarak bulunmuştur (Hesselbrock ve ark. 1988).

Madde bağımlılarında en çok saptanan diğer kişilik bozukluğu ise borderline kişilik bozukluğudur (BKB). Borderline kişilik bozukluğunda öfkeyi kontrol edememe, sık ve yoğun duygudurum değişiklikleri, dürtüsel ve hayati tehlikesi olan davranışlar, kişilerarası ilişkilerde bozukluk en önemli özelliklerdir. Trull ve arkadaşlarına göre (1994) hem yatan hasta, hem ayaktan izlenen hasta popülasyonlarında borderline kişilik bozukluğu en sık g r len kişilik bozukluğudur. Komorbid borderline kişilik bozukluğu tanısı ise çoğu eksen I bozuklukların prognozunu olumsuz yönde etkiler (Shea ve ark.1992). En yüksek komorbidite oranları

borderline kişilik bozukluğu ile duygudurum bozuklukları, madde kullanımı ve diğer kişilik bozuklukları arasında saptanmıştır.

Yapılan araştırmalar borderline kişilik bozukluğu olanların ailelerinde, normal popülasyona göre duygudurum bozukluklarına (depresyon ve İUMB) ve engellenme psikopatolojilerine (madde kullanım bozuklukları) daha sık rastlandığını gösterilmiştir (Trull ve ark. 1994). Hem fiziksel, hem cinsel istismarın sık görüldüğü bu hastalarda, diğer kişilik bozukluklarına göre etiolojide cinsel istismar daha fazla önem teşkil etmektedir (Zanarini ve Frankenburg 1997). Ayrıca borderline kişilik bozukluğunda Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal ekseninde geri bildirim (feedback) duyarlılığında dengesizlik ve noradrenerjik hipersensitivite tespit edilmiştir (Figuerola ve Silk 1997). Bu nörobiyolojik bulgular ailede yüklü psikopatoloji öyküsü ile birlikte madde kullanım bozukluklarının etiolojisinde yer almaktadır (Brown ve ark. 1995, Sabo 1997).

Etiolojideki ortak risk faktörlerinin dışında, BKB ile madde kullanım bozukluklarının arasındaki yüksek komorbidite oranını açıklayabilecek bir başka teori ise bu bozuklukların birbirine neden olabileceği teorisidir. Örneğin, kronik yoğun alkol tüketimi serotonin miktarında eksilmeye neden olmaktadır. Bu ise impulsif, kendine zarar verici davranışların temelinde yatan nörobiyolojik bulgudur. Ayrıca madde kullanımına bağlı olan yaşam olayları BKB gelişimi için yatkınlığı olan kişilerde kritik risk faktörleri olabilir (Ballenger 1997). Öte yandan BKB olan kişiler, duygudurum dengesizlikleri, boşlukta hissetme ve sıkıntı ile başa çıkmak için kendi kendini tedavi etme yöntemine başvurup madde kullanabilirler. Bu durum BKB de madde kullanım bozukluğu gelişimine neden olabilmektedir (Dulit ve ark. 1990). BKB ve madde kullanım bozukluklarının arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek bir diğer olasılık da, komorbidite geliştikten sonra herbir bozukluğun diğerinin idamesi için katkıda bulunduğu olasılığıdır (resiprokal etki modeli). Bu modeli destekleyen çalışmalarda madde kullanım bozukluklarının BKB kronisitesini, BKB'nin de madde kullanım kronisitesini arttırdığını göstermişlerdir (Links 1995, Krueger 1993).

Madde kullanım bozuklukları ile BKB arasındaki yüksek komorbidite oranını açıklayabilecek üç önemli teorik model ortaya konulmuştur:

4.3.1. Farmakolojik yatkınlık: Geçen yüzyıl içinde birçok bilimadamı alkol ve maddenin insanlarda neden olduğu etkileri inceleyip, kişisel farklılıklara dikkat çekmiştir. Bu alanda en önemli ilişki dürtüsellik ve düşük engellenme eşiği ile alkol ve maddenin stres azaltıcı etkileri arasındadır (Levenson ve ark.1987). BKB'nin en önemli özelliği olan dürtüsellik ve düşük engellenme eşiği alkol ve madde kullanım bozukluğu için de bir risk faktörüdür. Birçok çalışma her iki bozukluğun da bulunduğu komorbid durumlarda dürtüsellik düzeyinin daha

yüksek olduğunu göstermiştir (Kruegelbach 1993, Morgenstern ve ark.1997). Dürtüsellik, psikoaktif madde kullanma kararını etkileyebildiği gibi, kullanımı sürdürmekte de etkili olabilir. Engellenme eşiği daha düşük olan insanlar madde kullanımı ile birlikte daha fazla rahatlama bildirmektedir. Buna bağlı olarak yoğun miktarda madde kullanmaları çok daha olasıdır. BKB’de dürtüsellik madde kullanım alanının dışında da devam etmektedir. Bu kişilerde kendilerine ve diğer insanlara karşı zarar verici davranışlar oldukça sık gözlenir. Bu davranışlara, madde kullananlarda da rastlanır. Dolayısıyla ortak dürtüsellik özelliği BKB ile madde kullanımı arasında yüksek oranda komorbiditeye yol açmaktadır (Trull 2000).

4.3.2. Duygulanım regülasyonu: İnsanları madde kullanmaya sevk eden kişilik özellikleri (dürtüsellik, negatif duygulanım) ile madde kullanım bozuklukları arasındaki bağlantıya duygulanım regülasyonu aracılık eder (Sher ve ark. 1999). Örneğin; Cooper ve arkadaşları (1995), dürtüsellik ve düşük engellenme eşiğinin pozitif duygular elde etmek için madde kullanımı ile ilişkili olduğunu, dürtüsellüğün içme davranışı üzerindeki etkisine aracılık ettiğini göstermişlerdir. Negatif duygulanım başa çıkmak için madde kullanımı ile ilişkilidir ve negatif duygulanımın içme davranışı üzerindeki etkilerine aracılık eder. BKB’deki duygulanım düzensizlikleri patognomonik belirtilerden biridir. Duygulanımdaki aşırı uçlar hastalar tarafından öngörülemez ve istenmedik değişikliklerdir. Dolayısıyla da bu kişiler istenmeyen negatif duygulanım ile başa çıkabilmek için madde kullanmaya yatkındırlar. Örneğin Kruegelbach (1993), madde bağımlıları ile yaptığı çalışmada, komorbid borderline kişilik bozukluğu olanların daha fazla istek duyma (craving), negatif duygulanım, sosyal dışlanma yaşadığı ve baskı ile başa çıkmak için madde kullanımına daha sık başvurduklarını göstermiştir. BKB hastalarında negatif duygulanım ile baş etmeye çalışma eğilimlerinin yaygın olduğu tespit edilmiş, bunların bazen bedenlerini kesmek gibi kendine zarar verici davranışlar olduğu, bazen de madde kullanımı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir.

4.3.3. Suç eğilimi: Bu modelde kişilik özellikleri, dürtüsellik ve düşük engellenme eşiği gibi faktörlerin ebeveyn kontrolündeki eksiklikler ile çift yönlü etkileşip, sosyalizasyonda sorunlara neden olduğu varsayılmaktadır (Sher ve ark.1999). Bu sorunların birlikte getirdiği sonuçlar ise okul performansında düşüş, suç işleme ve madde kullanımıdır. Böylece başlangıçta neticelerle ilişkisi çok net olarak fark edilmeyen dürtüsellik, madde kullanım bozukluğuna neden olabilmektedir. Dürtüsellüğün borderline kişilik bozukluğunun en önemli özelliği olduğu düşünüldüğünde, bu kişilerin toplum kurallarını sık sık ihlal ettiği şaşırtıcı olmamalıdır. Bunun yanı sıra, BKB’nin çok sık olarak ASKB ile birlikte bulunduğu (Widiger ve Trull 1993), ASKB’ nin ise diğer insanların haklarını önemsememek ve ihmal etmek olduğu unutulmamalıdır (Trull 2000).

Yapılan çalışmalarda, madde bağımlılarında yüksek oranda saptanan iki kişilik bozukluğu; antisosyal ve borderline kişilik bozukluğunun tanı kriterlerinin aynı zamanda madde bağımlılığının tanı kriterleri ile en çok çakışan iki kişilik bozukluğu olması ilginç bir sonuçtur. Borderline kişilik bozukluğu ve antisosyal kişilik bozukluğunun ortak klinik özellikleri dürtüsellik, sosyal üretkenlik rollerini yürütmede başarısızlık, hayal kırıklıklarını tolere edememe ve depresif atakların görülmesidir. Borderline kişilik bozukluğunda depresyon ve anksiyete sıkça klinisyen tarafından gözlenebildiği halde antisosyallerin kronik depresyonları ve anksiyeteleri ancak izlendiklerinde görülebilir. Bu anksiyete ve depresyonla başa çıkılmasında, yaşanan hayal kırıklıklarına tahammül edememede, dürtülerini denetlemedeki başarısızlıkta ve kişiler arası ilişkilerde yaşanan sorunlarında alkol ve madde sığınacak bir liman işlevi görmektedir. Psikoanalitik görüşe göre bu iki bozukluğun oral döneme ait taşıdığı patolojiler veya biyolojik görüşün nörotransmitterler düzeyinde açıkladığı patolojiler klinisyeni aynı sonla karşı karşıya bırakmaktadır. Borderline veya antisosyal kişilik özelliklerine sahip kişiler yaşam boyu daha fazla alkol ve/veya madde kullanmakta ve bağımlılık tedavisine beklenen olumlu yanıtı verememektedir (Verhaul ve ark. 2000). Nurnberg ve arkadaşlarının (1989) yapmış olduğu çalışmada en yaygın kişilik bozukluğu tanılarının paranoid (%44), antisosyal (%20), kaçınan (%20), pasif agresif (%18) ve borderline kişilik bozukluğu (%16) olduğu saptanmıştır. Morgenstern ve arkadaşları (1997) ise antisosyal kişilik bozukluğu, borderline kişilik bozukluğu ve paranoid kişilik bozukluklarının madde kullanımı ve diğer klinik problemlerle semptomatoloji açısından daha şiddetli bağlantı gösterdiğini tespit etmişlerdir. Brooner ve arkadaşları 1997'de sadece opiyat bağımlıları ile yaptıkları çalışmada 716 hasta ile kapsamlı görüşmeler yapmışlardır. 378 erkek ve 338 kadının katıldığı araştırmada %35 oranında kişilik bozukluğu tespit edilmiştir. Bunlardan ASKB %25.1 oranında (erkekler için %34, kadınlar için %15.4), BKB %6.2 oranında (erkekler için %2.3, kadınlar için %9.5), kaçınan KB %5.2 oranında (erkekler için %3.4, kadınlar için %7.1), Pasif- agresif KB %4.1 oranında (erkekler için %3.7, kadınlar için %4.4), Paranoid KB %3.2 oranında (erkekler için %4.5, kadınlar için %1.8) bulunmuştur. Frei ve Rehm (2002) madde bağımlılarında %58 oranında kişilik bozukluğu belirlemişlerdir. Bu çalışmada %53 oranında B ve C kümesi kişilik bozukluğu saptanmıştır. Yine Rousanville ve arkadaşları (1998), madde bağımlılarında %57 oranında kişilik bozukluğu bulmuşlardır. Skodal ve arkadaşları (1999) ise opiyat bağımlılarındaki kişilik bozukluğu oranının %60 olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu konuda kapsamlı bir araştırma da Verheul ve arkadaşları (2000) tarafından yapılmıştır. Alkol ve madde bağımlısı 370 hastanın %57'sinde en az bir kişilik bozukluğu bulunduğunu belirlemişlerdir. En sık görülen B kümesi kişilik

bozukluklarıdır ve bunlardan ASKB %27.0 ve BKB %18.4 oranlarında görülmektedir. A kümesi kişilik bozukluklarından en sık görülen paranoid KB (%13.2) olup ve C kümesinden de kaçınan KB %16.4 dür. Alkol ve madde bağımlılarında birinci eksen komorbiditesini prospektif olarak değerlendiren çalışmanın bir diğer önemli bulgusu da özellikle B kümesi kişilik bozukluklarının ileride anksiyete bozukluklarına yol açtığı yönündedir. Borderline kişilik bozukluğu olanlarda antisosyal kişilik bozukluğu veya depresif kişilik bozukluğu komorbiditesi madde bağımlılığında prognozu kötüleştirir (Moos ve ark. 2001). Bu konuda yapılan kapsamlı çalışmalardan birinde opiyat bağımlıları arasında %67.6 oranında kişilik bozukluğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada borderline kişilik bozukluğu %34 olarak bulunmuştur (Fassino ve ark. 2004).

Ülkemizde yapılan klinik araştırmada bağımlılarda en fazla antisosyal %9, kaçınan %6 ve bağımlı %4 kişilik bozuklukları saptanmış, %24'ü eşik veya eşik altı kişilik bozukluğu göstermiştir (İncesu 1993). Öner ve arkadaşları (2002) alkol bağımlılığı olan hastaların %72.5 oranında en az bir kişilik bozukluğu tespit etmiş olup, en sık görülen kişilik bozukluğunun %37.5 oranıyla antisosyal kişilik bozukluğu olduğunu belirlemiş, ikinci sırada borderline kişilik bozukluğunun %20 geldiğini bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada yatarak tedavi gören 132 alkol ve/veya madde bağımlısında alkol bağımlıları grubunda %27.3, madde bağımlıları grubunda %42.4 oranında kişilik bozukluğu tespit edilmiş, kişilik bozukluğu olan grupta antisosyal kişilik bozukluğu %67 oranında tespit edilmiştir (Kural 2003).

Son zamanlarda madde bağımlıları ayrı iki grup gibi düşünülmektedir. Düşük derecede psikopatolojiye ve iyi ilişki yeteneklerine sahip olanları içeren minör tip ve antisosyal kişilik bozukluğu veya borderline kişilik bozukluğu gibi kişilik bozukluklarında görülen ileri derecede ilişki kurma zorlukları ve kötü prognoza sahip olanları içeren major tip olduğu belirtilmiştir (Gabbard 1996, Goldstein 2001, Kubler ve ark. 2000).

5.GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Örneklem

Çalışmaya, Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne ve amatem polikliniğine 01.01.2012-01.05.2012 tarihleri arasında ayaktan başvuran, DSM-IV-TR'ye göre Şizofreni tanısı konulmuş, 18-50 yaş aralığında (kişilik bozukluğu tanısını kolaylaştırmak için), akut fazları yatışmış olan ve bilişsel yıkımı yapılacak görüşmeleri engellemeyecek derecede olan hastalar ve son 6 aydır stabil dozda ilaç tedavisi alan 40 tanesi DSM-IV-TR'ye göre alkol/madde kullanım bozukluğu olan ve 40 tanesi madde kullanımı

olmayan toplam 80 şizofreni hastası dahil edilmiştir. Alkol ve madde kötüye kullanımı bulunmayan şizofrenler 1.grupta, alkol ve madde kötüye kullanımı olan şizofrenler 2.grupta toplanmıştır. Verilerin güvenilirliğini arttırması bakımından, Alkol ve madde kullanımının belirgin olarak erkek cinsiyette fazla olması nedeniyle,çalışmaya yalnız erkek hastalar dahil edilmiştir. Premorbid kişilik bozukluklarını incelerken retrospektif bilgilerin güvenilirliğinin artması için en az beş yıl eğitim görmüş bireyler alınmış ve her hastanın birinci derece yakınıyla da görüşme yapılmıştır.

Hasta çalışmadan dışlanma ölçütleri:

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmeme
2. Zeka geriliği
3. Nörolojik hastalık veya hasar öyküsü
4. Son 6 ay içinde Elektrokonvülsif Tedavi almış olmak
5. Aile iş birliğinin olmaması

5.2. Prosedür

Bu çalışma için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 12/09/2012 tarih, 2012-444 karar no ile onay alındı. Araştırmayı yürüten doktor tarafından, Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde, madde kullanımı olan ve olmayan DSM-IV TR'ye göre şizofreni tanısı koyulan 80 hasta, kendinden ve hasta temsilcisinden bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra sosyodemografik özellikleri kaydedilmiş ve SCIDII ile değerlendirilmiştir. Alkol ve madde kötüye kullanımı bulunmayan 40 şizofren 1.gruba, DSM-IV TR'ye göre alkol ve madde kötüye kullanımı olan 40 şizofren 2.gruba dahil edilmiştir. Tüm hastalarda premorbid dönem esas alınarak, SCIDII'deki her bir kişilik bozukluğu için karşılacakları kriterlerin toplamı yeterli olanlara klinik görüşmeyle de desteklenerek kişilik bozukluğu tanısı koyulmuştur. Her hasta yakınıyla retrospektif bilgilerin sağlanmasını yapmak amacıyla detaylı görüşülmüştür, SCID II'nin doğrulaması yapılmıştır.

5.3. Veri Toplama Araçları

5.3.1. Sosyodemografik Bilgi Formu:

Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik özelliklerini saptamak için kullanılan yarı yapılandırılmış bir formdur. Sosyodemografik bilgi formunda katılımcının yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim düzeyi, mesleği, yaşadığı ailenin ekonomik durumu, yerleşim yeri, yaşadığı kişiler gibi demografik bilgilerin yanında ailede ruhsal hastalık öyküsü, alkol ve

madde kullanımı, tedaviye uyumu, kullanmakta olduğu ilaç tedavisi,yatış sayısı, hastalığın başlangıç yaşı, süresi, alt tipi gibi hastalık ve tedaviye ait bilgileri içeriyordu.

5.3.2.Uygulanacak Ölçekler

5.3.2.1. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme,

(Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders); SCID-I

SCID-I, First ve arkadaşları tarafından 1997 yılında DSM-IV-TR için oluşturulmuş yapılandırılmış bir klinik tanı koyma aracıdır. DSM-IV-TR diagnostik tanılarını standardize etmek ve sistematik semptom sorgulamasını geliştirmek için oluşturulmuştur. Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları 1999 yılında Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmada hasta grubuna DSM-IV-TR'ye göre şizofreni tanısı konulması, kontrol gruplarında psikiyatrik tanıları dışlamak amacı ile kullanılmıştır.

5.3.2.3. DSM-III-R ölçütlerine göre Eksen II Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-II):

1987 yılında Spitzer ve arkadaşları tarafından yapılandırılmış bir klinik tanı koyma aracı olarak geliştirilen SCID-II, deneklerde kişilik bozukluklarının eşik altı ve eşik üstü olarak değerlendirilmesi için uygulandı. Eşik üstü DSM III-R ölçütlerini doldurduğunu ifade etmektedir. Kesin tanı klinisyenin görüşmesi sonrası yaptığı değerlendirme ile konur. 1989 yılında Türkçe'ye uyarlanmış ve geçerlilik güvenilirlik çalışmaları Soriaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

5.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare ya da Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Bu araştırmaya, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne ve amatem polikliniğine 01.01.2012-01.05.2012 tarihleri arasında ayaktan başvuran, DSM-IV-TR'ye göre şizofreni tanısı konulmuş, 18-55 yaş aralığında (kişilik bozukluğu tanısını kolaylaştırmak için), akut fazları yatışmış olan ve bilişsel yıkımı yapılacak görüşmeleri engellemeyecek derecede olan hastalar ve son 6 aydır stabil dozda ilaç tedavisi alan 40 tanesi DSM-IV-TR'ye göre alkol/madde kullanım bozukluğu olan ve 40 tanesi madde kullanımı olmayan toplam 80 tane, erkek şizofreni hastası dahil edilmiştir.

Madde ve alkol kullanımı olmayan şizofrenler 1.grupta, madde ve alkol kötüye kullanımı olan şizofrenler 2.grupta toplanmıştır. Birinci grubun yaş ortalaması $33,5\pm7,6$ iken ikinci grubun yaş ortalaması $29,3\pm7,5$ olup gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,015$). Birinci gruba göre ikinci grubun öğrenim düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Gruplar arasında olguların medeni durumları yönünden dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,282$).

Çalışma durumları açısından gruplar arasında olguların dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,108$). Kontrol grubu ile vaka grubu arasında olguların yaşadığı yer yönünden dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=1,000$). Ekonomik durumları açısından gruplar arasında olguların dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,614$).Tablo 1'de gruplara göre olguların sosyo-demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Gruplara Göre Olguların Sosyo-Demografik Özellikleri

Değişkenler	1.Grup (n=40)	2.Grup (n=40)	p-değeri
Yaş Grupları			0,194
18-25 yıl	7 (%17,5)	10 (%25,0)	
26-35 yıl	19 (%47,5)	24 (%60,0)	
36-45 yıl	11 (%27,5)	4 (%10,0)	
46-55 yıl	3 (%7,5)	2 (%5,0)	
Yaş	33,5±7,6	29,3±7,5	0,015
Öğrenim Durumu			<0,001
İlköğretim	11 (%27,5)	24 (%60,0)	
Lise	12 (%30,0)	16 (%40,0)	
Yüksekokul	17 (%42,5)	0 (%0)	
Medeni Durum			0,282
Evli	9 (%22,5)	6 (%15,0)	
Bekar	30 (%75,0)	30 (%75,0)	
Dul/Boşanmış	1 (%2,5)	4 (%10,00)	
Çalışma Durumu			0,108
Çalışmıyor	28 (%70,0)	34 (%85,0)	
Çalışıyor	12 (%30,0)	6 (%15,0)	
Yaşadığı Yer			1,000
Şehir Merkezi	37 (%92,5)	38 (%95,0)	
Kırsal Kesim	3 (%7,5)	2 (%5,0)	
			0,614
Ekonomik Durumu			
Zayıf	15 (%37,5)	18 (%45,0)	
Orta	24 (%60,0)	20 (%50,0)	
İyi	1 (%2,5)	2 (%5,0)	

Gruplar arasında hastalık başlangıç yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,450$). Birinci gruba göre ikinci grubun medyan hastalık süresi istatistiksel anlamlı olarak daha kısaydı ($p<0,001$). Gruplar arasında şizofreni alt tipi yönünden olguların dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,370$).

Gruplar arasında hastalık başlangıcından sonra ilk doktora başvuru süresi yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,412$). Birinci gruba göre ikinci grupta intihar girişiminde bulunanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,021$). Buna karşın gruplar arasında intihar girişimi sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,914$).

Birinci gruba göre ikinci grupta acil serviste saldırganlık durumu istatistiksel anlamlı olarak daha sık görülmüştü ($p=0,025$). Gruplar arasında hastaneye yatışı kabul etmeyenlerin oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,111$).

Tablo 2’de gruplara göre olguların klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Gruplara Göre Olguların Klinik Özellikleri

Değişkenler	1.Grup (n=40)	2.Grup (n=40)	p-değeri
Hastalık Başlangıç Yaşı	22,0±5,6	22,8±4,0	0,450
Hastalık Süresi (yıl)	10 (2-32)	4,5 (1-33)	<0,001
Şizofreni Tipi			0,370
Dezorganize	3 (%7,5)	2 (%5,0)	
Farklılaşmamış	10 (%25,0)	10 (%25,0)	
Katatolik	2 (%5,0)	0 (%0)	
Paranoid	25 (%62,5)	28 (%70,0)	
	2 (0-96)	1 (0-120)	0,412
Doktora Başvurma Süresi (ay)			
İntihar Girişimi	10 (%25,0)	20 (%50,0)	0,021
İntihar Girişimi Sayısı	2 (1-6)	2 (1-8)	0,914
Ailede Ruhsal Hastalık	15 (%37,5)	12 (%30,0)	0,478
Acil Serviste Saldırganlık	4 (%10,0)	12 (%30,0)	0,025
Yatışı Kabul Etmeyen	15 (%37,5)	8 (%21,1)	0,111

Gruplar arasında son 18 ay içerisinde sırasıyla; ayaktan tedavi ve ilaç tedavisine uyum yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,108$ ve $p=0,198$).

İkinci gruba göre birinci grupta hastalığı boyunca depo nöroleptik kullanımı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Gruplar arasında olguların şu anda kullandıkları ilaçların dağılımı yönünden sadece Klorzapin + AP kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup birinci gruba göre ikinci grupta Klorzapin + AP kullanımı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,014$).

Tablo 3'te gruplara göre olguların klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 3. Gruplara Göre Olguların Klinik Özellikleri – devamı

Değişkenler	1.Grup (n=40)	2.Grup (n=40)	p-değeri
Son 18 Ay İçinde Ayaktan Tedavi			0,108
Düzensiz Geliyor	6 (%15,0)	12 (%30,0)	
Düzenli Geliyor	34 (%85,0)	28 (%70,0)	
Son 18 Ay İçinde İlaç Tedavisi			0,198
İlaç Kullanmıyor	2 (%5,0)	2 (%5,0)	
Düzensiz Kullanıyor	4 (%10,0)	10 (%25,0)	
Düzenli Kullanıyor	34 (%85,0)	28 (%70,0)	
Hastalık boyunca Depo Nöroleptik Kullanımı	26 (%65,0)	10 (%25,0)	<0,001
Şu Anda Kullandığı İlaç			
Klorzapin	5 (%12,5)	12 (%30,0)	0,056
Klorzapin Dışı AP	7 (%17,5)	12 (%30,0)	0,189
Depo AP	11 (%27,5)	10 (%25,0)	0,799
İkili Kombinasyon	4 (%10,0)	2 (%5,0)	0,675
Klorzapin + AP	13 (%32,5)	4 (%10,0)	0,014

İkinci grup içerisinde olguların %40'ında hem madde hem alkol kötüye kullanımı olduğu, %15'inde sadece alkol kötüye kullanımı olduğu, %45'inde sadece madde kötüye kullanımı olduğu ve toplamda %85'inde madde kötüye kullanımı olduğu görülmüştür. Bu olguların %94,1'inde kötüye kullanılan madde esrar iken %5,9'unda uçucu madde idi.

Olguların medyan madde kullanım süresi 5 yıl olup 1 ile 18 yıl arasında değişmekteydi. Olguların medyan alkol kullanım süresi ise 10 yıl olup 1 ile 30 yıl arasında değişmekteydi.

İkinci grup içerisinde olguların diğer klinik bulguları tablo 4’ de gösterilmiştir.

Tablo 4. İkinci Gruptaki Olguların Komorbid Alkol ve/veya Madde Kullanım Bozukluğu Oranları

Değişkenler	n=40
Alkol Kötüye Kullanımı	6 (%15,0)
Madde Kötüye Kullanımı	18 (%45,0)
Alkol + Madde Kötüye Kullanımı	16 (%40,0)
Kötüye Kullanılan Maddeler	34 (%85,0)
Esrar	32 (%94,1)
Uçucu Madde	2 (%5,9)
Madde Kullanım Süresi (yıl)	5 (1-18)
Alkol Kullanım Süresi (yıl)	10 (1-30)

Her iki grupta da hastaların ortalama 2 kez yatarak tedavi gördüğü ve toplam yatış sürelerinin 2 ay olduğu görülmüştür. Birinci gruptaki hastalar daha çok ilaca uyumsuzluk/cevapsızlık nedeniyle hastaneye başvururken, ikinci gruptaki hastalar alkol ve madde kötüye kullanımı nedeniyle daha sık hastaneye başvurmaktadır. Her iki grupta da en sık yatış endikasyonunun akut alevlenme olduğu görülmüştür. İkinci grupta yatış sıklığını arttıran en önemli faktörün alkol ve madde kötüye kullanımı olduğu görülmüştür. Düzenli ilaç kullanımı olmayanlara bakıldığında, ilaç yan etkilerinin ikinci grupta daha önemli bir ilaç kullanmama nedeni olduğu görülmüştür.

Tablo 5. Birinci ve İkinci Gruptaki Olguların Hastane Yatışı Yönünden Karşılaştırılması

Değişkenler	1.Grup (n=40)	2.Grup (n=40)
Yatış Sayısı	2 (0-8)	2 (0-10)
Yatarak Tedavi Görme Süresi	2 (0-10)	1,5 (0-12)
Hastaneye Başvuru Nedeni		
İntihar Fikri/Girişimi	0 (%0)	4 (%10,5)
İlaça Uyumsuzluk/Cevapsızlık	30 (%78,9)	16 (%42,1)
Alkol/Madde Kötüye Kullanımı	0 (%0)	10 (%26,3)
Yakınlarıyla İlişkili Problemler	8 (%21,1)	8 (%21,1)
Yatış Endikasyonu		
Akut Alevlenme	33 (%86,8)	20 (%52,6)
Genel Tıbbi Durum	1 (%2,6)	0 (%0)
Bakım	1 (%2,6)	2 (%5,3)
Tam Düzelmeye Olmaması	3 (%7,9)	12 (%31,6)
Diğer	0 (%0)	4 (%10,5)
Başvuru Şekli		
Kendi İsteğiyle	14 (%35,9)	18 (%47,4)
Polis Eşliğinde	8 (%20,5)	8 (%21,1)
Ailesi Tarafından	14 (%35,9)	12 (%31,6)
Çevre Sakinleri Tarafından	3 (%7,7)	0 (%0)
Hastaneye Sık Yatışı Artıran Faktörler		
Tedaviye Uyumsuzluk	12 (%80,0)	8 (%36,4)
Yetersiz Sosyal Destek	1 (%6,7)	0 (%0)
Alkol/Madde Kullanımı	0 (%0)	14 (%63,6)
Sosyal Stresörler	2 (%13,3)	0 (%0)
Düzenli İlaç Kullanamama Nedeni		
Psikopatoloji	4 (%66,7)	6 (%50,0)
Sosyal	1 (%16,7)	0 (%0)
Tedavi Yan Etkisi	1 (%16,7)	6 (%50,0)

Gruplar arasında ailede ruhsal hastalık öyküsü birinci grupta daha yoğun olmakla birlikte ,bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,478).

Tablo 6. Birinci ve İkinci Gruptaki Olguların Diğer Klinik Bulguları

Değişkenler	1. Grup (n=40)	2.Grup (n=40)
Yaşama Şekli		
Yalnız Yaşayan	4 (%10,0)	4 (%10,0)
Ailesiyle Yaşayan	36 (%90,0)	36 (%90,0)
Ailede Ruhsal Hastalık		
Anne/Baba	3 (%20,0)	4 (%33,3)
Kardeş	10 (%66,7)	6 (%50,0)
Amca/Dayı/Hala/Teyze	0 (%0)	2 (%16,7)
Kuzen	2 (%13,3)	0 (%0)
Ailede İntihar Öyküsü	5 (%12,5)	4 (%10,0)

Gruplar arasında hastalığın uzunlamasına gidişi bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 7. Gruplara Göre Olguların Hastalığın Uzunlamasına Gidişi Yönünden Dağılımı

Hastalığın Uzunlamasına Gidişi	1.Grup (n=40)	2.Grup (n=40)
Epizodlar arasında rezidüel semptomlar gösteren epizodik	22 (%55,0)	28 (%70,0)
Epizodlar arasında rezidüel semptomlar olmaksızın epizodik	12 (%30,0)	4 (%10,0)
Sürekli	4 (%10,0)	2 (%5,0)
Geçirilmiş tek epizod kısmi remisyonda	0 (%0)	6 (%15,0)
Geçirilmiş tek epizod tam remisyonda	2 (%5,0)	0 (%0)

Birinci gruba göre ikinci grupta şizoid, şizotipal kişilik bozuklukları istatistiksel anlamlı olarak daha az görülmekteydi ($p=0,003$ ve $p=0,002$). Birinci gruba göre ikinci grupta borderline ve anti sosyal kişilik bozuklukları istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görülmekteydi ($p<0,001$). Gruplar arasında diğer kişilik bozuklukları alt tipleri yönünden bir farklılık görülmedi. Her iki grupta da en az bir kişilik bozukluğu görülme oranı benzer yükseklikteydi, sırasıyla birinci grupta %26, ikinci grupta %30 ($p>0,05$).

Tablo 8’de 1. ve 2. gruptaki olguların kişilik bozuklukları alt tiplerine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 8. Birinci ve İkinci Gruptaki Olguların Kişilik Bozuklukları Alt Tiplerine Göre Dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=40)	Vaka Grubu (n=40)	p-değeri
Şizoid	14 (%35,0)	3 (%7,5)	0,003
Histriyonik	1 (%2,5)	4 (%10,0)	0,359
Borderline	1 (%2,5)	17 (%42,5)	<0,001
Anti-sosyal	0 (%0)	14 (%35,0)	<0,001
Şizotipal	11 (%27,5)	1 (%2,5)	0,002
Paranoid	5 (%12,5)	10 (%25,0)	0,152
Obsesif Kompulsif	7 (%17,5)	2 (%5,0)	0,154
Pasif Agresif	0 (%0)	5 (%12,5)	0,055
Bağımlı	1 (%2,5)	2 (%5,0)	1,000
Avoidant	17 (%42,5)	12 (%30,0)	0,245
En Az Bir Kişilik Bozukluğu	26 (%65,0)	30 (%75,0)	0,329

Kişilik bozukluğu kümelerine bakıldığında 1.gruptaki olgularda yüksek oranda A kümesi ve C kümesi kişilik bozukluğu saptandı, sırasıyla %50, %55, B kümesi kişilik bozukluğu ise sadece 1 olguda saptandı. İkinci gruptaki hastalara bakıldığında ise yığılmanın B kümesi kişilik bozukluklarında olduğu saptandı, 27 olguda B kümesi kişilik bozukluğu saptandı (%67,5). Gruplar arasında A ve B kümesi kişilik bozukluğu görülmesi yönünden istatistiksel

olarak anlamlı fark olup ($p=0,039$ ve $p<0,001$), C kümesi kişilik bozukluğu görülmesi yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,116$).

Tablo 9. Grupların Kişilik Bozukluğu Kümeleri Yönünden Karşılaştırılması

Kişilik Bozukluğu Kümeleri	1.Grup	2.Grup	p-değeri	1.Grup+2.Grup
A Kümesi Kişilik Bozukluğu	20 (%50,0)	11 (%27,5)	0,039	31 (%38,8)
B Kümesi Kişilik Bozukluğu	1 (%2,5)	27 (%67,5)	<0,001	28 (%35,0)
C Kümesi Kişilik Bozukluğu	22 (%55,0)	15 (%37,5)	0,116	37 (%46,3)

7. TARTIŞMA

Tüm hastane yataklarının %25'inin işgal edilmesine, üretkenliğin yitimine, yüksek tedavi maliyetine, %20 daha kısa yaşam beklentisi ve %10 intihar oranına yol açan şizofreninin seyir ve sonlanımının öngörülmesinde şizofreniye eşlik eden psikiyatrik hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekmektedir (Bland ve ark.,1987; Breier,1998; Hwang ve Bermanzohn 2002; Köroğlu 1996). Eşlik eden psikiyatrik bozuklukların şizofreni hastalarında genel nüfustan daha sık görüldüğü, bu bozuklukların şizofreni hastaları için ek bir yeti yitimine neden olduğu bildirilmiş, ancak bu alanda çok fazla çalışma yapılmamıştır (Bland ve ark.,1987; Hwang ve Bermanzohn 2002). Şizofren bireyler arasında en sık görülen eş tanımlı durum olarak bildirilen alkol ve madde kullanım bozukluğunun (Strakowski ve ark.,1993; Ziedonis ve Fisher,1994) ve kişilik bozukluğunun hastalık seyrini kötüleştirdiği, semptomatik ve işlevsel açıdan olumsuz sonuçlara yol açtığı öne sürülmektedir (Mueser ve ark.,1992).

Ülkemizde, hatta tüm Asya kıtasında şizofreni ve alkol-madde kullanım bozukluğu ve kişilik bozukluğu komorbiditeleri üzerine yapılan araştırmaların sayısının sınırlı olması nedeniyle, ülkemizde önemli psikiyatri merkezlerinden biri olan Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin takip ettiği şizofreni hastalarında premorbid kişilik bozukluğu sıklığının, yaygın olarak görülen kişilik bozukluğu tiplerinin ve alkol-madde kullanım

bozukluğu ek tanısının hem bu verilere hem de şizofreni seyri ve sosyodemografik veriler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Tercih Edilen Maddeler

Bundan birkaç dekad öncesinde klinisyenler, şizofrenik sendromun bir parçası olan anhedoninin, şizofren hastaları madde kullanımından koruduğuna inandıklarından, şizofreni ve madde kullanım bozukluklarının bir arada bulunması olağandışı bir durum olarak kabul ediliyordu. 1960'lı yıllarda bazı klinisyenlerin şizofreni ve alkolizm komorbiditesini gündeme getirmeleri, 1970'li yıllarda şizofreni ve madde kullanım bozukluğunun bir arada bulunduğu vakaların çeşitli bildirilerde yayınlanmasıyla birlikte, özellikle son yıllarda, bu konuda yapılan çalışmalar ivme kazanmıştır. Komorbid alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu bulunan şizofren hastaların oranı yayınlanmış çalışmalarda %10'dan %70'e kadar değişmektedir (Mueser ve ark.,1990).

ABD çalışmalarının meta-analizi sonucunda Cuffel (1992), şizofreni tanısı almış her üç kişiden birinin alkol probleminin bulunduğunu ortaya koymuştur (Cuffel,1992). Çeşitli çalışmalarda yaşam boyu alkol kötüye kullanımının %12.3'den, %42.8'e dek değişirken, esrar kötüye kullanımının %35'den %60'a kadar değiştiği belirtilmiştir (Barbee ve ar.,1989; Alterman ve ark.,1981; Negrete ve ark.,1986). De Quardo (1994) 1987-1990 yılları arasında Michigan Üniversitesi'nin Şizofreni Programı'na başvuruda bulunan şizofrenik hastaların alkol ve/veya madde kötüye kullanım sıklığını %37 olarak ; Bailey (1997) 1027 örneklem üzerinde gerçekleştirdiği bir başka çalışmada alkol-madde kötüye kullanımı prevalansını %50.8 olarak bulmuştur . Bir psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören 83 şizofren hasta ile yaptıkları çalışmada alkol veya madde kullanım bozukluğu oranını %48 olarak belirleyen Dixon ve arkadaşları (1991), tek bir madde (esrar, alkol, stimülan) kullanan hastaların oranının %23; çoğul madde kullanımı bulunan hastaların oranının ise %25 olduğunu bildirmişlerdir .

Avrupa'da gerçekleştirilen sınırlı sayıda epidemiyolojik çalışma, madde kullanım sıklığının ülkeden ülkeye değiştiğini ve oranların genel olarak ABD'de saptanan sonuçlardan daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır (Soyka ,2000; Verdoux ve ark.,1996; Modestin ve ark.,1997).

Bizim çalışmamızda alkol ve madde kötüye kullanımı olan olguların %40'ında hem madde hem alkol kötüye kullanımı olduğu, %15'inde sadece alkol kötüye kullanımı olduğu, %45'inde sadece madde kötüye kullanımı olduğu ve toplamda %85'inde madde kötüye kullanımı olduğu görülmüştür. Bu olguların %94,1'inde kötüye kullanılan madde esrar iken

%5,9’unda uçucu madde idi. Olguların medyan madde kullanım süresi 5 yıl olup 1 ile 18 yıl arasında değişmekteydi. Olguların medyan alkol kullanım süresi ise 10 yıl olup 1 ile 30 yıl arasında değişmekteydi.

Uzun dönemde şizofren hastaların işlevselliğinin bozulması, bu hastaların maddeye ulaşabilmelerini ve maddeyi temin edebilmelerini kısıtlamaktadır (Dixon,1999). Alkolün yasal ve kolay elde edilebilir bir madde olması, onu şizofren bireylerde de en sık tercih edilen maddeler listesinde ilk sıraya yerleştirmiştir (Menezes ve Ratto,2004; Drake ve ark.,1990; Barbee ve ark.,1989; Drake ve ark.,1989; Test ve ark.,1989; Alterman ve ark.,1982; Swofford ve ark.,1996). Literatürden farklı olarak bizim hasta grubumuzda kullanılan maddeler arasında esrar ilk sırada yer almaktadır ve alkol 2. sıradadır.

Sosyodemografik Özellikler

Literatürde erkek şizofrenlerde alkol-madde kullanım bozukluğu sıklığı ileri derecede anlamlı olarak fazla bulunmaktadır (Kavanagh ve ark.,2002; Mueser ve ark.,1990; Mueser ve ark.,1992). Bu nedenle alkol ve madde kullanım bozukluğu bulunan ve bulunmayan şizofreni hastalarını kişilik bozuklukları yönünden karşılaştırdığımız bu çalışmaya, her iki grupta cinsiyet yönünden tutarlılık sağlamak için yalnızca erkek şizofrenler dahil edilmiştir. Birinci grubun yaş ortalaması $33,5 \pm 7,6$ iken ikinci grubun yaş ortalaması $29,3 \pm 7,5$ olup gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,015$).

Şizofrenide madde kullanım bozukluğu ile genç yaşı ilişkilendiren birçok çalışmaya benzer şekilde (Cantwell ve ark.,1999; De Quardo ve ark.,1994; Mueser ve ark.,1990; Mueser ve ark.,2000; Ziedonis ve Fisher ,1994) bu çalışmada komorbid hastalar ile tek tanıli hastalar arasında anlamlı yaş farkının olduğunu saptadık. Yaşam boyu alkol/madde kötüye kullanımı bulunan hastalarda yaş ortalaması $29,3 \pm 7,5$ bulunurken, diğer grubun yaş ortalaması $33,5 \pm 7,6$ olarak tespit edildi.

Literatürde madde kullanımının aile ilişkilerini zedelediği, hastaların ebeveynlik görevlerini aksatmalarına neden olduğu ve aile desteğinin kaybına ve hatta evsizliğe yol açtığı öne sürülmektedir (Caton ve ark.,1994; Caton ve ark.,1995; Clark,1996; Miller ve Finnerty 1996). Ancak bizim çalışmamızda Westermeyer ve arkadaşlarının (1999) bulguları ile uyumlu bir biçimde madde kötüye kullanımı ile medeni durum arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuçlarımız, madde kullanımının daha çok kırsal kesimlerde yaşayan dual tanıli hastalarda görüldüğüne dair bildirilerle (Soyka,2000; Cuffel,1992) uyumlu değildir. Doğum yeri, yaşanılan yerin kırsal ya da kentsel olması madde kullanımı ile ilişkilendirilememiştir. Bu, hastanemizin şehir içinde olmasından ve başvuruda bulunan hastaların daha ziyade

Ankara’da ve çevresindeki kentlerde yaşayan şizofrenik bireyler olmalarından kaynaklanabilir.

Çalışmamız, öğrenim düzeyi ve eğitim süresi bakımından alkol ve/veya madde kullanan şizofren hastalar ile alkol veya madde kullanımı olmayan şizofrenler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olduğunu göstermektedir, düşük eğitim düzeyi ile komorbidite arasında ilişki bulunduğunu ileri süren birçok çalışmaya benzerdir (Mueser ve ark.,2000; Salyers ve Mueser ,2001). Bizim bulgularımıza göre anlamlı olarak yüksekokul mezunu hastaların oranı ve ortalama eğitim süresi alkol ve madde kullanmayan grupta daha yüksek bulunmuştur.

Birçok çalışmada işsizlik ve başarısız meslek hayatı, şizofrenide madde kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (Drake ve Wallach,1989; Barbee ve ark.,1989; Mueser ve ark.,1990; Mueser ve ark.,2000; Drake ve Wallach,1989; Salyers ve Mueser ,2001). Biz de benzer şekilde dual tanılı hastalarda sadece şizofrenik bozukluğu bulunan hastalara oranla işsizlik oranı daha yüksek bulundu, sırasıyla %85 ve %70, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sosyoekonomik durumları açısından benzer bulunan gruplarımızın yaklaşık yarısının sosyoekonomik durumlarının düşük olduğu saptandı.

Aile Yüklülüğü

Genetik faktörlerin şizofreni ve madde kullanım bozukluğunun gelişimine katkıda bulunduğuna dair deliller aile öyküsü ve ikiz çalışmaları ile desteklenmektedir. Çalışmamıza katılan hastalarımızın anne, baba, kardeş, çocuk ve ikinci dereceden akrabalarında şizofreni, duygudurum ve anksiyete bozuklukları ve diğer psikiyatrik hastalık öyküleri araştırıldı. Alkol-madde kullanımı bulunmayan hastalarımızın birinci ve ikinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalık öyküsü göreceli olarak daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Komorbiditenin Hastalık Üzerine Etkileri

Madde kullanım bozukluğu-şizofreni komorbiditesine ait literatürde stimülanlar ve esrar gibi bazı maddelerin, biyolojik olarak yatkın bireylerde dopaminerjik değişiklik yaratarak şizofreni başlangıç yaşını aşağı çektiğine dair deliller mevcuttur (Mueser ve ark.,1992; Addington,1998; Richard ve ark.,1985; Tsuang ve ark.,1982). Cleghorn ve arkadaşlarının (1991) madde kullanan hastalarda şizofreni belirtilerinin daha genç yaşta başladığını ortaya koymaları bu olasılıkla uyumludur. Duke ve arkadaşları (1994) alkol kullanan hastalarda şizofreninin başlangıç yaşının anlamlı olarak daha geç olduğunu ve alkolün psikotik sürecin erken evrelerini maskeleyebileceğini, dolayısıyla kayıtlara geçen

başlangıç yaşının daha geç, hastalık süresinin ise daha kısa olduğunu, alkolün şizofreninin erken evrelerinde bir başa çıkma stratejisi olarak kullanıldığını ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmada şizofreninin başlangıç yaşı, psikiyatri hekimine ilk başvuru yaşı, bir psikiyatri kliniğine ilk yatış yaşı ve toplam hastalık süresi bakımından tek tanı ve dual tanı hastalar karşılaştırılmıştır. Komorbid hastalarda şizofreni başlangıç yaşı, ilk başvuru yaşı diğer hasta grubuyla benzer bulunmuştur. Yalnız şizofreni tanısı ile izlenen hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 22,0 (SD: 5,6) ; herhangi bir madde eş tanısı bulunan şizofrenlerin şizofreni başlangıç yaşı ise ortalama 22,8 (SD: 4,0) saptanmış ve birbirine çok yakın olan bu değerler arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Hastaların hastalık başlangıcından bir psikiyatri hekimine ilk kez başvurdıkları zamana kadar geçen süre ilk grupta 2 ay(0-96), ikinci grupta ise 1 ay (0-120) olarak bulunmuştur. Toplam hastalık süreleri ise ortalama 10 yıl ve 4,5 yıl olarak belirlenmiştir. Bu item yalnızca şizofreni tanısıyla izlenen hastaların lehine anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu sonucun klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmüştür. Gruplar arasında şizofreni alt tipleri yönünden ve hastalığın uzunlamasına gidişi yönünden olguların dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu.

Yapılan çalışmaların birçoğuna göre şimdiki ya da geçmişteki madde kullanımı, şizofrenide istemli ve istemsiz yatışları %50 oranında arttırmaktadır (Drake ve Wallach, 1989). Drake ve Wallach (1989) çifte tanı hastaların bir yıllık izlemde yaklaşık iki kat daha fazla hospitalize edildiklerini bildirmiştir . Madde kullanımı hastaları destabilize etmekte, hezeyanları arttırmakta, depresif belirtileri şiddetlendirmekte, suicidal, zarar verici ve saldırganlık içeren davranışları arttırarak alevlenmeye ve acil yatışa neden olmaktadır (Barbee ve ark.,1989; Drake ve Wallach, 1989; Hogarty ve ark.,1997; Noriek,1975). Literatürde sadece madde kullanımı değil alkol bağımlılığı da psikotik alevlenme ve hospitalizasyonla ilişkili bulunmuştur (Gerding ve ark.,1999). Alkol ve madde kullanımı disinhibisyon, agresyon ve kanuna aykırı davranışlar üzerine etkileri ile zaten bilişsel, davranışsal, sosyal ve ekonomik olarak tehlike altında olan şizofren bireylerde hastane yatışlarını arttırmaktadır (Drake ve Wallach, 1989; Drake ve ark., 1989; Shaner ve ark., 1995). Drake ve arkadaşları (1989) şizofrenik bireylerde minimal dozda alkol kullanımının bile hospitalizasyona yol açtığını , Gerding ve arkadaşları (1999) ise alkol bağımlılığı olan hastaların daha uzun süre hastanede yattıklarını bildirmişlerdir . Öte yandan yürüttükleri çalışmada yaşam boyu yatış süresinin madde kullanıcılarında artmamış olduğunu bildiren Cantor-Graae ve arkadaşları (2001), bunu, madde kullanan hastaların yatırılarak tedavi edildiklerinde, tedaviye, madde kullanımı bulunmayan hastalardan daha iyi yanıt veriyor olmalarıyla açıklamışlardır.

Bizim çalışmamızda alkol ve/veya madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı bulunan şizofreni grubumuzun yatış sayısı ile sadece şizofreni tanılı hastaların yatış sayısı ve ortalama toplam yatış süreleri benzer bulunmuştur (ortalama 2 yatış, 2 ay süreyle yatış). Bu sonucun nedenlerinden biri çalışmamızdaki alkol ve madde kötüye kullanımı olan hastaların hastalık süresinin anlamlı olarak daha kısa olması olabilir. Aynı zamanda bu bulgumuz bazı çalışmalarla uyumludur (Arndt ve Tyrell 1992; Warner ve ark.,1995). Yatış sayısının fazla olmaması, hastalarımızın tedavi uyumlarının dış çalışmalardaki örneklerle nispetle yeterli olması ve psikiyatrik başvurular sırasında ayaktan düzenlenen tedaviyi uygulamaları sayesinde yatışın önüne geçilmiş olduğu şeklinde açıklamak mümkündür. Böylece bizim çalışmamızda, yatış sayısını belirleyen madde kullanımından ziyade tedavi uyumu olabileceği düşünülebilir. Madde kullanan şizofren hastaların, tedavi edildiklerinde, tedaviye, madde kullanımı bulunmayan hastalardan daha iyi yanıt verdikleri bildirilmektedir(Cantor-Graae ve ark., 2001).

İntihar ve Saldırganlık

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı almış hastaların %40'lık bir diliminin yaşamlarının herhangi bir döneminde intihar girişiminde bulunduğu, yaklaşık olarak %10'unun ise intihar nedeniyle hayatını kaybettiği bilinmektedir (Brown,1997; Roy,1986). Madde kullanım bozukluklarının, suisid girişimlerinin önemli bir oranı için risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda vurgulanmış; yineleyen bir biçimde, birincil madde kullanım bozukluğu bulunan bireylerin suisid sonucu ölüm oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır (Fowler ve ark., 1986; Gould ve ark.,1998; Hawton ve ark., 1993;Hesselbrock ,1991; Whitters ve ark.,1985). Toplum çalışmaları, madde kullanımının özellikle genç bireylerde artmış suisid riski ile ilişkili olduğuna dikkati çekmektedir (Hawton ve ark., 1993).

Geçmişteki veya şimdiki alkol-madde kullanımının, zaten artmış suisid riskinden bahsedilen şizofrenik hastalarda bu riski %60'tan fazla arttırdığı; bunun da suisidi önlemek amacıyla hastaneye yatışlarının artmasına yol açtığı ileri sürülmektedir (Potkin ve ark.,2003). İlk başvuruda bulunan şizofren hastalar üzerinde yapılan ve suisidalite ile madde kullanım bozukluğu ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, vakaların %25'inden fazlasında parasuisidal öyküye rastlanmıştır; birçok çalışmada suisidalitenin en güçlü ön görücüsünün madde kullanım bozukluğu öyküsü olduğu dile getirilmiştir (Verdoux ve ark.,1999; Roy, 1986).

Bizim çalışmamız da komorbiditenin intihar girişim oranını arttırdığını bildiren çalışmaları destekler niteliktedir (Rosau ve Mortensen,1997). Çalışmamıza katılan 80 şizofrenin 30' u hayatının bir döneminde intihar girişiminde bulunmuştu (%37,5). Sadece şizofren hastalarımızın %25'i (10 hasta) intihar girişiminde bulunurken, şizofreni ve alkol-madde kullanım bozukluğu bulunan hastalarımızda intihar girişimi oranı % 50 (20 komorbid hasta) idi. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Madde kullanım bozukluklarının, bilişsel ve davranışsal dürtü kontrol mekanizmalarını zayıflattığı, depresyon, şüphecilik ve öfkeyi arttırdığı; sonuç olarak şiddete ve saldırganlığa yol açtığı öne sürülmektedir (Maughan ve ark.,1993; Pihl ve Peterson,1993). Dervaux ve arkadaşları (2001), 100 şizofren hastaya Barret İmpulsivite Skalası uygulamışlar ve yaşam boyu madde kullanım bozukluğu bulunan şizofrenlerin ölçekte daha yüksek skorlara ulaştıklarını ortaya koymuşlardır . Alkol ya da madde intoksikasyonu içinde olmanın, şiddet davranışı ve yasal sorunlar için risk faktörü olabileceğine dair bildiriler de mevcuttur (Smith ve Hucker 1994). Bizim çalışmamızda da acil serviste saldırganlık durumu alkol ve madde kullanımı olan şizofreni hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, bu sonuç komorbiditenin şiddete ve saldırganlığa yol açtığına öne süren çalışmaları destekler niteliktedir.

Tedavi

D'Mello ve arkadaşları (1995) madde kullanımı ek tanısı bulunan şizofrenik hastaların daha yüksek dozlarda antipsikotik medikasyona ihtiyaç duyduklarını bildirmişler ; Bowers (1990) madde kullanan hastaların tedavi yanıtındaki yetersizliğe işaret ederek, bunu, maddenin mezolimbik dopaminerjik sistemde yol açtığı nöroleptik direncine bağlamıştır. Soni ve Brownlee (1991) hastaların serum nöroleptik düzeylerini ölçmüşler ve alkol nedeniyle ilaç serum düzeylerinin azalmasının, daha şiddetli pozitif psikotik belirtileri kısmen açıklayabileceğini iddia etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda tedavi dozlarına bakılmadı ancak tedaviye dirençli olgularda kullanım endikasyonu olan klozapin kullanma oranlarına bakıldı, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Sadece şizofreni hastalarında klozapin kullanma oranı %45 (18 hasta) idi, yaşam boyu madde kullanımı olan grupta %40 (16 hasta) olarak bulundu.

Tedavi Uyumu

Tedavi uyumsuzluğu birçok çalışmada madde kullanım bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (55, Miner ve ark., 1997). Owen ve arkadaşları (1996), 135 hastayı başvuru sırasında ve başvurudan 6 ay sonra, madde kullanım bozuklukları, tedavi uyumu, hastalık

belirtileri ve ayaktan tedaviye başvuru düzeni açısından prospektif olarak değerlendirmişler; madde kullananların kullanmayanlara göre sekiz kat fazla tedavi uyumsuzluğu gösterdiklerini, sağlık çalışanları ile fazla iletişim kurmadıklarını ve hem madde kullanımı bulunan, hem de tedaviye uyum göstermeyen hastaların 6 ayın sonunda belirtilerinin çok daha şiddetli olduğunu bildirmişlerdir . Yatarak tedavi gören 42 şizofren hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada , hastaların %57'sinin yatıştan önceki ayda alkol kullandığını belirttiği; hastaların %72'sinin yatıştan önce reçete edilen tedaviye uyum göstermediklerini, %62'sinin ise özellikle alkol kullanımı sırasında tedavi uyumsuzluğu gösterdiklerini bildirdiği saptanmıştır (Pristach ve Smith, 1990). Breen ve Thornhill (1998) dual tanılı hastaların tedaviye uyum göstermemelerini, antipsikotiklerin madde kullanımından kaynaklanan dopamin aracılı öforiyi bloke etmeleri ve madde kullanımına bağlı olarak gelişen antipsikotik etkinlik kaybının tedaviye olan güveni azaltması ile açıklamışlardır .

Batılı çalışmaların aksine, çalışmamızda hasta gruplarımız arasında tedavi uyumu bakımından anlamlı fark bulamadık. Bu açıdan hastalarımızı tedavi formu, ilaç-tedavi uyumu ve başvuru düzeni itemleri ile değerlendirdik. Alkol-madde kullanımı bulunmayan şizofren hastaların %72,5'ine (29 kişi) oral antipsikotik tedavisi, %27,5'ine (11 kişi) parenteral (depo antipsikotik) tedavi uygulanıyordu. Yaşam boyu alkol-madde kötüye kullanımı bulunan hasta grubunda bu oranlar sırasıyla %75 (30 kişi); %25 (10 kişi) bulundu. Düzenli ilaç kullanmama nedenlerine bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastaların ilaç yan etkisinden daha yüksek oranda şikayetçi olduğu bulundu.

Kişilik Bozukluğu Komorbiditesi

Şizofreni hastalarında kişilik özelliklerinin ve kişilik bozukluğunun eşlik edebildiğine dair pek çok yayın bulunmaktadır. Hogg ve ark (1990), yeni başlayan şizofreni olgularında %57.5-70.3 oranında DSM kişilik bozukluğu tanısının eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Şizofrenide tüm kişilik bozukluğu türlerinin prevalansı artış göstermekle birlikte, hayatlarının daha sonraki dönemlerinde şizofreni tanısı konulan bireyler arasında A kümesi kişilik özelliklerinin görece daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Solano ve Chávez,2000) . A kümesi kişilik bozukluklarının dahil edilmediği bir çalışmada ise hastaların 1/3' ünde en az bir B veya C kümesi kişilik bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir (Wickett ve ark.,2006). Kişilik bozukluklarının genel toplumda yaygınlığı %2-18 (Casey ve Tyrer, 1986; Casey ve Tyrer,1990), genel psikiyatri hastaları arasında ise %6-67 (Kass ve ark.,1985; Koenigsberg ve ark.,1985) arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Bu veriler, kişilik bozukluklarının

psikiyatrik hastalar arasında düşünöldüğünden daha sık göröldüğüne işaret etmektedir.). Şizofreni hastaları arasında da buna benzer bir oran bildirilmekle birlikte, Solano ve Chavez (2000) şizofreni hastalarında %85 gibi yüksek bir oranda kişilik bozukluğu saptamışlardır . Bir başka çalışmada tekrarlayan psikotik epizodları olan, çoğunluğu şizofreni hastası 155 kişilik bir örnekleme, hastaların %57,4'ünde değışik şiddette kişilik bozukluğu tespit edilmiştir (Gurrera ve ark.,2005).

Literatürde alkol ve madde kullanım bozukluğu komorbiditesi olan şizofreni hastalarında görölen kişilik bozuklukları üzerine yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Şizofreni tanısına bakılmaksızın alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastalarda görölen kişilik bozukluklarıyla ilgili çalışmaların verilerine bakıldığında madde bağımlılarında %15 ila %80 arasında kişilik bozukluklarına rastlandığı ifade edilmektedir. Ross ve arkadaşlarının (1988) yaptığı çalışmada madde bağımlılarında antisosyal kişilik bozukluğu oranı %47 olarak belirlenmiştir. Aynı oran, Rounsaville ve arkadaşlarının (1982) yaptığı çalışmada %54 düzeyindedir. Brooner ve arkadaşlarının(1997) opiyat bağımlılarında yaptığı araştırmada, %35 oranında kişilik bozukluğu saptanmış, antisosyal kişilik bozukluğu %25.1, borderline kişilik bozukluğu %6.2 oranında gözlenmiştir. Bir diğör çalışmada 370 bağımlıdan %57'sinde en az bir kişilik bozukluğu bulunduğö, en sık görölen kişilik bozukluğu grubunun % 55 ile B kümesi kişilik bozuklukları olduğı bildirilmiştir (Verhaul 2000). 226 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada grubun %61.2'sinde kişilik bozukluğu saptanmıştır (Koetter ve ark 1997). Frei ve Rehm (2002) inceledikleri madde bağımlılarının %58'inde kişilik bozukluğu belirlemişlerdir. Bu çalışmada %53 oranında B ve C kümesi kişilik bozukluğu tespit edilmiştir. Yine Rousanville ve arkadaşları (1998) madde bağımlılarında %57 oranında kişilik bozukluğu olduğunu ortaya koymuşlardır. Skodal ve arkadaşları (1999) ise opiyat bağımlılarındaki kişilik bozukluğu oranının %60 düzeyinde olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızın sonuçları, daha önceki pek çok çalışmayla (Gurrera ve ark.,2000; Gurrera ve ark.,2005; Solano ve Chávez,2000; Wickett ve ark.,2006) benzer olarak, örnekleminizdeki şizofreni hastalarının çoğunda en azından bir kişilik bozukluğu bulunduğunu göstermiştir , sadece şizofreni olan grupta %65 , alkol ve madde kullanım bozukluğu olan grupta hafif yüksek olarak %70 oranında kişilik bozukluğu saptanmıştır. Bu bulgu kişilik bozukluklarının diğör psikiyatrik hastalıklarla sıklıkla birliktelik gösterdiğini belirten çalışmalarla (Zimmerman ve ark.,2005; Kass ve ark.,1985; Koenigsberg ve ark.,1985) tutarlılık göstermekte ve şizofreninin de bu genel değörlendirmenin dışında olmadığı tezini desteklemektedir (. Gurrera ve ark.,2005). Küme olarak değörlendirildiğinde, sadece şizofreni olan grupta örnekleminizde en sık A (20 hasta,%50) ve C kümesi (22 hasta, %55)

kişilik bozukluğu görülürken B kümesi (1 hasta, %2,5) kişilik bozukluğunun oldukça düşük olduğu saptandı. Bulgularımız, A kümesi kişilik bozukluklarının şizofreni hastalarında hem premorbid dönemde hem de stabil dönemde daha sık görüldüğünü bildiren yayınlarla (Oulis ve ark.,1997; Parnas ve Jorgensen,1989; Dalkin ve ark.,1994; McCreadie ve ark.,1994; Heun ve Maier,1993) uyumludur. Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan gruptaki olgularda ise en sık B kümesi (27 hasta, %67.5) kişilik bozukluğu saptandı. Bu sonuçlar sadece şizofreni hastaların kişilik bozukluğu komorbiditesini araştıran yayınlardan farklıdır ancak sadece madde kullanım bozukluğu olan hastalardaki kişilik bozukluğu komorbiditesini araştıran yayınları destekler niteliktedir. Çalışmamızda en sık görülen kişilik bozukluklarına bakıldığında sadece şizofreni olan grupta sırasıyla Kaçınan (%42), Şizoid (%35) ve Şizotipal (%27,5) kişilik bozuklukları başı çekmektedir. Bu bulgu da literatürde premorbid dönemde şizoid ve şizotipal kişilik bozukluklarını yüksek bulan yayınları desteklemektedir (Oulis ve ark.,1997; Solano ve Chávez,2000). Alkol ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı bulunan grupta ise en sık görülen kişilik bozuklukları sırasıyla borderline (%42,5), antisosyal (%35) ve kaçınan (%30) kişilik bozukluğu olarak saptandı. Bu bulgular da sadece şizofreni hastalığı bulunanlardan farklı olarak sadece madde kullanım bozukluğu olan hastalarla yapılan çalışma sonuçlarıyla uyumludur. Trull ve arkadaşlarına göre (1994) hem yatan hasta, hem ayaktan izlenen hasta popülasyonlarında borderline kişilik bozukluğu en sık görülen kişilik bozukluğudur. Komorbid borderline kişilik bozukluğu tanısı ise çoğu eksen I bozuklukların prognozunu olumsuz yönde etkiler (Shea ve ark.1992). En yüksek komorbidite oranları borderline kişilik bozukluğu ile duygudurum bozuklukları, madde kullanımı ve diğer kişilik bozuklukları arasında saptanmıştır. Sadece şizofren olan gruba göre komorbiditesi olan grupta şizoid, şizotipal kişilik bozuklukları istatistiksel anlamlı olarak daha az saptandı ($p=0,003$ ve $p=0,002$). Sadece şizofren olan gruba göre komorbiditesi olan grupta borderline ve anti sosyal kişilik bozuklukları istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0,001$).

8. SONUÇ

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri ve amatem polikliniklerine başvuran şizofreni hastalarında premorbid kişilik bozukluğu sıklığının, yaygın olarak görülen kişilik bozukluğu tiplerinin ve alkol-madde kullanım bozukluğu ek tanısının hem bu verilere hem de şizofreni seyri ve sosyodemografik veriler üzerine etkilerini araştırmayı hedeflediğimiz çalışmamızda:

Şizofreni hastalarının çoğunda en azından bir kişilik bozukluğu saptanmıştır , bu oran sadece şizofreni olan grupta %65 , alkol ve madde kullanım bozukluğu ek tanısı olan grupta hafif yüksek olarak %70'tir. Küme olarak değerlendirildiğinde, sadece şizofreni olan grupta örneklemimizde en sık A (20 hasta,%50) ve C kümesi (22 hasta, %55) kişilik bozukluğu görülürken B kümesi (1 hasta, %2,5) kişilik bozukluğu oldukça düşük bulundu. Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan gruptaki olgularda ise en sık B kümesi (27 hasta, %67.5) kişilik bozukluğu saptandı. En sık görülen kişilik bozukluklarına bakıldığında sadece şizofreni olan grupta sırasıyla kaçınan (%42), şizoid (%35) ve şizotipal (%27,5) kişilik bozuklukları başı çekmektedir. Alkol ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı bulunan grupta ise en sık görülen kişilik bozuklukları sırasıyla borderline (%42,5), antisosyal (%35) ve kaçınan (%30) kişilik bozukluğu olarak saptandı.

Sadece şizofren olan gruba göre komorbiditesi olan grupta şizoid, şizotipal kişilik bozuklukları istatistiksel anlamlı olarak daha az saptandı. Sadece şizofren olan gruba göre komorbiditesi olan grupta borderline ve anti sosyal kişilik bozuklukları istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı .

Alkol-madde komorbiditesi olan olguların %40'ında hem madde hem alkol kötüye kullanımı olduğu, %15'inde sadece alkol kötüye kullanımı olduğu, %45'inde sadece madde kötüye kullanımı olduğu ve toplamda %85'inde madde kötüye kullanımı olduğu görülmüştür. Bu olguların %94,1'inde kötüye kullanılan madde esrar iken %5,9'unda uçucu madde idi.

Sosyodemografik açıdan alkol-madde komorbiditesi olan ve olmayan vakaların medeni durum, ekonomik durum, yerleşim yeri ve çalışma durumu benzerdi, yaş ortalaması ve öğrenim durumu ise alkol-madde komorbiditesi olan grupta düşüktü.

Alkol-madde komorbiditesinin hastalık seyri ve tedavi uyumu üzerine etkileri de çalışmamızda ele alındı. Gruplar arasında hastalık başlangıç yaş ortalamaları benzer bulundu. Hastalık başlangıcından sonra ilk doktora başvuru süresi iki grupta da benzer olarak 1-2 aydı. Gruplar arasında şizofreni alt tipi yönünden fark bulunmadı, her iki grupta paranoid şizofreni en sık görülen alt tipti. Gruplar arasında hastalığın uzunlamasına gidişi bakımından anlamlı farklılık bulunmadı. Gruplar arasında son 18 ay içerisinde ayaktan tedavi ve ilaç tedavisine uyumu benzer bulundu. Her iki grupta da hastaların ortalama 2 kez yatarak tedavi gördüğü ve toplam yatış sürelerinin 2 ay olduğu görüldü. Alkol-madde komorbiditesi bulunmayan gruptaki hastalar daha çok ilaca uyumsuzluk/cevapsızlık nedeniyle hastaneye başvururken, komorbiditesi olan hastalar alkol ve madde kötüye kullanımı nedeniyle daha sık hastaneye başvurmaktadır.İkinci grupta yatış sıklığını arttıran en önemli faktörün alkol ve madde kötüye

kullanımı olduğu görölmüştür. Düzenli ilaç kullanımı olmayanlara bakıldığında, ilaç yan etkilerinin ikinci grupta daha önemli bir ilaç kullanmama nedeni olduğu görölmüştür. Gruplar arasında ailede ruhsal hastalık öyküsü sadece şizofreni olan grupta hafif daha yüksek bulundu ancak anlamlı bir fark saptanmadı. Alkol-madde komorbiditesi olan grupta intihar girişiminde bulunanların oranı daha yüksekti. Buna karşın gruplar arasında intihar girişimi sayısı yönünden fark yoktu. Alkol-madde komorbiditesi olan grupta acil serviste saldırganlık durumu daha sık görüldü.

Çalışmamız tümüyle şizofreni hastalarından oluşan bir örnekleme kişilik değerlendirmesi yapılan az sayıdaki araştırmaya benzer şekilde kurgulanmıştır. Bu araştırmanın bazı kısıtlılıkları olduğu açıktır. Süregen hastalıklardaki rezidüel patoloji ile kişilik bozukluğu veya anormal kişilik özelliklerinin ayırt edilemeyeceği tartışılan bir konudur, bu nedenle hastalardan premorbid dönemdeki kişilikleri hakkında bilgi edinilmiştir. Bu şekilde data toplarken retrospektif metod kullanılmıştır, güvenilirliği arttırmak için çok yıkımı olmayan, hastalığın aktif döneminde olmayan, en az ilköğretim mezunu hastalar çalışmaya alınmış, her hastanın yakınıyla görüşülmüş, hastanın verdiği bilgiler teyit edilmiştir. Şizofreni hastasıyla yapılan kişilik değerlendirmesinin, yakınlarından alınan bilgiyle genel olarak tutarlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır . Şizofreni popülasyonuna genellemek için değerlendirilen hasta sayısı azdı.

9. ÖZET

Bu çalışmada alkol ve madde kullanım bozukluğu ek tanısı olan şizofreni hastalarında kişilik bozukluğu sıklığı ve yaygın olarak görülen kişilik bozukluğu tiplerinin farklı olduğu ve alkol-madde kullanım bozukluğu komorbiditesinin hastalığın seyrini etkilediği hipotezi öne sürölmüştür. Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne ve amatem polikliniğine 01.01.2012-01.05.2012 tarihleri arasında ayaktan başvuran, DSM-IV-TR'ye göre Şizofreni tanısı konulmuş, 18-50 yaş aralığında (kişilik bozukluğu tanısını kolaylaştırmak için), akut fazları yatışmış olan ve bilişsel yıkımı yapılacak görüşmeleri engellemeyecek derecede olan hastalar ve son 6 aydır stabil dozda ilaç tedavisi alan 40 tanesi DSM-IV-TR'ye göre alkol/madde kötüye kullanımı olan ve 40 tanesi madde kullanımı olmayan toplam 80 şizofreni hastasının dahil edilmiştir.

Şizofreni hastalarının çoğunda en azından bir kişilik bozukluğu saptanmıştır , bu oran sadece şizofreni olan grupta %65 , alkol ve madde kullanım bozukluğu olan grupta hafif yüksek olarak %70'tir. Küme olarak değerlendirildiğinde, sadece şizofreni olan grupta örnekleminizde en sık A (20 hasta,%50) ve C kümesi (22 hasta, %55) kişilik bozukluğu

görülürken B kümesi (1 hasta, %2,5) kişilik bozukluğu oldukça düşük bulundu. Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan gruptaki olgularda ise en sık B kümesi (27 hasta, %67,5) kişilik bozukluğu saptandı. En sık görülen kişilik bozukluklarına bakıldığında sadece şizofreni olan grupta sırasıyla kaçınan (%42), şizoid (%35) ve şizotipal (%27,5) kişilik bozuklukları başı çekmektedir. Alkol ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı bulunan grupta ise en sık görülen kişilik bozuklukları sırasıyla borderline (%42,5), antisosyal (%35) ve kaçınan (%30) kişilik bozukluğu olarak saptandı.

Sadece şizofren olan gruba göre komorbiditesi olan grupta şizoid, şizotipal kişilik bozuklukları istatistiksel anlamlı olarak daha az saptandı. Sadece şizofren olan gruba göre komorbiditesi olan grupta borderline ve anti sosyal kişilik bozuklukları istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı .Bu anlamda bulgularımız, alkol ve madde kullanım bozukluğu ek tanısı olan şizofreni hastalarında kişilik bozukluğu sıklığı ve yaygın olarak görülen kişilik bozukluğu tiplerinin farklı olduğu hipotezimizi doğrulamıştır.

Şizofrenide kişilik değişiklikleri, Bleuler ve Kraepelin'den beri ilgi uyandıran bir araştırma alanı olagelmıştır. Ciddi ruhsal hastalığı olanlarda kişilikle ilgili çalışma, hastalığın gerçekliği ve retrospektif geri çağırmaı bozması nedeniyle sorunlu bir alandır. Bununla birlikte, kaynak kullanımı ve gidişat üzerinde belirleyici rol oynamalarından dolayı, daha çok önem kazanmaktadır.

10. SUMMARY

In this study, it's hypothesized that there is a difference about the prevalence and types of personality disorders between schizophrenia patients with substance abuse and patients with no substance abuse. Also the other hypothesis is the comorbidity of alcohol and substance abuse effects the prognosis of schizophrenia. Eighty patients included to this study, who applied to Ankara Numune Training and Teaching Hospital Psychiatry outpatient clinic and Ankara Numune Training and Teaching Hospital Alcohol and Substance Dependence Treatment Center outpatient clinic between the dates of 01.01.2012-01.05.2012, was diagnosed schizophrenia according to DSM IV criteria, are between 18-50 years old (to facilitate the diagnosis of personality disorders), are stable and not in the acute phase of disorder, cognitively competent for making necessary interviews and taking medical treatment at stable doses for 6 months. 40 of these patients have the diagnosis of alcohol or substance abuse according to DSM IV criteria and 40 of them doesn't.

At least one personality disorder was detected in most of the schizophrenia patients. This ratio is %65 in the patients with no alcohol / substance abuse and %70 in the patients with alcohol / substance abuse, slightly elevated. In the schizophrenia with no alcohol / substance abuse group, the most prevalent personality disorders belong to the cluster A (20 patients, %50) and cluster C (22 patients, %55). B cluster of personality disorders have a lower prevalence (1 patient, %2,5). In the schizophrenia with substance-alcohol abuse group, the most prevalent personality disorders belong to cluster B (27 patients, %67,5). When evaluated separately, most prevalent personality disorder types are in the order of avoidant (%42), schizoid (%35) and schizotypal (%27,5) in the patients of schizophrenia without alcohol/ substance abuse. In the schizophrenia with alcohol- substance abuse group, the most prevalent personality disorders are in the order of borderline (%42,5), antisocial (%35) and avoidant (%30).

Schizoid, schizotypal personality disorders are less prevalent in the schizophrenia patients with comorbidities than the schizophrenia patients who has no other comorbid situations. This difference was statistically significant. Also in the schizophrenia patients with comorbidities group, the prevalence of borderline and antisocial personality disorders were higher, statistically significantly. In this aspect, our findings are confirming that there is a difference about prevalence and the types of personality disorders between schizophrenia patients with substance abuse and patients with no substance abuse.

Personality changes in schizophrenia has been an interesting area of study since Bleuler and Kraepelin. Working on the personality in seriously mentally ill patients is troubled because of the impaired sense of reality and impaired retrospective recall. At the same time, it's getting more and more important because of resource usage and its significant role on prognosis.

11. KAYNAKLAR

- Addington J, Addington D. Impact of an early psychosis program on substance use. *Psychiatr. Rehabil. J.* 2001; 25: 60-67.
- Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE Jr ve ark. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(4);258-278
- Akvardar Y, Tumuklu M, Akdede BB. Substance use among patients with schizophrenia in a university hospital. *Bull Clin Psychopharmacol.* 2004; 14:191-197.
- Alin M, Murray R. Schizophrenia: a neurodevelopmental or neurodegenerative disorder? *Curr Opin Psychiatry* 2002; 15:9-15
- Alterman AI, Erdlen FR, Murphy E. Alcohol abuse in the psychiatric hospital population. *Addict. Behav.* 1981, 6: 69-73.
- Alterman A I, Erdlen DL, Laporte DJ, et al. Effects of illicit drug use in an in-patient psychiatric population. *Addictive Behaviours.* 1982; 7: 231-242.
- Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal Ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR) (çeviri editörü Köroğlu E). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007
- Andreasen NC, Black DW. *Introductory Textbook of Psychiatry*, 4. baskı. DC American Psychiatric Pres. Washington 2006.
- Andrews G, Slade T, Issakidis C. *British Journal of Psychiatry.* 2002; 81:306-314.
- Angold A, Costello EJ. Co-morbidity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 1999; 40:57-87.
- Aniline O, Pitts FN. Phencyclidine (PCP) a review and perspectives. *Crit Rev Toxicol*, 1982;10:145-177.
- Arndt S, Tyrell G. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of premorbid adjustment. *Psychol Med.* 1992; 22:379-388.
- Bailey L, Maxwell S, Brandabur MM. Substance abuse as a risk factor foe tardive dyskinesia: a retrospective analysis of 1,027 patients. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(1):177-181.
- Ballenger JC.(1997):Discussion and overview: what can we learn if we view panic disorder across thelife span and across different presentations and contexts? *Bull Menninger Clin.* A19;61(2 Suppl A):A95-102.
- Barbee JG, Clark PD, Craqanzano MS. Alcohol and substance abuse among schizophrenic patients presenting to an emergency service. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1989; 177:400-407.
- Barry KL, Fleming MF, Greenley JR, Kropp S, Widlak P. Characteristics of persons with severe mental illness and substance abuse in rural areas. *Psychiatr.Serv.* 1996; 47: 88-90.

Bartels S, Liberto J. Dual diagnosis in the elderly. In: Lehman, A.F., Dixon, L.B. (Eds), *Double Jeopardy: Chronic Mental Illness and Substance Use Disorders*. Harwood Academic Publishers, Switzerland, 1995:139-158.

Bender DS, Dolan RT, Skodol AE, Sanislow CA, Dyck IR, McGlashan TH, et al. Treatment utilization by patients with personality disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158(2):295-302.

Benes FM, Sorenson I, Vincent SL ve ark. Increased density of glutamateimmunoreactive vertical processes in superficial laminae in cingulate cortex of schizophrenic brain. *Cerebral Cortex*, 1992; 2:503-512.

Bennett JP, Enna SJ, Bylund DB ve ark. Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 1979; 36:927-934.

Berenbaum H, Fujita F. Schizophrenia and personality: exploring the boundaries and connections between vulnerability and outcome. *J Abnorm Psychol* 1994;103(1):148-58.

Bermanzohn PC, Port L, Siris SG. Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia: a clinical study of co-occurring syndromes. *Schizophr Bull.* 2000; 26:519-527.

Blanchard JJ, Brown SA, Horan WP ve ark. (2000) Substance use disorders in schizophrenia: review, integration, and a proposed model. *Clin Psychol Rev*, 20:207-213.

Bland RC, Newman SC, Orn H. Schizophrenia: lifetime comorbidity in a community sample. *Acta Psychiatrica Scand.* 1987; 75: 383-391.

Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. Oxford, England: International Universities Press; 1950.

Bowers MB JR, Mazure CM, Nelson JC, et al. Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophr Bull.* 1990;16:81-85.

Boyd JH, Burke JD. Exclusion criteria of DSM-III: a study of co-occurrence of hierarchyfree syndromes. *Arch Gen Psychiatry.* 1984; 41: 983-989.

Brändström S, Richter J, Przybeck T. Distributions by age and sex of the dimensions of temperament and character inventory in a cross-cultural perspective among Sweden, Germany, and the USA. *Psychol Rep* 2001;89(3):747-58.

Breen R, Thornhill JT. Noncompliance with medication for psychiatric disorders. *CNS Drugs.* 1998; 9: 457-471.

Breier A: Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri. Çeviren Dr. Ömer Aydemir, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1998; V-IX.

Brooner RK, Kintg Van L, Kidorf M, Schmidt CW, Bigelow GE. (1997): Psychiatric and substance use comorbidity among treatment seeking opioid abusers; Arch Gen Psych; Vol:54

Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M ve ark. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2004;61(8):774-80.

Brown PJ, Recupero PR, Stout R. (1995) PTSD substance abuse comorbidity, treatment and utilization; Addict Behav; 20: 251-254

Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A metaanalysis. Br J Psychiatry. 1997;171:502-508.

Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl. 3): 26-30

Cantor-Graae E, Nordstrom LG, McNeil TF. Substance abuse in schizophrenia:a review of literature and a study of correlates in Sweden.Schizophrenia Research. 2001; 48:69-82.

Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C, Dalkin T, Fox R, Medley I, Harrison G. Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. Br. J. Psychiatry. 1999; 174: 150-153.

Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ ve ark. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. Arch Gen Psychiatry 1999;56: 162-68.

Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol Toxicol, 1963;20:140-144.

Casey PR, Tyrer PJ. Personality, functioning and symptomatology. J Psychiatr Res 1986;20(4):363-74.

Casey PR, Tyrer P. Personality disorder and psychiatric illness in general practice. Br J Psychiatry 1990;156 (2):261-65.

Caton CL, Shrout PE, Eagle PF. Risk factors for homelessness among schizophrenic men: a case-control study. *Am. J. Public Health.* 1994; 84: 265-270.

Caton CLM, Shrout PE, Dominguez B, Eagle PF. Risk factors for homelessness among women with schizophrenia. *Am. J. Public Health.* 1995; 85: 1153-1156.

Ceylan ME. Biyolojik Psikiyatri Şizofreni, 1.cilt. Gözden geçirilmiş ikinci baskı. Astra Zeneca 2001, 1-200

Chen C, Balogh M, Bathija J, Howanitz E, Plutchik R, Conte HR. Substance abuse among psychiatric inpatients. *Compr. Psychiatry.* 1992; 33: 60-64.

Chen K, Kandel DB. The natural history of drug use from adolescence to the mid-thirties in a general population. *American Journal of Public Health.* 1995; 85: 41-47.

Clark RE. Family support for persons with dual disorders. In: Drake, R.E., and Mueser, K.T., eds. *Dual Diagnosis of Major Mental Illness and Substance Abuse Disorder II: Recent Research and Clinical Implications. New Directions in Mental Health Services.* Vol. 70. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 1996: 65-78.

Cleghorn JM, Kaplan RD, Szechtman B, Szechtman H, Brown GM. Substance abuse and schizophrenia: Effect on Symptoms but not on neurocognitive function. *J.Clin.Psychiatry* 1991;52:26-30.

Cloninger CR. (1993): A psychobiological model temperament and character. *Arch. Gen. Psych.*50;975-990.

Cloninger CR, Svrakic DM (2000): Personality Disorders; in Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook Psychiatry, VII th Edition

Conley RR, Kelly DL. Pharmacologic treatment of schizophrenia 2003.pg: 13-20-21, 107-127, 209-217.

Cooper PJ.(1995):A comparison of two psychological treatments for bulimia nervosa: implications for models of maintenance. *Behav Res Ther.*;33(8):875-8.

Crowley TJ, Chesluk D, Dilts S. Drug and alcohol abuse among psychiatric admissions. *Arch Gen. Psychiatry.* 1974; 30:13-20.

Csernansky JG, Joshi S, Wang L, Haller JW, Gado M, Miller JP ve ark. Hippocampal morphometry in schizophrenia by high dimensional brain mapping. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95 (19):11406-11411.

Cuesta MJ, Gil P, Artamendi M, Serrano JF, Peralta V. Premorbid personality and psychopathological dimensions in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2002;58(2-3):273-80.

Cuesta MJ, Peralta V, Caro F. Premorbid Personality in Psychoses. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25(4):801 -11.

Cuffel BJ. Prevalence estimates of substance abuse in schizophrenia and their correlates. *J Nerv Ment Dis.* 1992; 180:589-592.

Cuffel BJ, Chase P. Remission and relapse of substance use disorders in schizophrenia: Results from a one-year prospective study. *J Nerv Ment Dis.* 1994; 182: 342-348.

Cutting J, Cowen PJ, Mann AH, Jenkins R. Personality and psychosis: use of the Standardized Assessment of Personality. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73(1):87-92.

Çetin M, Ceylan ME. Şizofrenin tarihçesi. Ceylan E, Çetin M (editörler). *Araştırma Ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-I Kitabında* (3. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005:83-86

Dalkin T, Murphy P, Glazebrook C, Medley I, Harrison G. Premorbid personality in first-onset psychosis. *Br J Psychiatry* 1994;164(2):202-7.

Davis KL, Kahn RS, Ko G ve ark. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry.* 1991; 148:1474-1486.

Degenhardt L, Hall W. Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: A comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction.* 2001; 96:1603-1614.

De Quardo JR, Carpenter CF, Tandon R, 1994. Patterns of substance abuse in schizophrenia: nature and significance. *J. Psychiat. Res.* 1994; 28 (3): 267-275.

Dervaux A, Laqueille X, Bourdel MC, Leborgne MH, Olie JP, Loo H, Krebs MO. Cannabis and schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Encephale.* 2003; 29: 11-17.

DeLisi LE, Boccio AM, Riordan H, Hoff AL, Dorfman A, McClelland J, Kushner M, Van Eyl O, Oden N. Familial thyroid disease and delayed language development in first admission patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1991; 38: 39-50.

Dervaux A, Baylé FJ. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking , or anhedonia? *Am J Psychiatry* 2001; 158: 492-494.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV. 4th ed. American Psychiatric Association; 1994.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IVTR. 4th ed. American Psychiatric Association; 2000.

Difranza JR, Guerrera P. Alcoholism and smoking. *J. Stud. Alcohol Abuse.* 1990; 51: 130-135.

DiLalla DL, Gottesman II. Normal personality characteristics in identical twins discordant for schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1995;104(3):490-9.

Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophrenia Research* 1999; 1(35): 93-100.

Dixon L, Haas G, Weiden P, Sweeny J, Frances A: Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. *Schizophrenia Bull.* 1990; 16: 69-79.

Dixon L, Haas GH, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am. J. Psychiatry.* 1991; 148: 224-230.

D'Mello DA, Boltz MK, Msibi B. Relationship between concurrent substance abuse in psychiatric patients and neuroleptic dosage. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1995;21(2):257-265.

Donat DC, Geczy B Jr, Helmrich J, LeMay M. Empirically derived personality subtypes of public psychiatric patients: effect on self-reported symptoms, coping inclinations, and evaluation of expressed emotion in caregivers. *J Pers Assess* 1992;58(1):36-50.

Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia: A prospective community study. *J Nervous and Mental Disease.* 1989; 177: 408-414.

Drake RE, Wallach MA. Substance abuse among the chronic mentally ill. *Hospital and Community Psychiatry.* 1989; 40: 1041-1046.

Duke PJ, Pantelis C, Barnes TRE. South Westminster Schizophrenia Survey: alcohol use and its relationship to symptoms, tardive dyskinesia and illness onset. *Br. J. Psychiatry.* 1994; 164: 630-636.

Duke PJ, Pantelis C, Mc Phillips MA. Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* 2001; 179: 509-513.

Dulit RA, Fyer MR, Hass GL. ve ark. (1990): Substance use in borderline personality disorder. *Am. J. Psych.* 147;10002-10005.

Eken B: Alkol bağımlılarında kişilik bozukluğu komorbiditesi, I. Eksen psikiyatrik tanılar ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtileri ile ilişkisi. *Uzmanlık Tezi, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2002.*

Eklund M, Hansson L, Bengtsson-Tops A. The influence of temperament and character on functioning and aspects of psychological health among people with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2004;19(1):34-41.

Ergin A, Hariri A, Özer G, Ceylan M, Ceylan N, Önal O. Şizofrenili Hastaların Birinci Derece Yakınlarında Kişilik Bozuklukları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2000;10(4):189-93.

Fassino S, Daga GA, Delsedime N, Rognà L, Boggio S. (2004): Quality of life and personality disorders in heroin abusers. *Drug Alcohol Depend.* 5;76(1):73-80.

Feinberg I. Schizophrenia : caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? J Psychiatric Res 1982;17: 319-334.

Figueroa E, Silk K.(1997):Biological implications of childhood sexual abuse in borderline personality disorder.J Personal Disord.;11(1):71-92.

Fonnum F. Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. J Neurochem, 1984;42:1-11.

Fowler IL, Carr VJ, Carter NT ve ark. (1998) Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. Schizophr Bull, 24:443-455.

Fowler RC, Rich CL, Young D. San Diego suicide study II.Substance abuse in young cases. Archives of General Psychiatry. 1986; 43: 962-965.

Freed EX. Alcoholism and schizophrenia:the search for perspectives. Journal of Studies on Alcohol. 1975; 36: 853-881.

Frei A,Rehm J (2002) Co-morbidity;psychiatric disorder of opiate addicts at entry into heroin assisted treatment.Psych. Prax. 29;251-257.

Gabbard G. (1996): Treatment of Psychiatric Disorders. American Psychiatric Press Inc.,Washington,DC,London,England

Gerding LB, Labbate LA, Measom MO, Santos AB, Arana GW. Alcohol dependence and hospitalization in schizophrenia. Schizophr. Res. 1999;38: 71-75.

Gogtay N, Sporn A, Clasen LS, Greenstein D, Giedd JN, Lenane M, Gochman PA, Zijdenbos A, Rapoport JL. Structural brain MRI abnormalities in healthy siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. Am J Psychiatry. 2003;160(3):569-71.

Goldberg DP, Krueger RF, Andrews G, Hobbs MJ. Emotional disorders: cluster 4 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. Psychol Med 2009;39(12):2043-59.

Goldstein JM. Gender differences in the course of schizophrenia. Am. J. Psychiatry. 1988; 145: 684-689.

Gould M, King R, Greenwald S et al.Psychopathology associated with suicidal ideation and attempts among children and adolescents. Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry. 1998;37:915-923.

Guillem F, Bicu M, Semkovska M, Debrulle JB. The dimensional symptom structure of schizophrenia and its association with temperament and character. Schizophr Res 2002;56(1-2):137-47.

Guillem F, Pampoulova T, Rinaldi M, Stip E. Temperament and executive dysfunctions in schizophrenia. Schizophr Res 2008;104 (1-3):175-84.

Gunderson JG, Siever LJ. Relatedness of schizotypal to schizophrenic disorders: editors' introduction. Schizophr Bull 1985;11(4):532-37.

Gurrera RJ, Nestor PG, O'Donnell BF. Personality Traits in Schizophrenia: Comparison with a community sample. *The Journal of Nervous & Mental Disease* 2000 Jan;188(1):31-5.

Gurrera RJ, Nestor PG, O'Donnell BF, Rosenberg V, McCarley RW. Personality differences in schizophrenia are related to performance on neuropsychological tasks. *J Nerv Ment Dis* 2005;193(11):714-21.

Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı* (2. baskı). Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2007, ss. 321-354.

Güleç H. Şizofreni Tanısı Konmuş Hasta ve Birinci Derece Yakınlarında Mizaç ve Karakter Profili. *Archives of Neuropsychiatry* 2009;46(1):8-12.

Hambrecht M, Hafner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatr*. 1996;1155-1163.

Hambrecht M, Hafner H. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2000; 34: 468-475.

Hanada S, Mita T, Nishimo N ve ark. 3H-Muscimol binding sites increased in autopsied brains of chronic schizophrenics. *Life Sciences*, 1987;40:259-266.

Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia: recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 2003;361: 417-19.

Hawton K, Fagg J, Platt S, Hawkins M. Factors associated with suicide after parasuicide in young people. *British Medical Journal* 1993;306:1641-1644.

Herrán A, Sierra-Biddle D, Cuesta MJ, Sandoya M, Vázquez-Barquero JL. Can personality traits help us explain disability in chronic schizophrenia? *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60(5):538-45.

Hesselbrock MN. Gender comparison of antisocial personality disorder and depression in alcoholism. *J Subst Abuse*. 1991; 3: 205-219.

Hesselbrock MN, Meyer RE, Keener JJ, (1985): *Psychopathology in hospitalised alcoholics*; *Arch.Gen. Psych*, Vol: 42. 1050-1055.

Heston LL, Danney D. Interaction between early life experience and biological factors in schizophrenia. In *the transmission of schizophrenia* (Ed. Rosenthal D, Kety S) Pergamon Press Oxford 1968 s363-376.

Heun R, Maier W. Morbid risks for major disorders and frequencies of personality disorders among spouses of psychiatric inpatients and controls. *Compr Psychiatry* 1993;34(2):137-43.

Hogarty GE, Kornblith SJ, Greenwald D, DiBarry AL, Cooley S. Three year trials of personal therapy among schizophrenic patients living with or independent of family I: Description of study and effects on relapse rates. *American Journal of Psychiatry*. 1997; 154: 1504-1513.

Hogg B, Jackson HJ, Rudd RP, Edwards J. Diagnosing personality disorders in recent-onset schizophrenia. J Nerv Ment Dis 1990;178(3):194-9.

Hwang MY, Bermanzohn PC: Şizofreni ve Eşanlı Durumlar, Tanı ve Tedavi. Çeviri editörü Üçok A, 2002:1-30.

Hyler SE, Frances A. Clinical implications of Axis I-Axis II interactions. Compr Psychiatry 1985;26(4):345-51.

Hyman SE, Nestler EJ. The Molecular Foundations of Psychiatry, 1993. Washington DC, American Psychiatric Press Inc.

İbiş M. (1997): Yatarak sağaltım gören erkek alkol bağımlılarının yetiştirilme biçimi ve kişilik bozuklukları, Uzm Tezi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul.

İncesu C. (1993): Alkol bağımlılarında tabloya eşlik eden mizac, anksiyete ve kişilik bozuklukları, Uzm.Tezi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul.

Jaspers K. General Pscyhopathology. Chicago: University of Chicago Press; 1956.

Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry VII. Edition New York, Lippincott Williams & Wilkins 2000, 1096-1231

Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook Psychiatry, VII th Edition, vol.2 pp 1724-1725.

Karşioğlu EH, Kaymak SU, Soygür H, Erkek BM, Koçbıyık S, Açikel CH, Özalp E , Cankurtaran EŞ. Şizofreniye eşlik eden kişilik bozuklukları: 75 hastadan oluşan bir örneklemin analizi. Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2012;22(1):59-70

Kass F, Skodol AE, Charles E, Spitzer RL, Williams JB. Scaled ratings of DSM-III personality disorders. Am J Psychiatry 1985;142(5):627-30.

Kavanagh DJ, McGrath JJ, Jenner L. Substance use in psychotic disorders: Results from the Australian survey of mental health and well-being. Acta Psychiatr Scand. 2000; 102(1): 404-405

Kavanagh DJ, Waghorn G, Jenner L. Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample. Schizophrenia Research. 2004;66:115-124.

Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji, 1992. Cilt 2, 6. Baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık.

Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. Am J Psychiatry 2003;160(1):4-12.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the US: Results of the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1994; 51:8-19.

Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB, Breslau N. (1995): Epidemiological risk factors for trauma and PTSD Arch. Gen. Psych. ; Vol:52:1048-1060.

Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. Harvard Review of Psychiatry. 1997; 4: 231-244.

Khantzian EJ, Treece C. DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts. Arch Gen Psychiatry 1985;42:1067-71.

Kim JS, Konhuber HH, Holzmüller B ve ark. Reduction of cerebrospinal fluid glutamic acid in Huntington's chorea and in schizophrenic patients. Arch Psychiatr Nervenkr,1980; 228:7-10.

Koenigsberg HW, Kaplan RD, Gilmore MM, Cooper AM. The relationship between syndrome and personality disorder in DSM-III: experience with 2,462 patients. Am J Psychiatry 1985;142:207-12.

Köroğlu E: Şizofreni, Psikiyatri 7, 1996; 239-272.

Kraepelin E. Psychiatrie. 8th ed. Leipzig, Barth: 1913.

Kretschmer E. A text-book of medical psychology. London: Oxford University Press, Humphrey Milford; 1934.

Kruegelbach N, McCormick MA, Schulz RA. ve ark.(1993):Impulsivity, coping styles and triggers for craving in substance abusers with borderline personality disorder. J. Pers. Disord, 7;214-222.

Krueger RF, South SC. Externalizing disorders: cluster 5 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. Psychol Med 2009;39(12):2061-70.

Krystal JH, D'Souza DC, Madonick S, Petrakis IL. Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. Schizophr. Res. 1999; 35: S35-S49.

Kural S. (2003): Alkol madde bağımlılarında PTSD, çocukluk çağı travma öyküsü ve II. Eksen ek tanılarının yaygınlığı ve aralarındaki ilişki, Uzm. Tezi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul.

Lambert MT, Griffith JM, Hendrickse W. Characteristics of patients with substance abuse diagnoses on a general psychiatry unit in a VA medical center. Psychiatric Services. 1996; 47: 1104-1107.

Lehman AF, Myers P, Cory E, Thompson JW. Prevalence and patterns of "dual diagnosis" among psychiatric inpatients. Compr. Psychiatry. 1994; 35: 106-112.

Lex BW. Some gender differences in alcohol and polysubstance users. Health Psychol 1991;10:121-132.

Levenson RW, Oyama ON, Meek PS.(1987):Greater reinforcement from alcohol for those at risk: parental risk, personality risk, and sex.J Abnorm Psychol. 96(3):242-53.

Levinson DF. Molecular genetics of schizophrenia: a review of the recent literature. Curr Opin Psychiatry 2003;16:157-170.

Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen JM, Strub N. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2003;107(5):331-5.

Links PS.(1995).borderline personality disorder and substance abuse: consequences of comorbidity.Can J Psychiatry.;40(1):9-14.

Lysaker P,Bell M, Beam-Goulet J, Milstein MD. Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. J.Nerv.Ment.Dis.1994, 182:109-112.

Lysaker PH, Bell MD, Kaplan E, Bryson G. Personality and psychosocial dysfunction in schizophrenia: the association of extraversion and neuroticism to deficits in work performance. Psychiatry Res 1998;80(1):61-8.

Lysaker PH, Bell MD, Kaplan E, Greig TC, Bryson GJ. Personality and psychopathology in schizophrenia: the association between personality traits and symptoms. Psychiatry 1999;62(1):36-48.

Lysaker PH, Davis LW, Lightfoot J, Hunter N, Stasburger A.Association of neurocognition, anxiety, positive and negative symptoms with coping preference in schizophrenia spectrum disorders. Schizophr Res 2005;80(2-3):163-71.

Lysaker PH, Taylor AC. Personality dimensions in schizophrenia:associations with symptoms and coping concurrently and 12 months later. Psychopathology 2007;40(5):338-44.

Machon RA, Huttunen MO, Mednick SA, Sinivuo J, Tanskanen A, Bunn Watson J ve ark. Adult schizotypal personality characteristics and prenatal influenza in a Finnish birth cohort. Schizophr Res 2002;54(1-2):7-16

Margolese HC, Malchy L, Negrete JC, Tempier R, Gill K. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. Schizophrenia Research. 2004; 67:157-166.

Marsch DT, Stile SA, Stoughton NL, Trout-Landen BL. Psychopathology of opiate addiction: comparative data from the MMPI and MCMI. Am J Drug Alcohol Abuse 1988;14:17-27.

Matano RA, Locke KD, Schwartz K. MCMI personality subtypes for male and female alcoholics. J Pers Assess 1994;63:250-64.

Maughan B. Childhood precursors of aggressive offending in personality-disordered adults. In S Hoghins (Ed), Mental disorder and crime. Newbury Park, CA: Sage, 1993: 119-139.

McCreadie RG, Connolly MA, Williamson DJ, Athawes RW, Tilak-Singh D. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XII. "Neurodevelopmental" Schizophrenia: a search for clinical correlates and putative aetiological factors. *Br J Psychiatry* 1994;165(3):340-6.

Mc Guffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 1995;346:678- 682.

Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45: 189-192.

Meehl, P.E., 1962. Schizotaxia, shizotypy, schizophrenia. *Am. Psychol.* 17, 827–838

Menezes PR, Johnson S, Thornicroft G. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illnesses in south London 1996;168:612-619.

Menezes PR, Ratto LRC. Prevalence of substance misuse among individuals with severe mental illness in Sao Paulo. *Soc.Psychiatry Epidemiol.* 2004; 39:212-217.

Miller LJ, Finnerty M. Sexuality, pregnancy, and childrearing among women with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatr Serv.* 1996;47:502-506.

Miner CR, Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Muenz LR. Prediction of compliance with outpatient referral in patients with schizophrenia and psychoactive substance use disorders. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1997; 54: 706-712.

Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol Interv* 2003; 3(1): 27-39.

Modestin J, Oberson B, Erni T. Possible correlates of DSM-III-R personality disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(6):424-30.

Modestin T, Nussbaumer C, Angst D, Scheidegger P, Hell D. Use of potentially abusive psychotropic substances in psychiatric inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1997; 247: 146-153.

Moos RH, Moos BS, Finney JW. (2001): Predictors of deterioration among patient with substance-use disorders. *J. Clin. Psychol.* 286;2857-2864.

Morgenstern J, Langenbucher J, Labouvie E, Miller KJ. (1997): The Comorbidity of Alcoholism and Personality Disorders in a Clinical Population: Prevalence Rates and Relation to Alcohol Typology Variables, *J Abnorm Psych*; Vol: 106,74-86.

Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav.* 1998; 23: 717-734.

Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004;363;2063-2072

Mueser KT, Nishith P, Tracy JI, DiGirolamo J, Molinaro M. Expectations and motives for substance use in schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 1995; 21: 367-378.

Mueser KT, Yarnold PR, Bellack AS. Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1992; 85: 48-55.

Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, Singh H, Bellack AS, Kee K, Morrison RL, Yadam KG. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr. Bull.* 1990; 16: 31-56.

Mueser KT, Yarnold PR, Rosenberg SD. Substance use disorder in hospitalized severely mentally ill psychiatric patients: prevalence, correlates, and subgroups. *Schizophrenia Bull.* 2000; 26: 179-192.

Nace EP, Davis CW, Gaspari JP (1991): Axis II Comorbidity in Substance Abusers; *Am J Psych*;148;118-120.

National Institute on Drug Abuse. National Household Survey on Drug Abuse: Population Estimates 1985. DHHS Pub. No. (ADM) 87-1539. Rockville, MD: The Institute, 1987b.

Negrete JC, Knapp WP, Douglas DE, Smith WB. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychol. Med.* 1986; 16: 515-520.

Newton-Howes G, Tyrer P, North B, Yang M. The prevalence of personality disorder in schizophrenia and psychotic disorders: systematic review of rates and explanatory modelling. *Psychol Med* 2008;38(8):1075-82.

Noordsy DL, Drake RE, Teague GB, Osher FC, Hurlbut SC, Beaudett MS, Paskus TS. Subjective experiences related to alcohol use among schizophrenics. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1991; 179: 410-414.

Noriek K. Attempted suicide and suicide in functional psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1975; 52: 81-106.

Nurnberg HG, Rifkin A, Doddi S. (1989): A systematic assessment comorbidity of DSM III-R personality disorders in alcoholic outpatients. *Comp. Psych.* 34;447-454.

Oldham JM. Personality disorders. Current perspectives. *JAMA* 1994 ;272(22):1770-76.

Olivera A, Kiefer M, Manley N. Tardive dyskinesia in psychiatric patients with substance use disorders. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. 1990; 16:57-66.

Oulis P, Lykouras L, Hatzimanolis J, Tomaras V. Comorbidity of DSM-III-R personality disorders in schizophrenic and unipolar mood disorders: a comparative study. *Eur Psychiatry* 1997;12(6):316-18.

Owen F, Crow TJ, Cross AJ ve ark. Neurotransmitter receptors in brain in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 1981;63(Suppl 291)20-28.

Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel BJ. Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatry. Serv.* 1996; 47: 853-858.

Önder ME, Küçükada K. Şizofreni ve Dopamin. Şizofreni Dizisi 1999;2:45-57

Öner H, Tamam L. (2002): Alkol bağımlılığı olan yatan hastalarda eksen I ve eksen II eştanılarının değeriendirilmesi. Klinik Psikofarmokoloji Bulteni 12: 14-22.

Öztürk O, (1992): Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Hekimler Yayın Birliği, Ankara.

Öztürk OM. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları kitabı (10.Basım). Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004:217-279.

Öztürk MO, Ulusahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları kitabı I (Yenilenmis 11. baskı). Tuna Matbaacılık, Ankara 2008, ss.242-323.

Parnas J, Jorgensen A. Pre-morbid psychopathology in schizophrenia spectrum. Br J Psychiatry 1989;155:623-7.

Patkar AA, Alexander RC, Lundy A, et al. Changing patterns of illicit substance use among schizophrenic patients:1984-1996. Am J Addict. 1999;8(1):65-71.

Peace K, Mellsop G. Alcoholism and psychiatric disorder. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 1987; 21: 94-101.

Pélissolo A, Lépine JP. Normative data and factor structure of the Temperament and Character Inventory (TCI) in the French version. Psychiatry Res 2000;94(1):67-76.

Peterson RC, Stillman RC. Phencyclidine: a overview. Res Monogr, 1978;21:1-17.

Phillips P, Johnson S. How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illness?A literature review. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2001; 36:269-276.

Pihl RO, Peterson JB. Alcohol/drug use and aggressive behavior. In S Hodgins (Ed), Mental disorder and crime. Newbury Park, CA: Sage, 1993: 263-283.

Potkin SG, Alphs L, Hsu C. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial. Soc of Biol Psychiatry. 2003; 54:444-452.

Pristach C, Smith C. Medication compliance and substance abuse among schizophrenic patients. Hosp Community Psychiatry. 1990; 41: 1345-1348.

Regier DA, Boyd JH, Burke JD. One-month prevalence of mental disorders in the United States based on five Epidemiologic Catchment Area sites. Arch Gen Psychiatry. 1988; 45: 977-986.

Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Journal of the American Medical Association. 1990; 264:2511-2518.

Regier DA, Farmer ME, Rae DS ve ark. (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area Study. JAMA, 264:2511-2518.
Batel P. Addiction and schizophrenia. Eur Psychiatry 2000; 15: 115-22.

Rezaki M. Şizofreni Nörobijolojisine kısa bir bakış. Klinik Psikiyatri 1998;1:31-34

Rice ME, Harris T. Psychopathy, schizophrenia, alcohol abuse and violent recidivism. International Journal of Law and Psychiatry. 1995; 18: 333-342.

Richard ML, Linskow BI, Perry PJ. Recent psychostimulant use in hospitalized schizophrenics. J Clin Psychiatry. 1985; 46: 79-83.

Rodríguez Solano JJ, González De Chávez M. Premorbid personality disorders in schizophrenia. Schizophr Res 2000;44(2):137-44.

Rosau CD, Mortensen PB. Risk factors for suicide in patients with schizophrenia: nested case-control study. Br J Psychiatry 1997;171:355-359.

Rosenthal D, Wender PH, Kety SS, Welner J, Schulsinger F. The adopted-away offspring of schizophrenics. Am J Psychiatry. 1971;128:307-311,

Ross HE, Glasser FB, Germanson T(1988);The Prevalance of Psychiatric Disorders in Patients with Alcohol and Other Drug Problems; Arch Gen Psych;Vol:45;Nov;1023-1031.

Rounsaville BJ, Weissman MM, Wilber CH (1982), Patways to opiate addiction: an evaluation of different antecedents. Br J. Psych 1982;141:437-446.

Roy A. Suicide in schizophrenia. In: Roy A, ed. Suicide. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1986:97-112.

Sabo AN. (1997) Etiological significance of associations between childhood trauma and personality disorder: Conceptual and clinical implications. Journal of Personality Disorders Vol:11 50-70.

Salyers MP, Mueser KT. Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. Schizophr. Res. 2001; 48, 109-123.

Scheller-Gilkey G, Thomas SM, Woolwine BJ, Miller AH. Increased early life stress and depressive symptoms in patients with comorbid substance abuse and schizophrenia. Schizophr. Bull. 2002; 28: 223-231.

Schneider K. Psychopathic personalities. Cassell; 1958.

Schneier FR.& Siris SG. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia: Patterns of drug choice. Journal of Nervous and Mental Disease. 1987; 175, 641-652.

Schuckit MA, (1995) : Drug and alcohol abuse : Aclinical guide to diagnosis and treatment, 4.th edition, Plenum Medical Book Company, New York.

Schuckit MA. Sizofreni ve diger psikotik bozukluklar. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). 2. cilt Aydın H, Bozkurt A (çeviri ed). Günes kitabevi, Ankara 2007, ss. 1329-1512.

Sedvall G, Farde L. Chemical brain anatomy in schizophrenia Lancet, 1995;346:743-749.

Shaner A, Eckman TA, Roberts LJ, Wilkins JN. Disability income, cocaine use, and repeated hospitalization among schizophrenic cocaine abusers-a government-sponsored revolvingdoor? N. Engl. J. Med. 1995; 333: 777-783.

Shea MT, Widiger TA, Klein MH. Comorbidity of personality disorders and depression: implications for treatment. J Consult Clin Psychol 1992;60(6):857-68.

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophr Res 2001;49:1-52.

Sher KJ, Bartholow BD, Wood MD. (1999): Personality and substance use disorders: a prospective study. J. Consult. Clin. Psychol. 68;818-829.

Skodal AE, Oldman JM, Galleher PE. (1999): Axis II comorbidity of substance use disorders among patient referred for treatment personality disorders. Am J Psych, 156:733-738.

Smith J, Hucker S. Schizophrenia and substance abuse. Psychiatry. 1994; 165: 13-21.

Smith TE, Grabstein E, Kentros M, Kulchycky S, Borgaro S. Axis II diagnoses and treatment refractoriness in schizophrenia. Psychiatr Q 1996;67(1):51-64.

Smith TE, Shea MT, Schooler NR, Levin H, Deutsch A, Grabstein E. Personality traits in schizophrenia. Psychiatry 1995;58(2):99-112.

Smith WA. Profile of Health and Disease in America: Mental Illness and Substance Abuse. New York: Facts on File, 1989.

Snyder S, Pitts WM, Pokorny AD. Borderline personality traits in psychiatric inpatients. Psychol Rep 1986;58(1):51-60.

Soni SD, Brownlee M. Alcohol abuse in chronic schizophrenics: Implications for management in the community. Acta psychiatrica scandinavica. 1991; 84: 272-276.

Sorias O. Psikiyatrik Değerlendirme Olcekleri. Editorler: Gulec C, Koroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara Hekimler Yayın Birliği, 1997:81-95.

Soyka M. Alcoholism and schizophrenia. Addiction. 2000; 95 (11): 1613-1618.

Soyka M, Albus M, Kathmann N, Finelli A, Hofstetter S, Holzbach R, Immler B, Sand P. Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic inpatients. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 1993; 242:362-372.

Spitzer RL, Sheehy M, Endicott J. DSM-III: Guiding principles. In Psychiatric Diagnosis, Rakoff V, Stancer H, Kedward H (editors). New York: Brunner / Mazel; 1977. p.1-24.

Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, Faedda GL, Mayer PV, Kolbrener ML, Goodwin DC. Comorbidity in psychosis at first hospitalization. Am. J. Psychiatry. 1993; 150: 752-757.

Swofford CD, Kasckow JW, Scheller-Gilkey G, Inderbitzin LB. Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. Schizophr. Res. 1996; 20: 145-151.

Test MA, Burke SS, Wallisch LS. Gender differences of young adults with schizophrenic disorders in community care. Schizophr. Bull. 1990; 16: 331-344.

Test MA, Wallisch LS, Allness DJ, Ripp K. Substance use in young adults with schizophrenic disorders. Schizophr. Bull. 1989; 15: 465-476.

Thomasson K, Vaglum P. (1998): The role of psychiatric comorbidity in the prediction of readmission for detoxification. Compr Psychiatry; 39(3):129-136.

Trull TJ, Sher KJ. (1994): Relationship between the five factors model of personality and axis I disorders in a non-clinical sample; J Abnorm Psych; 103, 350-360.

Trull TJ, Sher KJ, Minks-Brown C, Durbin J. (2000): Borderline Personality Disorder and Substance Use Disorders: A review and Integration, Clinical Psychology Review 20, 235-253.

Tsuang MT, Simpson JC and Kronfol Z. Subtypes of drug abuse with psychosis. Arch. Gen. Psychiatry. 1982, 39: 141-147.

Tsuang MT, Turner WM. Substance abuse and the course of schizophrenia. Biol Psychiatry. 1996; 39:551-552.

Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2005 Jan 1; 72(2-3):225-34. Review

Tyrer P. Personality diatheses: a superior explanation than disorder. Psychol Med 2007; 37(11):1521-25.

Uzun Ö, Battal S. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri Kitabı'nda (2.baskı). Şizofreni. Aydın H, Bozkurt A (editörler) İstanbul, Güneş Kitabevi, 2005:134-154.

Uzun Ö, Cansever A, Basoglu C. Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up study in Turkey. Drug and Alcohol Dependence. 2003; 70:187-192.

Verdoux H, Mary M, Besancon G. Comparative study of substance dependence comorbidity in bipolar, schizophrenic and schizoaffective disorders. Encephale. 1996; 22:95-101.

Verdoux H, Liraud F, Gonzales B. Suicidality and substance misuse in first-admitted subjects with psychotic disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1999; 100: 389-395.

Verheul R, Kranzler HR, Poling J, Tennen H, Ball S, Rounsaville (2000): Co-occurrence of Axis I and Axis II disorders in substance abusers, *Acta Psych Scan:* 19:110-118.

Verma SK, Subramaniam M, Chong S, Kua EH. Substance abuse in schizophrenia: A Singapore perspective. *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002; 37: 326-328.

Wahl OF, Hunter J. Are gender effects being neglected in schizophrenia research? *Schizophr Bull.* 1992; 18: 313-317.

Warner LA, Kessler RC, Hughes M, et al. Prevalence and correlates of drug use and dependence in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995; 52: 219-229.

Weaver T, Renton A, Stimson G. Severe mental illness and substance misuse. *BMJ.* 1999; 318: 137-138.

Weiss RD, Mirin SM, Michael JL, Sollogub AC. Psychopathology in chronic cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1986; 121:17-29.

Westermeyer J, Walzer V. Sociopathy and drug use in a young psychiatric population. *Dis Nervous System.* 1975;36:673-677.

Westermeyer JJ, Schneekloth TD. Course of substance abuse in patients with and without schizophrenia. *The American Journal on Addictions.* 1999;8:55-64.

Whitthers AC, Cadoret RJ, Widmer RB. Factors associated with suicide attempts in alcohol abusers. *Journal of Affective Disorders.* 1985; 9: 19-23.

Wickett A, Essman W, Beck-Jennings J, Davis L, McIlvried J, Lysaker PH. Cluster B and C personality traits, symptom correlates, and treatment utilization in postacute schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2006;194(9):650-53.

Wong AHCW, Van Tol HHM. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2003; 27: 269-306.

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Metaanalysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25.

Yabroudi PF. Comorbidity of substance abuse and other psychiatric disorders in acute general psychiatric admissions : a study from Lebanon. *Schizophrenia Research.* 2002; 54 (3): 253-264

Zanarini MC, Frankenburg FR. (1997): Pathways to the development of borderline personality disorder; *Journal of Personality Disorders;* 11:93-94

Ziedonis DM, Fisher W. Assessment and treatment of comorbid substance abuse in individuals with schizophrenia. *Psychiatric Annals*. 1994; 24:477-483.

Zimmerman M, Rothschild L, Chelminski I. The prevalence of DSM-IV personality disorders in psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 2005;162(10):1911-18.

