

Şizofreni ve Alkol Madde Kullanım Bozuklukları Ek Tanısı: Bir Gözden Geçirme

Dr. E. Cüneyt EVREN¹, Dr. Bilge EVREN²

ÖZET

Alkol/madde kullanım bozuklukları sıklıkla şizofreni ile birlikte görülmektedir. Bu gözden geçirme yazısında şizofreni ve alkol madde kullanım bozukluklarının birlikte bulunduğu durumların yaygınlığı; bu konuda yapılan çalışmaların yöntem sorunları; nedene ilişkin kuramlar; ek tanının şizofreninin gidişine ve belirtileri üzerine olan etkisi ve tedavi yaklaşımları ele alınmıştır. Kaynak araştırması bilgisayar aracılığı ile Amerikan Ulusal Tıp Kütüphanesi (National Library of Medicine) Medline dosyası taranarak yapılmıştır. Şizofrenili hastalardaki madde kullanım bozukluğunun sık görülmesinin nedeni henüz belirsizdir. Psikotik bozukluklardaki biyolojik yatkınlık ile az miktarda alkol ya da madde kullanımının madde kullanım bozukluğuna yol açtığını bildiren aşırı duyarlılık modeli destek görmektedir. İlaç niyetine alkol/madde kullanımı modeli yetersiz destek görmekle beraber diğer risk etkenlerinin eklenmesi madde kullanım bozukluğu riskini artırabilir. Şizofrenili hastaların risk önleme, bakım ve tedavi planlamaları sırasında alkol/madde kullanım bozukluğunun değerlendirilmesi gerekir. Özellikle genç erkek hastalar, antisosyal kişilik özellikleri ve depresif belirtiler gösteren hastalar riskli grup olarak değerlendirilmeli ve bu hastalarda alkol/madde kullanımı çok yönlü araştırılmalıdır. Ek tanılı hastaların tedavisi sırasında ise özellikle depresme, saldırgan davranış ve özkıym riskleri gözönünde bulundurulmalıdır. Ek tanılı hastalar tedavi bakımından ayrı bir grup olarak değerlendirilmeli ve bu hastalar için bazı özel yaklaşımlar geliştirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, alkol kullanım bozukluğu, madde kullanım bozukluğu, ek tanı

SUMMARY: Comorbidity of Alcohol-Substance Use Disorders in Schizophrenia: A Review

There is a high alcohol/substance use disorder comorbidity rate in schizophrenia. This article reviews the prevalence of comorbid alcohol-substance use disorders in schizophrenia, methodological problems while examining this topic, etiological models, the impact of alcohol-substance use disorders on course and outcome of schizophrenia and treatment of these comorbid conditions. The literature search was conducted through the Medline records of the National Library of Medicine. The etiology of high prevalence rate of alcohol-substance use disorders in schizophrenia is unclear. There is support for the supersensitivity model which posits that biological vulnerability of psychiatric disorders results in sensitivity to small amounts of alcohol and drugs, leading to substance use disorders. There is minimal support for the self-medication model, but the accumulation of other risk factors, may increase the risk of substance use disorder. While planning the risk prevention, care and treatment of schizophrenic patients, alcohol-substance abuse must also be evaluated. Particularly young male patients, patients who have antisocial personality properties and depressive symptoms must be taken as a group with risk and alcohol-substance use must be evaluated carefully in this population. Relapses, violence and suicide risks must be taken in to account while treatment of these comorbid patients. They must be taken as a different group regarding the treatment and some special interventions must be taken with these patients.

Key Words: Schizophrenia, alcohol use disorder, substance use disorder, comorbidity

¹Uzm. Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi AMATEM Kliniği, İstanbul. ²Uzm. Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi I. Psikiyatri Kliniği, İstanbul.

GİRİŞ

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. eksen tanıları arasında bipolar bozukluktan sonra en yüksek madde kullanım bozukluğu ek tanısı gelişme riski şizofrenide mevcuttur (Regier ve ark. 1990). Madde kötüye kullanımı olan şizofrenili hastalar ile kötüye kullanımı olmayan şizofrenili hastaları karşılaştıran çalışmalar, madde kötüye kullanımının genel olarak hastalığın gidişini olumsuz etkilediğini göstermektedir (Dixon 1999).

Bu gözden geçirme yazısında şizofreni ve alkol-madde kullanım bozukluklarının birlikte bulunduğu durumların yaygınlığı; bu konuda yapılan çalışmaların yöntem sorunları; etiyolojik kuramlar; ek tanının şizofreninin gidişine ve belirtileri üzerine olan etkisi ve tedavi yaklaşımları ele alınmıştır. Kaynak araştırması bilgisayar aracılığı ile Amerikan Ulusal Tıp Kütüphanesi (National Library of Medicine) Medline dosyası taranarak yapılmıştır. Anahtar sözcükler olarak “şizofreni”, “alkol kötüye kullanımı”, “madde kötüye kullanımı” ve “ek tanı (komorbidite)” kullanılmıştır.

Yöntem sorunları

Bu konuyla ilgili araştırmalarda dikkat edilmesi gereken önemli konulardan biri çalışmaya alınan örneklemdir. Ek tanı alan bireylere, tedavi merkezleri (Mueser ve ark. 1995) veya hapishane (Regier ve ark. 1990) gibi farklı merkezlerde daha sık rastlanma olasılığı vardır. Cinsiyet, yaş ve diğer sosyodemografik özellikler madde kötüye kullanımı ile ilişkili olduğu gibi, şizofrenide de hastalığın başlangıç, gidiş ve tedaviye uyum gibi özelliklerinde farklılıklar oluşturduklarından önemlidir (Mueser ve ark. 1990). Çalışmalarda grupların oluşturulmasında kötüye kullanım ya da bağımlılık tanısını koymayıp sadece kullanım ya da sakıncalı kullanım şeklinde sınıflandırmalar kullanıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanma olasılığı azalmaktadır. Tanının alkol ya da sadece bir grup madde ile sınırlandırılması ve madde kullanımı tanıların şimdiki, geçmiş ya da yaşam boyu ölçütlerine göre mi alındığının belirlenememesi diğer yöntem sorun-

larıdır (Blanchard ve ark. 2000). Klinisyen için şizofrenili hastalarda madde kullanım bozuklukları tanısı koymak zor olabilir (Buckley 1998a). Yapılandırılmış görüşmeler daha güvenilir tanı değerlendirmesi sağlamalarına karşın, pahalı olduğundan klinik çalışmalarda genellikle kullanılmazlar (Mueser ve ark. 1995).

Kullanılan ilaçların bilişsel işlevler ya da belirtiler gibi çalışma verilerinin üzerine etkisi olabileceği gibi (Blanchard ve ark. 2000) tedavinin olmaması da veriler üzerinde etkili olabilir. Tedavi uyumu kötü olduğu bildirilen (Owen ve ark. 1996) madde kullanım bozukluğu ek tanısı olan şizofrenili hastalarda antipsikotik tedavinin olmaması, madde kullanım bozukluğu ek tanısı olmayan hastalarla aralarında saptanan farklılıkların nedeni olabilir. Şizofrenili hastalarda kendi bildirimleri ile ve idrar analizleriyle belirlenen madde kötüye kullanım oranlarındaki farkın, genel topluma göre daha büyük olmasına bağlı olarak, klinik uygulamada tanı gerçeğin daha altında konmaktadır (LeDuc ve Mittleman 1995). Birlikte bulunan alkol ya da diğer madde kullanım bozukluklarının ek tanısı için hastanın uzun süre gözlenmesi ve izlenmesi gerekebilir (Fowler ve ark. 1998). Coğrafi ve toplumsal değişkenler madde kullanım örüntüsü üzerine etki etmektedir. Avrupa’da, Kuzey Amerika’ya göre yaygınlığın çok daha düşük (Mueser ve ark. 1992, Soyka ve ark. 1993) kullanım örüntüsünün ise farklı olduğu bildirilmiştir (Simth ve Hucker 1994). Şizofrenili hastalardan oluşan bazı Avrupa örneklemelerinde Amerika örneklemelerinden farklı olarak opiyat kullanımı uyarıcı madde kullanımından daha yüksek oranda bildirilmiştir (Phillips ve Johnson 2001).

Şizofrenide alkol-madde kullanım bozukluğu yaygınlığı

Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü’nün Epidemiyolojik Alan Çalışmasında (The Epidemiological Catchment Area Study/ECA), şizofreni spektrum bozukluğu olan bireylerin %47’sinin alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu ek tanı ölçütlerini karşıladığı saptanmıştır. Bu oran alkol kullanım bozukluğu tanısı için %33.7, madde kullanım bozukluğu tanısı için ise %27.5 olarak bulunmuştur. 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).

Yayınlanmış 32 çalışmanın sonuçlarını değerlendiren Mueser ve arkadaşları, alkol kullanım bozukluğu tanısının %12.3-50 arasında değiştiğini bildirmektedir. Bu gözden geçirme yazısında alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu ek tanısı olan şizofrenili hastaların oranı ise %10-70 arası gibi değişkenlik göstermektedir (Mueser ve ark. 1990). Diğer bir gözden geçirme çalışmasında, 20 çalışmada değerlendirilen toplam 1512 hastanın %26.5'inde yasadışı madde kullanımı tanımlanmıştır (Batel 2000). Blanchard ve arkadaşlarının (2000) gözden geçirdikleri ve tüm olguların %64'ünün erkek olduğu 9 çalışmanın sonucuna göre, ortalama yaşam boyu alkol kullanım bozukluğu yaygınlık oranı %31 iken, bu oran madde kullanım bozukluğu için %35 ve alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu için ise %52 olarak bildirilmiştir.

Mueser ve arkadaşları (2000) hastaneye yeni yatmış 325 şizofrenili hastanın %53'ünde, Swofford ve arkadaşları (2000) ise ayaktan tedavi gören 262 hastanın %55'inde yaşam boyu alkol ve/veya madde kullanımı olduğunu bildirmişlerdir. Duke ve arkadaşlarının (2001) yaptıkları epidemiyolojik çalışmada, olguların %16'sının kendi bildirimleriyle, yaşam boyu alkol dışı madde kötüye kullanımı olduğu saptanmıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, paranoid ve farklılaşmamış tip 56 şizofrenili hastanın %32'sinin son bir ay içinde alkol ve/veya madde kullandıkları bildirilmiştir (Özünel 2002).

Yatarak tedavi gören ilk atak olgularla çalışan Kovasznay ve arkadaşları (1997), erkek olguların %52'sine kadın olguların ise %33'üne yaşam boyu madde kullanım bozukluğu tanısı konduğunu bildirmişlerdir. Cantwell ve arkadaşları (1999) ise 168 ilk atak psikoz hastasından oluşan örneklemelerinde, bu oranı %37 olarak saptamışlardır.

Öne çıkan bir olgu, şizofreni çalışmalarında alkol kullanımının sıklıkla madde kullanımı ile birlikte olduğu ve çoğul madde kullanımı tanısının tipik olduğudur (Arndt ve ark. 1992). Alkol kullanım bozukluğu tanısı alan hastaların %71'i, ayrıca alkol dışı madde kullanım bozukluğu tanı ölçütlerini doldurmuştur (Kovasznay ve ark.

1997). Alkol dışı madde kullanım bozukluğu tanı ölçütlerini dolduran şizofreni hastalarının %40'ının ise, iki ya da daha fazla madde kötüye kullanımları olduğu saptanmıştır (Soyka ve ark. 1993).

Madde kullanım oranlarında artış

Bachrach (1987) hastanelerden uzaklaştırılma ve toplum içinde yaşamının olasılıkla psikotik bozukluk hastalığı olan bireyleri toplumda bulunan bazı etkilenmelere ve sosyal eğilimlere karşı daha hassas hale getirdiğini ve ek tanıların yaygınlığının artmasına etkisi olduğunu bildirmiştir. Cuffel (1992) 1960 ile 1990 yılları arasında yayınlanmış 27 çalışmanın analizi sonucunda şizofrenili hastalarda madde kötüye kullanımı yaygınlığının arttığı sonucuna varmıştır. Ancak bu sonucun genel toplumdaki madde kötüye kullanımının artışının bir yansıması olabileceği (Phillips ve Johnson 2001), ayrıca yöntemsel ve diğer değişiklikler nedeniyle yaygınlığın gerçekten artıp artmadığını belirlemenin zor olduğu bildirilmiştir (Alterman 1992).

Şizofrenide madde tercihi

Schneier ve Siris'in (1987) ve Mueser ve arkadaşlarının (1995) yaptıkları gözden geçirme çalışmalarında şizofrenili hastaların öncelikle uyarıcı maddeleri tercih ettikleri (ilaç niyetine kullanım) öne sürülmektedir. Şizofreni hastalarında yaşam boyu kokain kötüye kullanımı %15-50 arasında olarak bildirilmiştir (Schneier ve Siris 1987, Ziedonis ve ark. 1992). Uyarıcı madde kötüye kullanımının şizofrenili bireylerde şizofrenili olmayan bireylere göre dört kat daha sık olduğu ve bunun madde tercihinde seçiciliği düşündürdüğü bildirilmiştir (LeDuc ve Mittleman 1995).

Diğer yazarlar ise alkol kullanımının çok daha sık olduğunu bildirmektedirler (Drake ve ark. 1990, Cuffel ve ark. 1993). Cuffel ve arkadaşları (1993) 231 şizofrenili hasta ile yaptıkları çalışmada %31'inin öncelikle alkol ve esrar %14'ünün ise çoğul madde kötüye kullandıklarını bildirmişlerdir. Blanchard ve arkadaşları (2000) gözden geçirme çalışmalarında, şizofrenide en sık kullanılan maddenin alkol olduğunu ve onu esrar ve uyarıcıların izlediğini bildirmişlerdir. Şizofrenili hastalarda en sık kötüye kullanılan yasadışı madde ise esrar olarak saptanmıştır

(Soyka ve ark. 1993, Hambrecht ve Hafner 1996, Duke ve ark. 2001).

ECA çalışmasında psikiyatrik tanıya göre madde kullanım tipinde farklılık saptanmamıştır (Regier ve ark. 1990). Mueser ve arkadaşları çalışmalarında bipolar bozukluk, major depresyon ve şizofreni arasında madde kullanım tipi açısından fark bulmamışlardır. Kötüye kullanılan maddenin tipini, maddenin özel farmakolojik etkisinin değil, ulaşılabilirliğinin belirlediği düşünülmektedir (Mueser ve ark. 1992). Şizofrenili hastalarda alkol dışı madde kötüye kullanımı genel toplumdaki kullanımı yansıtır olabilir (Soyka ve ark. 1993, Verdoux ve ark. 1996, Modestin ve ark. 1997). Çoğul madde kullanımı şehirlerde daha sık saptanırken (Mueser ve ark. 1990), buna karşıt olarak kırsal bölgelerde yapılan çalışmalar alkol kullanım bozukluklarının ön plana çıktığını göstermiştir (Noordsy ve ark. 1991, Barry ve ark. 1996).

Şizofrenide madde kullanım bozukluğunun demografik ve klinik belirleyicileri

Şizofrenlerde yapılan çalışmalarda saptanan demografik özellikler arasında en belirgin olan, gençlerin ve erkeklerin, yaşlılara ve kadınlara göre daha fazla alkol ve/veya madde kötüye kullandıklarıdır (Dixon 1999, Swofford ve ark. 2000, Duke ve ark. 2001). Ancak madde kullanım bozukluğu ek tanısı olan kadın şizofrenili hastaların madde bağımlılığına yönelik tedavi alma olasılıklarının daha düşük olduğu bildirilmektedir (Alexander 1996). Genel toplumda olduğu gibi şizofrenili hastalardaki madde kötüye kullanımı da yaşla birlikte azalma eğilimindedir (Dixon 1999). Mueser ve arkadaşları (1990), madde kullanım bozukluğu ek tanısı olanlarda düşük eğitim düzeyi bildirmişlerdir. Swofford ve arkadaşlarının (2000) çalışmasında da halen alkol dışı madde kullanımı, madde kullanmama ya da alkol kullanımına göre düşük eğitim düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmalarda sık saptanan bir bulgu, erken başlangıçlı ve iyi premorbid özellikleri olan şizofrenili hastaların alkol ve/veya madde sorunlarının olma olasılığının daha yüksek olmasıdır (Dixon ve ark. 1991, Mueser ve ark. 1992, Arndt ve ark. 1992). Yazarlar bu bulguyu, madde kullanımının şizofreni belirtilerinin daha önce ortaya

çıkmasına neden olacağı, alkol ve madde kullanımı istek ve yöneliminin, çoğu şizofrenili hastada olmayan belli bir toplumsal işlev gerektirdiği şeklinde açıklamışlardır. Ancak hem madde kötüye kullanımı hem de antisosyal kişilik bozukluğu olanların daha kötü premorbid uyumları olduğu bulunmuştur (Caton ve ark. 1994). Bazı çalışmalarda ise premorbid uyum açısından fark saptanmamıştır (Linszen ve ark. 1994, Kovasznay ve ark. 1997). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise madde kullanım bozukluğu öyküsü olan ilk epizod hastaların olmayanlara göre yüksek premorbid sosyoekonomik düzey ve bilişsel işlev ile ilişkili olabilecek, yüksek entelektüel işlev gösterdikleri bildirilmiştir (Sevy ve ark. 2001).

Psikotik bozukluğu ve antisosyal kişilik bozukluğu olanların sadece psikoza olanlara göre madde kullanım bozukluğu olma olasılığı daha fazladır (Caton 1995). Yenilik arayışındaki (Van Ammers ve ark. 1997) veya antisosyal kişilikli (Mueser ve ark. 1998, Rabinowitz ve ark. 1998) şizofreni hastalarının daha şiddetli kötüye kullanıma yatkın olan yüksek riskli alt grubu temsil ettiği bildirilmiştir. Dervaux ve arkadaşları (2001), daha geniş bir örneklemede şizofrenili hastalarda yaşam boyu madde kullanım bozukluğunun, yüksek dürtüsellik düzeyi olan ve coşku arayışındaki hastalarda olduğunu gözlemişlerdir.

Şizofrenide Madde Kullanımı İle İlgili Modeller

Biyolojik etkenler

Son zamanlardaki gelişmeler, şizofrenideki nöropatolojinin maddelerin ödüllendirici ve pekiştirici etkileri ile ilişkili nöral devreler üzerine etki ederek, bağımlılık davranışına karşı artmış yatkınlığa neden olabileceğini düşündürmektedir. Şizofrenideki hipokampal yapı ve frontal korteks anormalliklerinin, maddelerin ödüllendirici ve pekiştirici etkilerini kolaylaştırdığı ve madde arayış davranışı üzerindeki baskılayıcı denetimi azalttığı varsayılmıştır. Bu modelde, hipokampal ve frontal kortikal işlev bozukluğundan kaynaklanan nükleus akumbensdeki dopamin ve glutamat nöral iletiminin düzenlenmesindeki bozukluk, kısmen ödül sisteminde bozukluğa neden olur. Bu da, uzun süreli madde kötüye kullanımı durumuna benzer nöral ve motivasyonel değişiklikler yaratır. Bu nedenlerle şizofrenili hastaların,

şizofreniye bağlı olarak bağımlılık davranışına eğilimli oldukları öne sürülmektedir.

Kalıtsal etkenler

Kendler ve Gardner (1997) Danimarka, İrlanda ve Amerika'da yapılan üç aile çalışmasını birlikte değerlendirmiş ve şizofrenili hastaların aile bireylerinde alkol bağımlılığı riskinin sadece Danimarka çalışmasında yüksek olduğunu, veriler birlikte değerlendirildiğinde ise aile bireylerinde alkol bağımlılığı riskinin artmadığını bildirmişlerdir. Fransa'da yapılan bir çalışmada, yaşam boyu madde kötüye kullanım ek tanısı olan şizofrenlerde dopamin D3 reseptör (DRD3) geninin homozigot aleli, madde kötüye kullanımı öyküsü olmayan şizofrenlere veya kontrollere göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (Krebs ve ark. 1998).

Halen var olan bulgular şizofreni ve alkol bağımlılığı arasında kalıtsal ilişki olmadığını ya da çok az olduğunu düşündürmektedir (Kendler ve Gardner 1997). Ek tanının kalıtsal etkenlerle ilişkisini tartışan Mueser ve arkadaşları (1998), var olan bulguların madde kötüye kullanımı ve psikotik bozukluk için ortak kalıtsal temel olduğu savını desteklemediği sonucuna varmıştır. Belki de şizofreni ve madde kullanım bozukluğunun birlikte bulunması, iki ayrı kalıtsal riskin aynı bireydeki etkisi olabilir.

Şizofreni madde kullanımına neden olur (ilaç niyetine alkol/madde kullanım modeli)

Kendi bildirimleriyle hastaların madde kullanım nedenlerine odaklanan çalışmalar, şizofrenili hastaların alkolü öfori yapıcı, antidepresan ya da gevşetici etkisi nedeniyle, yani şizofrenili olmayanlarla aynı nedenlerle kullanmakta olduğunu göstermektedir (Dixon ve ark. 1991, Baigent ve ark. 1995, Pristack ve Smith 1996, Hambrecht ve Hafner 1996). Çalışmalarda %50'nin üstündeki olgu alkolün ilgisizlik ve zevk almamayı da azalttığı ve uykuyu düzelttiğini bildirmiştir (Noordys ve ark. 1991, Pristack ve Smith 1996).

İlaç niyetine alkol/madde kullanım modeline göre, psikiyatrik bozuklukla ilişkili olabilecek bazı özel belirti veya durumlarla başetmek ya da uyum girişimi ile maddeler kötüye kullanılmaktadırlar (Khantzian 1985). Buna göre şizofrenide

negatif belirtiler diğer belirtilere göre madde kullanımı bozuluklarıyla daha fazla ilişki olmalı ve negatif belirtiler tercihen uyarıcı madde kullanımı ile ilişkili olmalıdır (Blanchard ve ark. 2000). Ancak bazı çalışmalar negatif belirtilerle madde kullanımı ek tanısı arasında (Arndt ve ark. 1992, Caton ve ark. 1994, Linszen ve ark. 1994, Kovasznay ve ark. 1997) ya da negatif belirtilerle özellikle uyarıcı madde kötüye kullanımı arasında ilişki (Brady ve ark. 1990, Sevy ve ark. 1990) saptamamışlardır.

Hastalar özellikle ekstrapiramidal olmak üzere, ilaçların yan etkisini azaltmak amacıyla maddeleri kullanıyor olabilir (Wilkins 1997, Salokangas ve ark. 1997, Buckley 1998a). Şizofrenili hastalar psikostimülanları, alkolü ve sigarayı afektif yetersizliklerini düzenleme için kullanıyor olabilirler (Blanchard ve ark. 2000). Bazı çalışmalar ise ilaç niyetine kullanım varsayımının tartışmalı olduğunu ve ileri dönük çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini bildirmektedir (Brunette ve ark. 1997).

Madde kötüye kullanımı şizofreniye neden olur

Yapılan çalışmalar madde kötüye kullanımının psikotik belirtilerin alevlenmesine neden olduğunu düşündürmektedir (Sokolowski ve ark. 1994). Her ne kadar ECA çalışmasının bulguları çoğul madde kullanımı ile etkilenebilir olsa da, psikoz riskinin günlük kokain kullananlarda 7 kat, günlük esrar ve alkol kullananlarda ise 2 kat arttığı bildirilmiştir (Regier ve ark. 1990). Andreasson ve arkadaşları (1987) esrar kullanımı ve şizofreni gelişimi ile ilgili izlem çalışmalarında, yaşam boyu elliden fazla kullanım bildirenlerde 6 kat fazla şizofreni geliştirme riski saptamışlardır. Yazarlar bu çalışmada, esrarın bir neden mi yoksa etken mi olduğunun bu verilerle belirlenemeyeceğini bildirmişlerdir. Van Os ve arkadaşlarının (2002) 3 yıllık izlem çalışmasında, esrar kullanımının psikozu olmayan kişilerde psikoz olasılığını arttırdığını, psikozu olanlarda ise gidişi kötüleştirdiği bulunmuştur. Alkol genellikle şizofreninin gelişimsel etkeni olarak görülmemektedir ve şizofrenili hastalar arasında en fazla kötüye kullanılan madde alkol olduğuna göre bu durum maddeye bağlı şizofreni modellerinin anlamını sınırlamaktadır (Mueser ve ark. 1998).

Hastalıkların başlangıcı ile ilgili çalışmalar

Mueser ve arkadaşları (1998), hem madde kötüye kullanımı hem de şizofreninin sinsi başlamasının yanında çoğu çalışmada geriye dönük yöntem ile veri toplanmasının da her iki durumun ne zaman başladığının belirlenmesini zorlaştırdığını bildirmişlerdir. Kovasznay ve arkadaşları (1993) şizofreniyi de kapsayan karışık psikotik bozukluklardan oluşan ve yeni tanı konmuş örneklemede, hastaların %92'sinin madde kötüye kullanımının ilk psikotik belirti başlangıcından önce olduğunu saptamışlardır. Silver ve Abboud (1994) çalışmalarında, madde kötüye kullanımı tanısı alan 42 şizofren hastanın %60'ının madde kullanımına ilk hastane yatışlarından önce başladıklarını bulmuşlardır. Madde kullanım bozukluğunun ortalama başlangıç yaşının da şizofreni başlangıcı yaş ortalamasından (Dixon ve ark. 1991) veya şizofreninin pozitif belirtilerinin başlangıç yaş ortalamasından (Arnold ve ark. 1992) erken olduğu bildirilmiştir.

Diğer çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Soyka ve arkadaşları (1993) alkol kullanım bozukluğu olan 155 şizofrenili hastanın %54.8'inde şizofreni başlangıcının madde kötüye kullanımı başlangıcından önce olduğunu saptamışlardır. Hambrecht ve Hanfer (1996) ilk epizod şizofrenlerle çalışmış ve alkol kötüye kullanımı başlangıç yaş ortalamasının, şizofreni belirtilerinin başlangıç yaş ortalamasından daha geç olduğunu; madde kötüye kullanımı başlangıç yaş ortalamasının ise şizofreni belirtilerinin başlangıç yaş ortalamasıyla farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Yazarlar, şizofrenili hastalarda madde kullanımının genel topluma göre azda olsa geç başlamasının, madde kullanımının psikozun temel nedeni olmadığını düşündürdüğünü bildirmişlerdir.

Madde kullanım bozukluklarının şizofreninin öncesinde olma olasılığı daha fazla olabilir, çünkü genel toplumda alkol kullanımı ve sakıncalı kullanım ortalama yaşı, şizofreni başlangıç yaş ortalamasından daha erkendir. Andreasson ve arkadaşları (1987) esrar kullananların çoğunun çalışmalarının temel değerlendirmesinde psikiyatrik tanıları olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde, Cleghorn ve arkadaşları (1991) örneklemlerindeki madde kullanımı ek tanısı olan olguların toplumsal ilişkilerinin madde kötüye kullanımın-

dan önce bozulduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle madde kullanımı şizofreni başlangıcından önce olduğunda, bu madde kullanımının şizofreninin premorbid özelliklerine ikincil olma olasılığını ortadan kaldırmamaktadır.

Klinik özellikler

Madde kötüye kullanımı şizofreninin erken başlangıçlı olması ve kötü klinik gidişle ilişkilidir (Kovasznay ve ark. 1997). Rabinowitz ve arkadaşlarının (1998) yaptıkları çalışmada, ek tanılı olgularda psikozun başlama yaş ortalaması ve ilk hastaneye yatış yaşı ortalaması sadece psikozlu olan olgulara göre daha düşük bulunmuştur. Şizofreni alt tiplerinin değerlendirildiği çalışmalarda alkol dışı madde bağımlılığının paranoid şizofrenide daha sık olduğu saptanmıştır (Soyka ve ark. 1993, Kozaric-Kovacic ve ark. 1995). Alkol kötüye kullanan şizofrenili hastaların kullanmayanlara göre daha şiddetli belirtiler gösterdiği, daha fazla hastane yatışlarının olduğu ve uzun süre içinde daha kötü gidiş gösterdikleri bildirilmiştir (Drake ve ark. 1989). Bazı çalışmalar ek tanılı şizofrenili hastalarda daha şiddetli varsanı ve sanrı olduğunu gösterirken (Negrete ve ark. 1986, Cleghorn ve ark. 1991, Soyka ve ark. 2001), bazı çalışmalarda daha az şiddetli belirtiler olduğu (Dixon ve ark. 1991) bildirilmiştir. Bazı çalışmalar ise ek tanılı hastalar ile diğer şizofrenili hastalar arasında anlamlı klinik farklılıklar göstermemiştir (Seibyl ve ark. 1993, Burunette ve ark. 1997, Mueser ve ark. 1998). Birçok çalışmada, şizofrenili hastalarda ek tanının depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Cuffel ve ark. 1993, Soyka ve ark. 1993). Cuffel ve Chase (1994) şizofrenili hastalarla yaptıkları ve 1 sene süren izleme çalışmalarında, madde kullanımına devam eden ya da yeni madde kullanım bozukluğu geliştirenlerin yıl içinde anlamlı derecede daha fazla depresif belirtiler gösterdiğini bildirmişlerdir.

Madde kötüye kullanan şizofrenili hastalarda pozitif belirtilerin daha baskın olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Hambrecht ve Hafner 1996, Soyka ve ark. 2001). Pozitif belirtiler alkol bağımlısı şizofrenlerde alkol bağımlısı olmayan şizofrenlere göre (Lysaker ve ark. 1994, Addington ve Duchak 1997) negatif belirtiler ise sigara kullanan şizofrenlerde kullanmayanlara göre (Wilkins 1997) daha sık bildirilmiştir. Kokain kullanımının daha aralıklı olması ile pozitif ve

negatif belirtilerin şiddetinin bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (Brady ve ark. 1990, Lysaker ve ark. 1994, Serper ve ark. 1995).

Madde kullanım bozukluğu olan şizofrenlerin daha şiddetli bilişsel yetersizlik ve içe kapanıklığa bağlı olarak kötü toplumsal işlev gösterdiği bildirilmiştir (Chouljian ve ark. 1995). Alkol bağımlılığı olan şizofrenili hastaların diğer şizofrenlerden daha iyi toplumsal işlev gösterdiklerini bildiren yazarlar da bulunmaktadır (Mason ve ark. 1996). Addington ve Duchak (1997) ise madde kötüye kullanan şizofrenlerle yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleşmiş, madde kötüye kullanmayan şizofrenler arasında bilişsel ve toplumsal işlev açısından fark saptamamışlardır.

Gidiş ve Sonlanım

Madde kötüye kullanımı, hastaneye yatış ile sonuçlanan akut nöbetleri ortaya çıkararak (Mueser ve ark. 1997, Swofford ve ark. 1996, Miner ve ark. 1997) ve antipsikotik tedaviye uyum ve katılımı azaltarak (Mason ve ark. 1996), şizofreninin gidiş ve sonlanımı üzerine önemli bir etki oluşturur. Özellikle çoğul madde kullanımı gözönüne alındığında hangi maddenin ne kadar ya da madde kullanım şiddetinin gidiş üzerine ne kadar etki ettiğini belirlemek zordur (Dixon 1999). Madde kötüye kullanımı olmayan şizofrenili bireylerle karşılaştırıldıklarında, madde kullanım bozukluğu ek tanısı olan hastalarda evsiz olma (Soyka ve ark. 1993), işsiz olma (Seibly ve ark. 1993) ve aile bireyleriyle ilişkilerde kötü olma (Dixon ve ark. 1995) oranları yüksek bulunmuştur. Şizofrenili hastaların madde kötüye kullanımının toplum içine katılımlarını engellediği bildirilmiştir (Fowler ve ark. 1998). Madde kullanım bozukluğu olan şizofrenili hastaların daha çok hastane ve ilk yardım hizmetine gereksinim duymaları (Bartels ve ark. 1993) ve alkol ve/veya madde kullanılan dönemlerde baş edilmesi daha zor olan ağır belirtiler göstermelerinden dolayı bakım giderleri artmaktadır (Buckley 1998a). Şizofrenili hastalarda alkol ve yasadışı madde kötüye kullanımı ile geç diskinezi tanısı arasında yüksek bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Bailey ve ark. 1997, Swofford ve ark. 2000). Bu ilişkide etki mekanizmasının ise N-metil-D-aspartat (NMDA) üzerinden olduğu ileri sürülmüştür (Bailey ve ark. 1997). Genel toplumla kıyaslandığında şizofrenide ölüm oranının arttığı bilinmek-

le birlikte, madde kullanım bozukluğu ek tanısının bu ölüm oranlarını daha da arttırdığı bulunmuştur (Brown 1997).

Madde kullanım bozukluğu ile ilişkili olan, tedaviye ve ilaç kullanımına uyumsuzluk, psikotik belirtilerin olası belirleyicilerinden biridir (Drake ve ark. 1989, Miner ve ark. 1997). Madde kötüye kullanan şizofrenili hastaların sağlık sistemleriyle ilişkilerinin kötü olduğu, ilaç tedavisine uyumsuz oldukları bildirilmiştir (Owen ve ark. 1996, Swofford ve ark. 2000). Miner ve arkadaşları (1997) madde kullanım bozukluğu ek tanısı olan şizofrenlerde kadınların ve negatif belirtilerin tedaviye daha uyumlu, erkeklerin ve karışık belirtililerin ise (pozitif ve negatif belirtiler) daha uyumsuz olduğunu bulmuşlardır.

Şizofrenide madde kötüye kullanımının genellikle kötü gidişle ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte, Dixon ve arkadaşları (1991) maddeden uzak kaldığı, uygun antipsikotik ilaç ve sosyal destek aldıkları takdirde bu olguların kötü gidişli şizofrenlerden daha az belirti gösterdiklerini bildirmişlerdir. Bartels ve arkadaşları da (1993) daha önce madde kötüye kullanıp remisyonda olan olguların madde kullanmaya devam edenlere göre daha az ilk yardım gereksinimleri olduğunu bildirmişlerdir. Duke ve arkadaşlarının (2001) yaptıkları epidemiyolojik çalışmada, hastaların kendi bildirimleriyle yaşam boyu alkol dışı madde kötüye kullanımı gidiş ile ilgili ölçümlerle anlamlı ilişki göstermemiştir.

Depreşme (Relaps)

Alkol ve/veya madde kötüye kullanımı olan şizofrenili hastaların olmayanlara göre daha fazla sayıda psikotik depreşme gösterdikleri bulunmuştur (Negrete ve ark. 1986). Madde kullanımı şizofrenide depreşmenin güçlü bir belirleyicisidir (Swofford ve ark. 1996, Gupta ve ark. 1996). Linszen ve arkadaşları (1994) esrar kullanan şizofrenili hastaların daha fazla ve erken psikotik depreşme gösterdiklerini ve ağır esrar kullanımının psikotik depreşmelerle güçlü bir ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Madde kötüye kullanımının şizofrenili hastaların hastane yatışını arttırdığı saptanmıştır (Brady ve ark. 1990, Linszen ve ark. 1994, Swofford ve ark. 2000). Cuffel ve Chase (1994), şizofrenili hastalardan madde kullanımına devam

edenlerin ya da yeni madde kullanım bozukluğu geliştirenlerin bir yıl içinde daha fazla psikiyatrik hastane yatışları olduğunu bildirmişlerdir. Gupta ve arkadaşları (1996), ilaç tedavisine uyum farklılığı oluşmaması için tüm olguların uzun süre etkili kas içi antipsikotik kullandığı çalışmalarında, aktif madde kötüye kullanımının, belirtilerin yinelenmesine bağlı olarak yüksek hastane yatış oranları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bununla uyumlu olarak Swofford ve arkadaşları (1996) madde kötüye kullanan şizofrenili hastaların kullanmayanlara göre 1 yıl içinde 4 kat daha fazla depresme gösterdiğini bulmuşlardır. Hem tedaviye uyumsuzluğun ve hem de bakım ekibi ile ilişkilerin kötüleşmesinin artan depresme sıklığına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Batel 2000). Hunt ve arkadaşlarının (2002) çalışmasında ilaçlarını düzenli kullanan ancak, madde kötüye kullanımı olan hastaların hastaneye tekrar yatışlarının daha erken olduğu ve antipsikotiklerle sağlanan faydanın madde kötüye kullanımı ile azaldığı bulunmuştur.

Şiddet ve özkıyım

Şizofrenide madde kullanım bozukluğu, suç işleme (Fowler ve ark. 1998, Rasanen ve ark. 1998), şiddet davranışı (Drake ve ark. 1989, Barry ve ark. 1996, Scott ve ark. 1998, Soyka 2000) ve yasal sistemle sorun yaşama ile (Barry ve ark. 1996) ilişkilendirilmiştir. Amerika'daki hapishanelerde yapılan çalışmalarda da yüksek ek tanı oranlarının saptanması bu bulguları desteklemektedir (Regier ve ark. 1990). Sık alkol ya da madde entoksikasyonu yaşıyor olmanın da şiddet davranışı için bir etken olabileceği, ancak bunun tek başına bir açıklama olamayacağı bildirilmektedir (Smith ve Hucker 1994, Soyka 2000). Steadman ve arkadaşları (1998) akut psikiyatri kliniğinden yatıp çıkan çoğu şizofrenili 1136 hastayı değerlendirmişler ve bu hastalarda şiddet için major risk etkeninin madde kullanımı olduğunu bildirmişlerdir.

Alkol bağımlılığı şizofrenide özkıyım için risk etkeni olarak bulunmuştur (Soyka ve ark. 1993). Verdoux ve arkadaşları (1999) psikotik bozukluk nedeniyle hastaneye ilk kez yatırılan hastalarda madde kötüye kullanımının yüksek özkıyım eğilimi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada, şizofrenide madde kullanım bozukluğunun yüksek

dürtüsellik ve özkıyım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Gut-Fayand ve ark. 2001).

Tedavi yöntemleri

Psikoterapi

Madde kötüye kullanımının tedavisine yönelilmeden önce tanıyı kesinleştirmek, detoksifikasyonu sağlamak ve akut psikozun tedavisini uygulamak için yatarak bakım sağlanan bir süre geçmelidir (Smith ve Hucer 1994). Şizofrenili hastaların sıklıkla uygulanan madde bağımlılığı tedavi programlarına uyum potansiyelleri kötüdür ve bu ek tanı konan hastaların tedavisinde özel yaklaşımlar geliştirilmelidir (Batel 2000). Ek tanıli hastalar için özel (entegre) servislerin oluşturulması gerektiği bildirilmektedir (Scott ve ark. 1998). Hem psikiyatrik hem de madde bağımlılığı servislerinin özelliklerini birleştiren düşük yoğunluklu destekleyici grup terapilerinin sonuçları umut verici olmakla beraber (Hellerstein ve ark. 2001) bu programlarda da tedaviye uyumsuzluk önemli bir engeldir. Bu tür programların gözden geçirilmesi çalışmalarına (Drake ve ark. 1998, Ley ve ark. 1999) göre, bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların yöntemsel zayıflıkları nedeniyle, tedavilerin etkinliği üzerine görüş birliği oluşmamıştır. Ley ve ark. (1999) gözden geçirdikleri 6 çalışmanın sonucunda herhangi bir tedavi modelinin, sadece standart psikiyatrik bakıma göre farklı gidiş ortaya çıkardığına yönelik net bir bulgu olmadığı gibi, bu programların birbirinden üstün olduğunu gösteren bulgu da olmadığı sonucuna varmışlardır. Hellerstein ve arkadaşları (2001) çalışmaları sonucunda uyguladıkları entegre tedavi programının en azından tedavide kalma ile ilgili faydalar sağladığını bildirmişlerdir. Barrowclough ve arkadaşları (2001) ise, şizofreni ve alkol ya da madde kötüye kullanımı olan hastalarda rutin psikiyatrik bakımın tek başına uygulanmasına göre motivasyonel görüşme, bilişsel davranışçı terapi ve aile görüşmelerinin eklenmesinin etkin olduğunu bildirmişlerdir. Terapi programları oluşturulurken farklı madde kullanım bozukluğu olan şizofrenili hastaların özelliklerinin gözönünde bulundurulması gerektiği bildirilmektedir (Modestin ve ark. 2001).

Farmakoterapi

Şizofreni ve madde kullanım bozukluğu ek tanısı olan bireylerin tedaviye etkin katılımları zor-

dur ve geleneksel antipsikotik ilaçlara cevap olasıkları azalmıştır (Buckley 1998a). Madde kötüye kullanımı olan şizofrenili hastaların özellikle akatizi ve geç diskinezi olmak üzere, antipsikotik tedavisinin yan etkilerine karşı duyarlı oldukları bildirilmiştir (Smith ve Hucker 1994). Swofford ve arkadaşlarının (2000) çalışmasında da halen madde kullanımı, kullanmama ya da alkol kullanımına göre yüksek antipsikotik doz ortalaması ile ilişkili bulunmuştur. Ek tanısı olan şizofrenili hastalarda tedaviye ciddi uyumsuzlukları nedeniyle uzun süre etkili kas içi antipsikotikler önerilmektedir (Soyka 2000).

Geriye dönük bir çalışmanın verileri daha önceden klozapinin şizofrenili hastalarda madde kullanımını azalttığı şeklindeki gözlemleri desteklemiştir (Zimmet ve ark. 2000). Littrell ve arkadaşları (2001) ek tanılı hastalarda olanzapin tedavisi ile gözlenen faydanın hastanın madde kötüye kullanımının remisyonuna katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir. Madde kötüye kullanımını azalttığına yönelik veriler giderek arttığından, özellikle ek tanılı hastalarda atipik antipsikotiklerin kullanımı önemlidir (Buckley 1998b, Kavanagh ve ark. 2002). Diğer önemli bir nokta geleneksel antipsikotiklerle yaygın olarak antikolinerjik ilaçların da birlikte kullanılması ve bu ilaçların kötüye kullanım potansiyelleri olmasıdır. Örneğin, Duke ve arkadaşlarının (2001) yaptıkları epidemiyolojik çalışmada 265 şizofrenili olgunun %7.2'sinin yaşam boyu antikolinerjik kötüye kullanımı olduğu saptanmıştır. Bu bulgunun ışığı altında yeni kuşak atipik antipsikotikler madde kötüye kullanımı olan şizofrenlerde ilaç tedavisi seçeneklerinde öncelikle yer almalıdır (Batel 2000).

SONUÇ

Şizofrenili hastalardaki madde kullanım bozukluğu yüksek yaygınlığının nedeni henüz belirsizdir. Bu, kalıtımın ve çevresel etkenlerin içinde olduğu şizofreninin çoklu etyolojik modeli ile uyumludur. Bu durumda madde kötüye kullanımı bireyde eşliği aşırarak psikotik bozukluğu ortaya çıkaran etken haline gelebilir. Psikotik bozukluk-

ların biyolojik yatkınlığı nedeniyle az miktarda alkol ya da madde kullanımının madde kullanım bozukluğuna yol açtığını bildiren aşırı duyarlılık modeli destek görmektedir. İlaç niyetine alkol/madde kullanımı modeli yeterince destek görmemekle beraber, diğer risk etkenlerinin etlenmesi ile madde kullanım bozukluğu riskini arttırabilir. İkincil psikiyatrik bozukluk modelleri halen tatmin edici destek beklemektedir (Mueser ve ark. 1998).

Ek tanılı hastalarda diğer şizofrenili hastalarla kıyaslandığında hastalığın gidiş ve sonlanışının daha kötü olduğu bildirilmektedir (Soyka ve ark. 2001). Uygun tanı konduğunda bile genellikle şizofrenili hastalarda saptanan madde kullanım bozuklukları uygun tedavi edilememektedir. Sonuçlar ek tanılı hastaların tedavi bakımından ayrı bir grup olarak değerlendirilmesi (Gupta ve ark. 1996) ve bu gruba farklı yaklaşılması gerektiğini göstermektedir. En iyi sonuçlar, özelleşmiş madde bağımlılığı tedavi programları ile şizofreni tedavisi sağlayan servislerdeki programlar birleştirildiğinde ve özellikle bu programlara yoğun davranışsal ve psikososyal programlar eklendiğinde sağlanabilir (Buckley 1998b). Ek tanılı şizofrenili hastalarda ilaç tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların verileri atipik antipsikotiklerin tercih edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Şizofrenide alkol/madde kullanımı ek tanısı yaygınlığı ve örüntüsü coğrafi ve toplumsal değişkenlerden etkilendiğinden, Türkiye'de konuyla ilgili bölgesel epidemiyolojik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Şizofrenili hastalar için risk önleme ve tedavi planlamaları öncesinde madde kötüye kullanımlarının değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır. Genç erkek hastalar, antisosyal kişilik özellikleri ve depresif belirtiler gösteren hastalar özellikle riskli grup olarak değerlendirilmeli ve bu hastalarda madde kullanım bozukluğu açısından çok yönlü araştırmalara yönelinmelidir. Ek tanılı olguların tedavisi sırasında ise özellikle depresme, saldırgan davranış ve özkıyım riskleri gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Addington J, Duchak V (1997) Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 96:329-33.
- Alexander MJ (1996) Women with co-occurring addictive and mental disorders: an emerging profile of vulnerability. *Am J Orthopsychiatry*, 66:61-70.

- Alterman AI (1992) Methodological issues and prevalence estimates of substance abuse in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 180:593-594.

- Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A ve ark. (1987) Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 26;2:1483-1486.

- Arndt S, Tyrell G, Flaum M ve ark. (1992) Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med*, 22:379-388.
- Bachrach LL (1987) Deinstitutionalization in the United States: promises and prospects. *New Dir Ment Health Serv*, 35:75-90.
- Baigent M, Holme G, Hafner RJ (1995) Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Aust NZJ Psychiatry*, 29:69-74.
- Bailey LG, Maxwell S, Brandabur MM (1997) Substance abuse as a risk factor for tardive dyskinesia: a retrospective analysis of 1,027 patients. *Psychopharmacol Bull*, 33:177-181.
- Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N ve ark. (2001) Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry*, 158:1706-1713.
- Barr KL, Fleming MF, Greenley JR ve ark. (1996) Characteristics of persons with severe mental illness and substance abuse in rural areas. *Psychiatr Serv*, 47:88-90.
- Bartels SJ, Teague GB, Drake RE ve ark. (1993) Substance abuse in schizophrenia: service utilization and costs. *J Nerv Ment Dis*, 181:227-232.
- Batel P (2000) Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 15:115-122.
- 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.
- Brady K, Anton R, Ballenger JC ve ark. (1990) Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 147:1164-1167.
- Brown S (1997) Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 171:502-508.
- Brunette MF, Mueser KT, Xie H ve ark. (1997) Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis*, 185:13-20.
- Buckley PF (1998b) Novel antipsychotic medications and the treatment of comorbid substance abuse in schizophrenia. *J Subst Abuse Treat*, 15:113-116.
- Buckley PF (1998a) Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 3) 26-30.
- Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C ve ark. (1999) Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*, 174:150-153.
- Caton CL, Shrout PE, Eagle PF ve ark. (1994) Correlates of codisorders in homeless and never homeless indigent schizophrenic men. *Psychol Med*, 24:681-688.
- Caton CL (1995) Mental health service use among homeless and never-homeless men with schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 46:1139-1143.
- Chambers RA, Krystal JH, Self DW (2001) A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 15:71-83.
- Chouljian TL, Shumway M, Balancio E ve ark. (1995) Substance use among schizophrenic outpatients: prevalence, course, and relation to functional status. *Ann Clin Psychiatry*, 7:19-24.
- Cleghorn JM, Kaplan RD, Szechtman B ve ark. (1991) Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not on neurocognitive function. *J Clin Psychiatry*, 52:26-30.
- Cuffel BJ, Chase P (1994) Remission and relapse of substance use disorders in schizophrenia: Results from a one-year prospective study. *J Nerv Ment Dis*, 182:342-348.
- Cuffel BJ, Heithoff KA, Lawson W (1993) Correlates of patterns of substance abuse among patients with schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*, 44:247-251.
- Cuffel BJ (1992) Prevalence estimates of substance abuse in schizophrenia and their correlates. *J Nerv Ment Dis*, 180:589-592.
- Dervaux A, Bayle FJ, Laqueille X ve ark. (2001) Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia? *Am J Psychiatry*, 158:492-494.
- Dixon L, Haas G, Weiden PJ ve ark. (1991) Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry*, 148:224-230.
- Dixon L, McNary S, Lehman A (1995) Substance abuse and family relationships of persons with severe mental illness. *Am J Psychiatry*, 152:456-458.
- Dixon L (1999) Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res*, 1 (Suppl 35) 93-100.
- Drake RE, Mercer-McFadden C ve ark. (1998) Review of integrated mental health and substance abuse treatment for patients with dual disorders. *Schizophr Bull*, 24:589-608.
- Drake RE, Osher FC, Noordsy DL ve ark. (1990) Hurlbut SC, Teague GB, Beaudett MS. Diagnosis of alcohol use disorders in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 16:57-67.
- Drake RE, Osher FC, Wallach MA ve ark. (1989) Alcohol use and abuse in schizophrenia. A prospective community study. *J Nerv Ment Dis*, 177:408-414.
- Duke PJ, Pantelis C, McPhillips MA ve ark. (2001) Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia: epidemiological study in central London. *Br J Psychiatry*, 179:509-513.
- Fowler IL, Carr VJ, Carter NT ve ark. (1998) Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 24:443-455.
- Gupta S, Hendricks S, Kenkel AM ve ark. (1996) Relapse in schizophrenia: is there a relationship to substance abuse? *Schizophr Res*, 20:153-156.
- Gut-Fayand A, Dervaux A, Olie JP ve ark. (2001) Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Res*, 10:65-72.
- Hambrecht M, Hafner H (1996) Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1:1155-1163.
- Hellerstein DJ, Rosenthal RN, Miner CR (2001) Integrating services for schizophrenia and substance abuse. *Psychiatr Q*, 72:291-306.
- Hunt GE, Bergen J, Bashir M (2002) Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res*, 54:253-264.
- Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB ve ark. (2002) Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *Drugs*, 62:743-755.
- Kendler KS, Gardner CO (1997) The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med*, 27:411-419.
- Khantzian EJ (1985) The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*, 142:1259-1264.
- Kovaszny B, Bromet E, Schwartz JE ve ark. (1993) Substance abuse and onset of psychotic illness. *Hosp Community Psychiatry*, 44:567-571.
- Kovaszny B, Fleischer J, Tanenberg-Karant M ve ark. (1997) Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophr Bull*, 23:195-201.
- Kozaric-Kovacic D, Folnegovic-Smalc V, Folnegovic Z ve ark.

(1995) Influence of alcoholism on the prognosis of schizophrenic patients. *J Stud Alcohol*, 56:622-627.

Krebs MO, Sautel F, Bourdel MC ve ark. (1998) Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 3:337-341.

LeDuc PA, Mittleman G (1995) Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology*, 121:407-427.

Ley A, Jeffery DP, McLaren S ve ark. (1999) Treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse (Cochrane review), The Cochrane Library, Sayı 2, Oxford, UK, Update Software, 1-21.

Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME (1994) Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 51:273-279.

Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM ve ark. (2001) Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Subst Abuse Treat*, 21:217-221.

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

Mason P, Harrison G, Glazebrook C ve ark. (1996) The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISOs) coordinated by the World Health Organization. *Br J Psychiatry*, 169:580-586.

Miren CR, Rosenthal RN, Hellerstein DJ ve ark. (1997) Prediction of compliance with outpatient referral in patients with schizophrenia and psychoactive substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 54:706-712.

Modestin J, Gladen CJ, Christen S (2001) A comparative study on schizophrenic patients with dual diagnosis. *J Addict Dis*, 20:41-51.

Modestin J, Nussbaumer C, Angst K ve ark. (1997) Use of potentially abusive psychotropic substances in psychiatric inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 247:146-153.

Mueser KT, Bellack AS, Blanchard JJ (1992) Comorbidity of schizophrenia and substance abuse: implications for treatment. *J Consult Clin Psychol*, 60:845-856.

Mueser KT, Drake RE, Ackerson TH ve ark. (1997) Antisocial personality disorder, conduct disorder, and substance abuse in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 106: 473-477.

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

Mueser KT, Nishith P, Tracy JJ ve ark. (1995) Expectations and motives for substance use in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 21:367-378.

Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF ve ark. (1990) Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull*, 16:31-56.

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

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

Noordsy DL, Drake RE, Teague GB ve ark. (1991) Subjective experiences related to alcohol use among schizophrenics. *J Nerv Ment Dis*, 179:410-414.

Owen RR, Fischer EP, Booth BM ve ark. (1996) Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 47:853-858.

Özünel H (2002) Psikozlarda Madde Kullanımının Saldırganlıkla İlişkisi. Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, İstanbul.

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

Pristach CA, Smith CM (1996) Self-reported effects of alcohol use on symptoms of schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 47:421-423.

Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J ve ark. (1998) Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med*, 28:1411-1419.

Rasanen P, Tiihonen J, Isohanni M ve ark. (1998) Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behavior: a 26-year follow up study of an unselected birth cohort. *Schizophr Bull*, 24:437-441.

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.

Salokangas RK, Saarijärvi S, Taiminen T ve ark. (1997) Effect of smoking on neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res*, 17:23:55-60.

Schneier FR, Siris SG (1987) A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis*, 175:641-652.

Scott H, Johnson S, Menezes P ve ark. (1998) Substance misuse and risk of aggression and offending among the severely mentally ill. *Br J Psychiatry*, 172:345-350.

Seibyl JP, Satel SL, Anthony D ve ark. (1993) Effects of cocaine on hospital course in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 181:31-37.

Serper MR, Alpert M, Richardson NA ve ark. (1995) Clinical effects of recent cocaine use on patients with acute schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152:1464-469.

Sevy S, Kay SR, Opler LA ve ark. (1990) Significance of cocaine history in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 178:642-648.

Sevy S, Robinson DG, Holloway S ve ark. (2001) Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 104:367-374.

Silver H, Abboud E (1994) Drug abuse in schizophrenia: comparison of patients who began drug abuse before their first admission with those who began abusing drugs after their first admission. *Schizophr Res*, 13:57-63.

Smith J, Hucker S (1994) Schizophrenia and substance abuse. *Br J Psychiatry*, 165:13-21.

Sokolowski KN, Cummings JL, Abrams BI ve ark. (1994) Effects of substance abuse on hallucination rates and treatment responses in chronic psychiatric patients. *J Clin Psychiatry*, 55:380-387.

Soyka M, Albus M, Immler B ve ark. (2001) Psychopathology in dual diagnosis and non-addicted schizophrenics-are there differences? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251:232-238.

Soyka M, Albus M, Kathmann N ve ark. (1993) Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242:362-372.

Soyka M (2000) Substance misuse, psychiatric disorder and violent and disturbed behaviour. *Br J Psychiatry*, 176:345-350.

Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J ve ark. (1998) Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Arch Gen Psychiatry*, 55:393-401.

Swofford CD, Kasckow JW, Scheller-Gilkey G ve ark. (1996) Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. *Schizophr Res*, 20:145-151.

Swofford CD, Scheller-Gilkey G, Miller AH ve ark. (2000) Double jeopardy: schizophrenia and substance use. Am J Drug Alcohol Abuse, 26:343-353.

Van Ammers EC, Sellman JD, Mulder RT ve ark. (1997) Temperament and substance abuse in schizophrenia: is there a relationship? J Nerv Ment Dis, 185:283-288.

Van Os J, Bak M, Hanssen M ve ark. (2002) Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. Am J Epidemiol, 155:319-327.

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

Verdoux H, Mury M, Besancon G ve ark. (1996) Comparative study of substance dependence comorbidity in bipolar, schizophrenic and schizoaffective disorders. Encephale, 22:95-101.

Wilkins JN (1997) Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. Schizophr Bull, 23:215-228.

Ziedonis D, Richardson T, Lee E ve ark. (1992) Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abusing schizophrenics. Psychopharmacol Bull, 28:309-314.

Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES ve ark. (2000) Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. J Clin Psychopharmacol, 20:94-98.

TÜRKİYE SİNİR ve RUH SAĞLIĞI DERNEĞİ

Türk Psikiyatri Dergisi Araştırma Ödülü 2004

Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, her yıl Türk Psikiyatri Dergisi'nde yayınlanan yazılar arasından seçilen bir klinik psikiyatri araştırmasına ödül vermektedir. 2004 yılı ödülü, Dergi'nin Güz 2003- Yaz 2004 dönemi arasındaki sayılarında yayınlanan yazılar arasından seçilecektir.

2004 Yılı için ödül miktarı 2,250,000,000 TL'dir.

Ödül 40. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde verilecektir.

SEÇİCİ KURUL

Prof. Dr. Kemal AYDINALP

Prof. Dr. Orhan ÖZTÜRK

Prof. Dr. Soli SORİAS

Doç. Dr. Ceylan DAŞ

Prof. Dr. Zeliha TUNCA