

Şizofrenili Hastalarda Sigara İçiminin Antipsikotik Tedavi Etkinliği ve İlaç Yan Etkileri Üzerine Etkisi

Dr. Çiğdem Demir, Dr. M. Emin Ceylan, Dr. Osman Önal,
Dr. Fulya Özgün¹

ÖZET:

ŞİZOFRENİLİ HASTALARDA SİGARA İÇİMİNİN ANTİPSİKOTİK TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE İLAÇ YAN ETKİLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmada akut olarak hospitalize edilmiş kronik şizofren hastalarda, sigara içiminin antipsikotik tedaviye cevap ve antipsikotik ilaç yan etkileri üzerine etkisinin olup olmadığının saptanması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya, yatarak tedavi gören, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı alan ve akut alevlenme döneminde olan 45 hasta dahil edildi. Hastaya ait sosyodemografik ve klinik özellikler ile sigara içme davranışına ait bilgiler hazırlanan bir anket formuyla değerlendirildi. Sigara içme davranışına göre 3 gruba ayrılan hastalara tedavinin ilk ve 15. gününde Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (KPDÖ), Ekstrapiramidal Semptomları Değerlendirme Ölçeği (ESDÖ) ve Barnes Akatizi Ölçeği uygulandı.

Bulgular: KPDÖ, Barnes ve diskinezi skorları açısından gruplar arasında farklılık saptanmazken, parkinsonizm skorları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu.

Sonuç: Bulgular sigara içen şizofren hastalarda anti-psikotik bağı parkinsonizmin daha az oranda görüldüğünü ortaya koyan literatür bilgisiyle uyumlu olmakla beraber, bu konuda daha büyük bir örneklem grubunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: şizofreni, sigara içme, nikotin, antipsikotikler, ekstrapiramidal yan etkiler, pozitif belirtiler, negatif belirtiler.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:69-77

ABSTRACT:

EFFECTS OF CIGARETTE SMOKING UPON ANTIPSYCHOTIC TREATMENT RESPONSE AND SIDE EFFECTS OF DRUGS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS

Objective: In this study, we aimed if there is an effect of smoking upon the treatment response of antipsychotics and side effects of drugs in the acutely hospitalized chronic schizophrenic patients.

Method: Forty five patients in patients, diagnosed by DSM-IV criteria as schizophrenia who are in acute exacerbation was included in this study. The information of these patients' cigarette smoking habits with the sociodemographical and clinical features was assessed by a inquiry form. The patients divided into three subgroups according to their smoking habits. Barnes akathisia, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Extrapyramidal Symptoms Rating Scale (ESRS) applied to them at first and the 15th day of the treatment.

Results: There were no differences established with the Barnes, BPRS, and dyskinesia scales between the groups. But the parkinsonism scores in the nonsmoker group were higher than smoker group.

Conclusions: Results were in accordance with the literatures about the parkinsonism due to antipsychotics was found to be less in the smoker patients and it would be a necessary to do same study with a greater sample group.

Key Words: schizophrenia, smoking, nicotine, antipsychotics, extrapyramidal side effects, positive signs, negative signs.

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:69-77

GİRİŞ

Kronik şizofren hastalarla çalışan klinisyenler, bu popülasyonun sigara içmeye, sıklıkla da ağır içiciliğe (25 adet/günün üzerinde sigara tüketimi) yatkınlıklarını gözlemlemişlerdir. Çok sayıdaki çalışmada şizofrenili bireyler arasında sigara içme prevalansının % 74 ile % 92 arasında olabileceği, bu oranların genel popülasyon ve başka psikiyatrik bozukluğu olan bireyler arasındaki prevalans oranlarından daha yüksek olduğu bulunmuştur (1-7).

Hughes ve ark. (2) çalışmalarında, ayaktan tedavi görmekte olan 277 psikiyatrik hasta ile lokal (n=1440) ve ulusal toplum örneğinde (n=17000) sigara içme prevalansını araştırmışlar ve sigara içme prevalansının hasta grubunda %52' iken, lokal örnekleme %30 ve ulusal örnekleme %33 olduğunu bulmuşlardır. Şizofreni ve ma-

ni tanılı hastalar en yüksek sigara içme prevalansına sahipken (sırayla %88 ve %70), ağır içicilik prevalansı 3 örneklem grubunda da benzer bulunmuştur (hastalarda %66, lokal örnekleme %68, ulusal örnekleme %66).

Hospitalize edilmiş 360 psikiyatrik hastanın sigara içme davranışını cinsiyet ve tanılarıyla (şizofrenlere karşı, şizofren olmayanlar) karşılaştırarak değerlendiren bir çalışmada, sigara içiminin toplam sıklığı %79 bulunmuş (n=284). Sigara içme oranı şizofrenlerde %85'ken, şizofreni dışı tanımlarla hospitalize edilenlerde %67 bulunmuştur. Erkek şizofren hastalar en yüksek sigara içme sıklığına sahipken, bu grubu erkek şizofren olmayan hastalar, kadın şizofren hastalar ve kadın şizofren olmayan hastalar izlemiştir. Diğer değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra, şizofreninin hem sigara içiciliği hem de ağır içiciliğin ikisi için de riski arttır-

¹Ord. Prof.Dr.Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bakırköy-İstanbul-Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. M. Emin Ceylan, Ord. Prof.Dr.Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Psikiyatri Kliniği, Bakırköy-İstanbul-TURKEY

Tel: +90 (212) 543 65 65/ 163 E-mail: meceylans@superonline.com

Kabul tarihi / Acceptation date: 18.01.2002

diği sonucuna varılmıştır (4).

Kelly ve McCreadie (6), Güney-Batı İskoçya'da Nihtsdale adlı bölgede yaşayan ve 1996 sayımında tanımlanan tüm şizofreni hastalarını dahil ettikleri çalışmalarında, hastaların sigara içme davranışlarını, mevcut semptomlarını ve premorbid özelliklerini araştırmışlardır. Çalışmaya 73'ü erkek, 62'si kadın toplam 135 hasta katılmıştır. Erkek hastaların %71'i, kadın hastaların %42'si sigara içerken; genel popülasyonda erkeklerin %28'i ve kadınların %26'sının sigara içmekte olduğu bulunmuştur. Sigaraya başlama yaşı açısından cinsiyet ve hastalık farkı saptanmamıştır. Sigara içen hastaların %68'inin ağır içici olduğu saptanmışken, genel popülasyonda ağır içicilik oranı %11 bulunmuştur.

Herran (7), ayaktan tedavi görmekte olan 64 şizofren hastanın 41'inin (%64.1) halihazırda sigara içmekte olduğunu ve bu oranın genel popülasyon ve başka psikiyatrik hasta gruplarından anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamıştır. Sigara içenlerde, sigara tüketiminin şiddeti (ortalama 22.4 sigara/gün), genel popülasyondan daha büyükken, diğer psikiyatrik hastaların tüketimiyle aralarında bir farklılık bulunamamıştır.

Çapraz kesitsel çalışmalarda, yatan ve ayaktan hasta gruplarında, sigara içme davranışı sıklıkla daha genç yaş, şizofreni başlangıcının daha erken yaşlarda olması, daha fazla sayıda hospitalizasyon, psikiyatri poliklinikleriyle daha sık bağlantı kurma ve nöroleptik tedavinin daha yüksek dozlarıyla ilişkili bulunmuştur (3,8).

Sigara içimi, genel popülasyonda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Ne yazık ki, şizofren hastalarda sigarayla ilişkili mortalite ve morbiditeyi spesifik olarak tanımlayan epidemiyolojik bilgimiz bulunmamaktadır. Bununla beraber, şizofren hastaların böyle nedenlerden ölüm oranlarının, kontrol popülasyonlarından daha yüksek olduğuna dair kayda değer bulgular vardır (9). Şizofren hastalarda kanser nedeniyle ölüm oranları yükselmemişken, kardiyovasküler ve respiratuvar hastalıklar; yaş karşılaştırmalı olarak kontrol popülasyonlarından genellikle 2 kat daha yüksektir (10-12).

Gopalaswamy ve Morgan'ın (13), sigara içmenin çoğu şizofren hasta için elde edilebilir az sayıdaki zevkten biri olduğunu söylemelerinin ötesinde, bu hastalar için yüksek oranlarda sigara içme davranışının nedeni tanımsız kalmaya devam etmektedir. Bu konuda öne sürülen üç olasılık vardır:

İlk olasılık, hastalığın kendisinin hastaları sigara içmeye itebileceğidir. Şizofren hastalar, muhtemelen bilişsel işlevleri düzeltilmenin yanı sıra, pozitif ve negatif semptomları iyileştirmek için sigara içerek self-medikasyon yapmaktadırlar. Nikotinin varsayılan bu faydalı etkileri disfonksiyonel mesolimbik dopamin sisteminin regülasyonu aracılığıyla ortaya çıkabilir.

İkinci olasılık, sigara içiminin şizofrenide etyolojik risk faktörü olabileceğidir. Uzun bir zaman periyodu boyunca mesolimbik sistemin nikotin tarafından tekrarlanan aktivasyonunun, yatkın bireylerde şizofreni başlangıcını hızlandırabileceği öne sürülmektedir (6).

Üçüncü olasılık ise genetik ya da çevresel faktörle-

rin bireyleri hem şizofreni gelişimi hem de sigara içmeye başlamanın ikisine birden yatkın hale getirebileceği şeklindedir (6,14-16).

Sigara içimi, dopaminerjik sistemin aktivasyonu yoluyla şizofrenik semptomları etkileyebilir. Nikotinik asetilkolin reseptörleri, mesolimbik ve nigrostriatal dopaminerjik nöronlarda tanımlanmıştır. Siçanlarda, nikotinin akut olarak verilmesi, presinaptik nikotin reseptörlerini etkilemek yoluyla, striatum ve nükleus akumbensde dopamin salınımını uyarır. Nikotin akut olarak tirozin hidroksilaz enziminin düzeylerini yükseltir, bu da artmış dopamin "turn-over"ına işaret eder. Bazı bulgular dopaminerjik aktivitede antikolinergik ajanların uyarıcı etkilerinin, kısmen nikotinik reseptörler üzerinde asetilkolin etkinliğinin artışından kaynaklanabileceğine işaret eder.

Şizofren hastalarda, hastalık semptomlarıyla sigara içme davranışı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Taiminen (17), stabil durumdaki 88 kronik şizofren hastanın 49'unda, içilen günlük sigara miktarının, pozitif ve negatif sendrom skalasında bilişsel semptomların şiddetiyle ilişkili olduğunu saptamış ve şizofrenide sigara içiminin, beynin prefrontal alanlarında dopaminerjik geçişi artırma yoluyla kognitif defisitleri düzeltebileceğini öne sürmüştür.

Bir grup şizofren hastada kognitif performans üzerinde haloperidol-nikotin etkileşiminin değerlendirildiği bir çalışmada düşük, orta ve yüksek doz haloperidol alan hastalara gece boyu sigara deprivasyonunu takip eden 4 farklı günde sırasıyla plasebo, düşük doz (7 mg/gün), orta doz (14 mg/gün) ya da yüksek doz (21 mg/gün) nikotin deri bantı uygulaması yapılmıştır. Deri bantlarının uygulanmasından 3 saat sonra basit reaksiyon zamanı, kompleks reaksiyon zamanı, örneği gecikmiş eşleme, Sternbeg Hafıza testi ve "Conners Continuous Performans" testini (CPT) içeren bir kognitif test bataryası verilmiştir. Plasebo nikotin bandıyla, haloperidol dozuyla ilişkili olarak örneği gecikmiş eşlemede bozulma ve kompleks reaksiyon zamanının cevap süresinde artış saptanmıştır. Nikotin, hafıza performansı ve kompleks reaksiyon zamanında haloperidolün indüklediği dozla ilişkili bozulmaların geri döndürülmesine neden olmuştur. CPT'de, nikotin, dikkat defisitiyle ilişkili olan cevaptaki değişkenliği azaltmıştır. Sonuçlar, haloperidolün bazı yan etkilerini geri çevirmede ve şizofrenide bilişsel performansı iyileştirmede nikotinin etkilerini destekleyecek nitelikte bulunmuştur (18).

Tedavi edilmiş (transdermal nikotin bandı uygulaması) ve edilmemiş nikotin yoksunluğunun psikotik semptomlar üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmaya katılan 19 hastadan çalışmayı tamamlayan 12'sinde ne pozitif semptomlar ne de mizaç semptomlarında değişiklik gözlenmemişken, ilk yoksunluk günü boyunca hem plasebo hem de bant uygulanan grupta negatif semptomlarda artış gözlenmiş, ancak takip eden günlerde bunların kaybolmuş olduğu bulunmuştur (19). Aynı çalışmacıların daha önce yaptıkları bir diğer araştırmada, nikotin yoksunluğu-

nun, 3 vakada şizofrenik semptomlarda alevlenmeye neden olduğu gözlenmiştir (20).

Antipsikotik tedavinin kesilmesini takip eden 30 gün içinde psikopatoloji oranları üzerine sigara içiminin etkilerini değerlendirdiği çalışmada Apud (21), 1982-1994 yılları arasında yatarak tedavi görmüş, tedaviye dirençli 101 şizofren hastayla çalışmış. Tedavi öncesi değerlendirmede pozitif ve paranoid semptomları olanlar ve işlev kaybı gösterenlerin oranları sigara içenlerde (n=65), içmeyenlerden (n=36) daha yüksek bulunmuştur. Fakat istatistiksel olarak anlamlılık sadece pozitif semptom kümesinde gözlenmiştir. Cinsiyet etkisinin değerlendirilmesi, erkek ve sigara içmeyen bireylerin tedavi öncesinde en düşük psikopatoloji oranlarına sahip olduğunu açığa çıkarmıştır. Anksiyete/depresyon, davranış bozukluğu, defisit semptomlar ya da mannerizm açısından farklılık saptanmamıştır. Tedavi kesimini takiben tekrarlanan ölçümler, çalışılan bütün değişkenler için bir "zaman" etkisini ve pozitif semptomlar, paranoya ve işlev kaybı değişkenleri için bir "grup" etkisini (sigara içenlere karşı içmeyenler) ortaya koymuştur. Sigara içenlerde 1. haftada paranoya için anlamlı olarak daha yüksek oranlar gözlenmişken, daha ileri zaman noktalarında farklılık gözlenmemiştir. Sonuçta, tedavi öncesi değerlendirmede sigara içenler, içmeyenlere göre daha fazla pozitif semptomu sahip ve işlevsel olarak daha fazla bozulmuş görülmektedir. Bu farklılık tedavi kesilmesi periyodunun 30. gününden sonra belirgin bulunmamıştır.

Adler (22), şizofren hastalarda nikotin sensoryel kapılanma üzerindeki etkilerini, işitsel uyarılmış cevapların ölçümünü değerlendirerek araştırmıştır. Tekrarlayan stimuluslara, P50 işitsel uyarılmış cevabın azalmış kapılanması, bu popülasyonda tipik olarak görülmektedir. Bu özellik şizofrenlerin sağlıklı birinci derece akrabaları tarafından da paylaşılır. Adler, nikotin sakızıyla nikotin verilmesinin, şizofren bireylerin sigara içmeyen akrabalarında sensoryel kapılanma defisitini geçici olarak geri çevirdiğini göstermiştir.

Şizofrenlerde sigara içiminin göz takip hareketi anormalliğini düzeltip düzeltmediğinin araştırıldığı bir çalışmada, 15 şizofren ve 15 şizofren olmayan birey ortalama 10 saat için alındıkları miktardaki sigara tüketimlerinden uzak tutulup, tedavi öncesi performansları değerlendirilmiştir. Daha sonra bireyler 10 dakikalık bir zaman periyodu boyunca arzu ettikleri miktarda sigara içmişler ve sigara içiminin hemen ardından, 10 ve 20 dakika sonra yeniden değerlendirme yapılmıştır. Şizofren hastalarda sigara içiminden sonra göz takip hareketleri düzelmiş ve sakkadlara neden olan total göz hareketi yüzdesi anlamlı olarak azalmıştır. Şizofren olmayan bireylerde, sigara içiminden sonra böyle bir değişiklik saptanmamıştır. Sonuçta, nikotinik reseptör disfonksiyonunun şizofrenide göz takip hareketi anormallikleri için aday bir mekanizma olabileceği düşünülmüştür (23).

Sigara içme, farmakokinetik interaksyon yoluyla antipsikotik ilaç yan etkilerini azaltabilir. Nöroleptikle-

rin artmış metabolizmasına neden olan bu farmakokinetik etkiyle, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde benzer kan düzeylerini elde etmek için antipsikotiklerin ortalama dozunda artış (24) ve sigara içenlerde, içmeyenlerle karşılaştırıldığında antipsikotiklerin benzer ortalama dozlarıyla daha düşük kan düzeyleri gözlenir (24,25).

Sigara içimiyle ilişkili olarak nöroleptiklerin artmış klerensi oral yoldan verilen haloperidol ve flufenazin için % 44-67 ve flufenazin dekanat için % 133 olarak bulunmuştur (24,25). Çoğu çalışma, önerilen günlük ortalama nöroleptik dozunun sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu saptamıştır (26,27).

Salokangas (28) nöroleptik dozlarının, sigara içenlerde artan yaşla birlikte yükseldiğini, buna karşılık sigara içmeyenlerde düştüğünü gözlemlemiş ve sigara içiminin post menopozal şizofreniklerde ilaçların hepatik metabolizma ve renal atımlarının artışı ve dopamin salınımı üzerinden yüksek oral nöroleptik dozlarına neden olduğunu öne sürmüştür.

Shimoda ve arkadaşları (29) plazma haloperidol (HAL) konsantrasyonları üzerine sigara içiminin etkisini değerlendirdikleri araştırmalarında, oral HAL'le tedavi edilen ve yatarak tedavi görmekte olan 66 erkek şizofren hastayla çalışmışlardır. Çalışma grubu sigara içmeyen 22 hasta ve günde 10 adet sigara tüketimi olan 44 hastadan oluşmuştur. Plazma HAL konsantrasyonu "enzim immünoassay" metoduyla saptanmış. Plazma HAL konsantrasyonu ve vücut ağırlığı başına düşen günlük HAL dozu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Sigara içen hastalar içmeyenlere göre, günlük HAL dozu/vücut ağırlığı oranı için, daha düşük HAL plazma konsantrasyonu göstermişlerdir. 0.2 mg/kg HAL'den daha düşük dozlarda, sigara içenler içmeyenlere göre günlük HAL dozu/vücut ağırlığı oranı için anlamlı olarak daha düşük plazma HAL konsantrasyonları gösterirken; 0.2 mg/kg'dan daha yüksek dozlarda anlamlı farklılık gözlenmemiş ve bu durum özellikle HAL'un düşük dozlarında, sigara içiminin HAL metabolize eden enzimi/enzimleri indükleyebileceği ve bu nedenle sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük plazma HAL konsantrasyonları sağlanacağı şeklinde yorumlanmıştır.

Farmakolojik tedavi seçimi sigara içme davranışında olası bazı etkilere neden olabilir. Tipik antipsikotik alan 15, klozapin alan 6, başka bir atipik antipsikotik alan 18 kronik, hospitalize hasta ile yapılan çalışmada, sigara içme prevalansının 3 grup arasında anlamlı olarak farklı olduğu, klozapinin tipik antipsikotik ya da başka atipik antipsikotiklere göre anlamlı olarak daha düşük sigara içme insidansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (30).

George ve arkadaşları (31) ayaktan tedavi gören şizofren hastalarda, atipik ajan klozapinle tedavi edildikten sonra, tüketilen günlük sigara miktarında, tipik antipsikotiklerle tedavi edildikleri döneme göre azalma olduğunu bildirmişlerdir. Sigara içme davranışının, klozapin ve tipik antipsikotiklerin şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarını tedavi etmedeki farklı etkinlikleri ya da bu ajanların

farklı yan etki profilleriyle değişebileceğini bildirmişlerdir.

Dawe (32) sigara içen sağlıklı bireylere 5 mg. HAL verilmesinin, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında, nikotin alımında artışla sonuçlandığını bildirmiş ve bu durumu dopaminerjik blokajın (özellikle D2 blokajı) dopaminerjik ödül mekanizmasında bir düşüşe neden olması ve subjektif ödül düzeyini sürdürmek için nikotin alımında kompensatuvar artış yaşanması şeklinde yorumlamıştır.

McEvoy (33,34), haloperidol ve klopapinle tedavi edilen şizofren hastaların farmakolojik tedavilerinin sigara içme davranışı üzerindeki etkilerini çalışmış ve haloperidolle tedavinin, tedavi öncesi ilaçsız durumla karşılaştırıldığında, sigara içme davranışı ve nikotin kan düzeyinde bir artışla sonuçlandığını bulmuştur (33). Şizofren hastalardan oluşan benzer bir grupta içilen sigara miktarı ve solunan havadaki karbonmonoksit miktarının, haloperidol tedavisi süresince yapılan tedavi öncesi ölçümlere göre, klopapinle tedavinin 12. haftasından sonra düştüğü saptanmıştır (34).

McEvoy ve arkadaşlarının (35), nikotin bazı şizofren hastalarda görülen bilgi işleme sürecini ve bilişsel defisitleri düzeltmesini ve klopapin'in de bu defisitlerin bazılarını düzeltmesini göz önünde bulundurarak yaptıkları çalışmaya, tedaviye dirençli 70 şizofren hasta (55 sigara içen, 15 içmeyen) alınmıştır. Hastalar tedavi öncesinde (konvansiyonel antipsikotik alırken) ve tekrar klopapin'e geçiş yapıldıktan sonra değerlendirilmiştir. Sigara içenler, klopapin'e sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak daha büyük terapötik cevap vermişlerdir. Sigara içen hastalar klopapin'le tedavi edildikleri dönemde, konvansiyonel antipsikotiklerle tedavi edildikleri zamandan daha az miktarda sigara tüketmişlerdir. Sonuçta, şizofrenili bazı hastaların nikotin ya da klopapin'e iyi cevap vermeye katkıda bulunan patofizyolojik mekanizmalara sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Genel popülasyonda sigara içimiyle idiopatik parkinson hastalığı insidansında görülen anlamlı azalmayla ilişkili çok sayıda çalışma vardır. Bu durum sigaranın koruyucu etkisini gösterebilir, çünkü sigara içme davranışı parkinsonizmden dekadlar önce başlar. Sigara içimiyle nöroleptiklerin indüklediği parkinsonizm arasındaki ilişki ise daha az açıktır. Çeşitli çalışmalar (3,6,8,26) nöroleptiklerle tedavi edilen şizofren hastalarda nöroleptiklerin indüklediği parkinsonizm (NİP) ölçümlerinin, sigara içenlerde içmeyenlerden daha az olduğunu söylerken, böyle bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (36).

Çalışmamızda, hospitalize edilmiş kronik şizofren hastalarda sigara içiminin şizofrenik semptomlar, antipsikotik tedaviye cevap oranları ve antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkileri üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bu nedenle ilk olasılık üzerinde duracağız.

YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya Haziran - Ağustos 2001 tarihleri arasında

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi kliniklerinde tedavi altına alınmış, DSM-IV tanı ölçütlerine göre (37) şizofreni tanısı alan ve akut alevlenme dönemindeki 45 hasta dahil edildi. Hastalara ve hasta yakınlarına çalışma ile ilgili bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Sigara dışında başka bir psikoaktif madde ya da alkol kullanımı öyküsü, komorbid başka bir psikiyatrik bozukluk varlığı, zeka geriliğine sahip olmak, merkezi sinir sistemini tutan herhangi bir rahatsızlık ya da sistemik bir hastalık varlığı dışlama kriteri olarak kabul edildi.

Gereçler

Hastaya ait sosyodemografik ve klinik özellikler ile sigara içme davranışına ait bilgiler hazırlanan bir anket formuyla değerlendirildi. Hastaların sigara içme davranışlarına dair bilgi aile üyelerinin ve klinik personelinin gözlemleriyle desteklendi. Hastalar sigara içme davranışlarına göre 3 gruba ayrıldı: sigara kullanmayanlar (n=15), gün de 20 adet ve daha az miktarda sigara içenler (n=15), ağır içiciler: günde 25 adedin üzerinde sigara içenler (n=15). Hastalara tedavinin ilk ve 15.gününde BPRS, EPS Ölçeği ve Barnes akatizi ölçeği uygulandı.

Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (KPDÖ) (Brief Psychiatric Rating Scale BPRS): Psikiyatrik hasta gruplarında kullanılan, asıl hedefi farmakolojik tedavi sırasındaki değişikliği ölçmek olan bir ölçektir. 18 maddeden oluşur ve yedili likert tipi ölçüm sağlar. Ölçek Overall ve Gorham tarafından geliştirilmiştir (38).

Ekstrapiramidal Semptomları Değerlendirme Ölçeği (ESDÖ): Chouinard tarafından geliştirilmiş olup; parkinsonizm ve distoni soru formu, parkinsonizm, distoni ve diskinetik hareketler şeklinde 4 alt gruptan oluşmaktadır (39).

Barnes Akatizi Ölçeği: Antipsikotik tedavi alan hastalarda akatizinin ölçümü için yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Psödoakatizi ve hafif, orta, ağır akatizi için tanısal kriterleri içerir. Ölçek hem gözlenen hareketleri hem de subjektif huzursuzluk deneyimini ölçer (40).

İstatistiksel Analiz: Çalışmanın istatistiksel hesapları SPSS 10.0 istatistik programından yararlanılarak yapıldı. Analizler için kesin ki kare, Kruskal Wallis varyans, analizi, Mann-Whitney U ve Wilcoxon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hasta sayısı 45 kişidir. Hastalar sigara içme davranışlarına göre 3 gruba ayrılmıştır: sigara kullanmayanlar (n=15), gün de 20 adet ve daha az miktarda sigara içenler -normal içiciler- (n=15), gün de 25 adedin üzerinde sigara içenler -ağır içiciler- (n=15). Çalışılan grubun 11 kişisi kadın (%24,5), 34 kişisi (%75,5) erkektir.

Yaş dağılımına bakıldığında; sigara içmeyen grupta yaş ortalaması 32,20 ($\pm 6,21$), normal içici grupta yaş ortalaması 33,93 ($\pm 6,11$), ağır içici grupta yaş ortalaması 36,26 ($\pm 6,01$)'dır ve gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Vücut ağırlığı ortalaması; sigara içmeyen grubun 70,26 kg. ($\pm 30,49$), normal içici grubun 71,53 kg. ($\pm 17,60$), ağır içici grubun 70,66 kg. ($\pm 7,64$)'dır ve gruplar arasında vücut ağırlığı açısından anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Gruplar, hastalık başlama yaşı açısından değerlendirildiğinde; sigara içmeyen grubun hastalık başlama yaşının (HBY) 20,40 ($\pm 4,11$), normal içici grubun HBY'nın 20,86 ($\pm 3,66$), ağır içici grubun HBY'nın 22,06 ($\pm 5,57$) olduğu görüldü. Gruplar arasında HBY açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Normal ve ağır içici gruplar ayrıca değerlendirildiğinde HBY yaşı açısından bu iki alt grup arasında da anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Sigaraya başlama yaşı normal içici grupta 17,13 ($\pm 3,48$), ağır içici grupta 16,40 ($\pm 4,35$)'dı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hastalık başlama yaşı ile sigaraya başlama yaşı arasındaki fark normal içici grupta 3,73 ($\pm 3,67$), ağır içici grupta 5,66 ($\pm 6,17$) olarak saptandı ve bu açıdan da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Sigara içmeyen grupta hastaların 6'sı (%40) paranoid, 5'i (%33,3) dezorganize, 2'si (%13,3) farklılaşmamış, 2'si (%13,3) rezidüel tip şizofren; normal içici gruptaki hastaların 9'u (%60) paranoid, 3'ü (%20) dezorganize, 2'si (%13,3) farklılaşmamış, 1'i (%6,7) rezidüel tip şizofren; ağır içici grupta hastaların 14'ü (%93,3) paranoid, 1'i (%6,7) farklılaşmamış tip şizofrendi.

Hastalara önerilen antipsikotik dozları incelendi. İlk değerlendirmede, sigara içmeyen grubun 1171,42 mg. ($\pm 459,81$), normal içici grubun 1221,33 mg.

($\pm 249,25$), ağır içici grubun 1193,00 mg. ($\pm 239,83$) klorpromazin eşdeğeri antipsikotik tedavi almakta olduğu ve antipsikotik dozu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı ($p>0,05$) saptanırken; ikinci değerlendirmede, sigara içmeyen gruba 1333,33 mg. ($\pm 324,03$), normal içici gruba 1529,66mg. ($\pm 334,16$), ağır içici gruba 1211,15 mg. ($\pm 235,74$) klorpromazin eşdeğeri antipsikotik verildiği, antipsikotik dozları açısından gruplar arasında gözlenen farkın yine istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0,05$) görüldü (Tablo 1).

İlk değerlendirmede sigara içmeyen gruba 8,85 mg. ($ss\pm 2,28$), normal içici gruba 9,26 mg. ($\pm 1,94$), ağır içici gruba 8,86 mg. ($\pm 2,35$) biperiden veriliyor-ken, ikinci değerlendirmede sırayla 7,16 mg. ($\pm 3,01$), 8,46 mg. ($\pm 2,38$), 7,50 mg. ($\pm 4,55$) biperiden verilmekteydi ve her iki değerlendirmede de biperiden dozları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 1).

İlk ve ikinci değerlendirmede önerilen antipsikotik dozlarının farkları açısından bir karşılaştırma yapıldığında; sigara içmeyen grupta -88,88 ($\pm 169,14$), normal içici grupta -308,33 ($\pm 391,61$), ağır içici grupta 11,53 ($\pm 282,95$) şeklinde bir değişim yaşandığı ve bu değişimlerin gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık gösterdiği görüldü ($p<0,05$) (Tablo 2). Biperiden dozlarında yaşanan değişiklikler açısından ise gruplar arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

İlk değerlendirmede KPDÖ toplam skoru sigara içmeyen grupta 32,00 ($ss\pm 9,84$), normal içici grupta 32,46 ($ss\pm 10,19$), ağır içici grupta 31,13 ($ss\pm 9,66$)'dı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). İkinci değerlendirmede KPDÖ skorları sırasıyla 23,46 ($ss\pm 12,32$), 21,86 ($ss\pm 8,49$), 18,93 ($ss\pm 9,98$) olarak saptandı ve gruplar arası fark yine istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 3).

İlk ve ikinci değerlendirmede saptanan KPDÖ skor-

Tablo 1. Gruplara göre uygulanan antipsikotik ve biperiden dozları

	Normal içici (n=15)		Ağır içici (n=15)		Sigara içmeyen (n=15)		P*
	ort	ss	Ort	ss	ort	ss	
Antipsikotik dozu-ilk	1221,33	249,25	1193,00	239,83	1171,42	459,81	0,68
Antipsikotik dozu-ikinci	1529,66	334,16	1211,15	235,74	1333,33	324,03	0,05
Biperiden dozu-ilk	9,26	1,94	8,86	2,35	8,85	2,28	0,84
Biperiden dozu-ikinci	8,46	2,38	7,50	4,55	7,16	3,01	0,32

* Kruskal-Wallis varyans analizi, ort: ortalama, ss:standart sapma

Tablo 2. Gruplara göre ilk ve ikinci değerlendirmede uygulanan antipsikotik dozlarındaki farklılık

	Normal içici (n=15)		Ağır içici (n=15)		Sigara içmeyen (n=15)		P*
	ort	ss	Ort	ss	ort	ss	
APFARK	-308,33	391,61	11,53	282,95	-88,88	169,14	0,03

* Kruskal-Wallis varyans analizi, ort: ortalama, ss:standart sapma

Tablo 3. Gruplara göre KPDÖ skorları

	Normal içici (n=15)		Ağır içici (n=15)		Sigara içmeyen (n=15)		P*
	ort	ss	Ort	ss	ort	ss	
KPDÖ-ilk	32,46	10,19	31,13	9,66	32,00	9,84	0,87
KPDÖ-ikinci	21,86	8,49	18,93	9,98	23,46	12,32	0,42

* Kruskal-Wallis varyans analizi, ort: ortalama, ss:standart sapma

Tablo 4. Gruplara göre KPDÖ skorlarında elde edilen fark

	Normal içici (n=15)		Ağır içici (n=15)		Sigara içmeyen (n=15)		P*
KPDÖ FARK	ort	ss	Ort	ss	ort	ss	0,49
	10,60	10,64	12,20	7,83	8,53	7,33	

* Kruskal-Wallis varyans analizi, ort: ortalama, ss:standart sapma

Tablo 5. Gruplara göre ekstrapiramidal belirti oranları

	Normal içici (n=15)		Ağır içici (n=15)		Sigara içmeyen (n=15)		P*
	ort	ss	Ort	ss	ort	ss	
Parkinsonizm-ilk	0,40	1,54	1,00	3,87	1,66	3,69	0,21
Parkinsonizm-ikinci	5,40	8,67	6,40	7,20	12,53	11,05	0,04
Diskinezi-ilk	0,00	0,00	0,20	0,77	0,20	0,77	0,60
Diskinezi-ikinci	0,06	0,25	0,33	0,81	1,06	2,68	0,31
Barnes-ilk	0,00	0,00	0,40	1,54	0,20	0,77	0,59
Barnes-ikinci	0,53	1,12	2,33	3,59	2,26	3,65	0,17

* Kruskal-Wallis varyans analizi, ort: ortalama, ss:standart sapma

Tablo 6. Gruplara göre KPDÖ, Parkinsonizm, Diskinezi ve Barnes skorlarında elde edilen değişim*

	Normal içici (n=15)	Ağır içici (n=15)	Sigara içmeyen (n=15)
KPDÖ	0,001	0,001	0,003
Parkinsonizm	0,008	0,023	0,002
Barnes	0,10	0,10	0,01
Diskinezi	0,31	0,57	0,27

* Wilcoxon testi (p değerleri verilmiştir)

Tablo 7. Cinsiyetin ekstrapiramidal yan etkiler üzerine etkisi

	cins	n	ort	ss	p*
Barnes-ikinci	kadın	11	1,0000	1,7321	0,38
	erkek	34	1,9412	3,3929	
Parkinsonizm-ikinci	kadın	11	8,2727	10,0309	0,94
	erkek	34	8,0588	9,4258	
Diskinezi-ikinci	kadın	11	,1818	,4045	0,48
	erkek	34	,5882	1,8768	

*Mann-Whitney U testi, ort: ortalama, ss:standart sapma

larındaki değişim sigara içmeyenler için 8,53 (ss±7,33), normal içiciler için 10,60 (ss±10,64), ağır içiciler için 12,20 (ss±7,83)'di. Bu değerlere göre, KPDÖ toplam skorlarında her grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme sağlanmış (sırasıyla p=0,003, p=0,001 ve p=0,001) (Tablo 6) ve KPDÖ toplam skorlarındaki düzelme açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gelişmemiştir (p>0,05) (Tablo 4).

Ekstrapiramidal semptomları değerlendirme ölçeğinin ekspresif otomatik hareketler, bradikinezi, rijidite, yürüyüş ve postür, tremor, akatizi ve salya akmasını değerlendiren parkinsonizm alt ölçeğinin puanı ilk değerlendirmede sigara içmeyen grupta 1,66 (±3,69), normal içici grupta 0,40 (ss±1,54), ağır içici grupta 1,00 (ss±3,87)'di ve gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05); ikinci değerlendirmede ise parkinsonizm puanları sigara içmeyen grupta 12,53 (ss±11,05), normal içici grupta 5,40 (ss±8,67), ağır içici grupta 6,40 (ss±7,20) olarak saptandı ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05) (Tablo 5).

Ekstrapiramidal semptomları değerlendirme ölçeği-

nin diskinetik hareketleri değerlendiren alt iteminin toplam puanı ilk değerlendirmede sigara içmeyen grupta 0,20 (ss±0,77), normal içici grupta 0,00, ağır içici grupta 0,20 (ss±0,77) idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). İkinci değerlendirmede ise diskinetik hareket puanları sırasıyla 1,06 (ss±2,68), 0,06 (ss±0,25) ve 0,33 (ss±0,81) olarak saptandı ve gruplar arasındaki farklılık yine istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 5).

Barnes akatizi ölçeği ilk değerlendirme puanları sigara içmeyen grupta 0,20 (ss±0,77), normal içici grupta 0,00, ağır içici grupta 0,40 (ss±1,54)'di ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). İkinci değerlendirmede ise sırasıyla 2,26 (ss±3,65), 0,53 (ss±1,12) ve 2,33 (ss±3,59) değerleri saptandı ve aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 5).

Her grubun kendi içinde, ilk ve ikinci değerlendirme de parkinsonizm puanlarında saptanan farklılık değerlendirildiğinde; her 3 grubun da kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterdiği saptandı (üç grup için de p<0,05) (Tablo 6). Aynı değerlendirme diskinetik hareketler açısından yapıldığında; değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (3 grup için de p>0,05) (Tablo 6). Yine her grubun kendi içinde Barnes akatizi puanlarında, ilk ve ikinci değerlendirmede yaşanan farklılık değerlendirildiğindeyse; normal ve ağır içici gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (iki grup için de p>0,05), sigara içmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaşandığı görüldü (p<0,05) (Tablo 6).

İkinci değerlendirme için ; kadın hastaların parkinsonizm puanı 8,27 (ss±10,03), diskinezi puanı 0,18 (ss±0,40), Barnes akatizi puanı 1,00 (ss±1,73) olarak saptanırken, erkek hastaların parkinsonizm puanı 8,05 (ss±9,42), diskinezi puanı 0,58 (ss±1,87) ve Barnes akatizi puanı 1,94 (ss±3,39) şeklindeydi. Her 3 değerlendirme için de cinsiyetler arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 7).

Klinik personeli ve tedavi ekibinin gözlemleri, sigara içen ve HAL'e bağlı ekstrapiramidal yan etkiler gelişen hastalarda, tüketilen günlük sigara miktarının ekstrapiramidal yan etki gelişmesinin öncesine göre artma eğilimi gösterdiği yönündeydi.

TARTIŞMA

Şizofren hastalarda sigara içme davranışı sıklıkla daha genç yaş, şizofreni başlangıcının daha erken yaşlarda olması, daha fazla sayıda hospitalizasyon, psikiyatri poliklinikleriyle daha sık bağlantı kurma ve daha yüksek antipsikotik dozlarıyla ilişkili bulunmuştur (3,8). Hughes ve ark (2) tarafından, heterojen bir psikiyatrik hasta örnekleminde, sigara içiminin daha şiddetli hastalık varlığıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Psikiyatrik semptomlarından dolayı daha önce hospitalize edilmiş hastalar, hiç hospitalize edilmemiş hastalara göre daha yüksek sigara içme prevalansına sahipken (%62'ye karşılık %38), psikotropik ilaç kullanmış hastalar, daha önce hiç tedavi görmemiş hastalara nazaran daha yüksek prevalans oranı göstermişlerdir (%61'e karşılık %41). Kelly ve McCreddie (6), çalıştıkları hasta grubunda hastaların %90'ının sigara içmeye hastalık başlangıcından önce başlamış olduklarını saptamışlar ve sigara içiminin hastalık semptomları ya da hastaneye yatırmanın etkileriyle açıklanamayacağını belirtmişlerdir. de Leon da (4), sigara içimi ile hospitalizasyon süresi arasında ilişki saptamamıştır. Sigara içenlerin içmeyenlere göre daha fazla hastane başvurusu yaptıkları, intramüsküler antipsikotik tedavisi alma olasılıklarının daha yüksek olduğu, oral yolla antipsikotik kullanmalarının ya da atipik antipsikotik tedavi almalarının ve antidepresan tedavi ihtiyacı duyma olasılıklarının daha düşük olduğu saptanmıştır (6). Combs'da (30) sigara içme davranışıyla ilaç dozu, tedavi süresi, hastalık süresi ve ilaç yan etkilerini ilişkili bulmazken, paranoid şizofreni tanısıyla sigara içimi arasında anlamlı bir korelasyon saptamıştır.

Biz araştırmamızda hastalık başlama yaşı ve uygulanan antipsikotik tedavi dozu açısından sigara içmeyen, normal içici ve ağır içici gruplar arasında farklılık saptamadık. Ek olarak normal ve ağır içici grupları ayrıca değerlendirdiğimizde de; sigaraya başlama yaşı, hastalık başlama yaşı ve sigaraya başlamayla hastalığın başlaması arasında geçen süre açısından bir farklılık göstermediklerini gördük. Ağır içici gruptaki hastaların %93,3'ünün paranoid tip şizofreni tanısına sahip olmalarına karşın, normal içici gruptaki hastaların %60'ının ve sigara içmeyen gruptaki hastaların %40'ının paranoid tip şizofren hastalar olduklarını saptadık.

Sigara içme şizofrenide bir "self-medikasyon" şekliyse, psikiyatrik semptomlarla sigara içme durumu arasında korelasyon bulunması umulabilir. Goff (3) sigara içen 58, sigara içmeyen 11 ve geçmişte sigara içmiş ancak artık bırakmış olan 9 hastayla yaptığı bir çalışmada, sigara içenlerin içmeyenlere göre KPDÖ'nde anlamlı olarak daha yüksek toplam puanlara ve pozitif ve negatif semptomların her ikisinde de daha yüksek alt ölçek puanlarına sahip olduklarını, depresyon, gerginlik ve taşkınlık seviyelerinde farklılık göstermediklerini saptamıştır. Hall ise (41), eskiden sigara içmiş ancak halihazırda bırakmış şizofren hastaların, sigara içmekte olan şizofren hastalara göre KPDÖ alt skalasında daha az negatif semptoma sahip olduklarını bildirmiştir. Her-

ran (7) çalışmasında, tüketilen günlük sigara miktarının durumluk anksiyete ve nörotizmle ilişkili olduğunu, fakat psikotik semptomlarla ilişkili olmadığını saptamıştır.

Çalışmamızda hastaların hem hastaneye yatışlarının ilk gününde (ilk) hem de 15.gününde (ikinci) yaptığımız değerlendirmede gruplar arasında KPDÖ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p>0,05$). Tedavi süreci boyunca KPDÖ skorlarındaki değişiklik değerlendirildiğinde; her 3 grubunda skorlarında anlamlı düzeyde azalma gösterdiklerini (sigara içmeyenler $p=0,003$, normal içiciler $p=0,001$, ağır içiciler $p=0,001$) ve KPDÖ skorlarında değişim açısından gruplar arasında farklılık olmadığını ($p>0,05$) gördük.

Sigara içimiyle hepatik mikrozomal enzim aktivitesinin stimülasyonunun gerçekleşmesi ve bu nedenle antipsikotiklerin hepatik klerenslerinde artış olmasına dair çalışmalar vardır (24,25). Antipsikotiklerin katabolik oranında artma, azalmış plazma düzeyleriyle sonuçlanır (24,25,29) ve muhtemelen azalmış terapötik etkinlik, artmış dozlara neden olabilir (26,27). de Leon (4) sigara içimiyle önerilen antipsikotik dozu arasında ilişki saptamamıştır. Goff (3) ise sigara içen ve içmeyen gruplar arasında kilo ve eşzamanlı olarak uygulanan antikolinergik tedavi dozları arasında farklılık gözlemlemişken, sigara içenlerin içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek antipsikotik dozları almakta olduklarını saptamıştır. Bizim çalışmamız ise hem ilk hem de ikinci değerlendirmede önerilen antipsikotik dozları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını (ilk $p>0,05$ ve ikinci $p=0,05$), ancak ilk değerlendirme ile ikinci değerlendirmede önerilen antipsikotik dozlarının farkları açısından karşılaştırma yaptığımızda, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunduğunu gösterdi ($p<0,05$). Önerilen antikolinergik (biperiden) dozları açısından ise her iki değerlendirme döneminde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık.

Çeşitli çapraz-kesitsel çalışma raporları sigara içiminin idiyopatik parkinson hastalığının olasılığında azalmayla ilişkisine işaret etmiştir. Bunun, etkilenmiş striatal dopamin sistemlerinde nikotinik etkisinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Benzer olarak, bu bulgu sigara içiminin nöroleptiklerin indüklediği parkinsonizm (NİP) insidansının azalmasıyla ilişkili olduğuna işaret etmiştir. Çeşitli çalışmalar (3,6,8,26) nöroleptiklerle tedavi edilen şizofren hastalarda NİP ölçümlerinin sigara içenlerde, içmeyenlerden daha az olduğunu bulmuştur. Decina (26), şizofreni ya da hezeyanlı bozukluk tanılı ve 45 yaş üzerinde olan 130 hastayla yaptığı çalışmada (69 sigara içen, 61 sigara içmeyen), sigara içenlerin içmeyenlere göre anlamlı olarak daha az NİP prevalansına sahip olduklarını ve NİP prevalansının kadınlarda (%43) erkeklerden (%13) anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamıştır. Parkinsonizmin yaş ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildiren Decina bu durumu ilerleyen yaşla birlikte striatal dopaminin azalması ve bu nedenle nöroleptikler tarafından indüklenmiş postsinaptik dopamin reseptörlerinin blokajı için kom-

pansatuvar mekanizmaların azalmasıyla izah etmiştir. Yassa ve Nair, yaşlı psikiyatrik hastalarda nöroleptiklerin indüklediği parkinsonizm prevalansını değerlendiren bir çalışmada, cinsiyetin eşit dağılım gösterdiğini bildirirken, Van Harstesveldt ve Joyce, premenopozal kadınların, postmenopozal kadınlara göre nöroleptiklerin indüklediği parkinsonizm için daha duyarlı olabileceklerini söyleyip, nöroleptik tedavisi almakta olan kadın ve erkeklerin her 2 grubuna da östrojen verilmesinin parkinsonizm şiddetinde kötüleşme yaratmasının bu duruma işaret ettiğini öne sürmüşlerdir (26). Goff, sigara içenlerin içmeyenlere göre daha az parkinsonizm, daha fazla akatizi gösterme eğiliminde olduğunu saptamış ve günlük olarak tüketilen sigara miktarını parkinsonizm oranlarıyla ilişkili bulmuştur (3). Menza (36) ise sigara içimiyle parkinsonizm arasında bir ilişki saptamamıştır. Çeşitli çalışmalar tardif diskinezi ve sigara içiminin ilişkili olabileceğini göstermiştir. Goff (3) sigara içen hastaların içmeyenlere göre daha az tardif diskinezi gösterdiklerini söylerken, Kelly ve McCreadie (6) sigara içenler ile içmeyenler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, erkek sigara içicilerinin daha fazla tardif diskinezi gösterdiklerini saptamışlardır. Benzer şekilde, Yassa'da tardif diskinezinin sigara içenler arasında daha yaygın olabileceğini söylemiştir (42). Bu veri, sigara dumanının katekolaminerjik nöronlarda yapısal hasara neden olabilen serbest radikallerden zengin olması ve bu türden bir hasarın tardif diskinezi yaratabileceği bilgisiyle uyumludur. Ancak, bazı çalışmalarda, sigara içimiyle tardif diskinezi arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (36). Nilson (43) geniş bir yaşlı erkek popülasyonunda diskinezinin güçlü ve bağımsız olarak nöroleptiklere maruz kalma ve günlük sigara içimiyle ilişkili olduğunu bulmuştur. Antipsikotiklerle tedaviden kaynaklanan diskinezi riski, eş zamanlı olarak sigara içme davranışıyla artabiliyorsa, şizofreni nedeniyle bu ilaçları kullananların çoğunluğu sigara içicisi olduğundan dolayı, bu durum sağlığı tehdit eden bir davranışla, iatrojenik nörolojik bir durum arasında olası negatif sinerji için risk altında kalan bir popülasyon yaratır. Çünkü, kronik şizofrenide artmış morbidite ve mortalite ile tar-

dif diskinezi ilişkili bulunmuştur (44).

Çalışmamızda, "Ekstrapiramidal Semptomları Değerlendirme Ölçeği" ile değerlendirdiğimiz parkinsonizm puanları açısından ilk değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamazken ($p>0,05$), ikinci değerlendirmede anlamlı farklılık olduğunu ($p<0,05$) ve sigara içmeyen hastalardan oluşan grubun daha yüksek parkinsonizm oranları gösterdiğini saptadık. Aynı ölçeği kullanarak değerlendirdiğimiz diskinetik hareketler açısından ne ilk ne de ikinci değerlendirmede gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemedik ($p>0,05$). "Barnes Akatizi Ölçeği" kullanarak değerlendirdiğimiz akatizi puanlarında da her iki değerlendirme döneminde de istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptamadık. ($p>0,05$). Her grubun kendi içinde, ilk ve ikinci değerlendirmede parkinsonizm puanlarında saptanan farklılığı değerlendirdiğimizde; kendine göre her 3 grupta da tedavi süreci boyunca parkinsonizm gelişmiş; ancak en şiddetli gelişim sigara içmeyen grupta, en hafif gelişim ise ağır içici grupta gözlenmiştir (normal içici $p=0,008$, ağır içici $p=0,023$, sigara içmeyen $p=0,002$). Aynı değerlendirme diskinetik hareketler açısından yapıldığında; değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (üç grup için de $p>0,05$). Yine her grubun kendi içinde Barnes akatizi puanlarında, ilk ve ikinci değerlendirmede yaşanan farklılık değerlendirildiğindeyse; normal ve ağır içici gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (iki grup için de $p>0,05$); sigara içmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaşandığını gördük ($p<0,05$). Cinsiyet ile ilaca bağlı ekstrapiramidal belirtiler arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Dikkati çeken bir nokta da sigara içen ve HAL'e bağlı ekstrapiramidal yan etkiler gelişen hastalarda, tüketilen günlük sigara miktarının ekstrapiramidal yan etki gelişmesinin öncesine göre artma eğilimi göstermesiydi.

Çalışmamızda akut olarak hospitalize edilmiş kronik şizofren hastalarda sigara içiminin tedaviye cevap oranları üzerinde etkisiz olduğu ve bunun yanında ise antipsikotige bağlı gelişen parkinsonizmi azaltıcı bir etki gösterdiği saptanmış olmasına rağmen; araştırmanın daha büyük bir hasta grubunda yapılmasının bu bulguların daha sağlıklı tartışılmasına katkıda bulunacağı kanısındayız.

Kaynaklar:

1. Masterson E, O'Shea B. Smoking and malignancy in schizophrenia. Br J Psychiatry 1984;145:429-32.
2. Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalance of smoking among psychiatric outpatients. Am J Psychiatry 1986;143:993-7.
3. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. Am J Psychiatry 1992;149:1189-94.
4. De Leon J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla JK, Simpson GM. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. Am J Psychiatry 1995;152:453-5.
5. Diwan A, Castine M, Pomerleau CS, Meadur-Woodruff JH, Dalack GW. Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenic vs mood disorders. Schizophrenia Research 1998;33:113-8.
6. Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenia patients in Nithsdale, Scotland. Am J Psychiatry 1999;156:1751-7.
7. Herran A, de Santiago A, Sandoya M, Fernandez MJ, Diez-Manrique JF, Vazquez-Barquero JL. Determinants of smoking behavior in outpatients with schizophrenia. Schizophrenia Research 2000;41:373-81.
8. Sandyk R. Cigarette smoking: effects on cognitive functions and drug-induced parkinsonism in chronic schizophrenia. Int J Neurosci 1993;70:193-7.

9. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Premature deaths in schizophrenia and affective disorders: an analysis of survival curves and variables affecting the shortened survival. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:979-83.
10. Allebeck P, Wistedt B. Mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:650-3.
11. Buda M, Tsuang MT, Fleming JA. Causes of death in DSM-III schizophrenics and other psychotics (atypical group). *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:283-5.
12. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:372-7.
13. Gopalaswamy AK, Morgan R. Smoking in chronic schizophrenia (letter). *Br J Psychiatry* 1986;149:523.
14. de Leon J. Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1996;22:405-8.
15. Stassen HH, Bridler R, Hagele S, Hergersberg M, Mehmman B, Schinzel A, Weisbrod M, Scharfetter C. Schizophrenia and smoking: Evidence for a common neurological basis? *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 2000; 96:173-7.
16. Breese CR, Lee MJ, Adams CE, Sullivan B, Logel J, Gillen KM, Marks MJ, Collins AC, Leonard S. Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:351-64.
17. Taiminen TJ, Salokangas RK, Saarijarvi S, Niemi H, Lehto H, Ahola V, Syvalahti E. Smoking and cognitive deficits in schizophrenia: a pilot study. *Addiction Behaviors* 1998;23:263-6.
18. Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:429-36.
19. Dalack GW, Becks L, Hill E, Pomerleau OF, Meador-Woodruff JH. Nicotine withdrawal and psychiatric symptoms in cigarette smokers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:195-202.
20. Dalack GW, Meador-Woodruff JH. Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia: case reports and a review of the literature. *Schizophrenia Research* 1996;22:133-41.
21. Apud JA, Egan MF, Wyatt RJ. Effects of smoking during antipsychotic withdrawal in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2000;46:119-27.
22. Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J, Waldo MC, Freedman R. Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1992;32:607-16.
23. Olincy A, Ross RG, Young DA, Roath M, Freedman R. Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:175-85.
24. Ereshefsky L, Jann MW, Saklad SR, Davis CM, Richards AL, Burch NR. Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1985;20:329-32.
25. Jann MW, Saklad SR, Ereshefsky L, Richards AL, Harrington CA, Davis CM. Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology* 1986;90:468-70.
26. Decina P, Caracci G, Sandik R, Berman W, Mukherjee S, Scapicchio PL. Cigarette smoking and neuroleptic induced parkinsonism. *Biological Psychiatry* 1990;28:502-8.
27. Vinorova E, Vinar O, Kalvach Z. Smokers need higher doses of neuroleptic drugs. *Biol Psychiatry* 1984;19:1265-8.
28. Salokangas RK, Saarijarvi S, Taiminen T, Lehto H, Niemi H, Ahola V, Syvalahti E. Effects of smoking on neuroleptics in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997;23:55-60.
29. Shimoda K, Someya T, Morita S, Hirokane G, Noguchi T, Yokono A, Shibasaki M, Takahashi S. Lower plasma levels of haloperidol in smoking than in nonsmoking schizophrenic patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 1999;21:293-6.
30. Combs DR, Advokat C. Antipsychotic medication and smoking prevalence in acutely hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2000;46:129-37.
31. George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1995;56:344-6.
32. Dawe S, Gerada C, Russel MAH, Gray JA. Nicotine intake in smokers increases following a single dose of haloperidol. *Psychopharmacology* 1995;117:110-5.
33. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119:124-6.
34. McEvoy J, Freudenreich O, McGee M, VanderZwaag C, Levin E, Rose J. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995;37:550-2.
35. McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1999;46:125-9.
36. Menza MA, Grossman N, Van Horn M, Cody R, Forman N. Smoking and movement disorders in psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1991;30:109-15.
37. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) 4th edition. Washington, DC, American Psychiatric Association;1994.
38. Overall JE, Garhom DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 1962;10:799-812.
39. Chouinard G, Ross-Chouinard A. Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS). Montreal, the Authors, 1984.
40. Barnes TRE. A rating scale of drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1984;154:672-6.
41. Hall RG, Duhamel M, McClanahan R, Miles G, Nason C, Rosen S, Schiller P, Tao-Yonenaga L, Hall SM. Level of functioning, severity of illness, and smoking status among chronic psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis* 1995;183:468-71.
42. Yassa R, Lal S, Korpassy A, Ally J. Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1987;22:67-72.
43. Nilsson A, Waller L, Rosengren A, Adlerberth A, Wilhelmsen L. Cigarette smoking is associated with abnormal involuntary movements in the general male population-a study of men born in 1933. *Biol Psychiatry* 1997;41:717-23.
44. Youssef HA, Waddington JL. Morbidity and mortality in tardive dyskinesia: associations in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:74-7.