

Şizofreni ve Sigara İçimi: Biyolojik Bağlantı Nerede?

Dr. Özden ÜNERİ¹, Dr. Ümit TURAL², Dr. Nursu ÇAKIN MEMİK³

ÖZET

Amaç: Ruhsal hastalığı olan bireylerde genel toplum ortalamalarına göre daha fazla oranda sigara kullanımı bulunmaktadır. Özellikle şizofreni hastalığı olan bireylerde sigara kullanma sıklığı batı ülkelerinde genel popülasyondakinin 2-3 katıdır. Bu yazıda, şizofreni ve sigara kullanımı arasında var olan yüksek orandaki birlikteliğin olası biyolojik nedenleri ve nikotin ile şizofrenide gözlenen nörobiyolojik düzensizlikler arasındaki etkileşimin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Pubmed, Türk Medline ve Türk Psikiyatri Dizini arama motorlarında "nikotin, şizofreni, sigara" anahtar kelimeleri kullanılarak saptanan, şizofreni hastalarında sigara içiminin olası biyolojik nedenlerini ve nikotinin fizyolojik etkilerini araştıran yazılar gözden geçirilmiştir.

Bulgular: Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar nikotinin merkezi sinir sisteminde doğrudan dopaminerjik iletimi artırdığını, bilişsel performansı güçlendirdiği ve şizofreni hastalarında görülen duyuşal perdeleme bozukluklarını düzelttiğini göstermektedir. Bununla birlikte sigara içimi çoğu antipsikotiklerin metabolizmasını hızlandırmasına neden olarak antipsikotik ilaç etkinliğini azaltmaktadır.

Sonuç: Yapılan araştırmalar, nikotinin fizyolojik etkileri ve şizofrenide var olan biyolojik düzensizlikler arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Kolinerjik sistemdeki düzensizlikler şizofreni belirtilerinin bir kısmı için sorumlu olabilir. Sigaranın sağlığa zararlı etkileri, olumlu kabul edilebilecek herhangi bir etkisine açıkça baskın olsa da ileri araştırmalar şizofreninin nörobiyolojisini moleküler düzeyde anlamamızda yardımcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Sigara içimi, nikotin, şizofreni, dopamin, nikotinic asetilkolin reseptörü

SUMMARY: Smoking and Schizophrenia: Where is the Biological Connection?

Objective: Patients with psychiatric disorders have a higher incidence of smoking than the general population. In particular, the rate of smoking among patients with schizophrenia has been found to be between two and three times in the general population in western countries. This paper reviews the biological factors that might be contributing to the high rate of smoking among patients with schizophrenia and examines the interaction between nicotine and neurobiological disturbances observed in schizophrenia.

Method: Papers assessing the possible biological causes of smoking in patients with schizophrenia and the physiological effects of nicotine were reviewed by using the key words "nicotine, schizophrenia, smoking and cigarette" in Pubmed, Turk Medline, and the Turkish Psychiatric Index.

Results: Studies conducted in humans and animals show that nicotine can directly increase dopaminergic transmission in the central nervous system, enhance cognitive performance and improve sensory gating deficits observed in patients with schizophrenia. Moreover, smoking diminishes the efficacy of most antipsychotic drugs via an increased hepatic metabolism.

Conclusion: Studies suggest a link between the physiological effects of nicotine and the neurobiological disturbances in schizophrenia. Disturbances in the cholinergic transmission may be responsible for some symptoms of schizophrenia. The harmful effects of smoking vastly outweigh any possible benefits, but, nevertheless, further investigation may lead to important insights regarding the etiology of schizophrenia at a molecular level.

Key Words: Smoking, nicotine, schizophrenia, dopamine, nicotinic acetylcholine receptor

¹Araş. Gör., ²Yrd. Doç., Psikiyatri AD., ³Araş. Gör., Çocuk Psikiyatrisi AD., Kocaeli Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., Kocaeli.
Dr. Özden Üneri e-posta: ozdenuneri@yahoo.com

GİRİŞ

Tütün kullanımı insanlar arasında yaygın ve uzun süredir var olan bir alışkanlıktır. Sigara içimi ise günümüzde tütün kullanımının en sık biçimidir. 70'li yıllardan beri sigara içimi yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir. Sigara ve tütünde aktif olarak hücrelerde doğrudan toksik etki gösteren, hücrenin yapısını bozucu ve kanser yapıcı 4000'den fazla madde vardır (Benowitz 1996, Goodman 1995). Sigara içen kişilerde duman solunmasına bağlı ağız, burun, gırtlak kanseri gibi hastalıklar, içmeyenlere göre anlamlı olarak daha sık gelişmektedir (Beratis ve ark. 2001, Chou ve ark. 2004, Fagerstrom ve Hughes 2002). ABD'de 1964 yılında % 44 olan toplumda sigara içme yaygınlığı 1991 yılında % 27'ye düşmüştür. 2002 yılında ise % 22.5'e düşmekle beraber bu oranın henüz arzu edilen düzeyde olmadığı kabul edilmektedir (Mendez ve Warner 2004). Bu oran Avrupa ülkelerinde yaklaşık % 30 civarındadır. Ülkemizde ise düzenli olarak, görüşme anında sigara kullanım oranı genel olarak % 43 (WHO 1997), İstanbul ilinde % 60 (Ögel ve ark. 2003), liseli gençler arasında % 22 (Ögel ve ark. 2001), üniversite öğrencilerinde % 32 (Akvardar ve ark. 2003), hemşireler arasında % 59 (Dilbaz ve Apaydın 2002) olarak verilmektedir. DSM-IV ölçütleri (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) ile nikotin bağımlılığı tanısı ise ülkemiz üniversite öğrencileri arasında % 3-17 arasında bildirilmektedir (Akvardar ve ark. 2003, Çilli ve Kaya 2003).

Sigara

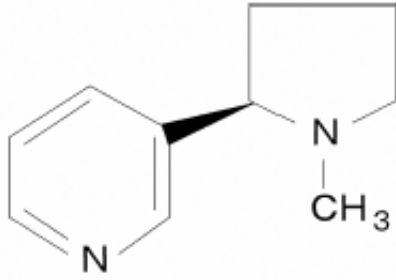
14. yüzyılda Amerika kıtasındaki yerliler aracılığıyla tütünle tanışan Avrupalıların tütünü keyif verici madde olarak kullanımına kadar oldukça uzun bir süreç geçmiştir. Tütünün eski çağlardan beri yapraklarını çiğneme şeklinde kullanımı vardır. Yakarak dumanını içe çekme haline nasıl geldiğiyle ilgili bilgiler net değildir, ancak 20. yüzyılın başlarında tütünün kağıda sarılarak üretilmeye başlanması, tütün kullanımının yayılmasını hızlandırmıştır (Goodman 1995). Her ne kadar 1889 yılında sigara ve kanser ilişkisiyle ilgili bir kitap Saint John Hastanesi tarafından yayımlanmış olsa da, önceleri çok ucuz satılan hatta bedava dağıtılan sigaranın, 2. Dünya Savaşı'ndan sonra sağlığa zararlarının önemli ölçüde farkına varıldığı ve bu farkındalığın sık olarak belgelenmeye başladığı aktarılmaktadır (Benowitz 1996, Goodman 1995). Günümüzde sigaraya karşı pek çok dernek kurul-

muş ve sigarayı bırakma kampanyaları düzenlenmeye başlanmıştır. Kronik sigara içiminin beyin sulkus ve ventriküllerinde genişleme yapması (Longstreth ve ark. 2000), atrofiye (Longstreth ve ark. 2001) ve periventriküler beyaz madde hiperintensitelerine neden olması (Tsushima ve ark. 2002, Longstreth ve ark. 2000) yanısıra prefrontal korteks, anterior singulat ve serebellumda gri madde azalmasına (Brody ve ark. 2004) yol açması gibi kesinleşmiş ağır olumsuz etkileri vardır. Sigaranın, bu olumsuz etkilerine rağmen, şizofreni hastalığı olan bireyler tarafından yüksek oranda kullanılmasına yol açan biyolojik süreçlerin aydınlatılmasının şizofreni nörobiyolojisini moleküler düzeyde daha iyi anlamamıza yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Nikotin

1512 yılında Portekiz'e getirilen tütün bitkisinin öğütülerek enfiye şeklinde migren baş ağrılarında kullanımı, 1559 yılına kadar Avrupa'ya yayılmadan bu ülkede sınırlı kaldı. 1560 yılında Jean Nicot isimli bir kişi tarafından kraliyet ailesine düğün hediyesi olarak Paris'e götürülmesinin ardından, 1570 yılında tütün bitkisi için Nicotiana Tabacum ismi kullanılmaya başlanmıştır (Goodman 1995, Hesse 2002). Sigara kullanımının bağımlılık oluşturmaya üzerine odaklanan çalışmalar sonucunda, tütündeki bağımlılık potansiyeli taşıyan ve temel psikoaktif maddenin bir alkaloid olan nikotin (C₁₀H₁₄N₂) olduğu kabul edilmektedir (Benowitz 1996, Dani ve Heinemann 1996, Hesse 2002, Salas ve ark. 2003). B vitamini ya da niasin olarak bilinen nikotinic asitten türemekte olan nikotin 1828'de izole edilmiş, 1904 yılında da laboratuvarında sentez edilmiştir (Şekil 1). Nikotin 162.23 kDa moleküler ağırlığa sahiptir ve açık kimyasal ismi 3-(1-Metil-2-pirolidinil)piridin'dir. Çok düşük miktarlarında merkezi sinir sisteminin hafif bir uyarıcısı olan nikotinin saf formu ise yüksek derecede zehirleyicidir ve insektisid olarak kullanılmaktadır (Goodman 1995, Hesse 2002). Kanda düşük mikromolar ya da yüksek nanomolar nikotin konsantrasyonu bağımlılık için yeterlidir ve bu düzeyler sigara içimi ile kolaylıkla sağlanabilmektedir. Sigara içimi ile alınan nikotin 7 saniyede beyin dokusuna ulaşır ve 15-20 saniyede tüm vücuda dağılır (Goodman 1995). Etki ve yan etkilerine karşı tolerans gelişimi önemlidir. Baş dönmesi ve bulantı gibi bazı yan etkilere karşı tolerans gelişirken kan basıncında artma ya da ellerde tremor gibi etkilere karşı tolerans gelişmemektedir (Kalivas ve Stewart 1991,

ŞEKİL 1. Nikotinin Kimyasal Yapısı.



Picciotto ve ark. 1998). Nikotin bağımlılığının çok hızlı geliştiği ve nörokimyasal olarak amfetamin ve kokainin etkilediği sistemleri etkilediği kabul edildiğinden, DSM-IV nikotin bağımlılığı tanısını içermektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994).

Nikotin bağımlılığının gelişmesinde hem pozitif hem de negatif pekiştirme önemlidir. Olumlu pekiştirme nikotinin keyif verici etkileri, dikkat ve performans artışıdır. Nörokimyasal düzeyde nikotin bağımlılığı nükleus akkumbense boşalan ventral tegmental alan (VTA) dopaminerjik nöronlarının nikotin tarafından uyarımı ile ilişkili gibi görünmektedir (Corrigall ve ark. 1992, Pontieri ve ark. 1996, Uhl 1999, Wise ve Gardner 2002). Bu varsayım nikotin kullanımının mezolimbik yolun lezyonu ile ya da VTA'ya nikotin antagonistlerinin mikroiñfüzyonu ile azaltılması gözlemleri ile desteklenmektedir (Corrigall ve ark. 1994). Nikotinin VTA nöronlarını uyarması sigara içicilerinde sağlanan 0.1-0.5µM kadar düşük nikotin kan konsantrasyonlarında bile olmaktadır. VTA nöronlarında devam eden düşük doz nikotin uyarımı hızlı bir şekilde kalıcı bir duyarsızlaşmaya yol açar ki bu, sıkça bildirilen ilk sigaradan sonra keyif verici etkinin hızla kaybını açıklayabilir (Dani ve Heinemann 1996, Pontieri ve ark. 1996, Uhl 1999).

Nikotin Reseptörleri

Nikotin, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini nikotinic asetilkolin reseptörleri üzerinden gösterir. Laboratuvar çalışmalarındaki teknik ilerlemelerin de yardımıyla son 15 yıldır beyin nikotinic asetilkolin reseptörleri (NAKR) üzerine çalışmalar artmıştır. Çok yönlü elektrofizyolojik, farmakolojik ve genetik çalışmalar NAKR'nin değişik özelliklerini ve yapılarını ortaya koymuştur. Kolinerjik reseptörler muskarinik (MAKR) ve nikotinic asetil kolin reseptörleri (NAKR) olarak ikiye ayrılır. Bu ayırımı basitçe doğal alkaloidler olan muskarin ve nikotinin bu reseptörlere ilgisi ile

ilişkilidir. NAKR iyon kanalına bağlı reseptörler ailesindedir ki bu ailede GABA-A, 5-HT₃ ve glisin reseptörleri de vardır. Nöronal NAKR heterolog pentamer yapısındadır. Bu pentamer iki alfa ve üç non-alfa alt birimlerinden oluşur. Fare beyinde NAKR alt üniteleri hipokampus, substansiya nigra, ventral tegmental alan, interpedinküler nükle çekirdek, vagusun dorsal motor çekirdeği, pineal bez, nükleus piroformis lateralis gibi değişik beyin bölgelerinde saptanmıştır (Changeux ve ark. 1998, Salas ve ark. 2003, Wise ve Gardner 2002). NAKR davranış paradigmlarında yaygın bir inhibisyon yönünde etkili olabilir. Burada mekanizma bir nörotransmitter olan GABA'nın benzeridir. NAKR beyinde GABA'erjik internöronların üzerinde de yer almaktadır. Nikotin uyarısı ile GABA'nın salındığı, insan dokularında ve kemirgenlerde gösterilmiştir (Leonard ve ark. 2001, Salas ve ark. 2003, Wise ve Gardner 2002).

Şizofrenisi olan hastalarda sigara kullanımı

Ruhsal hastalığı olan bireylerde, ancak özellikle şizofreni hastalığı olan bireylerde, genel popülasyona göre daha yüksek oranda sigara içimi olduğu konusunda bir görüş birliği vardır (Breslau ve ark. 2004, Chou ve ark. 2004, Çilli ve Kaya 2003, Leonard ve ark. 2001, Mihailescu ve Drucker-Colin 2000, Poirier ve ark. 2002). ABD'de 2001 yılı verilerine göre sigara içenlerin % 30'unda bir ruhsal hastalık olduğu tahmin edilmektedir (Chou ve ark. 2004). Avrupa ve ABD'de ayaktan ya da yatarak tedavi edilmekte olan psikiyatrik hastalarda sigara içme oranları % 52-59 arasında bildirilmektedir (Hughes ve ark. 1986, Poirier ve ark. 2002). Yatarak tedavi edilmekte olan genel psikiyatrik hastalarda ise % 70-88 sigara kullanımı tespit edilirken buna benzer bir oran (% 75-85) yatarak tedavi edilen şizofreni hastalarında da elde edilmektedir (de Leon ve ark. 1995, de Leon ve ark. 2002). Genel olarak şizofreni hastalığı olan kişilerde % 50-90 arasında sigara içim oranları bildirilmektedir (Chou 2004, Hughes ve ark. 1986, O'Farrel ve ark. 1983, Poirier ve ark. 2002, Ziedonis ve George 1997). Türkiye'de de bu rakamlarla kısmen uyumlu olarak, ayaktan başvuran tüm psikiyatrik hastalarda sigara kullanım sıklığı % 29 olarak bildirilirken şizofreni hastalığı olan hastalarda bu oran % 45 (Yıldız ve Özcan 2000) ve % 50 olarak aktarılmaktadır (Uzun ve ark. 2003). Araştırmacılar tarafından bu veriler toplumdaki sigara kullanımı oranları ile karşılaştırıldığında, Türkiye'de ve Japonya'da şizofrenisi olan hastalardaki sigara kullanımı oranlarının genel toplum

ortalamalarından anlamlı düzeyde yüksek olmadığı hesaplanmıştır (Mori ve ark. 2003, Uzun ve ark. 2003, Yıldız ve Özcan 2000). Bununla beraber ülkemizden şizofrenisi olan hastalarda daha yüksek oranlarda sigara içiminin bildirildiği araştırmalar da vardır. Çok merkezli ve 382 şizofreni hastasını kapsayan bir çalışmada sigara içme oranı % 54.2 olarak bildirilirken, ayaktan veya yatarak tedavi edilen şizofreni hastalarında % 57.5-69.4 arasında bildirilmiştir (Alptekin ve ark. 2002, Akvardar ve ark. 2001, Üçok ve ark. 2001).

Yüksek sigara içimi nedeni ile şizofreni hastalığı olan bireylerde solunum ve dolaşım sistemi hastalıklarından ölüm oranı, yaş karşılaştırmalı olarak kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat fazladır (Allebeck ve Wistedt 1986, Brown ve ark. 2000, Buda ve ark. 1988, Mortensen ve Juel 1993). Ancak, ilginç olarak 50.087 kişinin 26 yıl boyunca izlendiği bir kohort çalışmasında sigara içiminin şizofreni için bağımsız ve koruyucu bir faktör olarak bulunduğu da yakın dönemli bir çalışmada aktarılmaktadır (Zammit ve ark. 2003).

Şizofreni alt tiplerine göre sigara kullanımı sıklığında bir farklılık olup olmadığı net olmamakla beraber bazı çalışmalarda paranoid alt tipinde sigara kullanımının diğer tiplere göre daha sık olduğu (% 76-77) konusunda uzlaşan veriler bildirilmiştir (Beratis ve ark. 2001, Poirier ve ark. 2002).

Şizofreni hastalığına sahip bireylerin daha yüksek nikotin ve katran içerikli sigaralar içtiği ve bu sigaraları bitişine çok yakın noktalarına kadar içtikleri gözlenmiştir (Lohr ve Flynn 1992, O'Farrell ve ark. 1983). Bu durum kendisini hastaların parmak ve tırnaklarında kalan sarımsı izler ve sigara yanıkları ile belli etmektedir. Genellikle sigarayı böylesine sonuna kadar içmek psikotik durumun oluşturduğu unutkanlığa ya da bilişsel bozulmaya atfedilse de sigaranın bu bölgesinde nikotinin en yüksek seviyede bulunması bu eğilimin bağımlılık ve pekiştirme açısından da ele alınabileceğini araştırmacılara düşündürmüştür (O'Farrell ve ark. 1983).

Nikotinin merkezi sinir sistemi üzerine etkileri

Klinik deneyimler ve laboratuvar çalışmaları bellek, dikkat ve biliş gibi karmaşık beyin işlevlerinde NAKR'nin yer aldığını göstermişlerdir (Leonard ve ark. 2001, Rezvani ve Levin 2001). Aynı zamanda Parkinson hastalığı (PH) ve Alzhe-

imer hastalığı (AH), otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsi ve şizofreni gibi pek çok nöropsikiyatrik hastalığın patogenezinde NAKR'nin önemi olabileceği düşünülmektedir (Newhouse ve ark. 2001, Newhouse ve ark. 2004). Buna ilaveten sigaranın şizofreni, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve depresyon gibi hastalıklarda sık kullanılması bazı yazarlarca büyük ölçüde hastanın "kendini tedavi arayışı" (self-medikasyon) olarak değerlendirilmektedir (Araki ve ark. 2002, Leonard ve ark. 2001, Mihailescu ve Drucker-Colin 2000).

Şizofrenisi olan hastalardaki sigara içimi ile ilgili bulguları açıklamak için ileri sürülen nörobiyolojik varsayımların, literatür gözden geçirildiğinde, kabaca 3 başlıkta toplanabileceği görülmektedir: (1) Sigara içimi ile monoaminerjik -özellikle dopaminerjik sistem- arasındaki etkileşim, (2) nikotinin duyuşal perdeleme ve (3) bilişsel işlevler üzerine etkileri.

Sigara içimi ve dopaminerjik sistem

Sigaranın, hem kan antipsikotik düzeyini düşürerek hem de merkezi dopaminerjik iletiyi nikotin uyarımı yoluyla güçlendirerek antipsikotiklerin oluşturduğu ekstrapiramidal sistem (EPS) belirtilerine karşı bir koruma sağlayabildiği düşünülmektedir. Bu hipotezi destekler nitelikte olan bazı çalışmalarda sigara içen şizofreni hastalarının sigara içmeyenlere oranla daha yüksek günlük antipsikotik dozuna gereksinim duydukları gösterilmiştir (de Leon ve ark. 2002, Jann ve ark. 1986, Lohr ve Flynn 1992, Salokangas ve ark. 1997, Sandyk ve Kay 1991). Bu artan antipsikotik ihtiyacı, sigara içimi ile oluşan aromatik hidrokarbonların antipsikotikleri metabolize eden karaciğer mikrozomal enzimlerinin etkinliğini artırmasına ek olarak klirens hızını da artırması ile açıklanmaktadır (Benowitz 1996, Dalack ve ark. 1998, Ziedonis ve George 1997). Sigara içen hastalarda CYP1A2 mikrozomal enzim sistemi etkinliğinde artış belirgindir (Bozikas ve ark. 2004). Bu enzim sisteminden başta haloperidol, fenotiyazinler, klozapin ve olanzapin metabolize olmaktadır. Ziedonis ve arkadaşları (1994) sigara kullanan hastaların ortalama 590 mg/gün klorpromazin eşdeğeri dozlara ihtiyaç duyarken sigara kullanmayan hastaların ortalama 375 mg/gün klorpromazin eşdeğeri dozlara ihtiyaç gösterdiklerini bildirmiştir. Dolayısı ile sigara kullanan hastalarda ilaç dozlarında ayarlama gerekebileceği akılda tutulmalıdır. Öte yandan nikotinin mezolimbik yollarda dopamin salımını değiştirdiği, prefrontal kortekste glutaminerjik

nöronları uyardığı, böylece bazal gangliyonlarda glutamat ve dopamin etkinliğini artırdığı düşünülmektedir (Wise ve Gardner 2002). Bu etkilere bağlı olarak nikotinin negatif belirtileri azalttığı, buna karşılık pozitif belirtileri de çoğaltabileceği ileri sürülmüştür. Kısmen bu görüşle uyumlu olarak, negatif belirtilere daha etkili kabul edilen atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere göre sigarayı bıraktırmada daha etkili olduğu gözlenmektedir (McEvoy ve ark. 1999). Nikotin, nükleus akkumbens ve ventral tegmental alanı içeren mezolimbik yolda oluşturduğu artmış dopaminerjik ileti ile beyindeki ödül mekanizmalarını uyarmakta ve kendi alımını pekiştirmektedir (Corrigall ve ark. 1992).

PH kas sertliği, tremor ve bradikinezi ile karakterizedir. Perry ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada NAKR yoğunluğunun PH olan hastalarda substansiya nigranın pars kompaktasında % 70 ve laterodorsal tegmental nükleusunda % 50 azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgu araştırmacılara PH'de NAKR'nin nöropatolojinin şiddetinin göstergesi olabileceğini düşündürmüştür. Ensefalit sonrası PH gelişen hastalarda cilt altına enjekte edilen nikotin ile belirtilerde belirgin bir iyileşme gözlemlendiği de aktarılmaktadır (Mihailescu ve Drucker-Colin 2000). Fagerstrom ve arkadaşları (1994), sigara kullanmayan Parkinson hastalarında, yapıştırma bandı ve sakız şeklinde nikotin uygulaması ile rijidite, tremor, dezorganizasyon ve depresyon belirtilerinde düzelme bildirmişlerdir. Nikotinin PH üzerindeki olumlu etkileri (1) substansiya nigra'da dopamin salınımını artırması, (2) MAO-B enzim inhibisyonu oluşturması ve (3) mezolimbik yolda dopaminerjik etkinliği uyarması yolları üzerinden yürüyor gibi görünmektedir. Bu verilerin şizofreni hastalığına sahip ve özellikle klasik antipsikotik kullanan bireylerde artmış sigara kullanımını kısmen açıklayabileceği düşünülmektedir. Çünkü sigara, klasik antipsikotiklerin hareket sistemi üzerinde oluşturduğu olumsuzlukları azaltabilmektedir (Lyon 1999). Sigara dumanına pasif olarak maruz bırakılan veya nikotin enjekte edilen deney hayvanlarında kaudat, putamen, nükleus akumbens ve olfaktör tüberkülede dopamin 1 ve 2 reseptör mRNA'larında up-regulasyon gözlenmesi bunu desteklemektedir (Bahk ve ark. 2002). Nikotinin aynı zamanda PH'ye karşı koruyucu etkisi üzerinde durulmaktadır. Sigara kullananlarda parkinsonizm riskinin sigara kullanmayanlara göre % 20-70 azaldığı bildirilirken bununla çelişkili olarak vaka-kontrol

çalışmaları sigara içmeyen olgularda PH riskinin yarı yarıya azalmış olduğunu göstermektedir (Baron 1986). Bu epidemiyolojik bulgular, Janson ve arkadaşlarının (1989) kronik nikotin uygulamasının merkezi dopaminerjik nöronları mekanik ya da kimyasal zedelenmelerden koruduğu deneysel bulgusu ile kısmen örtüşmektedir.

PET ile yapılan araştırmalarda görülmüştür ki dopamin yıkımından sorumlu olan MAO-B enzim miktarı sigara içicilerinin beyinde içmeyenlere göre % 40 daha azdır. Bu enzim temel olarak dopamin yıkımında yer aldığından bu mekanizma nikotinin antidepresan ve antiparkinson etkilerini kısmen açıklayabilir. Benzer şekilde sigara içenlerin beyinlerinde içmeyenlere ve eski içicilere göre MAO-A etkinliğinde de % 28 azalma saptanmıştır (Fowler ve ark. 1996, Fowler ve ark. 1998, Volkow ve ark. 1999). Her iki enzimdeki inhibisyon, sigara içiminin kesilmesi ile geri dönmektedir. Bu biyolojik veriler, nikotin bantlarının sigara kullanmayan majör depresyonlu kişilerin mizacında anlamlı bir düzelme sağladığının gösterilmesini (Salin-Pascual ve Drucker-Colin 1998) ve depresyonu olan hastalarda yüksek sigara içimi oranını açıklayabilecek niteliktedir (Covey ve ark. 1997). Ayrıca bu gözlemler; fare beyinde nikotinin dorsal rafe serotonerjik nöronlarının ateşlenme hızını doza bağımlı olarak artırması, duygudurumda iyileşme sağlanması ve REM baskılanması gibi serotonerjik ileti güçlenmesine benzer fizyolojik etkiler ortaya çıkardığı bulguları ile uyumludur (Mihailescu ve ark. 1998, Vazquez ve ark. 1996).

Nikotin ve duyuşal perdeleme

Araştırmalar, şizofreni hastalığı olan hastalarda birincil olarak NAKR sisteminde bir bozukluk olabileceğini ve bunun da hastalığın algı bozuklukları bileşeninde temel rolü oynadığını düşündürmektedir. Nikotinerjik asetilkolin sisteminin bozuk çalışması sonucunda duyuların algılanmasındaki perdelemenin bozulmuş olduğunu (abnormal sensory gating), yani uyanların alınması, süzülmesi ve algılanmasında bozukluğa yol açtığı düşünülmektedir (Dalack ve ark. 1998). Şizofrenisi olmayan bireyler ardışık aynı sesli uyan çiftinin ikincisine baskılanmış işitsel uyarım (P50) gösterirken şizofrenisi olan bireylerde bu baskılanmanın yetersiz olduğu aktarılmaktadır (Adler ve ark. 1993, Lyon 1999). Yani şizofrenisi olan bireyler işitsel algılarda duyuşal perdeleme düzeneklerinde bir yetersizliğe sahiptirler ve bu yetersizlik geçici

olarak kendi kendilerine uyguladıkları sigara içimi ile düzeltilmektedir (Adler ve ark. 1993). Ayrıca bu bulgunun sağlıklı bireylerde gözlenmemesi de bulgunun hastalığa özgül olabileceğini işaret etmesi açısından önemlidir. P50 anormalliği şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında da sağlıklı kontrollere göre daha sık bulunmaktadır ve bunun otozomal dominant olarak α -7 NAKR alt birimini taşıyan 15. kromozomun 13-14. lokusları ile ilişkili olarak kalıtıldığı bildirilmektedir (Freedman ve ark. 2001). Araştırmacılar, bu bozulmanın şizofrenideki işitsel varsanımlarla ve dikkati dağıtıcı diğer işitsel uyarıların filtrelenmesi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Bu elektrofizyolojik bulgunun, yani şizofreni hastalığındaki duyuşal girdi işleme ve perdeleme yetersizliğinin, hatalı α -7 alt birimi taşıyan NAKR'lerin anormal, uzun duyuşlaşması ile ilişkisi de gösterilmiştir (Griffith ve ark. 1998). Bunu destekleyen başka bir çalışmada şizofreni hastalarında azalmış hipokampal hacim ve α -7 alt birimi içeren NAKR'lerde azalma ile P50 bozukluğunun kalıtımı arasında bağlantı bulunmuştur (Freedman ve ark. 1997). Ancak şizofreni hastalığı olan bireylerde α -7 NAKR alt birimi polimorfizminin kontrollerden anlamlı olarak farklı olmadığını gösteren veriler de vardır (Lai ve ark. 2001). Yukarıdaki elektrofizyolojik bozukluklara ek olarak şizofrenisi olan hastalardaki dikkati devam ettirme ve duyuşal girdinin işlemeindeki diğer seçici bozuklukların da NAKR ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Adler ve ark. 1998). Örneğin düzgün göz izleme hareketlerindeki bozukluğun (smooth pursuing eye movements) şizofrenisi olan hastalarda ve onların birinci derece akrabalarında kontrollere göre daha sık ortaya çıktığı yıllardır bilinmektedir (Leonard ve ark. 2001, Olincy ve ark. 2003). Nikotinin, bu göz hareketinde temel işlevi yürüten ventrolateral genikülat ve pedikülopontin çekirdeklere gelen kolinerjik innervasyonu güçlendirme yoluyla şizofreni hastalarında ve normalde deneysel olarak düzgün göz izleme hareketleri bozukluklarını düzelttiği kabul edilmektedir (Olincy ve ark. 1998, Olincy ve ark. 2003). Sigara içimi aynı zamanda şizofrenik hastalarda gözlenen sakkadik göz hareketlerindeki bozulmayı da düzeltmektedir (Olincy ve ark. 1998, Olincy ve ark. 2003). Buradaki düzeltici mekanizmanın insan beyninde (Freedman ve ark. 1993) GABA'erjik internöronlar üzerinde yer alan nikotinerjik asetil kolin reseptörlerinin uyarılması olduğu düşünülmektedir ve nikotin ile GABA boşalımının olduğu hem hayvan hem de

insan dokusunda gösterilmiştir (Alkondon ve ark. 1997, Mac-Dermott ve ark. 1999). Bununla uyumlu şekilde şizofrenik hastalarda antisakkadik göz hareketlerindeki hata oranını da nikotinin plasebodan anlamlı olarak üstün ve dozu ile ilişkili olarak düzelttiği, nikotin sakızlarının kullanıldığı çift kör bir çalışmada bildirilmiştir (Larrison-Faucher ve ark. 2004).

Nikotin ve bilişsel işlevler

Sigara içimi ve şizofreni hastalarındaki bilişsel yoksunluğun (kognitif defisit) iyileşmesi açısından bakılacak olursa; nikotinin şizofreni hastalarındaki anksiyete, apati ve zayıf konsantrasyon gibi belirtileri azaltıcı etkisi üzerinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Fareler üzerinde yapılan bir deneyde tipik ve atipik antipsikotik uygulamasının dikkati sürdürmeyi bozduğu ve bu bozulmanın nikotin uygulaması ile 1-2 haftada düzeldiği bildirilmiştir (Rezvani ve Levin 2004). 88 ayaktan takip edilen kronik şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada, hastaların % 55'i sigara içicisi olarak saptanmış ve sigara içenlerde günlük içilen sigara miktarı ile PANSS'm sadece bilişsel işlevleri (kavramsal organizasyon bozukluğu yönelim bozukluğu, soyut düşünme gücüğü, manyerizm ve postür alış, azalmış dikkat) değerlendiren bölümleri ile anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur (Taiminen ve ark. 1998). Araştırmacılar bu bulgularını sigara içiminin frontal kortekste dopaminerjik etkinliği artırdığını gösteren çalışmalar yardımıyla açıklamaya çalışmışlardır. Şizofrenisi olan hastalarda hem hastalığın hem de haloperidolün oluşturduğu bilişsel bozulmada nikotinin etkilerini araştıran çift-kör bir desenli diğer bir çalışmada, nikotin deri bantlarının uygulanmasından üç saat sonra bilişsel performansın hastalarda plaseboya göre anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur (Levin ve ark. 1996). Daha sonra yapılan bazı çalışmalarla da nikotinin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkilerinin dopamin salımıyla ilişkili olduğu görüşü desteklenmiştir. Çünkü bu olumlu etkiler D1/D2 reseptör blokerleri ile açıkça engellenmektedir (Martin-Ruiz ve ark. 2003).

Hipokampusun dikkat ve bellek işlevlerini yürütmedeki rolü uzun zamandır bilinmektedir. Farelerde görev öğrenme sürecinde asetilkolinerjik nöronlarda kontrollere göre anlamlı düzeyde bir artış olduğu gösterilmiştir (Stancampiano ve ark. 1999). Nikotin, hipokamp usta sinaptik iletiyi kolaylaştırmakta (Gray ve ark. 1996) ve hipokampus

nöronlarında uzun dönemli potensiyalizasyonu artırmaktadır (Hamid ve ark. 1997). Medyal septum ve diagonal banttaki kolinerjik nöronlar fimbria-forniks yolu ile hipokampusu lifler gönderirler ve hipokampusta yüksek oranda nikotinerjik asetilkolin reseptörü bulunmaktadır (Changeux ve ark. 1998, Salas ve ark. 2003, Schwartz 1986). Bu bulgular hipokampusun, nikotinin bellek üzerine olumlu etkilerini ortaya çıkarmada önemli bir alan olduğunu telkin etmektedir. Şizofreni hastalığına sahip bireylerin hipokampuslarının ölüm sonrası incelenmesi sonucunda NAKR'de kontrollere göre anlamlı bir azalma bulunması ise hastalık sürecinde bu reseptör ve ilgili sistemin önemini güçlü bir şekilde işaret etmektedir (Freedman ve ark. 1995). PET çalışmalarında da burundan sprey olarak verilen nikotinin, bilişsel süreçlerle güçlü ilişkisi olduğu bilinen sol inferior frontal, sol posterior singulat, sağ anterior talamus ve sağ amigdala gibi nöronatomik bölgelerde metabolizma değişiklikleri oluşturduğu bulunmuştur (Domino ve ark. 2000, Zubieta ve ark. 2001). Bu çalışmalarda nikotin, özellikle inferior frontal girus, sol posterior singulat girus ve sağ talamusta nöronal metabolizmayı hızlandırırken, sol anterior temporal korteks ve sağ amigdala metabolizma azalmasına yol açmıştır. Nikotinin bilişsel performans üzerine olumlu etkilerine en önemli destek AH'ye sahip bireyler üzerinde yapılan çalışmalardan gelmektedir. AH'de nikotinerjik asetilkolin reseptörlerine yönelik agonist (Jones ve ark. 1992, Newhouse ve ark. 1988, Newhouse ve ark. 1993, Newhouse ve ark. 1996, Sahakian ve Coull 1994, Wilson ve ark. 1995) ve antagonist (Newhouse ve ark. 1992, Newhouse ve ark. 1993, Newhouse ve ark. 1994) uygulamaları ile yapılan araştırmalar genel olarak NAKR'nin bilişsel süreçlerdeki önemini vurgulamaktadır. AH olan bireylere cilt altına ya da intravenöz olarak uygulanan nikotinin uzamış görsel dikkat, tepki süresi ve algılamayı olumlu yönde etkilemesine karşın kısa dönemli görsel ve işitsel algı belleği üzerinde olumlu etkisi yoktur (Hellström-Lindahl ve ark. 2004). Nikotin, genel olarak sağlıklı bireylerde de dikkati olumlu yönde etkilese de bu etki yaşlı bireylerde gençlere göre çok daha güçlüdür. Uzun dönemli bellekte ise konsolidasyon üzerinde olumlu etkisi yoktur. AH'ye sahip bireyler üzerinde nikotin bantlarıyla, plasebo

kontrollü çift-kör yürütülen başka bir çalışmada da nikotin bandı kullanan grupta bilişsel ödevlerdeki hata oranlarında plaseboya göre anlamlı bir düzelme (White ve Levin 1999, Wilson ve ark. 1995) ile dikkatin hız ve uygunluk bileşenleri ile tepki zamanında iyileşme bildirilmiştir (White ve Levin 1999). Bununla beraber bir çalışmada da 4 haftalık nikotin bandı uygulaması ile kısa dönemli bellek artışından başka bellek bozukluklarının düzelmediği bildirilmiştir (Snead ve ark. 1996). Nikotin, insanlarda hızlı bilgi işleme ödevlerinde bozulma yapan skopolamin gibi antikolinerjik ilaçların zararlı etkilerini antagonize etmekte ve hayvan deneylerinde AH'nin deneysel modellerinde nöroprotektif etki göstermektedir. AH'de nikotinin belleği ve dikkati düzeltici etkisinin altındaki mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber, kalan kolinerjik reseptörlerde nikotinerjik uyarım ve/veya locus seruleus noradrenerjik ve mezolimbik dopaminerjik projeksiyonlar gibi çıkıcı yolların modülasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmekte ve buradan yola çıkılarak değişik NAKR agonistlerinin AH'de ilaç olarak geliştirilme çalışmaları halen sürmektedir (Hellström-Lindahl ve ark. 2004, Mihailescu ve Drucker-Colin 2000, Newhouse ve ark. 2004).

SONUÇ

Yukarıdaki kavramlar ve varsayımlar göz önüne alındığında şizofreni hastalığı olan bireylerin sigara kullanmasının bir "kendini tedavi arayışı" olabileceği ve nikotin alımının şizofreninin altında yatan nöronal yetmezliği kısmen de olsa düzelttiği düşünülebilir. Kısacası hasta kendisinde var olan biyokimyasal ve fizyolojik bozulmaları, farkında olmaksızın dengelemeye çalışmaktadır. Sigaranın iyi bilinen ağır bedensel hastalık oluşturucu risklerine rağmen şizofreni hastalığı olan bireylerde sigarayı bırakmanın daha zor olduğu bilinmektedir (Dolan ve ark. 2004). Çoğu araştırmacı bu direncin altında yatan önemli nedenlerden birinin, nikotin alımının şizofreni hastalarına sağladığı genel olumlu nöropsikolojik etkiler, yani "kendini tedavi arayışı", olabileceği görüşünde birleşmektedir. Bu bilgiler şizofreni hastalığı olanlarda sigara kullanımını azaltmamıza yardımcı olabileceği gibi şizofreni hastalığının tedavisinde de yeni seçeneklerin gelişimini sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Adler LE, Hoffer LD, Wiser A ve ark. (1993) Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 150: 1856-1861.
- Adler LE, Olincy A, Waldo M ve ark. (1998) Smoking, sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophr Bull*, 24: 189-202.
- Akvardar Y, Tümüklü M, Kıvrıkcık B ve ark. (2001) Şizofrenide sigara, alkol ve diğer maddelerin kullanım prevalansları. 37. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, 124.
- Akvardar Y, Demiral Y, Ergör G ve ark. (2003) Substance use in a sample of Turkish medical students. *Drug Alcohol Depend*, 72: 117-121.
- Alkondon M, Pereira EF, Barbosa CT ve ark. (1997) Neuronal nicotinic acetylcholine receptor activation modulates gamma-aminobutyric acid release from CA1 neurons of rat hippocampal slices. *J Pharmacol Exp Ther*, 283: 1396-1411.
- Allebeck P, Wistedt B (1986) Mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 43: 650-653.
- Alptekin K, Mete L, Yazıcı K ve ark. (2002) Comorbid substance abuse and smoking in Turkish patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 53 (Suppl. XIth Biennial Winter Workshop on Schizophrenia): 224.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) (Çev. Ed: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Araki H, Suemaru K, Gomita Y (2002) Neuronal nicotinic receptor and psychiatric disorders: Functional and behavioral effects of nicotine. *Jpn J Pharmacol*, 88: 133-138.
- Bahk JY, Li S, Park MS ve ark. (2002) Dopamine D1 and D2 receptor mRNA up-regulation in the caudate-putamen and nucleus accumbens of rat brains by smoking. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26: 1095-1104.
- Baron JA (1986) Cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology*, 36: 1490-1496.
- Benowitz NL (1996) Pharmacology of nicotine, addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 36: 597-613.
- Beratis S, Katrivanou A, Gourzis P (2001) Factors affecting smoking in schizophrenia. *Compr Psychiatry*, 42: 393-402.
- Bozikas VP, Papakosta M, Niopas I ve ark. (2004) Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 14: 39-44.
- Breslau N, Scott P, Kessler R (2004) Psychiatric disorder and stages of smoking. *Biol Psychiatry*, 55: 69-76.
- Brody AL, Mandelkern MA, Jarvick ME ve ark. (2004) Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry*, 55: 77-84.
- Brown S, Inksip H, Barraclough B (2000) Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 177: 212-217.
- Buda M, Tsuang MT, Fleming JA (1988) Causes of death in DSM-III schizophrenics and other psychotics (atypical group). *Arch Gen Psychiatry*, 45: 283-285.
- Changeux JP, Bertrand D, Corringier PJ ve ark. (1998) Brain nicotinic receptors: structure and regulation, role in learning and reinforcements. *Brain Res Rev*, 26:198-216.
- Chou KR, Chen R, Lee JF ve ark. (2004) The effectiveness of nicotine-patch therapy for smoking cessation in patients with schizophrenia. *Int J Nurs Stud*, 41: 321-330.
- Corrigall WA, Franklin KB, Coen KM ve ark. (1992) The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)*, 107: 285-289.
- Corrigall WA, Coen KM, Adamson K (1994) Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res*, 653: 278-284.
- Covey LS, Glassman AH, Stetner F (1997) Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatry*, 154: 263-265.
- Çilli AS, Kaya N (2003) Üniversite öğrencilerinde nikotin bağımlılığının psikiyatrik bozukluklarla birlikteliği. *Türk Psikiyatri Derg*, 14: 42-49.
- Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH (1998) Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry*, 155: 1490-1501.
- Dani JA, Heinemann S (1996) Molecular aspects of nicotine abuse. *Neuron*, 16: 905-908.
- de Leon J, Dadvand M, Canuso C ve ark. (1995) Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry*, 152: 453-455.
- de Leon J, Tracy J, McCann E ve ark. (2002) Schizophrenia and tobacco smoking: a replication study in other US psychiatric hospital. *Schizophr Res*, 56: 55-65.
- Dilbaz N, Apaydın L (2002) Bir eğitim ve araştırma hastanesinde çalışan hemşireler arasındaki sigara içme, bırakma sıklığı ve sigara içme davranışının özellikleri. *Bağımlılık Dergisi*, 3: 73-83.
- Dolan SL, Sacco KA, Temrine A ve ark. (2004) Neuropsychological deficits are associated with smoking cessation treatment failure in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 70: 263-275.
- Domino EF, Minoshima S, Guthrie SK ve ark. (2000) Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. *Neuroscience*, 101: 277-282.
- Fagerström KO, Pomerleau O, Giordani B ve ark. (1994) Nicotine may relieve symptoms of Parkinson's disease. *Psychopharmacology (Berl)*, 116: 117-119.
- Fagerstrom KO, Hughes JR (2002) Nicotine concentrations with concurrent use of cigarettes and nicotine replacement: a review. *Nicotine Tob Res*, 4 (Suppl 2): S73-79.
- Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ ve ark. (1996) Inhibition of monoamine oxidase B in the brain of smokers. *Nature*, 379: 733-738.
- Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ ve ark. (1998) Neuropharmacological actions of cigarette smoke: Brain monoamineoxidase B (MAO B) inhibition. *J Addict Dis*, 17: 23-34.
- Freedman R, Wetmore C, Stromberg I ve ark. (1993) α -Bungarotoxin binding to hippocampal interneurons: immunocytochemical characterization and effects on growth factor expression. *J Neurosci*, 13: 1965-1975.
- Freedman R, Hall M, Adler LE ve ark. (1995) Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 38: 22-33.
- Freedman R, Coon H, Myles-Worsley ve ark. (1997) Linkage of neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 587-592.
- Freedman R, Leonard S, Gault JM ve ark. (2001) Linkage disequilibrium for schizophrenia at the chromosome 15q13-14 locus of the alpha 7-nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (CHRNA7). *Am J Med Gen*, 105: 20-22.
- Goodman J (1995) Tobacco in history: The cultures of dependency. Routledge, New York, s.3-19.
- Gray R, Rajan AS, Radcliffe KA ve ark. (1996) Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature*, 383: 713-716.
- Griffith JM, O'Neill EJ, Petty F ve ark. (1998) Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 44: 98-106.
- Hamid S, Dawe GS, Gray JA ve ark. (1997) Nicotine induces long-lasting potentiation in the dentate gyrus of nicotine-primed rats. *Neurosci Res*, 29: 81-85.

- Hellström-Lindahl E, Mousavi M, Ravid R ve ark. (2004) Reduced levels of beta 40 and beta 42 in brains of smoking controls and Alzheimer's patients. *Neurobiol Dis*, 15: 351-360.
- Hesse M (2002) Alkoloids. Nature's curse or blessing (Çev. A. Beard). Wiley-VCH Press, Ochsensfurt-Hohestadt, s. 358-365.
- Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE ve ark. (1986) Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*, 152: 993-997.
- Jann MW, Saklad SR, Ereshefsky L ve ark. (1986) Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology (Berl)*, 90: 468-470.
- Janson AM, Fuxe K, Agnati LF ve ark. (1989) Protective effects of chronic nicotine treatment on lesioned nigrostriatal dopamine neurons in the male rat. *Prog Brain Res*, 79: 257-265.
- Jones GMM, Sahakian BJ, Levy R ve ark. (1992) Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*, 108: 485-494.
- Kalivas PW, Stewart J (1991) Dopamine transmission in the initiation of and expression of drug-and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Rev*, 16: 223-244.
- Lai C, Hong C, Tsai S (2001) Association study of a nicotinic receptor variant with schizophrenic disorders. *Neuropsychobiology*, 43: 15-18.
- Larrison-Faucher AL, Matorin AA, Sereno AB (2004) Nicotine reduces antisaccade errors in task impaired schizophrenic subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28: 505-516.
- Leonard S, Adler LE, Benhammou K ve ark. (2001) Smoking and mental illness. *Pharmacol Biochem Behav*, 70: 561-570.
- Levin ED, Wilson W, Rose JE ve ark. (1996) Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, 15: 429-436.
- Lohr JB ve Flynn K (1992) Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res*, 8: 93-102.
- Longstreth WT, Arnold AM, Manolio TA ve ark. (2000) Clinical correlates of ventricular and sulcal size on cranial magnetic resonance imaging of 3,301 elderly people: The cardiovascular health study. Collaborative Research Group. *Neuroepidemiology*, 19: 30-42.
- Longstreth WT, Diehr P, Manolio TA, ve ark. (2001) Cluster analysis and patterns of findings on cranial magnetic resonance imaging of the elderly: The cardiovascular health study. *Arch Neurology*, 58: 635-640.
- Lyon ER (1999) A review of the effects of nicotine on schizophrenia and antipsychotic medications. *Psychiatr Serv*, 50: 1346-50.
- MacDermott AB, Role LW, Siegelbaum SA (1999) Presynaptic ionotropic receptors and the control of transmitter release. *Annu Rev Neurosci*, 22: 443-485.
- Martin-Ruiz CM, Haroutunian VH, Long P ve ark. (2003) Dementia rating and nicotinic receptor expression in prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 54: 1222-1233.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH (1999) Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46: 125-129.
- Mendez D, Warner KE (2004) Adult cigarette smoking prevalence: declining as expected (Not as desired). *Am J Public Health*, 94: 251-252.
- Mihailescu S, Palomero-Rivero M, Meade-Huerta P ve ark. (1998) Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *Eur J Pharmacol*, 360: 31-36.
- Mihailescu S, Drucker-Colin R (2000) Nicotine, brain nicotinic receptors and neuropsychiatric disorder. *Arch Med Res*, 31: 131-144.
- Mori T, Sasaki T, Iwanami A ve ark. (2003) Smoking habits in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 120: 207-209.
- Mortensen PB, Juel K (1993) Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatr*, 163: 183-189.
- Newhouse PA, Sunderland T, Tariot PN ve ark. (1988) Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: A pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*, 95: 171-175.
- Newhouse PA, Potter A, Corwin J ve ark. (1992) Acute nicotinic blockade produces cognitive impairment in normal humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 108: 480-484.
- Newhouse PA, Potter A, Lenox RH ve ark. (1993) Effects of nicotinic agents on human cognition: Possible therapeutic applications in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Med Chem Res*, 2: 628-642.
- Newhouse PA, Potter A, Corwin J ve ark. (1994) Age-related effects of the nicotinic antagonist mecamylamine on cognition and behavior. *Neuropsychopharmacology*, 10: 93-107.
- Newhouse PA, Potter A, Corwin J ve ark. (1996) Effects of nicotinic cholinergic agents on cognitive functioning in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Drug Dev Res*, 38: 278-289.
- Newhouse PA, Potter A, Kelton M ve ark. (2001) Nicotinic treatment of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 49: 268-278.
- Newhouse PA, Potter A, Singh A (2004) Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol*, 4: 36-46.
- O'Farrell TJ, Connors GJ, Upper D (1983) Addictive behaviors among hospitalized schizophrenic patients. *Addict Behav*, 8: 329-333.
- Olinic A, Ross RG, Roath M ve ark. (1998) Smooth pursuit eye movements and cigarette smoking in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 18: 175-185.
- Olinic A, Johnson L, Ross R (2003) Differential effects of cigarette smoking on performance of a smooth pursuit and a saccadic eye movement task in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 117: 223-236.
- Ögel K, Tamar D, Evren C ve ark. (2001) Lise gençleri arasında sigara, alkol ve madde kullanım yaygınlığı. *Türk Psikiyatri Derg*, 12: 47-52.
- Ögel K, Tamar D, Özmen E ve ark. (2003) İstanbul örnekleminde tütün (sigara) kullanım yaygınlığı. *Bağımlılık Dergisi*, 4: 105-108.
- Perry EK, Morris CM, Court JA ve ark. (1995) Alteration in nicotine binding sites Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neuroscience*, 64: 385-395.
- Picciotto MR, Zoli M, Lena C ve ark. (1998) Acetylcholine receptors containing the beta-2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature*, 391: 173-177.
- Poirier MF, Canceil O, Bayle F ve ark. (2002) Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26: 529-537.
- Pontieri FE, Tanda G, Orzi F ve ark. (1996) Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature*, 382: 255-257.
- Rezvani AH, Levin ED (2001) Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*, 49: 258-67.
- Rezvani AH, Levin ED (2004) Nicotine-antipsychotic drug interactions and attentional performance in female rats. *Eur J Pharmacol*, 486: 175-182.
- Sahakian BJ, Coull JT (1994) Nicotine and THA: Evidence for improved attention in patients with dementia of the Alzheimer type. *Drug Dev Res*, 31: 80-88.
- Salas R, Pieri F, Dani JA ve ark. (2003) Altered anxiety-related responses in mutant mice lacking the beta4 subunit of nicotinic receptor. *J Neurosci*, 23: 6255-6263.

Salin-Pascual R, Drucker-Colin R (1998) A novel effect of nicotine on mood and sleep in major depression. *Neuroreport*, 9: 57-60.

Salokangas RK, Saarijarvi S, Taiminen T ve ark. (1997) Effect of smoking on neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res*, 23: 55-60.

Sandyk R, Kay SR (1991) Tobacco addiction as a marker of age at onset of schizophrenia. *Int J Neurosci*, 57: 259-262.

Schwartz RD (1986) Autoradiographic distribution of high affinity muscarinic and nicotinic cholinergic receptors labelled with [3H] acetylcholine in rat brain. *Life Sci*, 38: 2111-2119.

Snead J, Johannesson T, Jonsson JE ve ark. (1996) The effects of nicotine in dermal plaster on cognitive functions in patients with Alzheimer's disease. *Dementia*, 7: 47-52.

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

Taiminen TJ, Salokangas RKR, Saarijarvi S ve ark. (1998) Smoking and cognitive deficits in schizophrenia: A pilot study. *Addict Behav*, 23: 263-266.

Tsushima Y, Tanizaki Y, Aoki J ve ark. (2002) MR detection of microhemorrhages in neurologically healthy adults. *Neuroradiology*, 44: 31-36.

Uhl GR (1999) Neurochemical bases of drug abuse. Basic neurochemistry, molecular, cellular, and medical aspects, 6. baskı, GJ Siegal, BW Agranoff, AR Wayne, SK Fisher, MD Uhler (Ed), New York, Lippincott Williams and Wilkins, s.1095-1109.

Uzun Ö, Cansever A, Basoğlu B ve ark. (2003) Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: A 2-year follow-up study in Turkey. *Drug Alcohol Depend*, 70: 187-192.

Üçok A, Polat A, Bozkurt O ve ark. (2001) Şizofreni ve iki uçlu duygudurum bozukluğu hastalarında sigara: Kontrollü bir çalışma. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 2: 193-198.

Vazquez J, Guzman-Marin R, Salin-Pascual R ve ark. (1996) Transdermal nicotine on sleep and PGO spikes. *Brain Res*, 737: 317-320.

Volkow ND, Fowler JS, Ding YS ve ark. (1999) Imaging the neurochemistry of nicotine actions: Studies with positron emission tomography. *Nicotine Tob Res*, 1 (Suppl. 2): S127-S132.

White HK, Levin ED (1999) Four-week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 143: 158-165.

WHO Regional Office for Europe (1997) Smoking, drinking and drug taking in the European region. Copenhagen.

Wilson AL, Langley LK, Monley J ve ark. (1995) Nicotine patches in Alzheimer's disease: Pilot study on learning, memory, and safety. *Pharmacol Biochem Behav*, 51: 509-514.

Wise RA, Gardner EL (2002) Functional neuroanatomy of substance related disorders. *Biological Psychiatry*, cilt 1, H D'haenen, den Boer, P Willner (Ed). Cornwall, John Wiley & Sons, s. 509-522.

Yıldız M, Özcan ME (2000) Ayaktan izlenen psikiyatri hastalarında nikotin bağımlılığı yaygınlığı. *Bağımlılık Dergisi*, 1: 86-88.

Zammit S, Allebeck P, Dalman C ve ark. (2003) Investigating the association between cigarette smoking and schizophrenia in a cohort study. *Am J Psychiatry*, 160: 2216-2221.

Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM ve ark. (1994) Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Com Psychiatry*, 45: 204-206.

Ziedonis DM, George TP (1997) Schizophrenia and nicotine use: report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophr Bull*, 23: 247-254.

Zubieta J, Lomberdi U, Minoshima S ve ark. (2001) Regional blood flow effects of nicotine in overnight abstinent smokers. *Biol Psychiatry*, 49: 906-913.

Şizofreni Dernekleri ruh hekimlerinin ilgi ve desteğini bekliyor

Şizofreni Gönüllüleri ve Dayanışma Derneği

Ethemefendi Cad. Fırın Sok., Can Apt. No: 5/5, Erenköy, İSTANBUL
Tel. 0216 363 77 26 • Faks. 0216 302 19 94
www.sizofrenigonulluleri.org
e-mail: bilgi@sizofrenigonulluleri.org

Şizofreni Dostları Derneği

Lamartin Cad., 23/4, Talimhane, Taksim, İSTANBUL
Tel. 0212 256 36 61 • Faks. 0212 256 53 91

Şizofreni Hastaları ve Yakınları Dayanışma Derneği

Kuveyt Cad. (Güven Sokak) 7/18, Aşağıyancı, ANKARA • Tel. 0312 466 54 66

İzmit Bizimbahçe Şizofreni Yakınları Dayanışma Derneği

Yenimahalle, KOCAELİ • Tel. 0262 226 69 54

Şizofreni Dayanışma Derneği

1469 Sok. Alsancak, Konak, İZMİR • Tel. 0232 465 05 15

Şizofreni Gönüllüleri Derneği

Ferhuniye Cad., No:1, KONYA • Tel. 0332 350 89 00

Şizofreni ile Yaşam Derneği

Tunca Mah. İzmir Cad. No: 172/2, Karaköy, Manisa • Tel: 0 236 239 64 71