

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**SİGARA KULLANAN VE KULLANMAYAN ŞİZOFRENİ
HASTALARININ DUYGU TANIMA KABİLİYETLERİNİN,
KOGNİTİF SİSTEM FONKSİYONLARININ VE SOSYAL
KOGNİSYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SEMRA KARAYILAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ATİLA EROL

2015

BEYAN

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 24/02/2014 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:/..../...

Dr. Semra Karayılan

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca bilgi, tecrübe ve klinik yaklaşımlarından istifade ettiğim, bana karşı her zaman sabırlı ve hoşgörölü bir tutumu olan Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Atila EROL'a üzerimdeki kıymetli emeği ve samimiyetle hissettirdiği desteği için,

Tez konumun belirlenmesinden çalışmanın dizaynı ve istatistiğine kadar tez sürecimin her adımında önemli katkıları olan İstanbul Üniversitesi Cerrahpařa Tıp Fakóltesi Psikiyatri anabilim dalında görev yapmakta olan Sayın Prof. Dr. Hacı Murat EMÜL'e,

Tezimin hasta gruplarını oluşturmamda yardımcı olan Psikiyatri Kliniği Kadın ve Erkek Servislerinde ve Toplum Ruh Sağlığı Merkezinde çalışan başta sorumlu hemşirelerimiz NevinYersal, Dilek Turan ve Gülsün Kaya Zengin olmak üzere tüm hemşirelerimize,

Asistanlık sürem boyunca, birlikte çalıştığım uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Ve bu süreçte yanımda olan aileme

Sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

BEYAN	II
TEŞEKKÜR	III
KISALTMA VE SİMGELER	VII
ŞEKİLLER	VIII
TABLolar	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
1.3. Çalışmanın Hipotezleri	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.ŞİZOFRENİ	4
2.1.1.Tarihçesi	4
2.1.2.Epidemiyoloji	6
2.1.3.Etyoloji	7
2.1.4. Tanı	9
2.1.5. Prognoz ve Sonlanım	10
2.2. ŞİZOFRENİ VE KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUKLARI	12
2.2.1. Kognitif Fonksiyon Bozukluklarının Şizofrenideki Yaygınlığı	14
2.2.2. Kognitif Bozuklukların Şizofreni Kliniğindeki Yeri	15
2.2.3. Şizofrenide Kognitif Bozuklukların Nöroanatomik İzdüşümü	17
2.2.4. Şizofrenide En Sık Etkilenen Kognitif Fonksiyonlar	20
a. Dikkat	22
b. Bellek	23
c. Çalışma Belleği	25
d. Yürütücü işlevler	26
2.3. ŞİZOFRENİDE SOSYAL KOGNİSYON	27

2.3.1. Sosyal Kognisyon Kavramı	27
2.3.2. Şizofrenide Sosyal Kognisyon Alanında Defisitler	29
2.3.3. Şizofrenide Yüz Duygu Tanıma Kabiliyeti	32
2.4. ŞİZOFRENİ VE SİĞARA	35
2.4.1. Sigara	35
2.4.2. Sigara ile İlgili Psikiyatrik Tanılar (Tütünle İlişkili Bozukluklar)	36
2.4.3. Nikotin	38
2.4.4. Nikotin Reseptörleri	39
2.4.5. Sigara Kullanımının Şizofrenideki Yaygınlığı	41
2.4.6. Şizofreni Hastalarının Sigara Kullanma Sebepleri	43
2.4.7. Kolinerjik Sistemin Şizofreni Patofizyolojisindeki Rolü ve Nikotinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ	49
3.2. GEREÇLER	50
3.2.1. DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I)	50
3.2.2. Sosyodemografik Bilgi Form	50
3.2.3. Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (PANSS)	51
3.2.4. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT)	51
3.2.5. Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS)	52
3.2.6. Barnes Akatizi Ölçeği (BARS)	52
3.2.7. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)	53
3.2.8. Nöropsikolojik değerlendirme testleri	53
a. İz Sürme Testi, İST (Trail-Making Test, TMT)	53
b. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)	54
c. Wechsler Bellek Ölçeği-Görsel bellek alt testi (WMS-R)	54
d. Stroop Testi	55

3.2.9. Yüz İfadesinden Duygu Tanıma Testi	57
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	58
4. BULGULAR	59
4.1. Sosyodemografik Veriler.....	59
4.2. Klinik Veriler	60
4.3. Klinik Belirti Şiddetini Değerlendiren Ölçek Verileri	61
4.4. Akatizi ve Diskinezi Ölçeklerinin Verileri	62
4.5. Kognitif Fonksiyon Ölçeklerinin Verileri	62
4.6. Yüz Duygu Tanıma Testi Verileri	64
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	66
6. ÖZET	79
KAYNAKLAR	81
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMA VE SİMGELER

α : Alfa

β : Beta

AİHÖ: Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği

ANT: Attention Network Test

BAÖ: Barnes Akatizi Ölçeği

CPT: Continuous Performance Test

DLPFK : Dorsolateral prefrontal korteks

DMXB-A: 3-anabaseine dihydrochloride

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, Fourth Edition

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, Fifth Edition

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FDA : Amerikan Gıda ve ilaç Dairesi

fMRI : Functional Magnetic Resonance Imaging

FNBT: Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi

GABA: Gama-aminobutirik asit

IQ : Intelligence Quotient

İST : İz Sürme Testi

nAChR: Nikotinik Asetilkolin Reseptörü

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PFK : Prefrontal korteks

SBST : Sözel Bellek Süreçleri Testi

SCID-I: DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu

SPT: Sürekli Performans Testi

ST : Stroop Testi

WKET : Wisconsin Kart Esleme Testi

WMS-R : Wechsler Bellek Ölçeği-Görsel Bellek alt testi

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1. Nikotinin Kimyasal Yapısı.

TABLÖLAR

Tablo 1a: Sigara kullanan ve kullananmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.

Tablo 1b: Sigara kullanan ve kullananmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.

Tablo 2a: Sigara kullanan ve kullananmayan şizofreni hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Tablo 2b: Sigara kullanan ve kullananmayan şizofreni hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Tablo 3: Sigara kullanan hastalardaki sigara kullanım süresi ve Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) sonuçları.

Tablo 4: Sigara kullanan ve kullananmayan şizofreni hastalarının PANSS ve CGI ölçeği puanların karşılaştırılması.

Tablo 5: Sigara kullanan ve kullananmayan şizofreni hastalarının Bars ve Aims puanlarının karşılaştırılması.

Tablo 6: Sigara kullanan ve kullananmayan şizofreni hastalarının Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) ortalama puanlarının karşılaştırılması.

Tablo 7: Sigara kullanan ve kullananmayan şizofreni hastalarının Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama puanlarının karşılaştırılması.

Tablo 8: Sigara kullanan ve kullananmayan şizofreni hastalarının İz Sürme A ve B Testleri tamamlama sürelerinin karşılaştırılması.

Tablo 9: Sigara kullanan ve kullananmayan şizofreni hastalarının Stroop Testi puanlarının karşılaştırılması.

Tablo 10: Sigara kullanan ve kullananmayan şizofreni hastalarının Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini doğru cevaplama sayılarının karşılaştırılması.

Tablo 11: Sigara kullanan ve kullananmayan şizofreni hastalarının Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini tanıma sürelerinin karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Şizofreni; pozitif ve negatif çok çeşitli semptomları olan, çoğunlukla sosyal izolasyon, kronik progresif kognitif yıkım ve belirgin işlevsellik kaybı ile giden ağır bir hastalıktır. Remisyonda sayılan ve psikotik belirtilerin en az düzeyde olduğu şizofreni hastalarında hezeyan ve halüsinasyonların prevalansı %20-40 iken, kognitif bozuklukların %85 oranında olması, kognitif bozukluğun şizofrenideki yaygınlığını ve en önemli semptom kümesi olduğunu gösterir (Palmer et al 1997).

Son yıllarda şizofrenide sosyal kognisyonla ilgili çalışmalar artmıştır. Sosyal kognisyonun bileşenlerinden yüz duygu ifadelerini algılamak ve tanımak insanlar için temel sosyal-bilişsel becerilerin başında gelmektedir. Şizofrenik hastalarda sosyal ipuçlarını yakalamada ve yüz duygu ifadelerini algılamada sorunların olduğu bir çok çalışmada gösterilmiş ve bu bozukluk sosyal işlevsellikte bozulma ile ilişkilendirilmiştir (Ihnen et al 1998, Hooker and Park 2002, Kee et al 2003, Hofer 2008).

Şizofreni hastalarının, genel popülasyona göre, çok yüksek oranda sigara içtiği bilinmektedir (genel popülasyonda sigara içme oranı %23 iken, şizofreniklerde %58-88) (Dalack et al 1998, McChargue et al 2002). Şizofrenideki sigara içme oranının bu denli yüksek olmasında öne sürülen hipotezlerden en çok kabul göreni 'kendini tedavi arayışı' hipotezidir. Buna göre, şizofren hastaların sigara içmesi hastalıklarıyla ilintili semptomlarını hafifletmelerine, bilişsel işlevlerini iyileştirmelerine ve kullandıkları antipsikotiklerin yan etkilerini azaltmalarına yardımcı olur (Kumari and Postma 2005). Frontal korteks ve hipokampus, kognitif fonksiyonlar için kritik öneme sahip iki beyin bölgesi olup, önbeyinden yoğun kolinerjik projeksiyonlarla regüle edilirler. Kolinerjik nörotransmisyonun kognitif fonksiyonlar için önemli bir role sahiptir ve şizofreni

hastalarında bu kolinerjik sistemde bozukluk olduğu tespit edilmiştir. Şizofrenideki yüksek sigara içme oranı, bu kolinerjik disfonksiyonu telafi amaçlı olarak değerlendirilmektedir (D'Souza and Markou 2012).

Nikotinin şizofrenideki kognitif yetersizlik üzerine olumlu etkiler sağladığı bilinmesine karşın nikotinin sosyal kognisyona etkileri konusunda henüz yeterli veri yoktur. Literatür taramamızda daha önce sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının yüz ifadesinden duygu tanıma kabiliyetleri kıyaslanarak sosyal kognisyonlarını karşılaştıran bir çalışmaya ulaşamadık. Bu açıdan çalışmamız önem arz etmektedir.

1.2. AMAÇ

Çalışmamızda, şizofreni hastalarında sigara kullanmanın dikkat, bellek ve yürütücü işlevler gibi nörokognitif fonksiyonlardaki etkisi ile birlikte sosyal kognisyonda da fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının yüz ifadesinden duygu tanıma kabiliyetlerini inceleyerek nikotinin sosyal kognisyon üzerine etkisiyle ilgili fikir edinmeyi planladık. Ayrıca, sigara kullanmanın pozitif, negatif semptomlar, genel semptomatoloji ve antipsikotik yan etkilerinden akatizi ve diskinezi üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

1.3. ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ

1. Literatürle uyumlu olarak, sigara kullanan şizofreni hastalarında, sigara kullanmayanlara göre nörokognitif fonksiyonların daha iyi olduğu,
2. Sigara kullanan şizofreni hastalarında pozitif, negatif semptomları ve genel semptomatolojinin daha iyi olduğu,
3. Antipsikotiklerin yol açtığı akatizi ve diskinezinin derecesinin sigara kullanan şizofreniklerde daha düşük olduğu,

4. Sigara kullanmayan şizofreniklerin yüz duygu ifadelerini tanımada daha fazla güçlük yaşadıkları ve duygu ifadelerine tepki sürelerinin de daha uzun olduğu,
5. Sigara kullanan şizofreni hastalarında sosyal kognisyonun daha iyi olduğu ve bu doğrultuda veriler arttıkça nikotinin sosyal kognisyon üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni kişinin düşünce, algılama, duygulanım ve davranışları ile iş, kişilerarası ilişkiler ve kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya yol açan, süregelen bir ruhsal bozukluktur (Ceylan ve Çetin 2005). İnsanı, gençlik yıllarından başlayarak üretim dışına itebilen ve çevresiyle önemli uyumsuzluk ve çatışmalar yaşamasına yol açan bu bozukluğun topluma maliyeti oldukça yüksektir. Şizofreni, çok geniş bir yelpaze içerisinde yer alan ruhsal belirtileri içermesi nedeniyle, psikiyatrinin en ilgi çekici konularından biri olarak önemini korumaktadır (Kültür 2007).

Şizofreninin en belirgin ve genel özelliği kişiliği oluşturan öğelerde ve kişiliğin bütününde mevcut düzensizlik, dağınıklık ve parçalanmadır. Hastanın duygularını ifadesinde, davranışlarında, düşünce ve konuşmasında, yüz ifadesi ve yürüyüşünde, toplum ile ilişkilerinde düzensizlik, tuhaflik ve dağınıklık vardır (Dinçmen 1981).

2.1.1. Tarihçesi

Tarihteki yazılı metinlerde şizofreniye benzeyen çeşitli durumlar ve hastalıklar tarif edilmiştir, fakat hastalıkla ilgili ilk tanımlayıcı bilgiler 18. yüzyıl başlarında yapılmıştır. İngiltere’de John Haslam ve George Man’ın tarif ettiği gençlik çağında içe kapanma, düşünce bozukluğu semptomları ile başlayan endojen bozukluğun şizofreni olduğu düşünülebilir (Öztürk 2011).

“Dementia preacox ” (erken bunama) kavramını ilk olarak Benedict Augustin Morel 1860’da kullanmıştır. 1871’de Ewald Hecker “hebefreni”yi ve 1874’de Karl Kahlbaum “katatoni”yi tanımladıktan sonra, tanınmış Alman ruh hekimi Kraepelin bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri de ekleyerek, hepsini “dementia praecox” tanısı altında

toplamıştır (Öztürk 2011). Şizofreninin modern konsepti 20. yüzyılın başında Alman psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından formülize edilmiştir. Kraepelin bu hastalığı adolesan dönemde başladığını, sosyal ve fonksiyonel kayıba neden olduğunu ve bunamanın eşlik ettiğini söylemiştir (Stefan 2002).

Klinik görünülerinin ötesine geçerek, söz konusu bozukluğa eşlik eden zihinsel süreçleri tanımlayan ilk araştırmacı İsviçreli Eugen Bleuler'dir. 1911'de yayınladığı "Dementia Praecox veya Şizofreniler Grubu" adlı kitabında, bu bozukluğun erken yaşlarda başlamasının ve yıkımla sonuçlanmasının zorunlu olmadığını, bunun sadece çok ağır olgularda görüldüğünü belirtmiştir. Bu hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmaların (schisme) önemini vurgulayarak "schizophrenia", yani zihin bölünmesi, yarılmaları adını önermiş ve bu hastalığın dört temel semptomunun; otizm, ambivalans, çağrışım bozukluğu, duygulanımda bozukluk olduğunu söylemiştir (Ceylan ve Çetin 2005).

Alman psikiyatrist Kurt Schneider meslektaşı Bleuler gibi şizofreni için özgül olabilecek belirtileri tanımlamaya çalışmış ve birinci sıra belirtiler dediği klinik bulgular üzerinde durmuştur. Bunlar düşünce çekilmesi, düşünce sokulması, düşünce yayınlanması, kişinin kendisi hakkında konuşan ve davranışları ile ilgili yorum yapan sesler, düşüncenin, hareketin ve eylemin dışarıdan kontrol edilmesi gibi yaşantılardır. "Schneiderian belirtiler" kavramı, DSM-3'e kadar özellikle İngiltere ve Almanya'da önemli izler bırakmıştır (Soygür ve Erkoç 2002).

DSM-III'ün yayınlanmasıyla birlikte Amerikan psikiyatrisinde Bleuler'in hakimiyeti yerini Kraepelinci deskriptif yaklaşıma bırakmış, tanımlayıcı düzeyle sınırlı bir şizofreni kavramı ön plana çıkmıştır. Timothy Crow'un aynı yıllarda yayımlanan ve şizofreninin pozitif ve negatif olmak üzere iki ayrı tipi olduğunu öne süren makalesi büyük ilgiyle karşılanmıştır. Pozitif ve negatif belirtilerin Kraepelin döneminden beri bilinmesine

rağmen, negatif belirtilerin şizofren hastaların toplumsal yaşantıya uyum sağlamalarında önemli olduğunun fark edilmesiyle birlikte Bleuler'in şizofrenide asıl belirtilerin ambivalans ve otizm (bugünkü terminolojide negatif belirtiler) olduğu görüşü yeniden değer kazanmaya başlamıştır(Ceylan ve Çetin 2005, Köroğlu ve Güleç 2007). 1994 yılında yayımlanan DSM-IV tanı ölçütleri negatif belirtilere de yer verilmiştir(Köroğlu ve Güleç 2007).

2.1.2. Epidemiyoloji

Sizofreni sıklığı ve yaşam boyu yaygınlığının tüm dünyada esit olduğu söylenmekle birlikte; İsveç, İrlanda ve Hırvatistan'ın bazı bölgeleri ile Kanada'lı katoliklerde yüksek, Tayvan ve Gana'daki bazı kabilelerde düşük yaygınlık oranları bildirilmiştir(Köroğlu ve Güleç 2007). Amerika Birleşik Devletlerinde yaşam boyu şizofreni prevalansı % 1-1,5 arasında bildirilmiş olup bu oran Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsünün (NIMH) desteği ile yapılan epidemiyolojik alan tarama çalışmalarında tespit edilen % 1,3'lük yaşam boyu prevalans ile paralellik göstermektedir (Kaplan and Sadock 2004). Bir yılda ortaya çıkan yeni olgu sayısı (insidans) ise binde 0.11-0.7 arasında değişmektedir (Ceylan ve Çetin 2005).

Erkeklerde ve kadınlarda eşit yaygınlıkta görülmekle birlikte, iki cinsiyette hastalığın başlama yaşı ve gidişi farklıdır. En sık ortaya çıktığı yas dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır. Ortaya çıkma yaşı kadınlarda orta yaşlarda ikinci bir pik yapar. Kadın hastalarda gidis erkeklere göre daha iyidir (Köroğlu ve Güleç 2007).

Şizofreni yaygınlığı toplumda yaklaşık %1 iken, şizofreni hastalarının birinci derecede akrabalarında hastalık gelişme olasılığının yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Kontrol denekleri için %1 olan şizofreni riski, şizofreni tanısı almış kişilerin birinci derece akrabalarında %3-7'dir (Köroğlu ve Güleç 2007). Bu oran ebeveyninden biri şizofreni hastası olan çocukta %12, her iki ebeveyni şizofreni hastası

olan çocukta %40, şizofreni hastasının kardeşinde %8, dizigot ikizinde %12 (%8-28), monozigot ikizinde %47 (%33-78) olarak belirlenmiştir (Koroğlu ve Güleç 2007, Işık 2006).

Şizofreni; evli olmayanlarda, gebeliğin ikinci trimesterinde viral enfeksiyonlarla karşılaşarlarda, gebelik ve doğum komplikasyonları öyküsü bulunanlarda, kış aylarında ya da ilkbahar başında doğarlarda, düşük sosyoekonomik grupta, yakın dönemde göç etmiş kişilerde, stres verici yaşam olaylarına sık maruz kalanlarda daha sık görülmektedir (Kültür ve ark 2007, Kaplan and Sadock 2004).

İntihar şizofrenlerde sık görülen bir ölüm sebebidir. Hastaların %50'sinin yaşamlarında bir kez intihar girişiminde bulunduğu ve %10-15'inin intihar sonucunda öldüğü tespit edilmiştir (Kaplan 2004).

2.1.3. Etyoloji

Günümüzde şizofreni konusunda çalışan araştırmacılar arasında şizofreninin çok sayıda etkenin biraraya gelmesiyle oluşan bir bozukluk olduğu konusunda görüş birliği oluşmuştur. Şizofreni nörobiyolojisi ile ilgili çalışmalar genetik, anatomi, nöron işlevleri, nöropatoloji, elektrofizyoloji, nörokimya, nörofarmakoloji ve gelişimsel nörolojiyi de içerecek biçimde çok yönlü olarak sürmektedir (Kültür ve ark 2007). Bireylerin şizofreni için genetik bir yatkınlık taşıması söz konusudur, ancak bozukluk başka etkenler işe karışmadığı sürece ortaya çıkmamaktadır. Bu etkenlerin çoğu mutasyon oluşumu veya gen ekspresyonu üzerinden etki gösterebilen çevresel etkenlerdir.

Çevresel etkenler derken, psikolojik etkenlerden çok biyolojik etkenler söz konusu edilmektedir (Kültür ve ark 2007, Abay 2004, Herken ve ark 2005). Şizofreni oluşumunda suçlanan çevresel faktörler arasında kış aylarında doğum, hamilelik

sırasında influența enfeksiyonuna maruz kalma, hamilelik ve doğum komplikasyonları, Rh uyuşmazlığı yer almaktadır (Buchanan 2007).

Nörogelişimsel varsayıma göre; şizofrenide özellikle frontal, parietal, temporal ve limbik korteks arasında anormal bağlantılara yol açan, anormal beyin gelişimi üzerinde durulmaktadır. Kortikal hatalı gelişime ilişkin olası nedenler araştırılmış; genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, gebelik ve doğum komplikasyonları ön plana çıkmıştır(Köroğlu ve Güleç 2007, Işık 2006, Ebert et al 2003).

Gebelikte ve doğum sonrası beynin nörogelişimsel sürecindeki anormalliklerin belli bir latent dönemden sonra, ergenlik ya da genç erişkinlik dönemlerinde dopamine aşırı duyarlılık gelişmesi, prefrontal kortekste bozulmuş dopamin işlevinin subkortikal dopamin aktivasyonunu arttırması gibi patolojik olayları harekete geçirerek şizofreninin ortaya çıkmasına yol açabileceği düşünölmektedir (Işık 2006, Ebert et al 2003).

Beyin görüntöleme çalışmalarda en sık bulgu ventriköllerde genişlemedir. Lateral ventriköllerdeki genişleme ile negatif ve bilişsel belirtiler arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Köroğlu ve Güleç 2007, Işık 2006, Ebert et al 2003).

Şizofrenide biyokimya araştırmaları dopamin, serotonin, norepinefrin, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterlere odaklanmaktadır. Şizofreni hastalarında kortikal alanlarda dopamin azalması, subkortikal alanlarda ise dopamin artışı en sık bahsi geçen nörotransmitter teorisiidir. Pozitif belirtiler ventral tegmental alandan limbik sisteme uzanan mezolimbik yolaktaki dopaminerjik artışla, negatif ve bilissel belirtiler ise ventral tegmental alandan prefrontal kortekse uzanan mezokortikal yolaktaki dopaminerjik yetersizlikle ilişkili bulunmuştur (Köroğlu ve Güleç 2007, Işık 2006, Ebert et al 2003).

Genetik yatkınlığın, şizofrenide önemli rolü olmakla birlikte orta düzeyde etkisi olan genlerin varlığına ilişkin bulgular elde edilmiştir. Moleküler genetik araştırmalarındaki bulgular farklılık göstermektedir. En çok üzerinde durulan kromozomlar; 1, 5, 6, 8, 10, 13, 18 ve 22. kromozomlardır. Monozigot ikizlerde hastalık konkordansı %33-78 arasında değişirken, aynı oran dizigot ikizlerde %8-28 arasında değişir. Şizofrenlerin birinci dereceden akrabalarında şizofreni gelişme riski, normal kisilerin akrabalarına göre en az beş kat daha yüksektir. Ebeveynlerden her ikisinin de şizofreni hastalığına sahip olması durumunda, çocuklarda şizofreni gelişme sansı %40 daha yüksektir (Koroğlu ve Gleç 2007, Işık 2006, Ebert et al 2003).

2.1.4. Tanı

DSM V Şizofreni Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar.

2. Varsanılar.

3. Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma).

4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı.

5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama).

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiyeçli (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğın (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğı sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğeri belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

2.1.5. Prognoz ve Sonlanım

Şizofreni, klasik olarak kronik tabloya akut alevlenmeler ve remisyonların eşlik etmesiyle seyreder. Kişilik değışikliklerinin görülebildiğı, kişinin yavaş yavaş içine kapanmaya, kendine özgü bir dünyaya girmeye başladığı, çok sayıda olgunun ise özellikle adolesan dönemde yoğun prepsikotik anksiyete belirtileri gösterdiği, kendi bedeni ile yoğun uğraş sergilediğı, öz bakım ve kişilerarası ilişkilerini ihmal edilebildiğı prodromal bir dönemin ardından; bazı hastalarda hastalık yıllarca sinsi ve yavaş bir seyir sürerken arada aktif hastalık dönemleri, akut alevlenmeler ortaya çıkabilir. Bu dönemler

kendiliğinden ya da tedaviyle yatıştır. Bundan sonra, gene çok yavaş ilerleyen ve daha çok negatif belirtilerin baskın olduğu, rezidüel şizofreni türüne dönüşebilir (Öztürk 2011).

Şizofreninin gidişi konusunda yapılan çalışmalar, kullanılan tanı ölçütlerinin zaman içinde değişmesi, uzun ve yeterli izlemin yapılamaması, üzerinde anlaşmaya varılmış yaygın bir iyileşme tanımının olmayışı gibi sebeplerden dolayı farklı sonuçlar vermektedir. Huber 1980 yılında yaptığı bir çalışmada %22 şizofreni hastasında tam remisyondan söz ederken, Westmeyer ve ark. 1984'te hastalığın başlangıcından 10 yıl sonra hastalık belirtilerinin görülmediği hasta oranını %25, sosyal bütünleşmenin iyi olduğu hastaların oranını ise %30 olarak bulmuşlardır.

Shepherd ve arkadaşlarının 1989 yılında yayınlanan 5 yıllık izlem çalışmalarının sonuçlarına göre; hastaların %13'ü tek bir atak geçirip 5 yıl içerisinde bir daha hastalanmamış, %30'unda hastalık, arada tamamen sağlıklı döneme dönen ya da minimal düzeyde bozukluk gösteren ataklarla seyretmiş, hastaların %10'unda ise hastalık ilk ataktan sonra hiçbir zaman tamamen sağlıklı döneme dönmemiştir. Hastaların %47'sinde ise hastalık her seferinde şiddetleri daha da artan belirtilerle giden epizodik bir seyir izlemiştir (Köroğlu 2007).

Olumlu prognoz göstergeleri: Hastalık başlangıcının, aniden ve renkli pozitif belirtilerle gelişmesi olumlu prognozu düşündürür. Hastalık öncesinde toplum, iş ve seks yaşamına, göreceli olarak iyi uyum yapmış olanlarda, prognoz ve sonlanış daha iyidir. Aile ortamının düzenli, sağlıklı oluşu, aile ve toplum içinde denge bozukluğu belirtilerinin olmayışı, duygu dışavurumunun düşük oluşu, prognoza olumlu etki yapabilir. Tedaviye erken dönemde başlanan, düzenli devam eden, aileleri yakın işbirliği kuran ve sürdüren hastalarda, prognoz daha olumlu görünmektedir (Ceylan 2005, Öztürk 2011, Kaplan 2004).

Olumsuz prognoz göstergeleri: Hastalığın erken yaşta başlaması ve gelişmesi, olumsuz prognoz göstergesidir. Hastalık öncesi kişiliğin şizoid ya da şizotipal oluşu, belirtilerin sinsi ve yavaş ortaya çıkışı, kötü prognoz olasılığını artırır. Negatif belirtilerin baskın olduğu hastalar, tedaviden daha az yararlanmakta ve prognoz daha kötü olmaktadır. Ailede kalıtsal yüklülük varlığında ise kronikleşme olasılığı yüksektir. Aile ortamının bozuk oluşu, aile ve toplum içinde denge bozukluğu belirtilerinin ve duygu dışavurumunun yüksek oluşu, prognoza olumsuz etki yapabilir (Ceylan 2005, Öztürk 2011, Kaplan 2004).

2.2. ŞİZOFRENİ VE KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Bilişsel işlevler dendiğinde; hafıza, bağlantılandırma, kavram oluşumu, dil, dikkat, algılama, eyleme geçme, eylem seçimi, problem çözme, zihinsel imge oluşumu, düşünme, duygu tanınması gibi işlevler anlaşılır.

Şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun önemi Kraepelin ve Bleuler döneminden bu yana bilinmektedir. Kraepelin, bellek ve yüksek işlevlerde bozulmanın hastalıkta ön planda olduğunu ve bu durumun frontal–temporal bölge anomalilerine ikincil olarak ortaya çıktığını düşünmüştü. Yalnızca klinik gözlemlerine dayanarak yaptığı çıkarımlar sonucunda bugün halen odak noktası olan bilişsel işlev bozukluklarının bu hastalıktaki merkezi yerini ortaya koymuştu (Sadock 2007, Hirsch 2003).

Bilişsel eksiklikler, dikkat ve irade bozuklukları Kraepelin ve Bleuler’in şizofreniye ilişkin özgün klinik verilerinin önemli temellerini oluşturmuştur. Bleuler’in zamanından beri; bilişsel eksiklikler kronik şizofreni ve diğer yeti yıkımına uğratan psikiyatrik hastalıkların önemli bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Yirminci yüzyılın başlarında,

hem Kraepelin, hem de Bleuler, şizofreninin bir “dikkat bozukluğu” olduğunu söylemişlerdir (Ceylan 2005).

Dementia praecox (erken bunama), Kraepelin’in şizofreni tanımıydı. Bu terim Kraepelin’in hastalıkla ilgili gelişim teorisini içeriyordu. Demans olarak tanımlanan şizofreni, erişkinliğin erken döneminde başlayan, ilerleyici olan ve olguların çoğunda entelektüel kötüleşmeye neden olan primer bir bilişsel bozukluk olarak tanımlanmıştır. Kraepelin bu konuda yazdığı yazılarında dikkat, motivasyon, öğrenme, sorun çözme ve diğer bilişsel becerilerde bozukluklar tanımlamıştır. Kraepelin’in formülasyonunda, toplumsal işlev, bağımsız yaşama becerileri ve günümüzde, şizofreni hastalarında işlevsel kapasitede azalmanın bir göstergesi olan özbakım becerilerinde azalma gibi konulara da eşit derecede önem verilmiştir. Kraepelin, şizofreni hastalarında iki farklı dikkat alanında sorun olduğunu gözlemiştir. Bunlardan ilki “aktif dikkat” olarak isimlendirdiği, kişinin kendi inisiyatifi ile dikkatini uzun süreli odaklaması ile ilgili süreçtir. Diğerisi ise, çevreden gelen uyarlardan yoğun olarak etkilenen “pasif dikkat”tir. Kraepelin bu iki dikkat alanından pasif dikkat ile ilgili sorunların hastalığın akut olarak alevlendiği dönemler ile hastalığın kronikleştikten sonraki dönemlerinde belirgin olduğunu fark etmiştir. “Aktif dikkat” ile ilgili sorunlar hastalığın bütün evrelerinde izlenmektedir. Bu tanımlamalar bugün kullandığımız “sürekli dikkat” (sustained attention) ve “seçici dikkat” (selective attention) tanımlamalarına uymaktadır. Kraepelin’in 100 sene önce tespit ettiği şizofreni hastalarındaki dikkat sorunları modern testlerde aynı şekilde gösterilmiştir (Ceylan 2005).

Bu alanda ilk modern adım, 1945 yılında Rappaport ve arkadaşları tarafından ‘Psikolojik Tanısal Testler’ başlıklı iki ciltlik bir çalışmanın yayınlanmasıdır. Bu çalışmada Rappaport, kronik şizofreni hastalarını tanımlarken, yeni bilgiler öğrenme, soyutlama yetisi ve zihinsel işlevlerin daha ayrıntılı etkinliklerinde güçlük yaşamalarının yanı sıra, bu hastaların en büyük yetersizliklerinin yargılama, dikkat, yoğunlaşma, planlama yetisi

ve ön görebilme yetisi ile ilgili olduğunu belirtmiştir. Bu bulguları psikanalitik olarak yorumlamış olsalar da Rappaport grubunun deneysel verileri bugünün verileri ile uyumludur (Sadock and Sadock 2007, Hirsch and Weinberger 2003).

2.2.1. Kognitif Fonksiyon Bozukluklarının Şizofrenideki Yaygınlığı

Belirgin bilişsel işlev bozukluğunun şizofrenide yaygın olduğu, hastaların %75'inden fazlasını etkilediği düşünülmektedir. Psikiyatri servislerindeki şizofreni hastalarının % 85'i bir ya da daha fazla bilişsel alanda normalin altında performans gösterirken, normal popülasyonda bu oran sadece % 5 kadardır. Bu nedenle, bilişsel bozukluklar şizofreninin çekirdek özelliği olarak düşünülebilir (Palmer 1997). Ancak şizofreni hastalarında gözlenen bilişsel kusurların hiç değilse bir kısmının, kişinin test motivasyonunun düşüklüğünden ya da hastanın ilgisizliğinden de kaynaklanabileceği görülmektedir. Hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastaların sadece % 27'sinin, sağlıklı kontrollerin % 85'inin bilişsel yetenekleri normal sınırlarda bulunmuştur (Lieberman 2006, Lezak 2004).

Goldberg ve arkadaşları, şizofreniden etkilenmiş ve etkilenmemiş tek yumurta ikizlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında şizofreni tanısı almış olan kardeşlerin % 85'inin, hasta olmayan kardeşlerine göre bilişsel işlev testlerinde daha kötü performans gösterdiklerini bulmuşlardır. Bu çalışmada şizofreni hastalarının bilişsel performansı normal aralıkta olsa bile, etkilenmeyen ikizlerine göre daha düşük bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, genetik faktörler, eğitim ve sosyoekonomik düzeyin tamamen kontrol altında olduğu bu çalışma şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun yaygınlığını göstermesi bakımından önemlidir (Gold 2004).

Remisyonda sayılan ve psikotik semptomların en az düzeyde olduğu şizofreni hastalarında hezeyan ve halusinasyonların prevalansı %20-40 arasında değişirken, kognitif bozuklukların %85 oranında olması, kognitif bozukluğun şizofrenideki

yaygınlığını ve en önemli semptom kümesi olduğunu gösterir (Palmer et al 1997). Şizofreni hastalarının kognitif becerileri, işlevsellikleri ile direk ilişkili olup, işlevsel süreci pozitif ve negatif belirtilerden daha çok etkilemekte, hastalığın uzun süreli gidişinde en iyi öngörücü kabul edilmektedir (Gold 2004).

2.2.2. Kognitif Bozuklukların Şizofreni Kliniğindeki Yeri

1990'lı yıllarda şizofrenide, pozitif ve negatif semptomlar dışında üçüncü bir semptom kümesi daha tanımlanmıştır. Bilişsel bozulma olarak adlandırılan bu semptom kümesinde; özellikle dikkat, hafıza ve yürütücü işlevlerinde (problem çözme, planlama, organize etme) bozulma vardır (Saykin 1991, Goldberg and Gold 1997).

Kognitif bozulma için en güçlü belirleyici semptom grubunun negatif semptomlar olduğu bildirilmiştir (Breier 1991, Wolkin 1992). Buchanan ve arkadaşlarının 1994'te yaptığı çalışmada, negatif semptomlu hastaların, frontal lob ve parietal lob işlevlerini değerlendiren nöropsikiyatrik testleri, pozitif semptomlu hastalara göre daha kötü yaptığı belirtilmektedir. Ancak temporal lob işlevlerini değerlendiren nöropsikiyatrik testlerde, farklılığın olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, pozitif semptomlu hastalar ile normal kontroller arasında, nöropsikolojik testlerde anlamlı farklılıklar bulunmadığı da belirtilmiştir. Pozitif semptomlu ve negatif semptomlu hastaların nöropsikolojik test performansında ortaya çıkan farklılıkların negatif semptomlarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Buchanan et al 1994).

Kognitif fonksiyonlar, birbirleriyle ilişkili, karmaşık ve geniş dağılımlı bir sinir ağının faaliyetine bağlıdır ve karmaşık işlerin yeterince tanımlanması ve yerine getirilmesi yeteneğini tanımlar (Sharma and Mocker1998). Şizofrenide psikotik belirtilerin azalmasıyla bilişsel performans arasında bağlantı kurulduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur (Green 1996, Jaeger and Douglas 1992). Yine bilişsel işlev bozukluğunun tedaviden bağımsız olması ve ilaçlarla belirtiler düzeldikten sonra da sürmesi, hastanın

etkili bir şekilde yeniden topluma kazandırılmasını engelliyor olabilir (Sharma and Mocker 1998).

Şizofreni hastalarındaki bilişsel bozukluk gerek sosyal gerekse mesleki yetenekleri, ayrıca da yaşam kalitesini olumsuz yönde ve önemli derecede etkilemesinden dolayı hastaların bilişsel bozukluklar açısından değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (Karakaş, Sirel ve Aydın 2008). Bilişsel işlev bozuklukları sadece kronik şizofreni hastaları ile sınırlı olmayıp ilk atak hastalarında da gösterilmiştir (Karakaş ve ark 2008, Bilder et al 2000). İlk atağın geliştiği, henüz antipsikotik ilaç tedavileri kullanmamış hastaların incelendiği çalışmalar, bilişsel bozukluğun çoğu zaman diğer belirtilerin çıkmasında daha önce bulunduğunu ortaya koymaktadırlar. İlk atağın geliştiği hastalardan bazılarında görülen bilişsel bozukluğun daha kronik vakalara kıyasla hafif oluşu, bilişsel işlevin zaman içerisinde kötüleştiğini düşündürmektedir (Nelson et al 1990, Bilder et al 1992).

Yapılan çok sayıda çalışma, şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun erken dönemde başladığını ve hastalık ilerledikçe buna paralel bir artma olmadığını göstermiştir (Waddington et al 1990, Heaton et al 1994, Mochler et al 1997). Bazı çalışmalar yaş ilerledikçe bilişsel işlev bozukluğun sabitleştiğini ve bu bozukluklarda daha fazla anormal bir artış olmadığını göstermiştir (Nelson et al 1990). Az sayıda çalışma ise bilişsel bozukluğun zaman içinde arttığı şeklinde sonuçlanmıştır (Bilder et al 1992).

Şizofrenideki bilişsel bozuklukların durumsal ya da sürekli bir görüngü olup olmadığı tartışılmaktadır. Banaschewski ve arkadaşları dil ve /veya motor gelişimsel bozukluklarda olduğu gibi, hastalık öncesi döneme ait bozuklukların, hastalık sonrası bilişsel bozukluk şiddeti ile ilişkisini, geriye dönük çalışmalarla göstermişlerdir. Bu bulgu, daha sonraki çalışmalarla da desteklenmiş, şizofrenideki bilişsel bozukluğun temel ve sürekli olduğu; bunun psikotik belirtilerin bir sonucu değil, onlardan bağımsız olarak bulunduğu görüşü benimsenmiştir (Karakaş ve ark 2008).

Ayrıca, tipik antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastalarındaki psikotik belirtiler azalmakla birlikte bilişsel bozuklukların sürdüğü belirtilmiştir (King 1994). Hatta tipik antipsikotiklerin şizofreniye bağlı bilişsel yetersizlikleri daha da kötüleştirdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Kasper and Resinger 2003). Çünkü, kognitif fonksiyonlarda önemli yeri olan dopaminerjik sistem, D1/ D2 reseptör blokerleri olan tipik antipsikotikler ile deprese edilmektedir.

2.2.3. Şizofrenide Kognitif Bozuklukların Nöroanatomik İzdüşümü

Şizofrenideki kognitif bozuklukların beynin hangi bölgesiyle ilgili olduğunu araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Şizofrenide gözlenen bilişsel bozulmanın, çeşitli beyin bölgeleri arasındaki nöronal bağlantıların bozulmasıyla ilgili olduğu ileri sürülmektedir (Gold and Harvey 1993). Talamik, frontal ve temporal bölgeler arasında nöral bağlantı bozukluğu olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Gold and Harvey 1993, Mccarkey et al 1994, Carpenter et al 1993). Şizofrenide görülen yürütücü işlev bozuklukları hastalıkta prefrontal korteksin temel rolüne işaret ederken (Goldberg et al 1989), bellek işlevlerindeki bozukluklar ise temporal-hipokampal işlev kaybını göstermektedir (Saykin et al 1991).

- Frontal lobun segmentleri:

- Motor (rolandik fissürün önünde yer alan dar kortikal yapı)

- Premotor (motor bölümün önünde yer alan, motor bir assosiyasyon korteksi gibi çalışan daha geniş bir alan)

- Prefrontal (premotor korteksin önünde yer alan en büyük frontal korteks alanı; anterior/ lateral korteksin büyük bir kısmı, medial frontal korteksin tümü ve orbital frontal korteksin iç kısmını içerir).

Bu frontal lob segmentlerinden motor ve premotor alanlar sensorimotor ayırımı ile, prefrontal korteks (PFK) ise düzenleyici işlevler ile ilgilidir (Benson and Miller 1997). Temel olarak medial dorsal talamik nükleustan uzantılar alan PFK, insan beynindeki en büyük kortikal bölgedir. Bu büyük assosiyasyon bölgesinin görevleri arasında, neokorteksin tüm alanlarına yönelen uzantılarla kortiko-kortikal bağlantılar kurmak ve bunu bilgiyi bütünleştirme ve uygun yanıt verme kapasitesi ile sağlamak sayılabilir. Yine bu bölge, singulat girus, hipokampus, bazal gangliya ve talamus gibi limbik ve subkortikal bölgelerle bağlantılar açısından da zengindir. PFK, uyarıların önem sırasına göre sıralamak, dikkati uygun alana yönlendirmek, olayların o andaki bölümlerini kontrol etmek, fikirlerin özetlerini formüle etmek ve diğer "yönetici (executive) işlevleri" düzenlemekle görevlidir (Rezai et al 1993).

Dorsolateral prefrontal bölgenin işlevlerinden bir diğeri ise çalışma belleği (working memory) ile ilgilidir. Çalışma belleği, dakikalarla ifade edilen, göreceli olarak kısa süreli bir bellektir; bilgilerin "hatta tutulması" ve işlenmesi ile ilişkilidir. "çalışma belleği" terimi, dil, öğrenme, muhakeme yetisi gibi karmaşık bilişsel işlevler için gereken bilginin geçici olarak depolanmasının ve yönlendirilmesinin sağlandığı bir beyin sistemini tanımlar (Baddeley 1992, Vander Linden 1998).

Frontal lob işlev bozukluğunun, şizofreninin nöropsikolojik ve psikiyatrik görünümünün temeli olduğu ileri sürülmektedir (Weinberger ve ark. 1994, Mesulam 1986). Şizofreni hastalarında sıklıkla icra ve planlama gibi frontal lob işlevlerinde bozukluklar gözlenmektedir (Gold and Harvey 1993). Frontal lob işlevlerindeki bozukluk, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) performansı ile gösterilmektedir. Bir çalışmada şizofreniklerin dorsolateral prefrontal korteksinde (DLPFK) kontrollere kıyasla WKET uygulaması sırasında hipoaktivasyon gözlenmiş (Weinberger et al 1986) ve bunun dikkatle ilgili işlevsellikte bir bozulma (Berman et al 1986) ya da genel olarak soyutlamadaki bir işlevsel bozukluktan kaynaklanmadığı gösterilmiştir (Berman et al

1988). Serebral kan akımı çalışmalarında şizofreni hastalarında WKET uygulanması esnasında frontal aktivitede azalma olduğu, normal deneklerde ise WKET uygulanması esnasında frontal beyin bölgesi aktivasyonunda artma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular şizofreni hastalarında DLPFK işlev bozukluğunu göstermektedir (Weinberg et al 1986, Berman et al 1986). Goldberg ve arkadaşları, kronik şizofreni hasta grubuna düzeltici bilgilendirme verildikten sonra WKET performansı tekrarlandığında düzelme olmadığını; bu sonucun frontal lob işlevleri bozulmuş hastaların karakteristiği olduğunu ileri sürmüştür (Goldberg et al 1987).

Şizofreni hastalarında kognitif bozukluklar ve beyin morfolojileri arasında ilişkiyi araştıran çalışmalarda, frontal lobun özellikle DLPFK kısmının, yürütücü işlevler, dikkat, bellek ve bu işlevlerin toplamıyla da davranış kontrolünde özelleştiği ve şizofreni hastalarındaki hacim azalmasının, bütün bu işlevleri bozulduğu düşünülebilir. Orbitofrontal kortekste ise, girus rektus (sol orta frontal girusun mediali) viziospasyal çalışma belleği performansı ile ilişkili bulunurken, sol orta frontal girus hacminin ise sözel çalışma belleği performansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Szendi et al 2006).

Şizofreni nöropatolojisinde frontal lobların özellikle prefrontal korteksin önemini vurgulayan bir çok çalışmaya rağmen, frontal işlevlerdeki bozulmanın diğer bilişsel işlevlerdeki bozulmadan daha fazla olmadığı belirtilmektedir (Hoff et al 1992, Blanchard and Neale 1994). Nöro görüntüleme çalışmalarıyla şizofrenide bellek kusurunun sadece frontal loblarla ilgili değil bazal gangliya ve temporal loblarla da ilgili olduğu gösterilmiştir (Buchsbaum 1990, Gur and Parlson 1993). MRI incelemelerinde sağ frontal lob volümünde azalmanın yanı sıra, sol temporal lob volümünde de azalma olduğu gösterilmiştir (Turetsky et al 1995, Barta et al 1990). Şizofreni hastalarında, bellek işlevleri ile yakın ilişkili olan medial temporal yapılarda anatomik değişiklikler saptanmıştır (Gold 1993, Hoff et al 1991, Arnold et al 1991, Brown et al 1986); hatta

bilişsel bozulma ile temporal lob hacmi arasında ilişki olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (Nestor et al 1993, Hoff et al 1991).

Temporal lob, işitsel ve görsel kognitif işlevler, bellek ve emosyon işlevlerinin merkezidir. Limbik bölge ve diğer temporal lob alt bölgeleri ile birlikte öğrenme ve hatırlamadan sorumludur. Sol temporal lob hacmi, sözel bellek ile ilişkili iken, sağ temporal lob hacminin ise sözel olmayan bellek ile doğrusal ilişkisi saptanmıştır (Jones-Gootman et al 1997, Markowitsch 2000, Tranel and Damasio 2002).

Şizofrenide temporal lob ve komşu hipokampus, parahipokampal girus ve amigdala hacimlerinin değişikliğe uğradığı ve bunun da kognitif bozulmayla ilişkili olduğu pek çok araştırmada gösterilmiştir (Çakır 2008). Parahipokampal bölge hacmi şizofreni hastalarında, semantik sistem, soyutlama, kategorize etme, yüksek sözel zeka ile doğrudan ilişkili bulunmuş (Crespo-Focardo et al 2007). Amigdala hacminin azalması ise şizofrenide emosyonel öğrenme ve diğer emosyonel anormalliklerle ilişkilidir (Exner et al 2004). Üçüncü ventrikül genişlemesi ile dikkat/konsantrasyon ve frontal yürütücü işlevlerde kötü performans ilişkisi bildirilmiştir (Bornstein et al 1992). Crespo-Facorro ve arkadaşlarının bir gözden geçirmesinde büyük lateral ventriküller kadınlarda kötü psikomotor hız, dikkat-konsantrasyonla ilişkili bulunurken erkek hastalarda bu ilişki bulunamamış. Temporal lob, hipokampus ve parahipokampal girus ise sırasıyla performans hızı ve doğruluğu, bellek ve yürütücü işlevler, sözel yetenek, soyutlama, kategorizasyon ile ilişkili bulunmuş. Daha büyük serebellumu olan sağlıklı denekler ve kadın hastaların daha yüksek IQ'ya sahip olduğu fakat bu ilişkinin erkek hastalarda olmadığı saptanmış. Striatum hacmi ise hedefe odaklı davranışla ilişkili olup, perseverasyonla ilişkisiz saptanmış (Crespo-Facorro 2007).

2.2.4. Şizofrenide En Sık Etkilenen Kognitif Fonksiyonlar

Genel olarak şizofreni hastalarının tümünde, çoğu kognitif alanda performans normalin 1-3 standart deviasyon altına düşmüştür (Saykin et al 1991). Şizofreni hastalarında ortalama IQ normal değerlerin alt sınırına yakın yani 90 civarındadır, ancak özellikle çalışma belleği, yürütücü işlevler, dikkat, bellek gibi diğer kognitif alanlarda bozulma daha da belirgindir (Gold et al 1992). Şizofrenide bilişsel sistemlerdeki bozuklukların derecesi sistemlere göre değişmektedir. Örneğin; genel zekâ katsayısında ve bazı algısal görevlerde hafif düzeyde bozulma, dikkat dağınıklığı, gecikmeli hatırlama ve çalışma belleğinde orta düzeyde bozulma ve yürütücü bir işlev olan bilgiyi kullanabilme yeteneğinde ise şiddetli bozukluklar izlenmektedir. (Işık 2006).

Şizofrenide bilişsel işlevler hakkındaki çalışmaların ilk yıllarında tartışma alanlarından biri, şizofreni hastalarının tüm testlerde aynı derecede kötü performans mı gösterdiği, yani global bir entellektüel bozukluk mu olduğu, yoksa bir veya daha fazla kritik işlev alanında mı bozukluk gösterdikleridir (Harvey and Sharma 2002). Bu tartışma halen kesin sonuca ulaşmamıştır. Bazı araştırmacılar, şizofrenideki temel bozukluğun, tüm beceri alanlarında yaygın bir bozukluk olduğunu düşünmektedir. Başka araştırmacılar ise bellek, dikkat ve problem çözme gibi alanlarda spesifik bozukluk olduğunu ve bunun genel düşük performanstan ayrı olduğunu belirtmektedir. Dikkat, yürütücü işlevler ya da bellek bozukluklarını daha özgül bozukluklar olarak yorumlayan çalışmalar vardır. (Harvey and Sharma 2002, Andreason and Black 2001).

Şizofrenide en sık etkilendiği düşünülen bilişsel işlevler; yürütücü işlevler, dikkat, algısal/motor işleme, vijilans (dikkati sürdürme), sözel öğrenme ve bellek, sözel ve uzamsal işlem belleği, sözel akıcılık şeklindedir. Şizofrenide tüm bu bilişsel alanları etkileyen yaygın bir bozukluktan söz edilebilir. Bu yaygın bilişsel bozukluk şizofrenide kortikoserebellar-talamik-kortikal döngüleri içine alan bir etkilenmeyi gösteriyor olabilir. Hem bilişsel hem de görüntüleme yöntemleri ile gerçekleştirilen çalışmalarda özellikle prefrontal korteks, talamus ve serebellumun şizofreni hastalarında etkilenen

bölgeler oldukları gösterilmiştir (Saykin et al 1991, Saka ve Atabaşoğlu 2007). Şizofrenide bu beyin yapılarını içeren döngülerde bilgi akışının durduğuna vurgu yapılmış ve şizofrenide 'bilişsel dismetri' kavramı ortaya atılmıştır (Andreason et al 1999). Bilişsel dismetri kavramı şizofrenide hem motor hem de bilişsel işlevler de etkilenmeyi tanımlar. Bu kavramla sadece bilişsel işlevlerdeki etkilenme değil bunun sonucunda pozitif ve negatif belirtilerin ortaya çıkışı da açıklanmaya çalışılmıştır (Andreason et al 1999, Soygür ve ark 2007).

• Şizofrenide görülen bilişsel işlev bozukluklarının spesifik grupları (Nasrallah and Smeltzer 2002):

- 1.Devamlı dikkat, dikkati sürdürme, dikkati odaklamanın olmaması
- 2.Bellek (tanıma, geri çağırma, sözel ve görsel bilgiyi kaydedememe)
- 3.Çalışma belleği (bilişsel olarak işlenen bilgilerin geçici saklanması)
- 4.Yürütücü işlevler (karmaşık, amaca yönelik davranışlar için gerekli bilişsel işlevler, çevresel değişikliklere ve ihtiyaçlara göre adaptasyon, beklenti, amaç seçimi, alternatifleri göz önünde bulundurma, planlama, esneklik, kendini izleme ve kendinin farkındalığı)
- 5.Dil (sintaktik karmaşıklık, sözel akıcılık)

a. Dikkat

Dikkat, diğer bilişsel işlevleri de sınırlayabileceği için önemli bir bilişsel alandır. Dikkat, kişinin çevrede ilgili uyaranları tanınmasını (detection), diğer uyarlardan çok bu uyarana odaklanmasını (selective attention), işlendiği sürece dikkatini uyaran üzerinde sürdürmesini (sustained attention) mümkün kılan ve daha ileri düzey işlemler için uyaranın transferine izin veren, işlemler takımını tanımlamaktadır (Harvey and Sharma 2002, Saka ve Atabaşoğlu 2007).

Dikkat bozuklukları şizofrenide ilk tanımlanan bilişsel bozukluklar arasındadır. Birçok çalışmada seçici dikkat, dikkati yönlendirme, reaksiyon zamanı, görsel arama ve izleme testlerinin sonuçları şizofrenideki dikkat disfonksiyonunu desteklemektedir. Hem Kraepelin (1919) ve hem de Bleuler (1911) şizofreni hastalarının dikkatini toplamakta zorlukları olduğunu belirtmiştir. Bu dikkati odaklama bozuklukları hem uygun uyaranda dikkati sürdürme yeteneğini hem de ilgisiz uyarılardan çok ilgili uyarılara dikkatini verme yeteneğini içermektedir. Dikkat ve bilgi işleme bozuklukları tedavi almamış ilk atak hastalarında da ve şizofreni hastalarının yakınlarında da saptanabilmektedir. Ayrıca dikkat bozuklukları ve bilgi işlemedeki bozukluklar olasılıkla diğer bilişsel bozukluklara kıyasla negatif belirtilerden ziyade daha çok pozitif belirtiler ve formal düşünce bozuklukları ile yakın ilişkilidir. Örneğin dikkatleri kolayca dağılabilen şizofreni hastalarında formal düşünce bozukluğu daha fazladır (Harvey and Sharma 2002, Saka ve Atabaşoğlu 2007).

Bilişsel işlevin diğer birçok yönünden farklı olarak dikkat bozuklukları güçlü duyarlılık belirteci adaydır (Nuechterlein 1984, Nuechterlein et al 1986). Şizofreni hastalarının çocuklarının, çalışmalarda yagın olarak gösterildiği gibi, hem sürekli dikkat (sustained attention) hem de seçici dikkat ile ilgili güçlükleri vardır (Harvey 1990).

b. Bellek

Bellek bireyin karşılaştığı bir olay ya da tecrübeye ait bilgiyi kaydettiği, depoladığı ve geri çağırdığı karmaşık bir sistemdir (Lezak et al 2004). Bellek işlevlerinin temporal ve hipokampal bölgelerin işlevselliği ile ilgili olduğu kabul edilmektedir (Mohamed et al 1999). Belleğin “implicit” ve “explicit” formları vardır: “Explicit” bellek, bilinçli olarak hatırlanan ve kelimelere dökülen yaşanan ve kaydedilen olaylar veya zihinsel süreçlerdir. “Implicit” bellek ise bilinçli düzey dışında gerçekleşir. Explicit bellek içinde yer alan semantik bellek, yüklendiği işlemler nedeniyle bilişsel işlemlerde son derece önemli bir yer tutar. Semantik bellek kelimelerin kendisi ve anlamının depolandığı

yerdir. Aynı zamanda bu kelimelerin dışarıdaki nesnelere ilişki kurulmasında görevler üstlenmiştir (Ceylan ve Çetin 2005).

Semantik belleğin temporal lob yapıları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Semantik bellek sorunlarının şizofrenide önemli bir yer tuttuğu önceden beri bilinmektedir. Semantik bellekteki sorunlar formel düşünce bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (Goldberg et al 1998).

Bellek şizofrenide en ağır bozukluk gösteren bilişsel alanlardan biridir. Bununla birlikte belleğin bazı bölümleri nispeten korunmuştur ve hafif düzeyde bozukluk göstermektedir. Hikaye veya kelime listesi okuduklarında şizofreni hastaları sağlıklı kişilerden daha az öğrenirler (Saykin et al 1991). Sağlıklı kişilere göre, hatırlamayı kolaylaştırmak için bilginin anlamsal yapısını (semantic structure of information) daha az kullanırlar. Spesifik olarak, eğer kelime listesi farklı anlamsal kategorilerden (hayvanlar, meyveler) bilgiler içeriyorsa, sağlıklı kişilerin tamamı muhtemelen bilgileri kümeler halinde geri söylerler, şizofreni hastaları ise bilgileri küme halinde hatırlama eğilimi göstermezler. Bazı araştırmacılara göre, anlamsal yapı (semantic structure) anomalileri şizofreninin en önemli özelliklerinden biridir. Şizofreni hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla, daha önce kendilerine okunan bilgileri ipucu ve herhangi bir yardım olmadan tekrarlamaları istendiğinde (serbest hatırlama) daha az bilgi hatırladıkları gözlenmiştir (Harvey and Sharma 2002).

70 araştırmanın gözden geçirildiği bir meta analiz çalışmasında, şizofreni tanısı almış olan hastalar sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında bellek işlevlerinde anlamlı derecede bozukluk olduğu bildirilmiştir. Şizofreni hastaları bellek işlevlerinde sağlıklı bireylerden 1 standart sapmadan daha fazla oranda düşük performans göstermektedirler. Yine şizofrenide bellek bozuklukları geniş kapsamlı ve şiddetlidir ve belirgin adaptif etkilenmeye yol açmaktadırlar. Çünkü, sözel öğrenme ve bellekteki bozukluklar sosyal,

mesleki işlevselliğin önemli belirleyicileridirler. Sözel öğrenme ve bellekteki bozuklukla günlük aktiviteler ve problem çözme yetisi arasında yakın ilişki bulunmaktadır (Saka ve Atabaşoğlu 2007).

Ayrıca şizofreni hastalığının kronisitesi bellek bozuklukları ile daha güçlü bir şekilde ilişkili görünmektedir. Bazı çalışmalar daha şiddetli bellek bozuklukları gösteren hastaların, kronik hastalık seyri göstermeye ve tedaviye dirençli olmaya daha eğilimli olduğunu göstermiştir (Harvey et al 1998).

c. Çalışma Belleği

Çalışma belleği bir PFK işlevidir ve bilginin algısal, bilişsel ve duygusal yönleriyle geçici olarak zihinde tutulabilmesini ve bu şekilde davranışın yönlendirilebilmesini sağlamaktadır (Volk and Lewis 2002). Çalışma belleği kısa süreli belleğin bir işlevidir; kapasitesi oldukça sınırlıdır ve ancak 6-7 kadar bilgiyi saklayabilir, adaptif amaçla bilgi hemen işlenir (Ceylan ve Çetin 2005).

Yakın (immediate) veya “kısa süreli bellek” olarak da bilinen çalışma belleği, gerek duyulduğunda bilgilerin akılda tutulduğu ve uzun süreli depolama için işleme sokmak üzere transfer edildiği veya atıldığı işlemlerin toplamıdır. Çalışan bellekte bilgiler genellikle işleme konduktan kısa bir süre sonra unutulur. Yapılan çalışmalarda çalışma belleği kullanımı sırasında prefrontal kortekste bir grup nöronun devamlı surette ateşlendiği, çalışma belleğinde tutulan bilgiye gereksinim ortadan kalktığında ateşlenmiş olan nöronların söndüğü görülmektedir. Yürütücü işlevlerin gerçekleşmesi için aynı anda çok sayıda bilginin zihne çağırılması ve zihinde tutulması gerekmektedir. Bu nedenle çalışma belleği yürütücü işlevlerin gerçekleşmesi için son derece önemlidir (Harvey and Sharma 2002).

Şizofrenide üzerinde en fazla çalışılan bellek alt tiplerinden bir tanesi çalışma belleğidir. Çalışma belleği fonksiyonlarından her birinin, kısa süre önceki uzaysal yerleşimin hatırlanmasından adaptif unutmaya kadar, şizofrenide bozuk olduğunu düşünmek için nedenler vardır. Çalışma belleği fonksiyonlarının her birinin önemli işlevi vardır, dolayısıyla çalışma belleği bozuklukları şizofrenideki en önemli bilişsel bozukluklardan biridir. Yapılan çalışmalarda gerek uzaysal gerekse sözel çalışma belleği testlerinde şizofreni hastalarında, sağlıklı deneklere göre performans düşüklüğü bulunmuştur (Harvey and Sharma 2002).

d. Yürütücü işlevler

"Yürütücü İşlevler" (executive functions) teorisi davranışın daha kompleks ve üzerinde düşünmeyi gerektiren yönlerini kapsamaktadır. Frontal lobun denetlediği yönetici işlevler akıl yürütme (reasoning), problem çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama, bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi (inhibition) yapabilme gibi işlevleri içermektedir (Solso 1995). Yürütücü işlevler, bir amaca ulaşmak için uygun problem-çözme kurulumunun korunması olarak tanımlanabilir. Daha ayrıntılı olarak yönetici işlevler karmaşık arama stratejileri başlatma, stratejileri uygulamaya koyma, bilgileri düzenleme, koordine etme, yorumlama, geliştirme, zamanda ve mekânda düzenleme, zamansal tahminler yapma ve koşula bağımlı düşünmeyi içerir. Özetle yönetici işlevler, zihinsel faaliyeti başlatır, yönlendirir ve sürdürür (Karakaş,İRkeç ve Yüksel 2003, Shallice 1988).

PFK, dikkat ve çalışma belleği aracılığı ile davranışın ve yürütücü işlevlerin düzenlenmesini gerçekleştirmektedir. Çalışmalarda prefrontal kortikal lezyonu olan bireylerde yargılama, karar verme ve planlama becerilerinin azaldığı gösterilmiştir (Goldman et al 1996). Yürütücü işlevlerdeki bozukluklar çalışma belleği bozukluğu gibi şizofreninin temel endofenotiplerinden biri olarak tanımlanmaktadır (Barch et al 2003).

Şizofrenide yürütücü işlevlere ilişkin testlerde performans bozukluğu birçok çalışmada bulunmuştur (Goldberg et al, Morice 1990, Liddle and Morris 1991). Bu amaçla uygulanan WKET, Stroop Testi, Halstead Kategori Testi ve Hanoi Kulesi Testi ile kelime ve şekil akıcılığı görevlerinde şizofreni hastalarının düşük performans sergilediği gösterilmiştir (Karakaş ve Aydın, 1999).

Ağır yürütücü işlev bozukluğu gösteren hastaların içgörü yokluğu gösterme ve hastalıklarının farkında olmama olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bazı çalışmalar hastalığın farkında olmamanın, dikkat ve bellek bozuklukları gibi diğer kognitif bozukluklarla değil, spesifik olarak yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Young, Davila, Scher 1993).

2.3. ŞİZOFRENİDE SOSYAL KOGNİSYON

2.3.1. Sosyal Kognisyon Kavramı

Sosyal kognisyon basit tanımı ile kişinin kendisini ve diğerlerini sosyal dünya içinde nasıl düşündüğü ile ilgilenen sosyal psikolojinin alt dalıdır. Bu terminoloji “kognitif devrim” olarak nitelendirilen 1960’lı ve 1970’li yıllarda sosyal psikoloji ile birlikte anılmaya başlanmıştır ve kişisel algı, kendisi ve diğerleri ile ilgili atıflar, sosyal yargılama ve karar verme gibi süreçleri kapsar (Bandura 1989).

Sosyal kognisyon, kişinin kendisi ve diğerleri arasındaki ilişkiyi temsil etmesi ve bu temsil durumunu sosyal davranışlarla yönlendirebilmesi olarak tanımlanabilir (Smith ER 2007). Kişinin, diğerlerinin inançlarını ve niyetlerini anlayabilme aracılığıyla onların davranışlarının anlamını çıkarabilmesi, kendisinin dışındaki kişilerin kendininkinden farklı bir zihne sahip olduklarını fark edebilmesi, öngörebilmesi ve bunlara uygun karşılıklar vererek karmaşık sosyal çevreler ile etkileşime girebilmesi sosyal bilişsel işlevler içerisinde yer almaktadır. Sosyal biliş, insanın sosyal ortamda bilgiyi nasıl işlediğine dair bir bakış açısı sunmaktadır (Yıldırım ve Alptekin 2012).

Genel olarak, sosyal kognisyon ve nöro-kognisyon birbiriyle ilişkili fakat birbirinden bağımsız işlevler olduğu kabul edilmektedir. Nöro-kognitif ve sosyal kognitif yetilerin nöral temellerini inceleyen bazı çalışmalarda, sosyal ve sosyal olmayan uyaranların işlemlenmesinde farklı sistemlerin görev aldığı sonucuna ulaşılmıştır (Couture, Penn and Roberts 2006).

Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (National Institute of Mental Health-NIMH) destekli bir çalışmada, sosyal bilişin beş ana alanda incelenmesi önerilmiştir. Bu alanlar; duygu algılama, sosyal algı, sosyal bilgi, atıfsal yanlılık ve zihin kuramıdır (Green et al 2008).

Duygu algılama, kişinin yüz ifadesinden, ses tonlamasından ya da her ikisinin birleşmesinden elde edilen emosyonel bilgilerin yorumlanması ve kullanılmasıdır (Green et al 2008).

Sosyal algı, kişinin içinde bulunduğu duruma ait bilgilerden elde edilen sosyal ipuçlarıyla bir yargıya varabilmesi olarak tanımlanmaktadır (Corrigan and Green1993). Bu kavram, sosyal durumları karakterize eden ve sosyal etkileşimleri yönlendiren rollerin, kuralların ve amaçların farkında olmayı kapsar. Sosyal algı, “ilişki algılamayı” da içermektedir (Green 2008).

Sosyal bilgi, sosyal durumlara ve sosyal etkileşimlere rehberlik eden roller, kurallar ve hedeflerin farkında olma durumu olarak tanımlanmaktadır. Kişinin farklı sosyal durumlarda kendisinden nelerin beklendiğini bilmesini sağlayan sosyal bilgi, sosyal yeterlilik için ilk adım ve ön koşul olarak görülmektedir (Corrigan, Wallace and Green 1992).

Atıfsal yanlılık, olumlu ya da olumsuz olayların nedenlerinin nasıl açıklandığıyla ilgilidir (Green et al 2008). Atıfsal yanlılıkla ilgili iki ayrı kavram öne sürülmektedir:

“Kendine hizmet eden yanlılık (self-serving bias)” ve “kişiselleştirme yanlılığı (personalising bias)”. Kendine hizmet eden yanlılık, kişinin olumlu sonuçları kendi eylemlerine; olumsuz sonuçları ise diğerlerinin eylemlerine atfetmesidir. Kişiselleştirme yanlılığında ise olumsuz sonuçlar, olaylara değil kişilere atfedilmektedir (Kinderman and Bentall 1996).

Zihin kuramı, başkalarının davranışlarının altında yatan zihinsel durumları yorumlama, çıkarsama ve açıklama kapasitesi olarak tanımlanır; yanlış inançları, ipuçlarını, amaçları, mizahı, hileyi, metaforu ve ironiyi anlamayı içerir (Yıldırım ve Alptekin 2012). Kişinin zihinsel durumunun, diğer insanlarınkinden farklı olduğunu anlayabilmesi, diğerlerinin mental durumları ile ilgili doğru çıkarımlar yapabilmesi zihin kuramı becerileri arasındadır. Zihin kuramı yeteneğinin gelişimsel bir sıra izlediği, basit işlevlerden daha karmaşık işlevlere doğru derecelendirilebileceği belirtilmiştir. Bu yetenekler gelişim sırasına göre; birinci derece yanlış inanç, ikinci derece yanlış inanç, metafor/ironi/ima kavrama ve son olarak faux pas kavrama (gaf yapmayı/pot kırmayı fark etme) olarak sıralanmıştır (Bach et al 2000).

2.3.2. Şizofrenide Sosyal Kognisyon Alanında Defisitler

Şizofreni ile ilişkili kognitif bozuklukları standart bir biçimde taramak ve kognisyon hedefli yeni geliştirilecek ilaç araştırmalarında kullanılmak için Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH), uzman görüşlerini toplayıp bir nöropsikolojik batarya geliştirmek için MATRICS projesini (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition Schizophrenia - Şizofrenide Kognisyonu İyileştirmek için Ölçme ve Tedavi Araştırması) geliştirdi. Bu bataryada şizofrenide en çok bozulan 7 kognitif alanın yer almasına karar verildi: çalışma belleği, dikkat/vijilans, sözel öğrenme ve bellek, görsel öğrenme ve bellek, muhakeme ve problem çözme, işlem hızı ve sosyal kognisyon. Sosyal kognisyonun, diğer kognitif bozulmalar ve işlevsel gidiş arasında bir aracı gibi rol oynayabileceği düşünülerek en son eklenmiştir (Green et al 2004).

Son yıllarda şizofreni hastalarındaki sosyal bilişsel bozulmalarla ilgili çalışmalar artmıştır; en sık gözlenen bozulmalar duygu tanıma, atıfsal yanlılık ve zihin kuramı alanlarındadır. Bu bozulmaların yapısal özellik taşıdığı, şizofreniye özgü belirtilerle ve bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu ve hastaların işlevselliğini önemli ölçüde etkilediği anlaşılmaktadır (Yıldırım ve Alptekin 2012).

Şizofrenisi olan hastalarda sosyal ipuçlarını yakalamada ve kişilerin yüzlerindeki duygu dışavurumunu algılamada sorunlar saptanmış olup (Ihnen et al 1998, Hooker and Park 2002, Kee et al 2003); yüzdeki duygu dışavurumunun algılanmasındaki bozukluk sosyal işlevsellikte bozulma ile ilişkilendirilmiştir (Hooker and Park 2002, Hofer 2008). Kohler ve arkadaşları yaptıkları meta-analizde şizofreni hastalarının duygu algılama görevlerinde sağlıklı kişilere göre ciddi anlamda daha başarısız olduklarını saptamıştır (Kohler et al 2010). Duygu algılama bozukluğu şizofrenin her evresinde görülebilmektedir. Şizofreninin erken evrelerindeki hastalarda, risk grubundaki kişilerde ve şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında da duygu algılama kusurları olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Penn 2008, Eack 2010).

Şizofrenide araştırılan sosyal bilişin başka bir alanı olan zihin kuramına ilişkin meta-analiz çalışmaları mevcuttur. Sprong ve arkadaşları, bu konuyla ilgili 29 çalışmayı incelemişlerdir ve şizofreni hastalarında çok belirgin bir zihin kuramı bozukluğu bulunduğunu tespit etmişlerdir (Cohen D=1.25). Bu etki boyutu şizofrenide diğer bilişsel işlev bozuklukları için yapılan metaanalizlerle karşılaştırıldığında çok belirgindir (Sprong 2009). Bora ve arkadaşları ise 36 çalışmayı incelemiş ve etki büyüklüğünü 0,90 olarak bulmuşlardır (Bora 2001) . Her iki çalışmada da akut dönemdeki bozulmanın daha fazla olmasına rağmen, remisyon döneminde de bozulmanın devam ettiği yani bozulmanın yapısal özellikte olduğu sonucuna varılmıştır (Yıldırım 2012). Zihin kuramı bozuklukları şizofreni hastaları dışında, genetik olarak yüksek şizofreni riski taşıyan eşik

altı şizotipal kişilik özelliği gösteren kişilerde ve ilk atak şizofreni hastalarında da gösterilmiştir (Brune 2005).

İlk olarak otistik spektrum bozukluğu olan çocuklardaki belirtileri açıklamak için kullanılan zihin kuramını şizofrenideki özgül belirtiler ile ilişkilendiren ilk kişi Frith'dir ve şizofreninin pek çok bulgusunun hastanın başkalarının ve kendinin zihinlerini çıkarsama yetisinin bozulmasıyla açıklanabileceğini düşünmüştür. Frith'e göre, başkalarının düşünce ve niyetlerini çıkarsamadaki güçlük, referans ve perseküsyon sanrılarına yol açabilirken, bu yetinin çok az gelişmesi amaca yönelik eylem bozukluklarına (negatif ve dezorganize bulgulara) yol açabilir (Firth 1992, Bora 2009).

Şizofrenideki zihin kuramı bozulmaları genel bilişsel işlevsellikteki bozulma ile ilişkili, ancak onlardan bağımsız bir bilişsel bozulmadır. Hastalarda yaşanan bellek ve dikkat bozulmaları zihin kuramı performansını olumsuz etkilemekle beraber, beyinde farklı bir aktivasyon sorununa işaret etmektedir (Brunet et al 2003).

Şizofrenide araştırılan sosyal kognisyonun bir diğer alt alanı olan atıfsal yanlılık, çoğunlukla perseküsyon sanrıları ile ilişkilidir (Mizrahi et al 2008). Akut dönemdeki hastalarda atıfsal yanlılık daha fazla artmakta ve psikotik belirti şiddeti atıfları olumsuz bir şekilde etkilemektedir (An 2010). Perseküsyon sanrılı kişilerde "sonuca atlama" ve "düşmanlık yanlılığı" eğilimi gibi başka sosyal bilişsel yanlılıklar da gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda, sanrıları olan hastalar, topladıkları sınırlı bilgi ile iddiaları erken kabul etme ya da reddetme yani sonuca atlama eğiliminde olabilirler. Bu kişiler, belirsiz durumların anlaşılmasının zorluğu nedeniyle, diğerlerinin amaçlarını düşmanca ya da tehdit edici olarak algılayabilmektedirler. Ayrıca olasılıklı karar verme görevinde, şizofreni hastalarının yarısı hızla sonucu belirtmektedir (Combs et al 2007, Van Dael 2006).

Couture ve arkadaşlarının (2006) sosyal biliş ve işlevsel sonlanımla ilgili olan 22 çalışmayı inceledikleri derlemede duygu algılama, sosyal algılama ve zihin kuramı ile sosyal işlevsellik, toplumdaki sosyal davranış, sosyal problem çözme ve sosyal yetiler arasında bir ilişki bulunmuştur. Atıfsal yanlılık sosyal yetilerle, zihin kuramı ise gündelik hayatla ilgili işlevsellik ve sosyal becerilerle ilişkilidir (Fett et al 2011).

2.3.3. Şizofrenide Yüz Duygu Tanıma Kabiliyeti

Duygu tanıma zorlukları başta şizofrenik bozukluk olmak üzere depresyon, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk gibi birçok psikiyatrik bozuklukta tanımlanmıştır (Kohler et al 2003).

Yüzdeki duygu ifadelerini algılamak ve tanımak insanlar için temel sosyal-bilişsel becerilerin başında gelmektedir. Kişilerarası ilişkiler, çatışma ve sosyal anlaşma bu temel işlevin uzantılarıdır. Şizofrenik bozuklukta duygu tanıma yetisinde kusurların varlığı birçok çalışmayla desteklenmiş, ancak bu kusurların altında yatan nedenler halen tam olarak belirlenememiştir. Şizofrenik bozuklukta yüz ve duygu tanıma becerilerinin saptanmasıyla; bu alandaki güçlüklerinin önemli klinik sonuçları belirlenebilir. Sosyal ipuçlarının yetersiz algılanması sonucunda sosyal çekilme ve sanrıların gelişmesi örnek olarak verilebilir. Bu alandaki kusurların anlaşılmasıyla duygusal süreçlerle bilişsel süreçler arasındaki ilişkinin de aydınlatılacağı düşünülmüştür (Altunel ve ark 2008). Çalışmalar konuya yönelik iki temel açıklamayı barındırmaktadır: Bunlardan ilki, sorunun genel bilişsel işlev performansı ile ilişkili olduğu yönündedir. Buna göre, genel bilişsel işlevsel performansı ile paralel olarak gelişen algılama kusurları, yüzün algılanması ve algının işlenmesiyle ilgili bir sorun oluşturur. İkinci görüş ise, genel bir bilişsel bozukluktan ziyade özgün duygu işleme süreçlerine özgü bir hasar olduğu fikrini öne sürer (Altunel ve ark 2008; Johnston, Katsikitis and Carr 2001).

Genel bilişsel işlevlerin neden olduğu sorunlar yüze ait uyaranların sınıflaması, ayırt edilmesi ve belirlenmesi gibi alanlarda görülebilir. Çalışma belleği ve dikkatle ilişkili sorunlar da olumsuz etkide bulunabilir. Duygu tanıma güçlüklerinin genel bilişsel becerilerin bir yansıması olduğu tezini güçlendiren noktalardan biri de hastalık şiddeti arttıkça duygu tanıma kusurlarının da artmasıdır. Özellikle, negatif belirtilerle duygu tanıma becerileri arasında doğrudan bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Gallese 2003).

Duyguya özgü kusur yaklaşımını destekleyen bulgular; yüze ilişkili diğer algılama süreçlerinde duygu tanımaya göre daha az kusur görülmesi ile olumlu ve yansız ifadelere göre olumsuzda daha çok sorun görülmesidir (Altunel ve ark 2008).

Duygu işleme süreçleri üstüne yapılan araştırmalarda en sık olarak tanıma, hatırlama, deneyim, ifade etme kavramları incelenmektedir (Ekman and Davidson1993). Yüz ve duygu tanıma süreçlerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan Ekman ve Friesen'in (1976) resimleridir. Bu resimler mutluluk, üzüntü, korku, öfke, tiksinti ve şaşkınlık duygularını içeren farklı yüzlerden oluşmaktadır (Ekman 1976). Yapılan çalışmalarda duygu tanıma defisitlerinin hastalığın tüm fazları boyunca stabil olduğu saptanmıştır.

Şizofreni hastalarının normal kontrollere göre duygu tanıma yanıt hızlarının daha yavaş olduğu, negatif yüzleri pozitif yüzlerden daha hızlı tanıyabildikleri ve duygusal yükü olan uyaranları nötral uyaranlardan daha kolay hatırladıkları gösterilmiştir (Suslow et al 2003). Başka bir çalışmada ise, şizofreni hastalarında şaşırmanın korku, iğrenmenin öfke olarak hatalı sınıflama yapıldığı gözlenmiştir. Ayrıca olumsuz duygunun tanımlanmasının nötr ya da olumlu duygulardan daha zor olduğu ve olumsuz duygular diğer olumsuz duygularla karıştırılırken olumlu duygularda bunun görülmediği kaydedilmiştir (Johnston et al 2001).

Görüntüleme çalışmalarında, yüz ve duygu tanıma ile ilgili beyin bölgeleri arasında amigdala, superior temporal girus ve fusiform girus ön plana çıkmaktadır: Bu beyin bölgelerinden amigdala hem yüz hem de duygu tanıma ile ilgili iken, superior temporal girus daha çok duygu tanıma, fusiform girus ise daha çok yüz tanımayla ilgili bulunmuştur (Adolphs 2002). Ayrıca amigdalanın çalışma belleği ilintili beyin bölgesi dorsolateral prefrontal korteks ile fonksiyonel indirekt bir bağlantısının olduğu ve bu bağlantının ventromedial prefrontal korteks aracılığıyla sağlandığı belirtilmiştir (Porrino, Crane and Goldman 1981; Ghashghaei and Barbas 2002). Yine, şizofreniklerde fMRI çalışmalarında medial temporal yapı hasarları ve amigdala ve hipokampus hacimlerinde azalma en sık rastlanan bulguları arasındadır (Hall et al 2007).

Amigdala duygusal bilginin filtrelenmesi, kanallara ayrıştırılması ve işlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle amigdaladaki hasarlı duygusal kanalların duygusal önemi olan bilgilerin fazla yoğun alınmasına neden olabileceği ve amigdala bozuklukları olan kişilerde uygunsuz ruh hali, duygu üstünde kontrol yitimi veya diğer kişilerin duygularını anlamada zorluk gösterme gibi eğilimlere yol açabileceği düşünülmektedir (Kosaka et al 2002).

Şizofrenide sosyal iletişim sorunlarının temel nedeni olan yüz ve duygu tanımada bozukluğunun amigdala hacim azlığı ve amigdala hasarı ile ilişkili olduğu çalışmalarla desteklenmiştir. Bir çalışmada, olumsuz duyguyu olumludan ayırmada şizofrenili hastalarda sol amigdala ve çift taraflı hipokampus etkinliğinde azalma görülürken, sağlıklı kontrol grubunda tersine bir etkinlik artışı gözlenmiştir (Gur, Mcgrath and Chan 2002).

Hall ve arkadaşlarının duygu içerikli görüntülerle yaptıkları çalışmada, şizofrenili hastalarda duygu uyaranlarının duygusal yoğunluklarının algılanabilmesine rağmen, bu uyaranlardaki duygusal içeriğin belleği güçlendiremediği görülmüştür. Geri çağırım

oranları kontrollerin aksine özellikle olumsuz duygu içeren durumlar için daha düşük bulunmuştur. Bu durum, yani belleğin duygusal uyarılarla güçlendirilememesinin, amigdala işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (Hall et al 2007).

Şizofreni belirtileri ile duygu algılama arasında ilişki bulunmaktadır. Genel olarak, negatif belirtili hastaların yüz ifadelerini tanımada daha başarısız oldukları tespit edilmiştir (Tsoi et al 2008). Mandal ve arkadaşları, negatif belirtili hastalarda genelleşmiş bir duygu algılama bozukluğu olduğunu ve pozitif belirtili hastaların da özellikle üzgün yüz ifadelerini tanımada bozulmalar yaşadığını göstermiştir (Mandal et al 1999). Öte yandan, negatif belirtili hastaların hareket halinde olmayan (fotoğraf vb.) görüntülerdeki yüzlerin duygu ifadelerini tanımada, pozitif belirtili hastaların ise hareket halinde olan (video parçaları vb.) görüntülerdeki duygu ifadelerini tanımada başarısız oldukları iddia edilmektedir (Johnston et al 2010). Duygu tanımayı etkileyen diğer faktörler; hastalığın şiddeti, süresi, başlangıç yaşı ve uygulanan tedavidir (Kohler 2010). Sosyal etkileşim ve işlevsellik ile doğrudan ilişkili olan duygu tanıma süreçleri doğru anlaşıldığında ve bu konudaki bilgiler arttıkça tedavide de önemli mesafeler katedilmiş olacaktır (Altunel ve ark 2008).

2.4. ŞİZOFRENİ VE SİĞARA

2.4.1. Sigara

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). Sigara, endüstriyel işlemlerden geçirilen tütünün ince kağıt içine sarılması ile elde edilir. Dumanın ağız içine geçtiği kısımda bir filtre bulunmaktadır. Sigara dumanı içinde benzen, toluen, nitrosaminler, aromatik hidrokarbonlar, amonyak, hidrojen siyanid, CO ve nikotin gibi yaklaşık 4000 farklı

kimyasal madde vardır. Bu 4000 maddenin büyük bir kısmı tütün bitkisi içinde doğal olarak bulunurken bir kısmı da sigara içme esnasında tütünün yanması ile oluşur. Bazı kimyasal maddeler de üreticiler tarafından tütünün işlenmesi esnasında eklenmekte ve ürünün kalitesi ya da alınan tadın değiştirilmesi hedeflenmektedir (Xie, 2003).

Üretkenliği etkilemediği ve sosyal olarak istenilmeyen bir durum yaratmadığı için tütün kullanımının madde kötüye kullanımı olarak değerlendirilmesi geç gündeme gelmiştir. 1988'de 2500'den fazla araştırmamanın kümülatif sonuçları -nikotin bağımlılığı- kapsamında toplandı. Sonuç olarak; nikotinin sigaradaki bağımlılığına yol açan madde olduğu ve sigara bağımlılığının da diğer madde bağımlılıklarındaki gibi farmakolojik ve davranışsal etkilere neden olduğu kararına varılmıştır. Bağımlılık maddesi ise 1994'te FDA komisyonu tarafından ABD Kongresinde beyan edildi (Greden and Pomerleau 1995).

2.4.2. Sigara ile İlgili Psikiyatrik Tanılar (Tütünle İlişkili Bozukluklar)

Tütün Kullanım Bozukluğu (DSM V)

A. On iki aylık bir süre içinde, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellikte düşmeye yol açan, sorunlu bir tütün kullanım örüntüsü:

1. Çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak tütün alınır.
2. Tütün kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır.
3. Tütün elde etmek, tütün kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.
4. Tütün kullanmaya içinin gitmesi ya da tütün kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.

5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici tütün kullanımı (örn. işini engelleme).
6. Tütünün etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın tütün kullanımını sürdürme (örn. tütün kullanımıyla ilgili olarak başkalarıyla tartışmalara girme).
7. Tütün kullanımından ötürü önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.
8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda tütün kullanma (örn. yatakta sigara içme).
9. Büyük bir olasılıkla tütünün neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın tütün kullanımı sürdürülür.
10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması:
 - a. Esrikliği ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde tütün kullanma gereksinimi.
 - b. Aynı ölçüde tütün kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması.
11. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:
 - a. Tütüne özgü yoksunluk sendromu (tütün yoksunluğu için A ve B tanı ölçütlerine başvurun).
 - b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için tütün (ya da nikotin gibi yakından ilişkili bir madde) alınır.

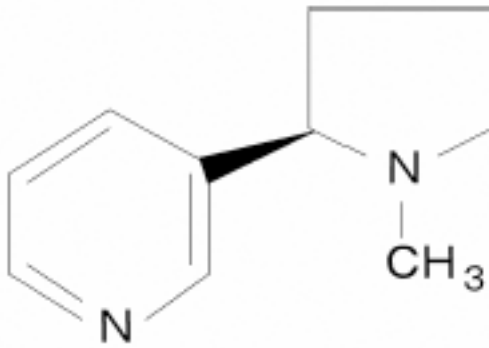
Tütün Yoksunluğu (DSM V)

A. En az birkaç hafta, her gün tütün kullanma.

B. A tanı ölçütünde tanımlanan tütün kullanımının bırakılmasından ya da ölçüsünün azaltılmasından sonraki 24 saat içinde, aşağıdaki dört (ya da daha çok) belirti ya da bulgunun gelişmesi:

1. Kolay kızma, engellenmişlik duygusu ya da öfke.
 2. Bunaltı.
 3. Odaklanma güçlüğü.
 4. Yeme isteğinde artma.
 5. Huzursuzluk.
 6. Çökkün duygudurum.
 7. Uykusuzluk.
- C. B tanı ölçütündeki belirtiler ve bulgular klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
- D. Bu belirtiler ve bulgular başka bir sağlık durumuna bağlanamaz ve esrliklik ya da başka bir madde yoksunluğu da içinde olmak üzere, başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

2.4.3. Nikotin



ŞEKİL 1. Nikotinin Kimyasal Yapısı.

Sigara kullanımının bağımlılık oluşturmaları üzerine odaklanan çalışmalar sonucunda, tütündeki bağımlılık potansiyeli taşıyan ve temel psikoaktif maddenin bir alkaloid olan nikotin (C₁₀H₁₄N₂) olduğu kabul edilmektedir (Benowitz 1996, Dani and Heinemann 1996, Salas et al 2003). Nikotin; psikoaktif maddelerden (alkol, esrar, eroin, kokain) daha fazla bağımlılık yapma gücüne sahiptir.

Nikotin ilk olarak 1828 yılında, Alman kimyagerler Posselt ve Reimann tarafından tütünden izole edilmiştir (Posselt and Reimann 1828). Nikotin 162.23 kDa moleküler ağırlığa sahiptir ve açık kimyasal ismi '3-(1Metil-2-pirolidinil) piridin'dir. Nikotin çok düşük miktarlarda merkezi sinir sistemi için hafif bir uyarıcı özelliindedir ve saf formu yüksek derecede zehirleyicidir (Goodman 1995).

Kanda düşük mikromolar ya da yüksek nanomolar nikotin konsantrasyonu bağımlılık için yeterlidir ve bu düzeyler sigara içimi ile kolaylıkla sağlanır. 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 and Stewart 1991, Picciotto et al 1998).

Her bir sigara içinde 10 miligram nikotin bulunmaktadır ve sigara içimi esnasında 1.5 miligram nikotin aktif olarak emilmektedir. Solunum yollarında katran damlacıkları üzerinde alveol ve minör solunum yollarına taşınan nikotin, 7.4 pH değerinde emilime uğrar. Erkekler kadınlara göre nikotini daha hızlı metabolize etmektedirler. Nikotin, plazma proteinlerine %5'ten daha az bağlanır (Benowitz and Jacob 1984), plazma yarılanma süresi yaklaşık 2 saattir, karaciğerde metabolize olur ve 6 farklı metaboliti bulunmaktadır. Memelilerde nikotinin yaklaşık %70-80'i kotinin'e metabolize olmaktadır (Benowitz and Jacob 1994). Nikotinin kotinine dönüşünde en önemli enzim CYP2A6 enzimidir. Kotinin sonradan 3-hidroksikotinin'e dönüşür ve bu idrarda bulunan nikotin metabolitidir. CYP2A6 aynı zamanda kotinin oksidasyonundan da sorumludur. Bu madde nikotin alımının bir belirleyicisi olarak da kullanılmaktadır (Benowitz 1996).

2.4.4. Nikotin Reseptörleri

Nikotin, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR) üzerinden gösterir. Kolinerjik reseptörler; muskarinik ve nikotinik asetil kolinerjik reseptörler olarak ikiye ayrılır. Bu ayırım basitçe doğal alkaloidler olan muskarin ve nikotinin bu reseptörlere ilgisi ile ilişkilidir. nAChR iyon kanalına bağlı reseptörler ailesindedir. Bu ailede ayrıca GABA-A, 5-HT₃ ve glisin reseptörleri de vardır. Nöronal nAChR heterolog pentamer yapısındadır. Bu pentamer iki alfa ve üç non-alfa alt birimlerinden oluşur. Fare beyinde nAChR alt üniteleri hipokampus, substansiya nigra, ventral tegmental alan, interpedinküler nükleus çekirdek, vagusun dorsal motor çekirdeği, pineal bez, nükleus piroformis lateralis gibi farklı beyin bölgelerinde saptanmıştır (Changeux et al 1998, Salas et al 2003, Wise and Gardner 2002).

$\alpha 4\beta 2$ reseptörü nikotin bağımlılığında temel mediatördür (Maskos et al 2005) ve $\alpha 4$ alt ünitesi nikotine karşı duyarlılıkta önemli bir role sahiptir (Levin et al 1999). Ventral tegmental alandaki $\beta 2$ alt ünitesi bilişsel davranış olarak değerlendirilen keşfetme hareketi ile (Maskos et al 2005), $\alpha 7$ -nAChR ise hızlı sinaptik aktarımda ve dopaminerjik nöronların eksitator alımları ile öğrenme ve duyuşsal perdeleme ile ilişkilidirler (Levin et al 1999). Knock-out farelerle yapılan çalışmalarda ventral tegmental alandaki $\beta 2$ alt ünitesi genlerinin engellenmesi ile nikotinin neden olduğu ve bilişsel davranış olarak değerlendirilen keşfetme hareketi ortadan kalkmıştır ve yine $\beta 2$ gen dizininin ventral tegmental alanda eksprese edilmesiyle nikotine verilen davranışsal yanıtlar geri gelmiştir (Maskos et al 2005).

Nikotin reseptörlerinin aktivasyonu asetil kolin, norepinefrin, dopamin, serotonin, beta endorfin, glutamat ve diğer nörotransmitterlerin salınımını aktive eder. Nikotin aynı zamanda büyüme hormonu ve adrenokortikotropik hormon salınımını da kolaylaştırır. Nikotinin bağımlılık ortaya çıkarma özelliği fizyolojik ödüllendirme sistemlerine etki etmesi ve bu etkisini dopamin salınımına neden olarak ortaya çıkarması ile ilgilidir

(Corrigal 1993, Corrigall et al 1992). Nikotin mezolimbik alan, korpus striatum ve frontal kortekste dopamin salınımını artırır. Nikotin, nükleus akkumbens ve ventral tegmental alanı içeren mezolimbik yolda oluşturduğu artmış dopaminerjik ileti ile beyindeki ödül mekanizmalarını uyarmaktadır (Corrigall et al 1992). Nikotin ödüllendirme eşiğini düşürmektedir; talamus, prefrontal korteks ve görsel sistemde aktiviteyi artırarak ödüllendirme ağının bir parçası olan kortikobazal-gangliotalamik devrenin ateşleme miktarını artırır (Brody 2006).

Son olarak, nikotinic reseptörler tarafından modüle edildiği gösterilen dopamin, serotonin, noradrenalin, GABA ve glutamat gibi nörotransmitterlerin çeşitli psikiyatrik hastalıklarda önem arzettikleri bilinmektedir (Quattrocki, Baird and Yurgelun-Todd 2000).

2.4.5. Sigara Kullanımının Şizofrenideki Yaygınlığı

Psikiyatri hastalarının sigara kullanımı ile ilgili ilk önemli çalışmalar 1980'li yıllarda başlamıştır. Hughes ve arkadaşlarının (1986) yaptıkları çalışmada psikiyatri hastalarının sigara tüketiminin toplumdaki sigara tüketimine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Karşılaştırma için yerel ve ulusal sağlık kayıtları kullanılmış, bu yıllarda Amerikan toplumunda sigara kullanımı yaklaşık %33 olarak tespit edilmişken psikiyatri polikliniği hastalarının %52'sinin sigara içtiği gösterilmiştir (Hughes et al 1986). Psikiyatri hastalarının dahil edildiği çalışmalarda bu hastaların sağlıklı bireylere göre yüksek miktarda sigara içmeleri ve nikotin bağımlılığının daha yüksek düzeylerde gözükmesi farklı psikiyatrik tanılarının sigara içme durumuna etkileri ile ilgili soruları akla getirmiştir.

Literatürde, özellikle şizofrenik hasta popülasyonunda, genel popülasyona göre daha yüksek oranda sigara içimi olduğunu gösteren yeterli veri mevcuttur (Hughes et al 1986, Chou et al 2004, Leonard et al 2001, Poirier et al 2002). Hospitalize 360 psikiyatrik

hastanın sigara içme davranışını cinsiyet ve tanılarını (şizofrenlere karşı, şizofren olmayanlar) dikkate alarak değerlendiren bir çalışmada, sigara içiminin toplam sıklığı %79 bulunmuş (n=284). Sigara içme oranı şizofrenlerde %85'ken, şizofreni dışı tanısı olanlarda %67 bulunmuştur. En yüksek sigara içme sıklığından en düşük sigara içme sıklığına göre sıralama şu şekildeydi: erkek şizofren hastalar, erkek şizofren olmayan hastalar, kadın şizofren hastalar ve kadın şizofren olmayan hastalar. Bu çalışmada şizofreninin hem sigara içiciliği hem de ağır içicilik için riski arttırdığı sonucuna varılmıştır (de Leon 1996).

Psikiyatri hastalarının sigara kullanımları ile ilgili yapılan ilk çalışmalardan günümüze kadar şizofreni tanılı hastalar, değişen oranlarda en fazla sigara tüketen hastalık grubunu oluşturmaktadırlar; pek çok çalışmada genel popülasyonda sigara içme oranı %23 iken, şizofreni hastalarında %58-88 arasında bulunmuştur (Dalack et al 1998, Ziedonis and William 2003, George et al, McChargue et al 2002). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ayaktan takip edilen şizofreni hastalarında sigara kullanım oranları %50 (Uzun ve ark 2003), yatarak izlenen hastalarda ise %72,3 olarak bulunmuştur (Karşıdağ , Alpay , Kocabıyık 2005). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde hem erkek hem de kadın şizofreni hastaları sağlıklı popülasyona göre daha fazla içmekle birlikte, erkek şizofreni hastaları kadın hastalara göre daha yüksek oranda sigara tüketmektedir (Leung and Cheu 2000).

Sigara içen şizofreni hastaları, puff sayılarının daha fazla olması, puff aralıklarının daha kısa olması ve içlerine çektikleri toplam sigara puff volumünün daha fazla olması nedeniyle genel popülasyonla kıyaslandığında “ağır sigara içicisi” olarak sınıflandırılırlar (Tidey et al 2005). Kontrollere göre, şizofrenik sigara içen hastaların kan ve tükürük nikotin düzeyleri çok daha yüksek tespit edilmiştir (Williams et al 2005). Ayrıca, sigara içen şizofreni hastaları, yüksek nikotin bağımlılığı skorlarına sahiptir, sigara bıraktırma çalışmalarında sigara yoksunluğu kontrollere göre daha şiddetlidir ve

yine sağlıklı kontrollere göre sigara bırakma oranları çok düşüktür. Genel popülasyona göre sigaraya bağlı morbidite oranı ve prematür ölüm oranı daha fazladır (D'Souza and Markou).

2.4.6. Şizofreni Hastalarının Sigara Kullanma Sebepleri

Şizofreni hastalarının sigara içme sebepleri için pek çok farklı neden tartıŐılmıŐtır. Bu konuda ne sürülen  olasılık vardır:

1. Şizofreni hastalığı, bu bireyleri sigara içmeye itmektedir. Şizofren hastalar, muhtemelen bilişsel işlevleri düzeltmek, Şizofrenideki pozitif ve negatif semptomları, hatta duygudurum belirtilerini iyileştirmek ve kullandıkları antipsikotiklerin yan etkilerini azaltmak için sigara içerek self-medikasyon yapmaktadırlar. Nikotinin varsayılan bu faydalı etkileri, disfonksiyonel mesolimbik dopamin sisteminin regülasyonu aracılığıyla ortaya çıkabilir (Dalack et al 1998, Barr et al 2008a, Kumari and Postma 2005).
2. Sigara kullanmanın Şizofrenide etyolojik risk faktörü olabileceğidir. Uzun bir periyod boyunca mesolimbik sistemin nikotin tarafından tekrarlanan aktivasyonunun, yatkın bireylerde Şizofreni baŐlangıcını hızlandırabileceği ne srlmŐtr (Kelly and McCredie 1999).
3. Genetik ya da çevresel faktörlerin bireyleri hem Şizofreni gelişimi hem de sigara içmeye baŐlanmanın ikisine birden yatkın hale getirebileceği (ortak riskfaktr) Őeklinindedir (Kelly and McCredie 1999, de Loan 1996, Stassen et al 2000, Breese et al 2000).

Özellikle ilk maddeyi açacak olursak:

-Sigara, dopaminerjik sistemin aktivasyonu yoluyla Şizofrenik semptomları etkileyebilir. Nikotinik asetilkolin reseptörleri, Şizofreninin bazı semptomlarından da sorumlu olan mesolimbik ve nigrostriatal bölgelerdeki dopaminerjik nöronlarda gösterilmiştir.

Nikotinin mezolimbik yollarda dopamin salımını değiştirdiği, prefrontal kortekste glutaminerjik nörönlari uyardığı, böylece bazal gangliyonlarda glutamat ve dopamin etkinliğini artırdığı düşünölmektedir (Wise and Gardner 2002). Bu etkilere bağlı olarak nikotinin negatif belirtileri azalttığı, buna karşılık pozitif belirtileri de çoğaltabileceği ileri sürölmüştür. Özellikle avölüsyon, anhedoni, afektif donukluk ve aloji gibi negatif beliriler mezolimbik beyin yolağındaki hipodopaminerjik durumdan kaynaklanmaktadır (Glassman 1993).

-Tütün metabolitleri monoamin oksidaz B enzim etkisini ve buna bağlı olarak dopamin yıkımı da azalmaktadır .Bu durum dolaylı olarak nikotine bağlı dopamin artışını desteklemektedir (Volkow et al 1996). Bu mekanizma ile nikotinin antidepresan etkisi açıklanmaya çalışılmıştır ((Dalack et al 1998).

-Nikotin kullanımının şizofreni hastalarında görölen bilişsel sorunlar üzerine de etkileri vardır. Nikotin bu etkilerini, şizofrenide ekspresyonunda değişiklikler olduğu bilinen nöral nikotidik asetilkolin reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir (Mansvelder, Mertz and Role 2006). Sigara ićen ve ićmeyen hastalara yoksunluk sonrası akut nikotin dozu uygulamalarında göz-takip anormallikleri (Olincy et al) ve işitsel duyuşal kapılamada (p50) düzelmeler (Adler et al 1993) gözlenmiştir. Nikotin aynı zamanda dikkat ve yürütücü bellek işlevlerine de olumlu etkilerde bulunmuştur. Abstinens durumunda olan ve bahsedilen kognitif alanlarda sorun yaşayan hastalara nikotin verilmesi ile bu alanlarda düzelmeler gözlenmiştir (Sacco et al 2005, Kumari and Postma 2005).

-Hatta, hastaların antipsikotik tedavinin neden olduğu yan etkileri ortadan kaldırmak için sigara kullandıkları hipotezi tartışılan nedenlerden biridir. Sigara kullanan hastalarda kullanmayanlara göre antipsikotik tedavinin neden olduğu ekstrapiramidal yan etkiler daha az sıklıkta ve ciddiyette gözökmektedir (de Leon et al 2006). Bunun nedeni sigara dumanında bulunan hidrokarbonların karaciğerdeki p450 1A2 enzim sisteminin aktivitesini arttırarak antipsikotik ilaçların metabolizmalarını arttırmalarıdır (Carillo et al 2003). Yani, sigaranın hem kan antipsikotik düzeyini düşürerek hem de merkezi

dopaminerjik iletiyi nikotin uyarımı yoluyla güçlendirerek antipsikotiklerin oluşturduğu ekstrapiramidal sistem belirtilerine karşı bir koruma sağlayabildiği düşünülmektedir. Bunu destekleyen çalışmalarda sigara içen şizofreni hastalarının sigara içmeyenlere oranla daha yüksek günlük antipsikotik dozuna gereksinim duydukları gösterilmiştir (Üneri, Tural ve Memik 2006).

Ayrıca, ilginç olarak, 50.087 kişinin 26 yıl boyunca izlendiği bir kohort çalışmasında sigara içiminin şizofreni için bağımsız ve koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur (Zammit ve ark. 2003).

2.4.7. Kolinerjik Sistemin Şizofreni Patofizyolojisindeki Rolü ve Nikotinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri

Frontal korteks ve hipokampus, kognitif fonksiyonlar için kritik öneme sahip iki beyin bölgesi olup, önbeyinden yoğun kolinerjik projeksiyonlarla regüle edilirler. Kolinerjik nörotransmisyonun kognitif fonksiyonlar için önemli bir role sahiptir.

Şizofreni hastalarında kolinerjik sinir iletiminde bozukluk olduğu klinik ve prelinik çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olup, şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (D'Souza and Markou 2012). Şizofreni hastalarında nikotinin, nikotinic asetilkolinerjik reseptörleri (nAChR) üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri beyin dokusunun postmortem ve nörogörüntüleme çalışmalarında gösterilmiştir Buna göre, nikotin kullanımı, şizofreni hastalığı olan bireylerde $\alpha 4\beta 2$ ve $\alpha 7$ nikotinic kolinerjik reseptörler üzerinden kognitif fonksiyonları düzeltmektedir.(Levin et al 2006). Hem insan hem de hayvan deneylerinde kolinerjik reseptör blokajına bağlı kolinerjik sistemdeki bozulmaların, çalışma belleği ve dikkat üzerine olumsuz sonuçlara neden olurken; kolinerjik nörotransmisyonun farmakolojik olarak artırılmasıyla çalışma belleği ve dikkatin iyileştirildiği gösterilmiştir (D'Souza and Markou 2012).

Postmortem çalışmalarında kontrollerle karşılaştırılan şizofreni hastalarında, nAChR sentez ve işlevinde bozukluk olduğu bildirilmiştir. Şizofreni hastalarının hipokampus, talamus ve prefrontal korteks gibi çeşitli beyin bölgelerinde $\alpha 7$ nAChR sentezlenmesinin düşük olduğu bulunmuştur (Court et al 1999, Freedman et al 1995, Guan et al 1999, Olincy and Stevens 2007). Yine, otoradyografik çalışmalar, kontrollere göre şizofreni hastalarının hipokampus, korteks ve striatumlarında $\alpha 4\beta 2$ -nAChR bağlanmasının (afinitesinin) düşük olduğunu göstermiştir (Breese et al 2000, Durany et al 2000). Ayrıca, şizofreni hastalarında nAChR ekspresyon veya fonksiyonda bir değişiklik olduğunu gösteren genetik çalışmalar da mevcuttur. Nörogulin-1 geninde şizofreniyle ilişkili polimorfizmlerin prefrontal kortekste azalmış $\alpha 7$ -nAChR afiniteyle ve azalmış $\alpha 7$ nAChR mRNA seviyeleriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Mathew et al 2007). Bu çalışmalar kolinerjik nörotransmisyonun şizofreni hastalarında azaldığını ortaya koymaktadır.

Araştırmalar, şizofreni hastalığı olan hastalarda birincil olarak nAChR sisteminde bozukluk olmasının, hastalığın algı bozuklukları bileşeninde rol oynadığını düşündürmektedir. Nikotinerjik asetilkolin sisteminin bozuk çalışması sonucunda duyuların algılanmasındaki perdelemenin bozulmuş olduğunu, yani uyarıların alınması, süzülmesi ve algılanmasında bozukluğa yol açtığı düşünülmektedir (Dalack et al. 1998).

Şizofrenili hastaların P50 işitsel duyuşal perdeleme düzeneklerinde bir yetersizlik olduğu ve bu yetersizliğin geçici olarak kendi kendilerine uyguladıkları sigara içimi ile düzeldiği gösterilmiştir (Adler et al 1993). P50 anormalliğinin şizofrenililerin birinci derece yakınlarında da sağlıklı kontrollere göre daha sık bulunduğu ve otozomal dominant olarak $\alpha 7$ nAChR alt birimini taşıyan kromozom 15q14 ile ilişkili olarak kalıtıldığı bildirilmiştir (Freedman et al 2001). Yine bir araştırmada şizofreni hastalarında hipokampal hacimde azalma ve $\alpha 7$ nAChR reptörlerinde azalma ile P50

bozukluğunun kalıtımı arasında bağlantı bulunmuştur (Freedman et al 1997). Şizofreni hastalığındaki duyusal girdi işleme ve perdeleme yetersizliğinin, işitsel varsanılarla ve dikkati dağıtıcı diğer işitsel uyarıların filtrelenmesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu elektrofizyolojik bulgunun, hatalı $\alpha 7$ nAChR reseptörlerinin anormal, uzun duyarsızlaşması ile ilişkisi de gösterilmiştir (Griffith et al 1998).

Şizofrenisi olan hastalardaki dikkati devam ettirme ve duyusal girdinin işlenmesindeki diğer seçici bozuklukların da nAChR ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Adler et al 1998). Nikotinin, bu göz hareketinde temel işlevi yürüten ventrolateral genikülat ve pedikülopontin çekirdeklere gelen kolinerjik innervasyonu güçlendirme yoluyla şizofreni hastalarında ve normallerde deneysel olarak düzgün göz izleme hareketleri bozukluklarını düzelttiği kabul edilmektedir (Olincy et al 1998, 2003).

Nikotin kullanımı $\alpha 4\beta 2$ ve $\alpha 7$ nikotinic asetilkolinerjik reseptörleri (nAChR) üzerinden özellikle şizofreni, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, Alzheimer demansı ve Parkinson Hastalığı olan bireylerde kognitif fonksiyonları düzeltmektedir. Bu hastalarda nikotinin nAChR üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri beyin dokusunun postmortem değerlendirmelerinde ve nörogörüntüleme çalışmalarında gösterilmiştir (Levin et al 2006). Nikotinin kronik kullanımı veya akut uygulamasının dikkat artışı sağlaması, nikotinin striatumdaki dopamin salınımını arttırmasına, talamustaki nikotinic nöronların direkt uyarımına ya da anterior singulat korteks gibi dikkatin sağlanmasına yardımcı olan diğer beyin bölgelerindeki nikotinic nöronların uyarılmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (Levin et al 2006).

Bazı araştırmacılar, nikotinin bilişsel işlevler üzerine olan olumlu etkilerini sigara içiminin frontal kortekste dopaminerjik etkinliği artırdığını gösteren çalışmalarla açıklamaktadırlar. Çünkü bu olumlu etkiler D1/ D2 reseptör blokerleri ile açıkça

engellenmektedir (Martin-Ruiz et al 2003). Yine, 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 and Levin 2004). Hipokampusun dikkat ve bellek işlevlerini yürütmede rolü iyi bilinmektedir. Farelerde görev öğrenme sürecinde asetilkolinerjik nöronlarda kontrollere göre anlamlı düzeyde bir artış olduğu gösterilmiştir (Stancampiano et al 1999). Nikotin, hipokampusta sinaptik iletiyi kolaylaştırmakta ve hipokampus nöronlarında uzun dönemli potensiyalizasyonu artırmaktadır (Gray et al 1996, Hamid et al1997). Medyal septum ve diagonal banttaki kolinerjik nöronlar fimbriaforniks yolu ile hipokampusa lifler gönderirler ve hipokampusta yüksek oranda nikotinerjik asetilkolin reseptörü bulunmaktadır (Changeux et al 1998, Salas et al 2003). Bu bulgular, nikotinin hipokampus üzerindeki bu etkileri sayesinde bellekle ilgili olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ

Bu çalışma Mart 2014-Eylül 2014 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Çalışmamızın örneklemini sigara kullanan şizofreni hastaları ve sigara kullanmayan şizofreni hastaları olmak üzere iki grup olarak oluşturulmuştur. Sigara kullanan şizofreni hastaları vaka grubu, sigara kullanmayan şizofreni hastaları ise kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Kliniğimizin yataklı servisinde takip edilen ve kliniğimize bağlı Sakarya ilindeki toplum ruh sağlığı merkezince takipli DSM-V tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulan hastalarla yüz yüze görüşülerek araştırma hakkında sözel bilgi verilmiştir ve bu kişilerden çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair onay alındı. Kognitif fonksiyonları sağlıklı bir şekilde değerlendirmek için çalışmamıza sadece 18-50 yaş aralığındaki şizofreni hastaları dahil edilmiştir.

Çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan ve dışlanma kriterlerini bulundurmayan 58 hasta vaka grubunu, 40 hasta ise kontrol grubunu oluşturmaktadır.

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

- DSM-V kriterlerine göre şizofreni tanılı olma
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olma
- 18-50 yaşları arasında olma
- En az ilkokul mezunu olma

DIŞLANMA KRİTERLERİ:

- 18-50 yaşları dışında olanlar
- Okur-yazar olmayanlar

- Birinci eksen ek psikiyatrik bozukluk tanısı olanlar
- Bilişsel fonksiyonu etkileyen nörolojik/metabolik hastalık öyküsü
- Nörobilişsel kısıtlılık oluşturabilecek duyuşsal kusuru (işitme/görme engelliliğı gibi)
- Zeka geriliğı olanlar
- Alkol ya da madde bağımlılığı/kötüye kullanımı olanlar
- Son üç ay içinde elektro-konvulziv tedavi almış olanlar
- Çalışmaya katılmak istemeyenler

3.2. GEREÇLER

Çalışmanın tüm katılımcılarına sosyodemografik bilgi formu, DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğı, Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi, Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeğı, Barnes Akatizi Ölçeğı, Klinik Global İzlenim Ölçeğı, nörokognitif testler (İz Sürme Testi, Stroop Testi, Sözel Bellek Süreçleri Testi ve Wechsler Bellek Ölçeğı-Görsel bellek alt testi) ve Yüz İfadesinden Duygu Tanıma Testi uygulanmıştır.

3.2.1. DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I): 1983 yılında Spitzer ve arkadaşları tarafından yarı yapılandırılmış bir klinik tanı koyma aracı olarak geliştirilen SCID-I, karşılıklı görüşme ile DSM tanı ölçütlerine göre herhangi bir birinci eksen tanısının geçmişte ve/veya son 1 ay içinde olup olmadığının araştırılmasını sağlar. Çalışmada, formun First ve arkadaşları tarafından DSM-IV'e uyarlanmış, 1997 yılında yayınlanan versiyonunun, Çorapcıoğlu ve arkadaşları tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan, 1999 yılında yayınlanan Türkçe formu kullanılmıştır.

3.2.2. Sosyodemografik Bilgi Form: Hastaların sosyodemografik verilerini ve hastalık bilgilerini almaya yönelik araştırmacı tarafından hazırlanmış formdur. Bu form içeriğinde; yaş, cinsiyet, öğrenim düzeyi, çalışma durumu, medeni durum, eşlik eden

fiziksel ve psikiyatrik hastalıklar, toplam hastalık süresi, hastalığın başladığı yaş, toplam hastane yatış sayısı, şu an kullandığı ilaç tedavisi ve dozları, düzenli tedavi süresi, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, madde kullanımının olup olmadığı ve sigara içenlerde sigaraya başlama yaşı ve kullanım süresi bulunmaktadır.

3.2.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS): Kay ve arkadaşları tarafından 1987 yılında geliştirilen Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Bu 30 maddenin 18'i Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, 12'si ise Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeği'nden uyarlanmıştır. PANSS tarafından değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden 7'si pozitif sendrom alt ölçeğine, 7'si negatif sendrom altölçeğine ve geri kalan 16'sı genel psikopatoloji altölçeğine aittir. PANSS'da tüm maddeler tanımlanmakta ve bu maddelere ait yedi şiddet puanının her biri için yapılan detaylı açıklamalar tüm maddelere eşlik etmektedir. Yedi puanlı değerlendirmede psikopatolojinin artan düzeyleri yansıtılmaktadır: 1=yok, 2=çok hafif, 3= hafif, 4= orta, 5=orta/ağır, 6=ağır, 7=çok ağır. PANSS puanlaması her maddenin puanlarının toplanmasıyla yapılmaktadır; pozitif ve negatif sendrom altölçekleri için potansiyel puan aralığı 7-49, genel psikopatoloji alt ölçeği için ise 16-112'dir. PANSS değerlendirmeleri genellikle son bir haftayı içeren tanımlanmış bir süre göz önüne alınarak gerçekleştirilir. Bilgi hem klinik görüşme, hem de aile üyeleri veya hasta hastanede yatıyorsa hastadan birinci derecede sorumlu sağlık personeline danışılarak alınır. PANSS değerlendirmesi 30-40 dakikalık yarı yapılandırılmış bir görüşme sonrasında yapılmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır.

3.2.4. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT): Heatherton ve arkadaşları tarafından Fagerström Tolerans Testi'nin revize edilmesiyle 1991 yılında oluşturulmuştur (Heatherton, 1991). Test kişinin içtiği sigara miktarı ile belli bir süre

sigara içmeden durabilme derecesini incelmektedir. Bu testin sonucuna göre 6 ve üstünde puan alanlarda, nikotin bağımlılığı tanısı ihtimali yüksek derecededir denebilir. Kişinin sabah uyandıktan ne kadar süre sonra sigara içtiği, günde kaç adet sigara içtiği, sigara içmenin yasak olduğu yerlerde sigara içme isteğini engelleme durumu, hastalık halinde sigara içme isteği durumu, içmeden duramayacağı yani vazgeçemeyeceği sigaranın gün içinde hangisi olduğu, günün ilk saatlerinde günün diğer saatlerine göre fazla sigara içip içmediği değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmeler sonunda toplam test puanı 0 ile 10 puan arasında değişen bir sonuç vermektedir. 0-2 puan çok az bağımlılık, 3-4 puan az bağımlılık, 5 puan orta derece bağımlılık, 6-7 puan yüksek bağımlılık ve 8 puan ve üstü çok yüksek bağımlılık olarak değerlendirilmektedir. Son güncellemede, Fagerström testi genel mantığı içinde basitleştirilerek iki soruya indirilmiştir (Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi'nin 1. ve 4. soruları). Buna göre kişi günde 15 tane veya üstünde sigara içiyor ve ilk sigarasını uyandıktan sonraki ilk yarım saat içinde içiyorsa, nikotin bağımlılığı tanısı ihtimali güçlüdür denebilir.

3.2.5. Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS): Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü Psikiyatoloji Araştırma Birimi tarafından 1976'da geliştirilmiş olan AIHÖ, antipsikotik tedavi alan hastalarda ortaya çıkan diskinezilerin derecesini ayrıntılı biçimde kaydetme amacıyla geliştirilmiştir. On iki maddeden oluşur. İlk 4 madde orofasiyal bölgedeki diskinezileri, 5-7. maddeler ekstremiteler ve trunkal bölge diskinezilerini, 9 ve 10. maddeler bu diskinezilerin ölçülen ve hasta tarafından dile getirilen derecesini değerlendirir. Çoğu madde için 5 dereceli bir puanlama sistemi vardır. Değerlendiriciler arası güvenilirlik korelasyonları ayrı ayrı maddeler için 0.66-0.82 arasında, maddelerin toplam değerlendirilmesi için 0.87 olarak, test tekrar test güvenilirliği ayrı ayrı maddeler için 0.40-0.82 arasında, toplam değerlendirme için ise 0.81 olarak saptanmıştır.

3.2.6. Barnes Akatizi Ölçeği (BARS): Ölçek Barnes tarafından 1989 yılında özgül olarak antipsikotiklerin yol açtığı akatizinin derecesinin saptanması amacıyla

geliştirilmiştir. Akatizinin nesnel motor bulguları ve öznel iç huzursuzluğu bulguları olduğu varsayımını temel alır. İlk üç madde (nesnel akatizi, öznel akatizi - farkındalık ve öznel akatizi-sıkıntı) dört dereceli ölçekle, global akatizi maddesi ise 6 dereceli ölçekle derecelendirilir. Ölçeğin güvenilirliğine işaret eden Cohen's alfa değerleri; nesnel akatizi için 0.74, öznel akatizi-farkındalık için 0.83, öznel akatizi-sıkıntı için 0.90 ve global akatizi maddesi için 0.96'dır.

3.2.7. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI): Guy (1976) tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. CGI, üç boyutlu ("hastalığın şiddeti", "iyileşme" ve "yan etkilerin şiddeti") bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Bu çalışmada sadece 'hastalığın şiddeti' alt ölçeği değerlendirilmiştir.

3.2.8. Nöropsikolojik değerlendirme testleri:

a. İz Sürme Testi, İST (Trail-Making Test): İz sürme testi Reitan tarafından 1958'de geliştirilmiştir. İlk kez 1944'de görsel-motor ve görsel-kavramsal iz sürme testi olarak, ABD Ordusu psikologları tarafından 'Army Individual Test Battery' nin bir parçası olarak geliştirilmiş; izleyen yıllarda sivil kullanıma sunulmuştur. Türk toplumuna uyarlamasını Cangöz, Karakoç ve Selekler (2007) yapmıştır. İST A ve B olmak üzere iki bölümden (formdan) oluşmaktadır. A bölümü 1'den 25'e kadar sayıları farklı düzlemlerde birbirine birleştirmeyi gerektirir ve katılımcıların, test formu üzerinde içinde rakamlar bulunan daireleri ardışık ve doğru sırada (1-2-3-4-.....) olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmeleri istenmektedir. B bölümünde ise 1'den 13'e kadar olan sayıları A'dan M'ye kadar olan harflerle birleştirmek gereklidir ve katılımcıların test formu üzerinde içinde rakam ve harfler bulunan daireleri bir rakam bir harf sırasına uygun, ardışık ve doğru sırada (1-A,2-B,3-C-.....) olacak şekilde çizgi çizerek,

birleştirmeleri istenmektedir. Testte süre sınırlaması yoktur. Tamamlama süreleri ve yapılan hata sayıları puan olarak kabul edilir. A bölümü psikomotor hız ve dikkat, B bölümüyse kurulumu değiştirme, görsel tarama hızı becerisini ölçer. B bölümü süresinden, A bölümünün süresinin çıkarılmasıyla (B-A) çalışma belleği hakkında bilgi edinilir. İST görsel-motor kavramsal tarama, motor hız, planlama, sayısal bilgi, soyut düşünme, uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan tepki eğiliminin ketlenmesi, set değiştirme, konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans gibi farklı becerileri gerektiren uygulanması kolay bir görevdir. İST'nin özellikle B Bölümü yürütücü işlevlerden karmaşık dikkat, planlama, set değiştirme ve tepki ketlemesinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik bir ölçü aracıdır.

Çalışmamızda sadece tamamlama süreleri dikkate alınmıştır.

b. Sözel Bellek Süreçleri Testi-SBST (Rey Auditory Verbal Learning Test): Rey (1964) tarafından geliştirilmiş olan bir kelime listesi öğrenme testidir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Öktem (1992) tarafından yapılmıştır. SBST bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt edebilir. Bunlardan birincisi kişinin anlık belleği, ikincisi öğrenme ya da bilginin edinilmesi süreci, üçüncüsü hatırd tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleridir. Birinci ve ikinci aşamadan sonra teste yaklaşık 40 dakika ara verilir ve üçüncü aşama (uzun süreli bellek) gerçekleştirilir. Hatırlama geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama ve geciktirilmiş tanıyarak hatırlama şeklinde iki türlü değerlendirilmektedir. Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedden oluşur. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürebilmesi hakkında bilgi verir. Deneğin doğru cevap sayısı anlık bellek skoru olarak kaydedilir. İlk denemeden sonra aynı liste dokuz kere daha deneğe okunarak, her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir. Kırk dakika sonra denekten bu kelimeleri anımsadığı kadarıyla söylemesi(delayed recall, geciktirilmiş hatırlama) istenir. Deneğin hatırlayamadığı kelimeler için “tanıyarak hatırlama (recognition)

denemesi yapılır. Bu amaçla, her bir kelimenin, o kelimeyle anlamsal olarak aynı kategoriden olan bir kelime ve sessel (fonetik) olarak benzeyen bir kelime arasına karıştırılmış olarak daha önce hazırlanmış bir liste deneğe gösterilerek tanınması beklenir. Değerlendirmede anlık bellek skoru (ilk denemede söylenen kelime sayısı), tam öğrenme skoru (tam öğrenmenin sağlandığı deneme sayısı), toplam öğrenme skoru (her bir denemede söylenen kelimelerin toplamı), en yüksek öğrenme skoru (deneğin hatırlayabildiği en fazla kelime sayısı) ve geciktirilmiş hatırlama skoru (40 dakika sonra hatırlanan kelime sayısı) belirlenmiştir.

c. Wechsler Bellek Ölçeği-Görsel bellek alt testi, WMS-R (Wechsler Memory Scale-Visual Production Subscale): Wechsler tarafından 1987 de geliştirilen test görsel öğrenme ve bellek işlevlerini değerlendirir. WMS-Görsel bellek alt testi, üzerine geometrik desenler çizili olan 3 karttan oluşur. Birinci ve ikinci kartlarda birer, üçüncü kartta ise yan yana 2 şekil vardır. Kartlardan her biri deneğe 10 saniye gösterildikten sonra kaldırılır ve o şekli çizmesi istenir. Deneğin doğru olarak anımsayıp çizdiği her bir unsur için belli puanlar verilir. Deneğin üç kartın tamamından alabileceği en yüksek puan 14'dur. WMS'nin bütün bellek alt testlerine, olguya haber vermeden yapılan bir geciktirilmiş anımsama denemesi de eklemiştir. Buna göre 40 dk. sonra tekrar şekilleri çizmesi istenir; eğer denek kartların hepsini anımsayamazsa tanıyarak anımsama denemesinde birbirine yakın şekiller arasından asıl şeklin seçilmesi ile tanıyarak anımsama yapması istenir. Değerlendirmede anlık bellek skoru ve geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama skoru belirlenmiştir. Biz çalışmamızda sadece anlık görsel bellek testini kullandık.

d. Stroop Testi: J. R. Stroop'un 1935 yılında geliştirdiği üç kısımdan oluşan bir bilişsel kontrol testidir. Testin ilk kısımda deneklere renk isimleri sunulur ve olabildiğince hızlı okumaları istenir. İkinci kısımda renkli mürekkeple basılı karelerin/yuvarlakların renklerinin olabildiğince hızlı söylenmesi istenir. Üçüncü kısımda ise sunulan rengin

adından farklı renkte mürekkeple yazılan kelimelerin olabildiğince hızlı okunması istenir (Örneğin 'mavi' kelimesi kırmızı mürekkeple yazılmıştır ve deneklerden 'mavi' kelimesinin söylenmesi istenir). "Stroop etkisi" olarak adlandırılan çarpıcı sonuç ise, deneklerin farklı renkte mürekkeple yazılan renk adlarını (örneğin mavi renkle yazılı 'kırmızı' kelimesini) okumakta oldukça zorlanmaları, doğru okuyabilmek için uzunca bir süre harcamaları, hatta yazılı kelimeyi değil, mürekkebin rengini söylemeleridir (örneğimizde doğru okuma 'kırmızı' olacakken, deneğin 'mavi' demesi gibi). Stroop testinde renk söyleme eğilimi ile okuma eğilimi pekiştirildikten sonra, okuma cevabının bastırılıp ketlenmesi beklenir.

Stroop Testi temel olarak, zamana ve verilen işe bağlı olarak seçici dikkati sebatlı bir şekilde sürdürmeyi değerlendirir. Ayrıca, Stroop testleri algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir 'bozucu etki' altında değiştirebilme kolaylığını, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koymaktadır (Spreeen and Strauss 1991). Böylesi yeteneklerin olmadığı durumda perseveratif, stereotipik, uyumsuz olmayan davranışlar ve motor hareketleri düzenleme ve kontrol etme güçlüğü gözlenmektedir (Stuss and Benson 1984). Yürütücü işlevler kapsamına giren bu yetenekleri ölçen Stroop testinin, frontal lob fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılması konusunda geniş bir görüş birliği vardır. PET gibi ileri fonksiyonel görüntüleme teknikleriyle yapılan çalışmalar, Stroop testi esnasında orbital ve anterior singulat frontal alanların aktive olduğunu göstermiştir (Malloy ve Richardson, 1994).

Şizofrenide gözlenen bilgi işleme bozukluklarını açıklamaya çalışan sinir ağı modellerinden, orbitofrontal korteksi (OFC) içeren ağla ilgili OFC sendromundaki genel klinik özellik 'disinhibisyon' dur. OFC sendromu duygusal davranışlar ve özellikle davranışlara ilişkin inhibisyon süreçlerinde bozukluğu içermektedir. Bilgi işleme açısından dikkatin ilişkili uyarıcılara toplanmasında, yeni bilgilerin öğrenilmesinde ve zihinsel faaliyeti seçme ve uygun olmayanların bastırılmasında zorlukları içerir. OFC

sendromunu belirlemede kullanılan başlıca nöropsikolojik test Stroop Testi'dir (Karakaş ve Aydın 1999).

Bu testin bilişsel psikoloji açısından önemi, görsel algıyla (burada renk) sembolik-semantik algı (burada rengin adı) arasında bir çatışma olduğunda, görsel algının ağır basmasıdır. Başka bir deyişle görsel algı daha temel, daha ilkeldir ve semantik süreçlerden önce gelir. Nesne veya renk isimlerini söylemenin bunlarla ilgili kelimeleri okumadan daha uzun zaman aldığı Cattell tarafından keşfedilmiş, olayın temelinde bir renk-kelime bozucu etkisi (color-word interference difference) olduğu ise Stroop tarafından gösterilmiştir (Karakaş et al 1999).

Testin bugün çeşitli versiyonları kullanılmaktadır. Stroop Testi'nin Türk toplumu için uyarlama çalışmasını Karakaş yapmıştır (Karakaş et al 1999). Bu çalışmada kullanılan versiyonunda uygulama 3 aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada; A4 kağıdı üzerinde her biri 10 maddeden oluşan 6 sütunda bulunan 60 adet, 3 adet farklı mürekkep rengine sahip (kırmızı, yeşil, mavi) 3 farklı renk isminin (kırmızı, yeşil, mavi) hızlı ve doğru bir şekilde okunması istenir. İkinci aşamada; yine A4 kağıdı üzerinde aynı şekilde yerleşmiş 3 farklı renkte basılmış dikdörtgen şeklinin mürekkep rengini hızlı ve doğru bir şekilde okunması istenir. Üçüncü aşamada ise; birinci aşamada kullanılan materyaldeki renk isimlerini bu kez okunmayıp, renklerinin söylenmesi istenir. Bu aşama interferans oluşumunu değerlendiren aşamadır. Stroop Testi her bölümü üç şekilde puanlanmaktadır: (1) "Başlayın" komutunun verilmesinden bölümün son maddesinin okunmasına/söylenmesine kadar geçen süre; (2) hata sayısı; (3) düzeltilen tepki sayısı.

3.2.9. Yüz İfadesinden Duygu Tanıma Testi: 1971'de Ekman ve Friesen bir çalışmada insanlarda altı temel duygu olduğunu ve her bir duygunun farklı bir yüz ifadesi taşıdığını ifade etmişlerdir. Bu çalışma sırasında kültürler arası araştırmaların temellendirilebilmesi için dış kirlenmeye çok az maruz kalmış izole bir kültüre sahip olan Papua Yeni Gine yerlileri referans alınmıştır. Kültürlerden bağımsız ve evrensel olarak geçerli kabul edilmiş olan bu duygular "mutluluk", "kızgınlık", "üzüntü", "korku", "iğrenmiş" ve "şaşkınlık" olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızda; P. Ekman ve W.V. Friesen tarafından 1976 yılında hazırlanan ve mutlu, üzgün, korkmuş, kızgın, şaşırılmış, iğrenmiş olmak üzere toplum tarafından sıklıkla kabul görmüş 6 yüz duygu ifadesi ile nötr yüz duygu ifadesini içeren fotoğraflardan oluşan setin içinden seçilen 4'ü kadın, 4'ü erkek olmak üzere 8 modele ait toplam 56 fotoğraf kullanılmıştır. 21x30 cm boyutundaki kağıt üzerinde 17,5x25 cm boyutlarındaki fotoğraflar rastgele olarak dizilmiştir. İlk 7 fotoğraftaki yüz ifadelerindeki duygular testin uygulanacağı kişiye gösterildikten sonra test uygulanmaya başlanır. Katılımcıların gösterilen fotoğraflardaki yüz duygu ifadelerini doğru şekilde ve en kısa sürede tanımları istenmiştir. Fotoğraflar gösterilirken herhangi bir süre kısıtlaması uygulanmamıştır. Test sırasında katılımcıların teste verdikleri cevaplar araştırmacı tarafından not edilirken; aynı zamanda her bir yanıt için ne kadar süre geçtiği de kaydedilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik değişkinlerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, normal dağılıma uyan değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında student-t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Araştırmaya 58 (%59,18) sigara kullanan ve 40 (%40,81) sigara kullanmayan toplam 98 şizofreni hastası dahil edildi. Katılımcıların 62'si (%63,26) erkek, 36'sı (%36,73) kadındı.

Tablo 1a: Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.

		Sigara Kullanan (n=58) n (%)	Sigara Kullanmayan (n=40) n (%)	Toplam	İstatistik
Cinsiyet	Erkek	40 (69,0)	22 (55,0)	62	$\chi^2= 1.98; p= 0.159$
	Kadın	18 (31,0)	18 (45,0)	36	
Medeni Durum	Bekar	35 (60,3)	27 (67,5)	62	$\chi^2= 5.06; p= 0.079$
	Evli	9 (15,5)	10 (25,0)	19	
	Boşanmış	14 (24,1)	3 (7,5)	17	
Çalışma Durumu	Çalışmıyor	49 (84,5)	32 (80,0)	81	$\chi^2= 0.34; p=0.844$
	Çalışıyor	8 (13,8)	7 (17,5)	15	
	Öğrenci	1 (1,7)	1 (2,5)	2	
Birlikte yaşadığı kişiler	Eş ve/veya çocuklarıyla	8 (13,8)	10 (25,0)	18	
	Anne baba ve/veya kardeşleriyle	43 (74,1)	28 (70,0)	71	
	Yalnız	5 (8,6)	2 (5,0)	10	
	Akrabalarıyla	2 (3,4)	0 (0,0)	2	

Tablo 1b: Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Sigara kullanan (n=58) Ortalama ± SS	Sigara kullanmayan (n=40) Ortalama ± SS	İstatistik
Yaş	35,32 ± 8,26	35,17 ± 7,35	$t= 0.09; p=0.925$
Eğitim süresi (yıl)	9,36 ± 3,12	9,00 ± 2,99	$t= 0.57; p=0.568$

Sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, ortalama eğitim süreleri, medeni durumları ve çalışma durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1a ve 1b). Ayrıca bekar hasta oranı her iki

grupta da grupta daha fazlaydı (sırasıyla %60,3 ve %67,5). Çalışmaya dahil olan hastaların çoğunluğu her hangi bir işte çalışmamaktaydı (%84,5 karşın %80).

4.2. Klinik Veriler

Tablo 2a: Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Sigara kullanan (n=58)	Sigara kullanmayan (n=40)	İstatistik
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Hastalık başlangıç yaşı	23,81 ± 6,27	23,02 ± 6,82	t=0.58; p=0.558
Hastalık süresi (yıl)	11,42 ± 7,23	12,15 ± 6,91	z=-0.60; p=0.545
Yatış sayısı	2,91 ± 7,23	2,60 ± 2,58	z=-0.56; p=0.571
Klorpromazin denk doz	503,08 ± 257,80	487,62 ± 265,49	t=0.28; p=0.774

Şizofreni başlangıç yaşı, hastalık süresi ve hastaneye yatış sayısı bakımından sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların kullandıkları antipsikotik tedavilerinin klorpromazin eşdeğer dozu iki grup için de benzer orandaydı (Tablo 2a).

Tablo 2b: Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

		Sigara kullanan (n=58)	Sigara kullanmayan (n=40)	İstatistik
		n (%)	n (%)	
İlaç tipi, n (%)	Kullanmıyor	2 (3,4)	0	x ² = 4.77; p=0.443
	Tipik	0	1 (2,5)	
	Atipik	23 (39,7)	18 (45)	
	Depo tipik+atipik	1 (1,7)	1 (2,5)	
	Depo Atipik+atipik	32 (55,2)	19 (47,5)	
	Depo tipik+tipik	0	1 (2,5)	
Takip şekli	Ayaktan hasta*	35 (60,3)	28 (70)	x ² = 0.96; p=0.327
	Yatan hasta	23 (39,7)	12 (30)	
Tibbi Hastalık komorbidite	Yok	53 (91,4)	38 (95,0)	x ² = 0.46; p=0.494
	Var	5 (8,6)	2 (5,0)	
Ailede psikiyatrik hastalık	Yok	42 (72,4)	27 (67,5)	x ² = 0.27; p=0.600
	Var	16 (27,6)	13 (32,5)	

* Toplum Ruh Sağlığı Merkezi (TRSM) takibinde olan hastalar

Kullandıkları antipsikotik ilaç türü dağılımı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastaları yatarak (%39,7 karşın

%30) ve TRSM takibinde (%60,3 karşın %70) olmaları açısından benzer dağılım gösterdi (Tablo 2b). Bilinen dahili hastalık komorbiditesi ve birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2b).

Tablo 3: Sigara kullanan hastalardaki sigara kullanım süresi ve Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) sonuçları (n=58).

	Min.	Maks.	Ort. ± SS
Sigara kullanım süresi (yıl)	5	35	17,55 ± 8,19
FNBT ortalama puanı	0	10	4,84 ± 2,49

Sigara kullanan şizofreni hastalarının ortalama sigara kullanım süresi 17,55 ± 8,19 yıldır. Bu hastaların nikotin bağımlılık düzeyleri değerlendirildiğinde FNBT ortalama puanı 4,84 ± 2,49 olarak saptanmıştır (Tablo 3).

4.3. Klinik Belirti Şiddetini Değerlendiren Ölçek Verileri

Tablo 4: Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının PANSS ve CGI ölçeği puanlarının karşılaştırılması.

	Vaka grubu Sigara içen (n=58) Ort. ± SS	Kontrol grubu Sigara içmeyen (n=40) Ort. ± SS	İstatistik
PANSS pozitif belirti alt ölçeği	19,39 ± 7,52	19,20 ± 8,43	z= -0.35; p= 0.723
PANSS negatif belirti alt ölçeği	17,17 ± 5,86	21,15 ± 7,47	z= -2.59; p= 0.010
PANSS genel psikopatoloji alt ölçeği	32,12 ± 7,84	33,62 ± 8,64	t= -0.89; p= 0.373
PANSS toplam puanı	68,67 ± 16,64	73,97 ± 16,59	t= -1.55; p= 0.124
CGI	4,1 ± 1,13	4,6 ± 1,21	t= 0.34; p= 0.041

Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI) değerlendirildiğinde, sigara kullanan hastaların ortalama CGI puanı daha düşüktü (p=0.041) (Tablo 4). Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) semptom puanlarını değerlendirildiğinde ise, PANSS toplam puanı, pozitif sendrom alt ölçeği ve genel psikopatoloji alt ölçeği açısından iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Negatif sendrom alt ölçeği puanı ise sigara kullanmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.01$)(Tablo 4).

4.4. Akatizi ve Diskinezi Ölçeklerinin Verileri

Tablo 5: Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının Barnes Akatizi Ölçeği (BARS) ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS) puanlarının karşılaştırılması.

	Sigara kullanan (n=58) Ort. ± SS	Sigara kullanmayan (n=40) Ort. ± SS	İstatistik
BARS 1	0,34 ± 0,57	0,20 ± 0,46	$z = -1.34; p = 0.180$
BARS 2	0,43 ± 0, 65	0,35 ± 0,73	$z = -1.07; p = 0.283$
BARS 3	0,41 ± 0,62	0,30 ± 0,68	$z = -1.38; p = 0.165$
BARS 4	0,63 ± 0,98	0,40 ± 0,90	$z = -1.57; p = 0.116$
AIMS	0,22 ± 0,99	0,10 ± 0,63	$z = -0.66; p = 0.507$

Antipsikotiklerin yol açtığı akatizi ve diskinezinin derecesinin saptanması amacıyla uygulanan BARS ve AIMS puanları sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarında benzer bulundu (Tablo 5).

4.5. Kognitif Fonksiyon Ölçeklerinin Verileri

Tablo 6: Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) ortalama puanlarının karşılaştırılması.

	Sigara kullanan (n=58) Ort. ± SS	Sigara kullanmayan (n=40) Ort. ± SS	İstatistik
Anlık bellek	4,39 ± 1,59	4,15 ± 1,73	$t = 0.72; p = 0.470$
En yüksek öğrenme puanı	12,72 ± 1,99	11,20 ± 2,02	$t = 3.68; p = 0.0$
Toplam öğrenme puanı	94,84 ± 17,81	83,15 ± 18,65	$t = 3.13; p = 0.002$
Uzun süreli bellek (Serbest hatırlama)	10,00 ± 2,75	7,95 ± 2,84	$t = 3.57; p = 0.001$

SBST-en yüksek öğrenme puanı, toplam öğrenme puanı ve uzun süreli bellek (serbest hatırlama) puanı sigara kullanan şizofreni hastalarında kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Buna karşın SBST-anlık bellek alt parametresi için fark gözlenmedi (Tablo 6).

Tablo 7: Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama puanlarının karşılaştırılması.

	Sigara kullanan (n=58)	Sigara kullanmayan (n=40)	İstatistik
Görsel Anlık Bellek Puanı	10,34 ± 2,39	7,45 ± 3,31	t= 5.02; p= 0.0

WMS-Görsel Bellek Alt Testinin ortalama görsel anlık bellek puanları açısından sigara kullanan hastaların, kullanmayan gruba kıyasla görsel anlık belleklerinin daha iyi olduğu bulundu (p= 0.0) (Tablo 7).

Tablo 8: Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının İz Sürme A ve B Testleri tamamlama sürelerinin karşılaştırılması.

	Sigara kullanan (n=58) Ort. ± SS	Sigara kullanmayan (n=40) Ort. ± SS	İstatistik
İz sürme A tamamlama süresi	58,70 ± 27,21	70,35 ± 35,47	z= -1.656; p= 0.098
İz sürme B tamamlama süresi	115,5 ± 34,60	142,0 ± 51,02	z= -2.693; p= 0.007

Vaka ve kontrol gruplarının arasında İST-A tamamlama süresi açısından istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi. İST-B tamamlama sürelerine bakıldığında ise, sigara kullanan şizofreni hastalarının kullanmayan gruba göre anlamlı olarak daha kısa sürede testi tamamladıkları saptandı (p=0,007).(Tablo 8).

Tablo 9: Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının Stroop Testi puanlarının karşılaştırılması.

	Sigara kullanan (n=58) Ort. ± SS	Sigara kullanmayan (n=40) Ort. ± SS	İstatistik
Stroop 1 (kelime okuma süre)	34,46 ± 8,00	34,75 ± 10,35	t= -0.15; p= 0.879
Stroop 2 (renk söyleme süre)	94,03 ± 27,34	105.01 ± 43,94	t=-1.52; p= 0.130
Stroop fark(stroop2 - stroop1)	59,56 ± 25,89	70,27 ± 44,18	z= -1.31; p= 0.188
Kelime okuma düzeltme sayısı	0,22 ± 1,09	0,22 ± 0,47	z= -1.54; p= 0.122
Kelime okuma hata sayısı	0,03 ± 0,18	0,05 ± 0,22	z= -0.38; p= 0.704
Renk söyleme düzeltme sayısı	2,31 ± 2,82	4,20 ± 3,74	z= -2.55; p= 0.011
Renk söyleme hata sayısı	0,62 ± 1,68	1,70 ± 2,46	z= -2.89; p= 0.004

Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni gruplarına yürütücü işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla uygulanan Stroop Testi sonuçlarına göre Stroop 1 (farklı renkte yazılmış renk isimlerini okuma), Stroop 2 (farklı renkte yazılmış renk isimlerini söyleme) ve Stroop süre fark alt parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Yine Stroop 1 alt testiyle ilintili kelime okuma düzeltme sayısı ve kelime okuma hata sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Ancak Stroop 2 alt testiyle ilintili renk söyleme düzeltme sayısı ve renk söyleme hata sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup, sigara içmeyen hastaların bu alt testte daha fazla zorlandıkları bulundu ($p<0.05$).

4.6. Yüz Duygu Tanıma Testi Verileri

Tablo 10: Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini doğru cevaplama sayılarının karşılaştırılması.

	Sigara kullanan (n=58) Ort. ± SS	Sigara kullanmayan (n=40) Ort. ± SS	İstatistik
Mutlu doğru sayısı	6,98 ± 0,13	6,65 ± 0,76	t= 3.12; p= 0.002
Üzgün doğru sayısı	5,31 ± 1,54	3,90 ± 1,87	t= 4.06; p= 0.0
Kızgın doğru sayısı	6,13 ± 0,98	5,47 ± 1,39	t=2.76; p= 0.007
Şaşkın doğru sayısı	6,18 ± 1,08	5,55 ± 1,75	t= 2.23; p= 0.028
İğrenmiş doğru sayısı	5,06 ± 1,71	4,25 ± 1,97	t= 2.18; p= 0.031
Nötr doğru sayısı	6,36 ± 1,16	5,42 ± 1,87	t= 3.04; p= 0.003
Korkmuş doğru sayısı	2,51 ± 1,97	2,35 ± 1,51	z= -0.19; p= 0.849

Mutlu, üzgün, kızgın, şaşkın, iğrenmiş ve nötr yüz ifadelerini tanıma açısından sigara kullanan şizofreni hastalarının kullanmayan gruba göre doğru cevap sayısı anlamlı olarak daha yüksek olup; bu yüz ifadelerini doğru tanımada sigara kullanan hastaların daha başarılı oldukları bulundu ($p<0.05$). Korkmuş yüz ifadesini doğru tanıma açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 11: Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini tanıma sürelerinin karşılaştırılması.

	Sigara kullanan (n=58) Ort. ± SS	Sigara kullanmayan (n=40) Ort. ± SS	İstatistik
mutlu cevaplama süresi	1,71 ± 0,93	2,75 ± 2,44	$z = -2.89; p = 0.004$
üzgün cevaplama süresi	3,59 ± 2,04	5,07 ± 2,66	$z = -3.18; p = 0.001$
kızgın cevaplama süresi	3,06 ± 1,44	4,35 ± 2,20	$z = -3.07; p = 0.002$
şaşkın cevaplama süresi	2,54 ± 1,58	3,58 ± 2,37	$z = -2.57; p = 0.010$
iğrenmiş cevaplama süresi	2,80 ± 1,35	3,98 ± 2,12	$z = -2.68; p = 0.007$
nötr cevaplama süresi	2,01 ± 0,99	3,71 ± 3,06	$z = -3.68; p = 0.0$
korkmuş cevaplama süresi	3,47 ± 1,75	4,27 ± 2,34	$z = -1.70; p = 0.088$

Vaka ve kontrol grupları, Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini cevaplama süreleri açısından değerlendirildiğinde; mutlu, üzgün, kızgın, şaşkın, iğrenmiş ve nötr yüz ifadelerini sigara kullanan şizofreni hastalarının kullanmayan gruba göre anlamlı olarak daha kısa sürede tanıdıkları saptanmıştır ($p < 0.05$). Korkmuş yüz ifadesini tanıma süresi açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Bkz. Tablo 11).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Remisyonda, psikotik belirtileri tamamen düzelmiş veya en az düzeyde olan şizofreni hastalarında dahi kognitif fonksiyon bozuklukları oldukça yaygındır. Yeterli süre ve miktarda antipsikotik tedavi almalarına karşın devam eden kognitif fonksiyon yetersizlikleri şizofreni hastalarının yaşam kalitelerini ve genel işlevselliğini düşüren önemli bir sorun olarak karşımızdadır.

Şizofrenide beynin en büyük kortikal bölgesini oluşturan ve kortikal-subkortikal birçok beyin bölgesiyle asosiyasyonları olan prefrontal kortekste yapısal değişiklikler ve kognitif işlevlerde bozukluklar olduğu beyin görüntüleme ve prefrontal hasara duyarlı kognitif testlerle yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Ayrıca, işitsel ve görsel kognitif işlevler, bellek ve hatırlama merkezi olan temporal lob; sözel yetenek, soyutlama, kategorizasyon ile ilişkili parahipokampal girus; bellek ve yürütücü işlevlerden sorumlu hipokampus; ve emosyonel öğrenme ve emosyonel bilginin işlenmesinde önemli rol oynayan amigdala hacimlerinin şizofrenik hastalarda değişikliğe uğradığını ve bunun da şizofrenideki kognitif bozulmayla ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur.

Birçok araştırmada gösterilen şizofreni hastalarının normal popülasyona göre daha yüksek oranda sigara içmelerini açıklamaya yönelik pek çok hipotez öne sürülmüştür. Bu hipotezlerden en kabul göreni “kendini tedavi hipotezidir”. Bu hipotez, şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen nöronal nikotinik asetilkolin reseptör (nAChR) sistem disregülasyonuna ve nAChR stimülasyonunun kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olduğuna dayanmaktadır ve bunu destekleyen araştırmalar vardır (D’Souza and Markou 2012, Kumari and Postma 2005, Ochoa and Lasalde-Dominicci 2007)

Araştırmamızın bir bölümünü şizofreni hastalarında daha önceki araştırmalarda gösterilmiş olan bilişsel işlev bozukluklarının, sigara kullanan ve kullanmayan şizofrenlerde karşılaştırılması oluşturmaktaydı. Dikkat, sözel öğrenme ve bellek, görsel anlık bellek, psikomotor hız, yürütücü işlevleri ölçen testleri kullanarak nöro-kognitif fonksiyonlarını ve duygu tanıma testini kullanarak sosyal kognitif fonksiyonlarını karşılaştırmamız sonucunda, nöro-kognitif ve sosyal kognitif fonksiyon alanlarının ikisinde de sigara kullanan hastalar lehine anlamlı fark bulduk. Genel olarak, çalışmamızın sonuçları beklentimiz doğrultusunda idi.

Çalışmamızda, sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik verileri (yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, ortalama eğitim süresi, medeni durumları ve çalışma durumları) ve klinik bulguları (hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, takip şekli, kullandıkları antipsikotik tedavinin klorpromazin eşdeğer dozu ve antipsikotik ilaç türü) birbirine benzer olarak bulundu. İki grup arasında sağlıklı bir değerlendirmenin gerçekleştirilebilmesi ve çalışmanın güvenilirliği açısından bu, olumlu bir durum olarak değerlendirildi.

Grupların bellek fonksiyonlarını değerlendirmek için SBST ve WMS-görsel bellek alt testi kullanıldı. Çalışmamızda, SBST-en yüksek öğrenme ve toplam öğrenme puanı sigara içen şizofreni hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunması, sigara kullanan şizofreni hastalarının öğrenme becerilerinin yani bilginin kayıt sürecinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Yine SBST-uzun süreli bellek alt parametresine göre, sigara kullanan şizofreni hastalarında kaydedilen bilginin geri getirilmesinin daha başarılı olduğu görülmektedir. Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarının SBST-anlık bellek alt parametre puanlarında anlamlı farklılık yoktu. Bu ise sigara kullanmanın şizofreni hastalarında sözel bellek üzerine belirgin bir etki olmadığını düşündürmüştür. Buna karşın, WMS-görsel bellek alt testine göre sigara kullanan şizofreni hastalarının görsel anlık belleklerinin kullanmayanlara göre daha iyi olduğu tespit edildi.

İST'nin A bölümü psikomotor hız ve dikkat, B bölümüyse görsel tarama hızı, karmaşık dikkat, planlama, set değiştirme ve tepki ketlemesini becerisini ölçer. Çalışmamızda, İST-B testini sigara kullanan şizofreni hastalarının daha kısa sürede testi tamamladıkları saptandı. Bu sonuca göre, karmaşık dikkat, set değiştirme ve tepki ketlemesi gibi yürütücü işlev faaliyetler üzerine sigara kullanmanın olumlu etkisi olduğu söylenebilir. Buna karşın, her iki grupta da İST-A tamamlama sürelerinin benzer bulunması, görsel-motor tarama, basit dikkat ve psikomotor hız açısından sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastaları arasında fark olmadığını göstermektedir.

Vaka ve kontrol gruplarına yürütücü işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla uygulanan Stroop Testinde birinci bölüm (Stroop 1=farklı renk mürekkeple yazılmış renk isimlerini okuma) kelime okuma süresi, hata sayısı, düzeltme sayısı ve ikinci bölüm (Stroop 2=farklı renk mürekkeple yazılmış renk isimlerinin rengini söyleme) renk söyleme süresi, hata sayısı, düzeltme sayısı ve stroop süre fark (stroop 2-stroop 1) olmak üzere 7 parametre değerlendirildi. Bu parametrelerden sadece Stroop 2 alt testiyle ilintili renk söyleme düzeltme sayısı ve renk söyleme hata sayısı bakımından sigara kullanan şizofrenililer lehine farklılık bulundu. Çalışmamıza göre, 'bozucu etki' altında işlem hızı/tepki süresi bilişsel yetisi için iki grup arasında fark yoktu. Ancak farklı renk mürekkeple yazılmış renk isimlerinin rengini söylemede sigara kullanmayan grubun daha fazla düzeltme ve hata yapmış olması, bu grupta yürütücü işlevlerden zihinsel esneklik, bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi (inhibisyon) yetilerinde daha belirgin bozulma olduğunu gösterdi.

Literatürde, kendi çalışmamızla metodolojik açıdan farklar olmakla birlikte genel olarak, nikotin uygulamasının hem sigara kullanan hem de kullanmayan şizofreni hastalarındaki kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu neticelerini gösteren bazı çalışmalar aşağıda tartışılmaktadır.

Sigara kullanan şizofreni hastalarında görsel-uzaysal çalışma belleği ve dikkat alanındaki defisitlerin sigara içmekle azalırken, sigara yoksunluğunda ve hastalara nAChR antagonisti olan mekamilamin verilmesi ile arttığı gösterilmiştir (Sacco et al 2005).

Nazal sprey yoluyla nikotin uygulaması sonucunda şizofreni hastalarında uzaysal organizasyon ve hafızada iyileşmeler tespit edilmiştir (Smith et al 2002 ve 2006). Smith ve arkadaşları (2002) tarafından plasebo kontrollü-çapraz çalışma olarak dizayn edilen bir çalışmada, yüksek nikotinli sigara ya da nikotinsiz sigara içmenin ve plasebo ya da aktif nikotin nazal spreyin şizofrenideki kognitif belirtilere etkisi araştırılmıştır. Yüksek nikotin içerikli sigara kullanmanın, kognitif belirtiler için ise nikotinsiz sigaradan daha fazla düzelme göstermediği saptanmıştır. Nasal nikotin sprey ise aksine, uzaysal organizasyon, sözel bellek ve iki seçenek reaksiyon zaman gibi kognitif belirtilerde iyileşmeye neden olduğu bulunmuştur. Yine Smith ve arkadaşlarının (2006) 27 erkek şizofreni/şizoaffektif hasta ile yaptıkları çift kör plasebo kontrollü başka bir çalışmada, katılımcılara 10-12 saatlik sigara yoksunluğunun ardından aktif ve plasebo nasal nikotin uygulama öncesi ve sonrası bazı kognitif testler uygulanarak dikkat ve vijilans, uzamsal organizasyon, görsel uzaysal bellek ve sözel bellekleri değerlendirilmiştir; plaseboyla kıyaslandığında, aktif nikotin nazal uygulamasının şizofrenide dikkat (reaksiyon zamanını azaltarak) ve görsel-uzaysal çalışma belleği üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir.

Nikotin sakızı ve transdermal patch (yama) biçiminde nikotin uygulanması şizofreni hastalarında dikkati artırdığı gösterilmiştir (Barr et al 2008b, Harris et al 2004). Barr ve arkadaşlarının (2008b) sigara içmeyen şizofreni(n=28) ve sağlıklı kontroller (n=32) ile yaptıkları plasebo kontrollü-randomize-çapraz dizayndaki çalışmalarında, transdermal nikotin uygulaması ile her iki grupta da Sürekli Performans Test (SPT) ve Stroop Test

puanlarının daha iyi olduğu sapanmıştır; buna göre nikotinin şizofrenideki dikkat ve impulsiv cevap inhibisyonu alanlarındaki bozulmaları düzelttiği gösterilmiştir.

AhnAllen ve arakadaşlarının (2008) sigara içenlerde (22 şizofren ve 16 kontrol) yaptıkları çalışmada, nikotin seviyesinin farklı olduğu şartlarda (baseline, gece boyu sigara yoksunluğu sonrası ve nikotin patch sonrası), şizofrenideki dikkat ağı ve performans işlevinin nasıl etkilendiği dikkat işlevlerini ölçen bir test (ANT-Attention Network Test) uygulanarak anlaşılmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada kontrol grubuna kıyasla, şizofrenililerde ANT-reaksiyon zamanının nikotin patch uygulaması sonrası bazale göre daha hızlı olduğu ve ANT-doğruluk oranının sigara yoksunluğuunda daha kötü olduğu gözlenmiş olup; dikkatte en fazla bozulmanın sigara yoksunluğuunda ve en fazla iyileşmenin nikotin uygulaması sonrasında olduğu sonucuna varılmıştır (AhnAllen et al 2008).

Başka bir çalışmada ise, transdermal nikotin uygulaması ile nikotinin, sigara kullanmayan şizofreni ve sağlıklı kontrollerdeki epizodik bellek üzerine olan etkisi incelenmiştir. Plasebo ile kıyaslandığıında, nikotin uygulaması yeni öğeleri daha hızlı ve daha doğru tanıma ile ilişkili bulunmuş ve şizofreni hastalarında nikotinin yanlış alarmı azaltmada kontrol grubuna göre daha etkili olduğu tespit edilmiş, fakat daha önce gösterilen öğelerin tanınmasının doğruluğu ve reaksiyon zamanı üzerine nikotinin etkisi gösterilememiştir (Jubelt et al 2008).

Son yıllarda, farklı nAChR reseptörleri hedefleyen çeşitli alt-tip selektif pozitif allosterik modülatörler tanımlanmıştır; bu selektif nAChR pozitif modülatörler/agonistler, nikotine göre daha tolere edilebilir ve etkili alternatif olabilecekleri ne srlmştir (Taly et al 2009). Özellikle, $\alpha 4\beta 2$ ve $\alpha 7$ nAChR agonistlerinin prelinik hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda hafıza ve dikkat üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Şizofreni hastalarında sigara içme paterni derin inhalasyon ile karakterizedir ve kronik sigara içen kontrollerle kıyaslandığında kanda yüksek nikotin seviyelerine sahip oldukları da gösterilen şizofrenik hastalar, şizofrenik olmayan kişilere göre kendi kendilerine daha fazla nikotin uygulamış olurlar (Olincoy et al 1997). Zaten, nikotinin sadece çok yüksek konsantrasyonlarda $\alpha 7$ -nAChR'ı up-regüle ettiği gösterilmiştir (Marks et al 1983).

$\alpha 7$ -nAChR'nin kusurlu aktivasyonu şizofrenide dikkat eksikliğine neden olması, yeni bir kanıt olarak $\alpha 7$ -nAChR kısmi agonistinin geliştirilmesini akla getirmiştir (Olincoy et al 2006). Olincoy ve arkadaşlarının (2006), $\alpha 7$ -nAChR parsiyal agonisti olan 3-anabaseine dihydrochloride (DMXB-A) kullanarak yaptıkları plasebo kontrolü çift kör çapraz çalışmada, antipsikotik tedavisi alan sigara kullanmayan 12 şizofreni hastasının nörokognisyonlarında ve kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğu gösterilen P50 işitsel evoked potansiyel inhibisyonunda iyileşme olup olmadığına bakılmış; DMXB-A'nın şizofrenideki hem bilişsel bozukluk hem de P50 inhibisyon üzerine olumlu etkisi olduğu saptanmıştır.

$\alpha 7$ -nAChR daha çok selektif dikkat bozukluğuyla ilgili bulunduğundan, şizofrenideki diğer kognitif defisitlerin patofizyolojisinde başka nAChR'lerin rol oynayabileceği düşünülmüştür (Ochoa and Lasalde-Dominicci 2007). Mental hastalığı olmayan kronik sigara kullanıcılarında sigara bıraktırmak için denenen ve $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$, $\alpha 3\beta 2$ -nAChR'ler için parsiyal agonist, $\alpha 7$ -nAChR için ise tam agonist olan vareniklin; nikotinik reseptörlerden özellikle $\alpha 4\beta 2$ -nAChR için yüksek afinitesi olup bu reseptör üzerinden nukleus akumbensten dopamin salımını stimüle eder (Coe et al 2005).

Son yıllarda, vareniklini şizofreni hastalarında da hem sigara bıraktırmak hem de bilişsel işlevlerde düzelme sağlamak için deneyen çalışmalar yapılmıştır. Hong ve arkadaşlarının (2011), 69 sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni/şizoaffektif hasta ile yaptıkları

plasebo kontrollü randomize çift kör çalışmada, vareniklinin sigara kullanmayan grupta P50 duyusal perdeleme defisitinde azalmaya neden olduğu ve sigara kullanımına bakılmaksızın tüm şizofreniklerde yürütücü işlevler üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilirken, uzamsal çalışma belleği, işlem hızı ve devamlı dikkat üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı bulunmuştur.

Vareniklinin şizofrenili hastalardaki bilişsel işlevlere etkisini araştıran 120 şizofrenik hasta (60 sigara içen, 60 sigara içmeyen) ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü başka bir çalışmada, bilişsel bozukluklar için vareniklinin bazı yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (Shim et al 2012). Çalışmada uygulanan kognitif testlerde Digital Symbol Substitution Test ve Wisconsin Card Sorting Test non-perseveratif hataların düzelmesinde tüm hastalar için vareniklin, plaseboya üstün bulunurken; sadece sigara içen şizofreniklerde SPT reaksiyon zamanının ve Stroop Interferansının vareniklin ile azaldığı gözlenmiştir.

Çalışmamızın verilerine göre, literatürle uyumlu olarak sigara kullanmanın özellikle dikkat, sözel ve görsel bellek ve bazı yürütücü işlevler gibi nöro-kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olduğu saptandı. Çalışmamızda ayrıca, hastaların yüz ifadesinden duygu tanıma kabiliyetleri incelenerek nikotinin sosyal kognisyon üzerine etkisiyle ilgili fikir edinmeye çalıştık. Bu amaçla, her iki grubun Yüz Duygu Tanıma Testi ile temel duyguları (mutluluk, üzüntü, öfke, şaşkınlık, iğrenme, korku ve nötr) tanıma kabiliyetleri değerlendirildi ve her bir duygu ifadesine ortalama doğru cevap verme sayısına göre karşılaştırıldı. Literatür taramamızda daha önce sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının yüz ifadesinden duygu tanıma kabiliyetleri kıyaslanarak sosyal kognisyonlarını karşılaştıran bir çalışmaya ulaşamadık. Bu açıdan çalışmamız önem arz etmektedir.

Çalışmamızda, mutlu, üzgün, kızgın, şaşkın, iğrenmiş ve nötr yüz ifadelerini tanımada sigara kullanan şizofreni hastaları kullanmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek puan almış olup, bu yüz ifadelerini doğru tanımada sigara kullanan grubun daha başarılı olduğunu göstermektedir. Korkmuş yüz ifadesini doğru tanıma açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Vaka ve kontrol grupları, Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini cevaplama süreleri (reaksiyon zamanı) açısından değerlendirildiğinde; mutlu, üzgün, kızgın, şaşkın, iğrenmiş ve nötr yüz ifadelerini sigara kullanan şizofreni hastalarının kullanmayan gruba göre anlamlı olarak daha kısa sürede tanıdıkları saptanmıştır. Korkmuş yüz ifadesini tanıma süresi açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Araştırmamızın verileri, sigara kullanan şizofreni hastalarının genel olarak yüz duygu ifadelerini daha kolay ve daha hızlı tanıyabildikleri göstermiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç çalışmamızın en önemli sonucudur. Bu sonuca göre, nikotinin duygu tanıma üzerine dolayısıyla sosyal kognisyon üzerine olumlu etkisi olabileceği söylenebilir.

Nikotinin şizofreni hastalarındaki sosyal kognisyon üzerine etkilerini araştıran henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Literatür taramamızda konuyla ilgili birkaç çalışmaya ulaşabildik. Bu çalışmaların dizaynında bizim çalışmamızdan farklı olarak nikotin uygulaması mevcuttu (Quisenarts et al 2013, Drusch et al 2013).

Quisenarts ve arkadaşları (2013) plasebo kontrollü çapraz çalışmalarında, nasal nikotin sprey uygulamasının sigara içen (n=16) ve sigara içmeyen (n=15) şizofreni hastaların sosyal karar verme becerilerine etkisi olup olmadığını incelemişlerdir. Sigara içmeyen şizofreni hastalarında plasebo uygulamasında sosyal karar verme becerilerinin bozulduğu ve 1 mg nikotin uygulaması sonrası düzeldiği, ancak sigara içen

şizofreniklerde plasebo yada nikotin uygulamasının performanslarını etkilemediği gözlenmiştir. Akut nikotin uygulamasının sigara içmeyen şizofreni hastalarının sosyal bilişlerinde olan bu iyileşmenin, aslında nikotinin DLPAK işlevlerinden dikkat gibi proaktif kontrol süreçleri üzerine olumlu etkileri sayesinde olabileceği öne sürülmüştür (Quisenarts et al 2013).

Ancak, sigara içen şizofreni (n=21) ve sağlıklı kontroller (n=32) ile yapılan, plasebo kontrollü, randomize, çift kör başka bir çalışmada ise, Drusch ve arkadaşları (2013) nikotinin sosyal kognisyon testlerinde anlamlı etkisinin olmadığını gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar, beklentilerinin aksine çıkan bu sonucu, uygulanan nikotin dozunun yetersiz olabileceğine ve nikotin uygulanması ile performansların değerlendirilmesi arasındaki intervalin uzun tutulmuş olabileceğine bağlamışlardır (Drusch et al 2013).

Nikotinin, şizofreni hastalarının sosyal kognisyonu üzerine etkilerini açıklamak için doğrudan bir kanıt ya da duygusal süreçlerin nikotitik modülasyonunu inceleyen yeterli çalışma bulunmasa da, yüz ifadelerini tanıma işleminin kolinerjik aktivite ile değişebileceği öne sürülmüştür (Newhouse et al 2011). Bentley ve arkadaşları (2003), sağlıklı gönüllülerde dikkat ve duygusal işleme sırasındaki kolinerjik modülasyon etkilerini gösteren beyin bölgelerini incelemek için bir antikolinesteraz olan fizostigmini kullanarak fMRI çalışması yapmışlardır. Bu çalışmada, asetilkolinin seçici dikkat ve duygusal işlemleri bağımsız olarak ekstra striat korteksteki bölgeye özgü etkileri yoluyla modüle edebileceği belirtilmiştir. Frontoparyatel kortekse kolinerjik inputlar, duygusal bilgilere dikkatin verilmesini etkileyebileceği sonucuna varılmış (Bentley et al 2003).

Beyin görüntüleme çalışmalarına göre, nikotin uygulaması, nükleus accumbens, amigdala, singulat ve prefrontal korteksi kapsayan beyin bölgelerinde doz-bağımlı nöronal aktivite artışına neden olur (Mansvelter et al 2009, Stein et al 1998). Yüz ve duygu tanıma ile ilgili beyin bölgeleri arasında amigdala, superior temporal girus ve

fusiform girus ön plana çıkmaktadır. Amigdala hem yüz hem de duygu tanıma ile ilgili iken, superior temporal girus daha çok duygu tanıma, fusiform girus ise daha çok yüz tanımayla ilgili bulunmuştur (Adolphs 2002). Şizofreni hastalarında yapılan fMRI çalışmalarında en sık rastlanan bulgulardan hipokampusu da içeren medial temporal lobda yapısal hasarları ile amigdala ve hipokampus azalmış hacim bulguları, şizofrenide sosyal iletişim sorunlarının temel nedeni olan yüz ve duygu tanımadaki bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir (Hall et al 2007). Ayrıca amigdalanın, DLPFK ile fonksiyonel indirekt bir bağlantısının olduğu ve bu bağlantının ventromedial PFK aracılığıyla sağlandığı belirtilmiştir (Porrino 1981, Ghashghaei 2002). Bu bilgiler ışığında, nikotinin amigdala, hipokampus ve DLPFK’te nöronal aktiviteyi indükleyerek sosyal kognisyon üzerine olumlu etkiler sağlayabileceği düşünülebilir.

Literatürde, sosyal kognisyon ve nörokognisyon arasındaki bağlantı tam olarak anlaşılmış olmasa da, genel kanı birbiriyle ilintili ancak ayrı yapılar olduğudur. Önceki çalışmalarda nikotinin olumlu etkisinin daha net şekilde ortaya konulduğu çalışma belleği, işlem hızı ve dikkat gibi nörokognitif süreçlerin duygu algılanması, sosyal algı ve zihin kuramı sosyal-bilişsel işlevleri ile nispeten tutarlı ilişkisi gösterilmiştir. Bu bağlamda normal nöro-kognitif işlevin sosyal kognisyon için gerekli ancak yeterli olmadığı vurgulanmaktadır (Fanning et al 2012).

Bizim çalışmamızın bulguları, sosyal algı ve kognisyonun sigara kullanan şizofreni hastalarında daha iyi beklenebileceğini düşündürmektedir. Ancak sosyal kognisyonun sigara kullananlarda daha iyi olmasının sebebinin, nikotinin genel bilişsel işlevlere olan katkısından mı yoksa sosyal biliş üzerine iyileştirici ayrı bir mekanizmadan mı kaynaklandığı netleştirilemedi.

Kohler (2010), şizofreni hastalarında duygu tanımayı etkileyen bazı faktörler arasında hastalığın şiddeti, süresi, başlangıç yaşı ve uygulanan tedavi olduğu belirtmiştir.

Çalışmamızda, sigara kullanımı dışında, duygu tanımayı etkileyebilecek bu faktörler açısından iki grup arasında fark yoktu.

Duygu algılama ile şizofreni belirtileri arasında da ilişki bulunmaktadır. Genel olarak, negatif belirtili hastaların yüz ifadelerini tanımada daha başarısız oldukları tespit edilmiştir (Tsoi et al 2008). Mandal ve arkadaşları, negatif belirtili hastalarda genelleşmiş bir duygu algılama bozukluğu olduğunu göstermiştir (Mandal et al 1999). Bizim çalışmamızda da, sigara kullanmayan hastalarda hem negatif belirtiler daha fazlaydı hem de duygu tanımada daha başarısızlardı.

Çalışmamızda sigara kullanan şizofreni hastalarının sigara kullanmayanlarla benzer pozitif sendrom ve genel psikopatoloji alt ölçeği puanı almasına karşın negatif semptomların sigara kullanmayan hastalarda daha fazla olması nikotinin negatif belirtileri azalttığını gösteren önceki çalışmalarla uyumluydu (Smith et al 2002, Dalack et al 1998, D'Souza and Markou 2012).

Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarındaki diğer değerlendirmemiz, kullandıkları antipsikotiklerin yol açtığı akatizi ve diskinezinin derecesinin karşılaştırılması idi. Beklentimiz sigara kullanan hastalarda bu yan etkilerin daha az olduğunu yönündeydi. Ancak, uygulanan BARS ve AIMS test puanları açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Bu durum her iki grupta da atipik antipsikotik kullanım oranının daha fazla olmasına ve buna bağlı olarak akatizi ve diskinezi derecelerinin daha düşük saptanmasına bağlandı.

Sonuç olarak, bizim çalışmamız şizofreni hastalarının kognitif fonksiyonlarında sigara kullanan grubun lehine fark olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, literatürle uyumlu olup; şizofreninin neden olduğu bilişsel yetersizliğin nikotin alımıyla farkında olmadan düzeltilmeye çalışılması olarak tanımlanan 'self medikasyon' hipotezini destekler

niteliktedir. Yine çalışmamızda, sosyal kognisyonun sigara kullanan şizofreni hastalarında daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ancak sosyal kognisyonun sigara kullananlarda daha iyi olmasının sebebinin netleştirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Genel olarak literatürle uyumlu olarak, sigara içen şizofrenilerde negatif belirtiler daha hafif gözlenmiştir; ancak pozitif belirtilerde ya da ilaç yan etkisi olan akatizik ve diskinezik bulgularda fark gözlenmemiştir.

Mevcut tedaviler pozitif ve negatif semptomları hedef aldığından şizofreni hastalarının işlevselliği ve sosyal rehabilitasyonu etkileyen bilişsel işlev bozuklukları şizofrenide önemli bir sorun teşkil etmektedir. Hatta, özellikle tipik antipsikotiklerin şizofreniye bağlı bilişsel yetersizlikleri daha da kötüleştirdiği göz önüne alındığında bu sorun daha da büyümektedir.

Bu bilgiler ışığında, gelecekte kolinerjik sistemin şizofreni hastalarında yeni bir tedavi hedefi olabileceği düşünülebilir. Bu sayede, hem mesleki işlevsellik için hayati önem taşıyan nörokognitif fonksiyonların ve sosyal işlevsellik için gerekli olan sosyal kognisyonlarının iyileştirileceği; hem de bu hastalarda sigara bırakmanın kolaylaştırılarak sigaranın ciddi tıbbi risklerinden korunmuş olacağı öngörülmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur.

-Çalışmamızın kesitsel olması önemli bir kısıtlılıktır. Prospektif çalışmalarla şizofreni hastalarının nörokognitif ve sosyal kognisyonları ve sigara kullanımı ile ilişkisi hakkında daha çok bilgi edinilebilirdi.

-Bilişsel işlevler kısıtlı sayıda test kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle ancak belli başlı bazı bilişsel fonksiyonlar hakkında yorum yapmak mümkün olmuştur.

-Sosyal kognisyonu değerlendirmek için sadece duygu tanımının kabiliyetlerine bakılmış olması da çalışmamızdaki kısıtlılıklardandır.

-Ayrıca, kullanılan yüz ifadesinden duygu tanıma testindeki yüz ifadeleri yabancı kültüre ait olması da bir başka kısıtlılığdır.

-Şizofreni hastalığının yaygınlığı göz önüne alındığında, çalışmadaki katılımcı sayısının daha fazla olması çalışmanın sonuçlarının gücünü artırabilirdi.

-Çalışmanın önemli bir kısıtlılığı sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır, bu çalışmada sağlıklı kontrol grubun bulunması bulgularımızı daha anlamlı kılabilirdi.

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının nöro-kognitif testlerle kognitif fonksiyonlarının ve yüz ifadesinden duygu tanıma kabiliyetleri değerlendirilerek sosyal kognitif fonksiyonların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde takipli 58 sigara içen ve 40 sigara içmeyen şizofreni hastası dahil edilmiştir. Katılımcıların tamamına İz Sürme Testi, Stroop Testi, Sözel Bellek Süreçleri Testi, Wechsler Bellek Ölçeği-Görsel Bellek testi ve 6 duygu ifadesi (mutlu, üzgün, korkmuş, kızgın, şaşırılmış, iğrenmiş) ile nötr yüz ifadesini içeren fotoğraflardan oluşan Yüz İfadesinden Duygu Tanıma Testi uygulanmıştır.

BULGULAR: İz Sürme A testinde farklılık gözlenmezken, sigara içen grup İz Sürme B testini anlamlı olarak daha kısa sürede tamamladı. Stroop 2 renk söyleme düzeltme ve hata sayısı alt testlerinin sigara içenlerin lehine anlamlı fark olması dışında diğer Stroop alt testlerinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. SBST alt testleri -en yüksek öğrenme puanı, toplam öğrenme puanı ve uzun süreli bellek ile WMS-görsel anlık bellek puanları sigara içen şizofreni hastalarında içmeyen gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Korkmuş ifadesi dışındaki diğer yüz ifadelerini hem doğru tanıma oranı hem de cevaplama süreleri açısından iki grup arasında sigara kullanan şizofreni hastaları lehine anlamlı fark bulunmuştur.

SONUÇ: Sigara içen şizofreni hastalarının sigara içmeyenlere kıyasla, dikkat, sözel ve görsel bellek, çalışma belleği ve bazı yürütücü işlevlerde genel olarak daha başarılı olduğu ve bu kişilerde sosyal bilişin daha iyi beklenebileceği gösterilmiştir. Bulgularımız, literatürle uyumlu olup; şizofreninin neden olduğu bilişsel yetersizliğin nikotin alımıyla düzeltilmeye çalışılması olarak tanımlanan 'kendini tedavi arayışı' hipotezini destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Kognitif Fonksiyonlar, Nikotin, Sigara, Sosyal Kognisyon, Şizofreni.

SUMMARY

Objectives: This study aimed to compare smoker and non-smoker patients with schizophrenia in cognitive functions by using neurocognitive tests and in social cognitive functions by evaluating the facial emotion recognition ability.

Methods: The study is consisted of 58 smokers and 40 non-smokers patients diagnosed with schizophrenia (SCZ) who were follow-up at Sakarya University Education and Research Hospital. All participants were performed for Trail Making Test (TMT), Stroop Test, Rey Auditory Verbal Learning Test (VLT), Wechsler Memory Scale-Visual Production Subscale (WMS-V) and Facial Emotion Recognition Test which included photos with six facial emotions (happy, sad, fearful, angry, surprised, disgusted) and neutral facial expression.

Results: While there was no significant difference on TMT-A duration, but SCZ smokers performed TMT-B shortly. There were no significant differences between SCZ smokers and non-smokers on Stroop sub-tests, except the number of color corrections and errors of Stroop 2 subtest. SCZ smokers were observed to perform significantly higher than SCZ non-smokers in the highest learning scores, total learning scores and long-term memory scores of VLT sub-tests and WMS-visual memory scores. Statistical significant group differences were found favor SCZ smokers for both the accuracy rate of answers towards facial emotion recognition and reaction time for emotions, except emotion of fearful .

Conclusions: There is evidence to suggest that SCZ smokers are generally more succesful than non-smokers group in attention, verbal and visual memory, working memory and some of excutive functions and the social cognition may be predicted in these people. These findings, consistent with the previous studies, supported ‘the self-medication hypothesis’ for smoking in schizophrenia which is defined for trying unconsciously to improve cognitive deficits of schizophrenia by nicotine administration.

Key Words: Cognitive Functions, Nicotine, Schizophrenia, Smoking, Social Cognition.

KAYNAKLAR

- Abay E, Tekin S. Geçmişten günümüze şizofreni genetiği. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2004;12 (Ek 2):21-30.
- Adler LE, Hoffer LD, Wiser A et al (1993) Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 150: 1856–1861.
- Adler LE, Olincy A, Waldo M et al. (1998) Smoking, sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophr Bull*, 24: 189-202.
- Adolphs R (2002) Neural systems for recognizing emotion, *Current Opinion in Neurobiology*, 12:169-177.
- AhnAllen CG, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW & Niznikiewicz MA. (2008). Early nicotine withdrawal and transdermal nicotine effects on neurocognitive performance in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 100(1), 261-269.
- Altunel Ö, Demirdöğen G, Dural U, Kuşçu MK. (2008) Şizofrenide Duygu Algılama ve Tanıma Süreçleri, *Klinik Psikiyatri*. 11(Ek 4):3-11.
- An SK, Kang JI, Park JY, Kim KR, Lee SY, Lee E (2010). Attribution bias in ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 118:54-61.
- Andreasen NC, Black DW (2001): *Introductory Textbook of Psychiatry*, Third Edition, Washington, DC, London, England: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms: *Biol Psychiatry*; 46: 908-20.
- Arnold SE, Hyman BT, Vam Hosesn GW ve ark. (1991): Some cytoarchitectural irregularities in the entorhinal cortex in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48:625.
- Bach, L. J., Happe, F., Fleminger, S., & Powell, J. (2000). Theory of mind: Independence of executive function and the role of the frontal cortex in acquired brain injury. *Cognitive Neuropsychiatry*, 5(3), 175-192.
- Baddeley A (1992) Working memory. *Science*, 31:556-559.
- Bandura, A. (1989) "Human agency in social cognitive theory." *Am Psychol* 44(9): 1175-1184.

- Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG, Snyder AZ. (2003) Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry*. 53: 376-384.
- Barr AM, Procyshyn RM, Hui P, Johnson JL, Honer WG. (2008a) Self-reported motivation to smoke in schizophrenia is related to antipsychotic drug treatment. *Schizophr Res*. 100:252–260.
- Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE,... & Evins, A. E. (2008b) The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology*. 33(3), 480-490.
- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE et al. (1990) Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 147:1457-1462.
- Benowitz NL (1996) Pharmacology of nicotine, addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 36: 597-613.
- Benowitz NL, Jacob P 3rd. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1984; Apr;35(4):499-504.
- Benowitz NL, Jacob P 3rd. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin Pharmacol Ther*. 1994; Nov;56(5):483-93.
- Benson DF, Miller BL (1997) Frontal lobes: Clinical and anatomic aspects. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. TE Feinberg, MJ Farah (Ed), USA, The McGraw-Hill Companies, Inc., s.401-418.
- Bentley P, Vuilleumier P, Thiel CM, Driver J, Dolan RJ. (2003) Cholinergic enhancement modulates neural correlates of selective attention and emotional processing. *NeuroImage*. 20:58–70.
- Berman KF, Illowsky BP, Weinberger DR (1988) Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: IV. Further evidence for regional and behavioral specificity. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 616-622.
- Berman KF, Zec RF, Weinberger DR (1986) Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: II. Role of neuroleptic treatment, attention and mental effort. *Arch Gen Psychiatry*, 43: 126-135.

- Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopoulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*; 157(4):549-59.
- Bilder RM, Lipshutz-Broch L, Reiter G, Geisler SH, Mayerhoff DI, Lieberman JA (1992). Intellectual deficits in first episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration? *Schizophrenia Bull.* 18: 437-48.
- Blanchard JJ, Neale JM (1994): The Neuropsychological Signature of Schizophrenia: Generalized or Differential Deficit? *Am J Psychiatry* 151:40-48.
- Bora E, Yucel M, Panteli C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 2001; 47:299-308.
- Bora, E. (2009). Şizofreni Spektrum Bozukluklarında Zihin Kuramı. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 20, 269-281.
- Bornstein, R. A., Schwartzkopf, S. B., Olson, S. C., et al (1992) Third ventricular enlargement and neuropsychological deficit in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 31, 954-961.
- Breese CR, Lee MJ, Adams CE, Sullivan B, Logel J, Gillen KM, Marks MJ, Collins AC, Leonard S (2000). Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 23:351-64.
- Breier A, Schreiber JL, Dyer J ve ark. (1991): National Institute of Mental Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia: progresis and predictors of outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 48:239-246.
- Brody AL (2006). Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *J Psychiatr Res*. 40(5):404-18.
- Brown R, Colter N, Corsellis JAN ve ark. 1986: Postmodern evidence of structural brain changes in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 43:36.
- Brune M. Theory of mind in schizophrenia: a review of literature. *Schizophr Bull* 2005; 31:21-42.

- Brunet E, Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Decety J. Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia* 2003; 41:1574-1578.
- Buchanan RW, Carpenter WT (2007). 12.1 Şizofreni Kavramı. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Türkçesi). Aydın H, Bozkurt A (Ed). Güneş Kitabevi; 1329-1345.
- Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B et al. (1994):Neuropsychological Impairments in Deficit vs Nondeficit Forms of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 51:804-811.
- Buchsbaum MS (1990) The frontal lobes, basal ganglia and temporal lobes as sites for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 16:379-389.
- Çakır, S. (2008). Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar. *Klinik Psikiyatri*, 11, 9-16.
- Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. (2007) İz sürme testinin 50 yas üzeri Türk yetiskin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. *Turkish Journal of Geriatrics*. 10(2): 73-82.
- Carrillo JA, Herráiz AG, Ramos SI, Gervasini G, Vizcaíno S, Benítez J. (2003) Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*. 23(2):119-27.
- Carpenter WTJ, Buchanan RW, Kirkpatrick B ve ark. (1993): Strong, inference, theory testing, and the neuroanatomy of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 50:825-831.
- Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-I'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005.
- Changeux JP, Bertrand D, Corringer PJ et al. (1998) Brain nicotinic receptors: structure and regulation, role in learning and reinforcements. *Brain Res Rev*, 26:198-216.
- Chou KR, Chen R, Lee JF et al. (2004) The effectiveness of nicotine-patch therapy for smoking cessation in patients with schizophrenia. *Int J Nurs Stud*, 41: 321-330.

- Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, et al. (2005) Varenicline: an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem.* 48:3474–3477.
- Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E (2007). The ambiguous intentions hostility questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social- cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuropsychiatry.* 12:128-143.
- Corrigan WA, Franklin KB, Coen KM et al. (1992) The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl),* 107: 285–289.
- Corrigan W. (1993) Nicotine addiction: consideration in the therapeutic use of nicotine. *Med Chem Res.* 2:603-611.
- Corrigan, P. W., & Green, M. F. (1993). Schizophrenic patients' sensitivity to social cues: the role of abstraction. *The American journal of psychiatry.* 150:589-594.
- Corrigan, P. W., Wallace, C. J., & Green, M. F. (1992). Deficits in social schemata in schizophrenia. *Schizophrenia research,* 8(2), 129-135.
- Court J, Spurden D, Lloyd S, McKeith I, Ballard C, Cairns N, Kerwin R, Perry R, Perry E. (1999) Neuronal nicotinic receptors in dementia with Lewy bodies and schizophrenia: α -bungarotoxin and nicotine binding in the thalamus. *J Neurochem.* 73:1590–1597.
- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia bulletin,* 32(suppl 1), S44-S63.
- Crespo-Facorro B, Barbadillo L, Pelayo-Terán JM et al. (2007) Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry,* 19(4):325-336.
- D'Souza MS and Markou A. (2012) Schizophrenia and tobacco smoking comorbidity: nAChR agonists in the treatment of schizophrenia-associated cognitive deficits. *Neuropharmacology.* 62(3):1564-1573.

- Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH (1998). Nicotine dependence and schizophrenia: clinical phenomenon 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 (1996). Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 22(3): 405-9.
- De Leon J, Diaz FJ, Aguilar MC, Jurado D, Gurpegui M. (2006) Does smoking reduce akathisia? Testing a narrow version of the self medication hypothesis. *Schizophr Res*. 86(1-3):256-68.
- 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.
- Dinçmen K. (1981) *Deskriptiv ve Dinamik Psikiyatri*; Yayın Dağıtım, İstanbul.
- Drusch K, Lowe A, Fisahn K, et al. (2013). Effects of nicotine on social cognition, social competence and self-reported stress in schizophrenia patients and healthy controls. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 263(6), 519-527.
- Duffy JD, Campbell JJ (1994) The regional prefrontal syndromes: A theoretical and clinical overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6:379-387.
- Durany N, Zochling R, Boissl KW, et al. (2000) Human postmortem striatal $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor density in schizophrenia and Parkinson's syndrome. *Neurosci Lett*. 287:109–112.
- Eack SM, Mermon DE, Montrose DM, Miewald J, Gur RE, Gur RC, Sweeney JA, Keshavan MS. Social cognition deficits among individuals at familial high risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010; 36:1081-1088.
- Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. (2003) *Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi*, Günes kitabevi, Ankara.
- Ekman P, Davidson RJ (1993) Voluntary smiling changes regional brain activity. *Psychol Sci*, 4: 342.

- Ekman P, Friesen WV (1976) *Pictures of Facial Affect*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Ekman P and Friesen WV. (1971) Constants across cultures in the face and emotion. *J Pers Soc Psychol*, 17(2): p. 124-9.
- Exner C, Boucsein K, Degner D ve ark. (2004). Impaired emotional learning and reduced amygdala size in schizophrenia: A 3-month follow-up. *Schizophrenia Research*, 71:493-503.
- Fanning JR, Bell MD, and Fiszdon JM. (2012) Is it possible to have impaired neurocognition but good social cognition in schizophrenia? *Schizophr Res*. 135(1-3): 68–71.
- Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 35:573-588.
- Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W. (1997) Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 94, 587–592.
- Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. (1995) Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 38:22–33.
- Freedman R, Leonard S, Gault JM, Hopkins J, Cloninger CR, Kaufmann CA, Tsuang MT, Faraone SV, Malaspina D, Svrakic DM, Sanders A, Gejman P. (2001) Linkage disequilibrium for schizophrenia at the chromosome 15q13-14 locus of the 7-nicotinic acetylcholine receptor subunit gene. *Am. J. Med. Genet*. 105, 20–22.
- Frith CD (1992) *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates.
- Gallese V (2003) The roots of empathy: The shared manifold hypothesis and the neutral basis of intersubjectivity. *Psychopathology*, 36: 171.

- George TP, Vessicchio JC, Termine A. (2003) Nicotine and tobacco use in schizophrenia. In: Meyer JM, Nasrallah HA, eds. *Medical Illness in Schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.
- Ghashghaei HT, Barbas H (2002) Pathways for emotion: interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey, *Neuroscience*, 115, 1261–1279.
- Glassman AH. (1993) Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry*. 150(4):546-53.
- Gold JM, Harvey PD (1993): Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America* 16(2):295-312.
- Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ ve ark. (1992) Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 101(3):487-494.
- Gold JM. (2004) Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res*, 15(1):21-28.
- Goldberg TE, Aloia MS, Gourovitch ML, Missar D, Pickar D, Weinberger DR (1998): Cognitive substrates of thought disorder. I: the semantic system. *Am. J. Psychiatry* 155 (12) 1677- 1684.
- Goldberg TE, Gold JM (1997): Neurocognitive Deficits in Schizophrenia. *Schizophrenia*. Blackwell Science Ltd p.146-162.
- Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF et al (1987): Further evidence for dementia of the prefrontal type in Schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry*, 44:1008-1014.
- Goldberg TE, Weinberger DR, Pliskin NH, Berman KF, Podd MH. (1989). Recall memory deficit in schizophrenia. A possible manifestation of prefrontal dysfunction. *Schizophrenia Res*, 2: 251-57.
- Goldman RS, Btes JA, Bilder RM, Kane J, Schooler N and Marder S (1996). The effects of clozapine and haldol on memory functioning in treatment refractory schizophrenics. *Schizophrenia Res*. 18 (Special Issue): 221.

- Goodman J (1995) Tobacco in history: The cultures of dependency. Routledge, New York, s.3-19.
- Gray R, Rajan AS, Radcliffe KA et al. (1996) Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature*, 383: 713–716.
- Greden JF, Pomerleau OF (1995) Caffeine related disorders and nicotine-related disorders. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), 6. Baskı, s.799-810.
- Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM et al. (2004) Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*, 56:301-307.
- Green MF (1996). What are functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 153: 321-330.
- Green M F, Penn D L, Bentall R, Carpenter W T, Gaebel W, Gur R C, Heinsen R et al. (2008). Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia bulletin*, 34:1211-1220.
- Griffith JM, O’Neill EJ, Petty F et al (1998) Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 44: 98-106.
- Guan ZZ, Zhang X, Blennow K, Nordberg A. (1999) Decreased protein level of nicotinic receptor $\alpha 7$ subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuroreport*. 10:1779–1782.
- Gur RE, Mcgrath C, Chan RM (2002) An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia, *Am J Psychiatry*, 159, 1992.
- Gur RE, Pearlson GD (1993) Neuroimaging in schizophrenia research. *Schizophr Bull*, 19:337-353.
- Hall Jeremy, Haris JM, McKirdy JW et al. (2007) Emotional memory in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 45: 1152-1159.
- Hamid S, Dawe GS, Gray JA et al. (1997) Nicotine induces long-lasting potentiation in the dentate gyrus of nicotine-primed rats. *Neurosci Res*, 29: 81–85.

- Harvey PD, Docherty NM, Serper MR, Rasmussen M (1990): Cognitive deficits and thought disorder. II. An eight-month followup study. *Schizophr. Bull.* 16: 147-56.
- Harvey PD, Howanitz E, Parella M. et al (1998): Cognitive, adaptive and symptomatic features of schizophrenia in late life: a comparison of nursing home, chronically hospitalized and acutely admitted patients. *Am. J. Psychiatry*; 155: 1080-6.
- Harvey PD, Sharma T.(2002): Understanding and Treating Cognition in Schizophrenia (Şizofrenide Kognisyonu Anlama ve Tedavisi Klinisyenin El Kitabı), Editör: Hüsnü Erkmén.
- Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA ve ark. (1994) Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity, and dementia. *Arch Gen Psychiatry*, 51: 469-476.
- Herken H. Genetik. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-I'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s. 319-54.
- Hirsch SR, Weinberger DR. (2003) Schizophrenia. 2nd Edition.
- Hofer A, Benecke C, Edlinger M et al. (2008) Facial emotion recognition and its relationship to symptomatic, subjective, and functional outcomes in outpatients with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry*.
- Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, et al (1992): Neuropsychological Functioning of First-Episode Schizophreniform Patients. *Am j Psychiatry* 149:898-903.
- Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M ve ark. (1991): Longitudinal Neuropsychological Follow-Up Study of Patients with First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:1336-134.
- Hong LE, Thaker GK, McMahon RP, Summerfelt A, RachBeisel J, Fuller RL & Nye A. (2011). Effects of moderate-dose treatment with varenicline on neurobiological and cognitive biomarkers in smokers and nonsmokers with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of general psychiatry*, 68(12), 1195-1206.
- Hooker C, Park S. (2002) Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry Res*, 112 (1): 41-50.

- Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE et al. (1986) Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*, 152:993-997.
- Ihnen GH, Penn DL, Corrigan PW et al. (1998) Social perception and social skills in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 80 (3): 275-86.
- Işık E. (2006) *Güncel Şizofreni*, Format Matbaacılık, Ankara.
- Jaeger J, Douglas E (1992). Neuropsychiatric rehabilitation for persistent mental illness. *Psychiatr Q*. 63: 71-94.
- 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.
- Johnston PJ, Enticott PG, Mayes AK, Hoy KE, Herring SE, Fitzgerald PB (2010). Symptom correlates of static and dynamic facial affect processing in schizophrenia: evidence of a double dissociation? *Schizophr Bull*. 36:680-687.
- Johnston PJ, Katsikitis M, Carr VJ (2001) A generalised deficit can account for problems in facial emotion recognition in schizophrenia. *Biol Psychol*, 58: 203-227.
- Jones-Gootman M, Zatorre RJ, Oliver A (1997) Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychologia*, 35:963-973.
- Jubelt LE, Barr RS, Goff DC, Logvinenko T, Weiss AP, & Evins AE. (2008). Effects of transdermal nicotine on episodic memory in non-smokers with and without schizophrenia. *Psychopharmacology*, 199(1), 89-98.
- 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.
- Kaplan HI, Sadock BJ: *Concise Textbook of Clinical Psychiatry*; Abay E (Çeviri Ed.); *Klinik Psikiyatri*; Nobel Tıp Kitabevleri; İstanbul-2004;121-138.
- Karakaş S, İrkeç C, İşeri E, Karakaş HM, Yüksel N, Arıkan O, Uzbay İT, Özgören M (2008). *Şizofrenide Bilişsel Bozukluklar ve Nöropsikolojik Testlerin Şizofrenide*

Kullanımı. İç: Karakaş S, editör. Kognitif Nörobilimler. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitapevleri; s. 745 – 769.

- Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N (2003). Yönetici İşlevler, Frontal Lob ve Demans. İç: Beyazkürk DŞ, editör. Beyin ve Nöropsikoloji: Temel ve Klinik Bilimler. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi San. ve Tic. Ltd. Şti. s. 123 –131.
- Karakaş S ve Aydın H (1999). "Şizofrenide bilgi işleme bozuklukları." Şizofreni Dizisi 2.4: 113-131.
- Karakaş S et al. (1999)"Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik." Klinik Psikiyatri 2.2:75-88.
- Karşıdağ Ç, Alpay N, Kocabıyık A (2005). Şizofreni ve sigara bağımlılığı. Düşünen Adam. 18 (1): 13 -20.
- Kasper S, Resinger E. (2003) Cognitive effects and antipsychotic treatment. Psychoneuroendocrinology. 28(Suppl 1):27–38.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 13(2):261-76.
- Kee KS, Gren MF, Mintz J et al. (2003) Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? Schizophr Bull, 29:487-497.
- Kelly C and McCreadie RG. (1999) Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenia patients in Nithsdale, Scotland. Am J Psychiatry. 156:1751-7.
- Kinderman, P., & Bentall, R. P. (1996). A new measure of causal locus: the internal, personal and situational attributions questionnaire. Personality and Individual differences, 20(2), 261-264.
- King DJ. (1994) Psychomotor impairment and cognitive diatribances induced by neuroleptics. Acta Psychiatr Scand. 38(Suppl), 53-58.
- Kohler CG, Turner TH, Bilker WB et al. (2003) Facial emotion recognition in schizophrenia: Intensity effects and error pattern. Am J Psychiatry, 160: 1768-1775.
- Kohler CG, Walker J, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. Schizophr Bull. 36:1009-1019.

- Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*, 14: 23-32.
- Köroğlu E, Güleç C. (2007) *Psikiyatri Temel Kitabı*, Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- Kosaka et al. (2002) Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: An fMRI study. *Schizophr Res*, 57: 87-95.
- Kültür S, Mete L, Erol A. Şizofreni. Köroğlu E, Güleç. C (Editörler). *Psikiyatri temel kitabı'nda*. 2. baskı. Ankara: HYM Basın Yayım; 2007. s. 184-204.
- Kumari V. & Postma P. (2005). Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(6), 1021-1034.
- Leonard S, Adler LE, Benhammou K et al. (2001) Smoking and mental illness. *Pharmacol Biochem Behav*, 70: 561-570.
- Leung A, Chue P (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 401:3-38
- Levin ED, Bettegowda C, Blosser J, Gordon J (1999). AR-R17779, and alpha7 nicotinic agonist, improves learning and memory in rats. *Behav Pharmacol*. 10(6-7): 675-80.
- Levin ED, McClernon FJ, Rezvani AH. (2006) Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology (Berl)*. 184(3-4):523-39. Epub 2005.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (Eds) (2004). *Concept formation and reasoning. Neuropsychological Assessment*. 4 th edition. New York: Oxford University Press.
- Liddle PF and Morris DL. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry*. 158: 340-5, 1991.
- Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO (2006): *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia; (neurocognitive impairments, Ph. D Richard S.E.Keefe, B.S. Charles E. Eesley)*; Washington DC and London UK:American Psychiatric Publishing Inc.

- Lohr JB ve Flynn K (1992) Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res*, 8: 93-102.
- Malloy PF, Richardson ED. (1994) Assessment of frontal lobe functions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 6(4): 399-410.
- Mandal MK, Jain A, Haque-Nizami S, Weiss U, Schneider F. (1999) Generality and specificity of emotion-recognition deficit in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Psychiatry Res*. 87:39-46.
- Mansvelder HD, Mertz M, Role LW (2009) Nicotinic modulation of synaptic transmission and plasticity in cortico-limbic circuits. *Semin Cell Dev Biol* 20(4): 432-440.
- Markowitsch HJ (2000) Neuroanatomy of memory. E. T. F. M. I. Craik (Ed.), *The Oxford handbook of memory*. New York, Oxford University Press.
- Marks MJ, Burchs JB, Collins AC (1983) Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and cholinergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 226:817–825
- Martin-Ruiz CM, Haroutunian VH, Long P et al. (2003) Dementia rating and nicotinic receptor expression in prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 54: 1222-1233.
- Maskos U, Molles BE, Pons S, et al. (2005). Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature*. 7;436(7047):103-7.
- Mathew SV, Law AJ, Lipska BK, Davila-Garcia MI, Zamora ED, Mitkus SN, Vakkalanka R, Straub RE, Weinberger DR, Kleinman JE, Hyde TM. (2007) $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor mRNA expression and binding in postmortem human brain are associated with genetic variation in neuregulin 1. *Hum Mol Genet*. 16:2921–2932.
- McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF ve ark.: Neural circuits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 51(7):515-516, 1994.
- McChargue DE, Gulliver SB, Hitsman B (2002). Would smokers with schizophrenia benefit from a more flexible approach to smoking treatment? *Addiction*. 97:785-793.
- Mesulam MM (1986) Frontal cortex and behaviour. *Ann Neurol*, 19: 320-325.

- Mizrahi R, Addington J, Remington G, Kapur S(2008). Attribution style as a factor in psychosis and symptom resolution. *Schizophr Res.* 104:220-227.
- Mochler D, Riordan J, Sharma T (1997) Memory and intellectual deficits do not decline with age in schizophrenia. *Schizophr Res*, 26:1-7.
- Mohamed S, Paulsen JS, O’Leary D, Arndt S, Andreasen N (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry.* 56:749-754.
- Morice R. Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry.* 157: 50-4, 1990.
- Nasrallah HA and Smeltzer DJ (2002). *The Patient With Schizophrenia.* 1 th ed. *Handbook in Health Care Co.* s 115.
- Nelson HE, Pantelis C, Carruthers K, Speller J, Baxendale S and Barnes TRE (1990). Cognitive functioning and symptomatology in chronic schizophrenia. *Psychol Med.* 20: 357-65.
- Nestor PG, Shenton ME, McCarley RV ve ark. (1993): Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 150:1849-1855.
- Newhouse PA, Potter AS, Dumas JA and Thiel CM. (2011) Functional brain imaging of nicotinic effects on higher cognitive processes. *Biochem Pharmacol.* 82,943–951.
- Nuechterlein K, (1984): Sustained attention among children vulnerable to adult schizophrenia and among hyperactive children. A longitudinal perspective. In: Watt N.F., Anthony E.J., Wynne L.C., Rolf J.E. (Eds.), *Children at Risk for Schizophrenia. A Longitudinal Perspective.* Cambridge Univ. Press, New York, pp. 304-312.
- Nuechterlein KH, Edell WS., Norris M, Dawson ME (1986):. Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms. *Schizophr. Bull.* 12: 408-26.
- Ochoa EL & Lasalde-Dominicci J. (2007). Cognitive deficits in schizophrenia: focus on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and smoking. *Cellular and molecular neurobiology.* 27(5), 609-639.

- Olincy A, Harris JG, Johnson LL, et al. (2006) Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 63:630–638.
- Olincy A, Johnson L, Ross R. (2003) Differential effects of cigarette smoking on performance of a smooth pursuit and a saccadic eye movement task in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 117: 223-236.
- Olincy A, Ross RG, Young DA, Roath M, Freedman R. (1998). Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 18, 175–185.
- Olincy A, Young DA, Freedman R. (1997) Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 42 (1), 1–5.
- Öktem Ö. (1992) Sözel bellek süreleri testi: Bir ön çalışma. *Nöropsikiyatri Arsivi*. 29:196-206.
- Öztürk O, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. yenilenmiş 11.baskı, Nobel Tıp Kitapevleri; 2011, s242-323.
- Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS. (1997) Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437–446.
- Penn DL, Sanna LJ, Roberts D. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 2008; 34:408-411
- Picciotto MR, Zoli M, Lena C et al. (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 et al. (2002) Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26: 529-537.
- Porrino LJ, Crane AM, Goldman-Rakic PS (1981) Direct and indirect pathways from the amygdala to the frontal lobe in rhesus monkeys, *J Comp Neurol*, 198, 121–136.
- Posselt W, Reimann L (1828). *Chemische untersuchungen des tabaks und darstellung des eigenthumlichen wirksamen princips dieser pflanze*. *Geigers Magazin der Pharmazie*. 24:138–161.

- Quattrocki E, Baird A, Yurgelun-Todd D (2000). Biological aspects of the link between smoking and depression. *Harv Rev Psychiatry*. 8(3):99-110.
- Quisenbaerts C, Morrens M, Hulstijn W, de Boer P, Timmers M, Sabbe B, de Bruijn ER. (2013) Acute nicotine improves social decision-making in non-smoking but not in smoking schizophrenia patients. *Front. Neurosci*. 7:197.
- Rezaei K, Andreasen NC, Alliger R et al. (1993) The neuropsychology of the prefrontal cortex. *Arch Neurol*, 50: 636-642.
- 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 (2), 175–182.
- Rey A. (1964) *L'Examen Clinique en Psychologie*. Paris : Press Universitaires de France.
- Sacco KA, Termine A, Seyal A, Dudas MM, Vessicchio JC, Krishnan-Sarin S, Jatlow PI, Wexler BE, George TP. (2005) Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*. 62(6):649-59.
- Sadock BJ, Sadock VA. (2007) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th Edition.
- Saka MC, Atbaşoğlu EC (2007): *Şizofreni Epidemiyolojisi, Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*; Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Salas R, Pieri F, Dani JA et al. (2003) Altered anxiety-related responses in mutant mice lacking the beta4 subunit of nicotinic receptor. *J Neurosci*, 23: 6255-6263.
- 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.
- Saykin AJ, Gur RC, Gur RE et al. (1991) Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 48(7):618-24.

- Shallice T (1988) *From Neuropsychology to Mental Structure*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Sharma T, Mockler D (1998). The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 18(2Suppl 1):125-195.
- Shim JC, Jung DU, Jung SS, et al. (2012). Adjunctive varenicline treatment with antipsychotic medications for cognitive impairments in people with schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology.* 37(3), 660-668.
- Smith, E. R., & Semin, G. R. (2007). Situated social cognition. *Current Directions in Psychological Science*, 16(3), 132-135.
- Smith RC, Singh A, Infante M, Khandat A, Kloos A. (2002) Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 27 (3), 479–497.
- Smith RC, Warner-Cohen J, Matute M, Butler E, Kelly E, Vaidhyanathaswamy S, Khan A. (2006) Effects of nicotine nasal spray on cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 31:637–643.
- Solso R (1995) *Cognitive psychology*. 4. baskı, Needham Heights, Allyn and Bacon.
- Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H (Ed.). *Şizofreni ve Bilişsel İşlevler*. İç: Akdede BB, Atbaşoğlu EC (editörler). *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi – No: 6; 2007.s. 236-249.
- Soygür H, Erkoç Ş. (2002) Şizofreni Kavramına Tarihsel Bir Bakış. Şizofreni ve diğer Psikotik Bozukluklar. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. s.1-12.
- Spreen O, Strauss E (1991) *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary*. New York, Oxford University Press.
- Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, Van Engeland H. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109:1-9.

- Stancampiano R, Cocco S, Cugusi C et al. (1999) Serotonin and acetylcholine release response in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Neuroscience*, 89: 1135–1143.
- Stassen HH, Bridler R, Hagele S, Hergersberg M, Mehmman B, Schinzel A, Weisbrod M, Scharfetter C. (2000) Schizophrenia and smoking: Evidence for a common neurological basis? *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 96:173-7.
- Stefan M, Travis M, Murray RM(editors).Clinical Features. In *An Atlas of Schizophrenia*. 1st Edition. Parthenon publishing Group. 2002; Chapter 1.
- Stein EA et al (1998) Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. *Am J Psychiatry* 155(8):1009–1015.
- Stroop RJ (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*, (6): 643-661.
- Stuss DT, Benson DF (1984) The neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bull*, 95(1):3-28.
- Suslow T, Roestel C, Ohrmann P, Arolt V (2003) Detection of facial expressions of emotions in schizophrenia, *Schizophrenia Res*, 64:137-145.
- Szendi I, Kiss M, Racsmany M ve et al. (2006) Correlations between clinical symptoms, working memory functions and structural brain abnormalities in men with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 147:47-55.
- Taiminen TJ, Salokangas RKR, Saarijarvi S et al. (1998) Smoking and cognitive deficits in schizophrenia: A pilot study. *Addict Behav*. 23: 263-266
- Taly A, Corringer PJ, Guedin D, Lestage P, Changeux JP. (2009) Nicotinic receptors: allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system. *Nat Rev Drug Discov*. 8:733–750.
- Tidey JW, Rohsenow DJ, Kaplan GB, Swift RM (2005). Cigarette smoking topography in smokers with schizophrenia and matched non-psychiatric controls. *Drug Alcohol Depend*. 80:259–265.

- Tranel D, Damasio AR (2002) Neurobiological foundations of human memory. The handbook of memory disorder. AD Baddeley (Ed), Chichester: Wiley.
- Tsoi DT, Lee KH, Khokhar WA, Mir NU, Swalli JS, Gee KA, Pluck G, Woodruff PW. (2008) Is facial emotion recognition impairment in schizophrenia identical for different emotions? A signal detection analysis. *Schizophr Res.* 99:263-269.
- Turetsky B, Cowell PE, Gur RC (1995) Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia: Relationship to symptoms and clinical subtype. *Arch Gen Psychiatry*, 52:1061-1070.
- Uzun O, Cansever A, Basoğlu C, Özşahin A 2003. Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up study in Turkey. *Drug Alcohol Depend.* 21;70(2):187-92.
- Üneri Ö, Tural Ü, & Memik, N. (2006). Şizofreni ve Sigara İçimi: Biyolojik Bağlantı Nerede?. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 17(1), 55-64.
- Van Dael F, Versmissen D, Janssen I, Myin-Germeys I, van Os J, Krabbendam L (2006). Data gathering: biased in psychosis? *Schizophr Bull.* 32:341-351.
- Vander Linden M (1998) The relationship between working memory and long-term memory. *C R Acad Sci, III* 321: 175-177.
- Volk DW, Lewis DA (2002). Impaired prefrontal inhibition in schizophrenia: relevance for cognitive dysfunction. *Physiol Behav.* 77: 501-505.
- Volkow ND, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Wang GJ, Ding YS, Dewey S. (1996) PET evaluation of the dopamine system of the human brain. *J Nucl Med.* 37(7): 1242-56.
- Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A (1990) Cognitive dysfunction in schizophrenia followed up over 5 years and it's longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. *Psychol Med*, 20:835-842.
- Wechsler D. (1987) Wechsler Memory Scale-Revised. The Psychological Corporation, San Antonio TX.
- Weinberger DR, Alola MS, Goldberg TE ve ark. (1994) The frontal lobes and schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6: 419- 427.

- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF (1986) Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 43:114-124.
- Williams JM, Ziedonis DM, Abanyie F, Steinberg ML, Foulds J, Benowitz NL (2005). Increased nicotine and cotinine levels in smokers with schizophrenia and schizoaffective disorder is not a metabolic effect. *Schizophr Res.* 79:323–335.
- 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.
- Wolkin A, Sanfilipo M, Wolf AP ve ark. (1992): Negative Symptoms and Hypofrontality in Chronic Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49:959-965.
- Xie J, Wang X, Sheng G, Bi X, Fu J (2003). Determination of tobacco smoking influence on volatile organic compounds constituent by indoor tobacco smoking simulation experiment. *Atmospheric Environment*. Volume 37, Issue 24, Pages 3365-3374.
- Yıldırım, E., Alptekin, K. (2012). Şizofrenide Öne Çıkan Yeni Bir Boyut: Sosyal Biliş, Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi. 25:368-375.
- Young DA, Davila R, Scher H (1993): Unawareness of illness and neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* (10):117-24.
- Ziedonis DM, Williams JM (2003). Management of smoking in people with psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 16:305-315.

EKLER

1.Etik Kurul Onayı



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi

Sayı : 71522473.OSO.01.04/23

24/02/2014

Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

Prof.Dr.Atila EROL
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı

İlgi: 24/02/2014 tarihli 23 sayılı başvurunuz

Destekleyicisi olduğunuz "Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının duygu tanıma kabiliyetlerinin, kognitif sistem fonksiyonlarının ve sosyal kognisyonlarının karşılaştırılması". isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr.Ali TAMER
Etik Kurul Başkanı



ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Semra
Soyad:	Karayılan
Doğum Yeri:	Gaziantep
Doğum Tarihi:	1984
Görev Yeri:	Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi/ Psikiyatri Anabilim Dalı
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	skryln@gmail.com

Tarih	Eğitim
2011-2015	Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi/ Psikiyatri Araştırma Görevlisi
2002-2009	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Akademik Ünvanları	
2011-2015	Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi/ Psikiyatri Araştırma Görevlisi
İş Tecrübesi	
2009-2010	Hınıs devlet hastanesi/Erzurum, pratisyen hekim