

Şizofrenide Alkol Madde Kullanım Bozuklukları Eş Tanısı

Substance Use Disorders Comorbidity in Schizophrenia

Hatice İmer Aras

ÖZET

Şizofreni tanısı alan hastalarda alkol ve madde kullanımı yaygındır. Şizofrenide alkol madde kullanım bozuklukları sıklığı yüksek olmasına rağmen yapılan tüm çalışmalarda madde kullanım ektansısının dışlanması bu alandaki verilerin çok kısıtlı olmasına yol açmıştır. Yüksek eştanılığın açıklanmasında pek çok teori öne atılmıştır. Tipik antipsikotik ilaçların şizofreni tanılı hastalarda alkol ve madde kullanımına etkileri sınırlıdır. Atipik antipsikotik ilaçların özellikle klozapin kullanımının etkinliği gösterilmiştir. Literatüre baktığımızda, alkol kötüye kullanımı tedavisinde pek çok yeni ajan ortaya çıkmışsa da, sadece bir tanesinin (naltrekson) şizofreni tanılı hastalarda kullanımına dair çalışmalar mevcuttur. Bu hasta popülasyonunda, farmakolojik yaklaşımların tek başına en uygun fayda getireceğini düşünmek doğru bir yaklaşım olmaz. Psikoterapinin de içerisinde bulunduğu, iyi koordine edilmiş bir tedavi planı mutlak hedef olmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, alkol-madde kullanım bozukluğu, eştanılılık.

ABSTRACT

Use of alcohol and other substances are commonly observed among patients with a diagnosis of schizophrenia. Despite this common comorbidity, there have been very few studies which do not take alcohol/substance use as an exclusion criterion. Thus we have very limited data on this specific area. A number of theories have been developed to explain these high comorbidity rates. Typical antipsychotic medications decreases alcohol or substance use in general, but this is valid only for a limited extend in patients with schizophrenia. On the other hand atypical antipsychotics, particularly clozapine plays an active role in that respect. Recently, we can see lots of new adjunctive medications formulated for the treatment of alcoholism, but only one of them (naltrexone) has thus far been carefully studied and tested in relation with these

patients with schizophrenia. It is not reasonable to consider that pharmacological approaches may alone provide us with optimal results in these patients. Ultimately, it should be intended to have a well-balanced psychosocial treatment programs including also psychotherapeutical inputs.

Keywords: Schizophrenia, alcohol-substance use disorder, dual diagnosis.

Şizofreni etyolojisi bilinmeyen, genç yaşta başlayan, kişinin düşünce, algı-lama, duygulanım ve davranışlarını önemli derecede etkileyerek; iş, sosyal ve özel yaşamında yıkıcı psikopatolojik etkileri olan bir hastalıktır.[1] Şizofreni tanılı hastalarda alkol-madde kullanım oranlarının oldukça yüksek olduğu ve eştanılığın prognozu kötüleştirip, semptomatik ve işlevsel açıdan olumsuz sonuçlara yol açtığı bilinmektedir.[2] Şizofrenide alkol ve/veya madde kullanım bozuklukları sıklığı yüksek olmasına rağmen yapılan tüm çalışmalarda alkol ve/veya madde kullanım eştanısının dışlanması bu alandaki verilerin çok kısıtlı olmasına yol açmaktadır.[3]

Bu gözden geçirme yazısında şizofreni ile alkol ve/veya madde kullanım bozukluklarının birlikte bulunduğu durumların yaygınlığı, etiyojik kuramlar, eş tanılığın şizofreninin gidişine ve belirtileri üzerine olan etkisi ve tedavi yaklaşımları ele alınmıştır.

Epidemiyoloji

Şizofreni tanılı hastalarda yaşam boyu alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu eş tanısı oldukça yüksektir. Pek çok çalışma şizofreni tanılı bireylerde en sık rastlanan eş tanının madde kullanım bozukluğu olduğunu bildirmiştir.[4,5] Bipolar bozukluktan sonra eksen I tanıları arasında en yüksek madde kullanım bozukluğu eş tanısı gelişme riski şizofrenide mevcuttur. Bu oranın %10-70 arasında olduğu belirtilmektedir.[6]

Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'nün Epidemiyolojik Alan Çalışması'nda (Epidemiologic Catchment Area Study; ECA), şizofreni spektrum bozukluğu olan bireylerde yaşam boyu alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu yaygınlığı %47 olarak bulunmuştur.[7] Bu çalışmada şizofreni tanılı hastalarda madde kullanım bozukluğu sıklığının 4.6, alkol için 3.3, diğer maddeler için 6.7 kat arttığı saptanmıştır. Bu oran genel popülasyonda %16 olarak bildirilmiştir.[8]

Kanada'da Addington ve arkadaşları tarafından yürütülmüş bir çalışmada, şizofreni hastalarının %37'sinin madde kötüye kullanım veya bağımlılık ölçütlerini karşıladığı, %14'ünde ise sadece esrar kötüye kullanımının bulundu-

ğu saptanmıştır.[9] Almanya’da ilk psikotik atak sırasında değerlendirilen 232 hastanın %13’ünde esrar kötüye kullanımının ortaya konulduğu ve bunun normal kontrollerden iki kat yüksek bir oran teşkil ettiği bildirilmiştir.[10] Verma ve arkadaşlarının 272 şizofreni tanılı hasta ile yapmış olduğu çalışmada, 201 hastada (%73.6) alkol ve/veya madde kullanımı olmadığı, 43’ünün (%15.8) “ılımlı düzeyde” madde kullandığı ve 28’inin (%10.3) “ağır” kullanım örüntüsü gösterdiği saptanmıştır.[7]

İstanbul’da yapılan bir çalışmada 49 şizofreni tanılı hastanın %32.6’sında alkol ve esrar kullanım bozukluğu, % 18.3’ünde alkol kullanım bozukluğu, %12.2’sinde esrar kullanım bozukluğu tanıları saptanmıştır.[11] Ülkemizde yapılmış başka bir çalışmada, şizofreni tanılı 100 hastanın 50’sinin (%50) alkol ya da madde kullanmazken, 22’sinin (%22) yalnız alkol, 17’sinin (%17) alkol ve madde, 11’inin (%11) ise alkol kullanmaksızın madde kullandığı bildirilmiştir. Olgular en sık alkol kullanırken, alkolü esrar kullanımı izlemektedir. Otuzdokuz hastada alkol kullanım öyküsü, 26 hastada esrar kullanım öyküsü, 4 hastada ise biperiden kötüye kullanım öyküsü bulunmuştur.[12] Bu oranlar diğer ülkelerde bildirilen oranlara göre oldukça düşüktür.[7-9,13-15]

Sigara kullanımı şizofreni tanılı hastalarda hastalığın bir parçasıymış gibi görüldüğünden, klinisyenler tarafından göz ardı edilmektedir.[17] Ancak sigara kullanımına müdahale anlamında çok az çalışma vardır.[18] Amerika’da eş tanılı hastalarla yapılan çalışmalarda sigara kullanımı %58-90 arasında değişmekte ve genel toplumdan 2.5-4.5 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir.[19] Ülkemizde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran 49 şizofreni tanılı hastayı değerlendiren Akvardar ve arkadaşları, sigara içicilerinin oranını %50, ağır içicilerin oranını ise %31 olarak belirlemiş ve şizofreni tanılı hastaların genel toplumdan 2-3 kat fazla sigara tükettiği batılı toplumlardan farklı olarak, genel Türk toplumu ile oldukça yakın oranlar sergilediklerini bulmuşlardır.[20] Bu çalışmada, şimdiki sigara kullanım oranı %69.4, şimdiki alkol kullanım prevalansı %44.9, kötüye kullanımı %8.2; esrar kötüye kullanımı ise %2 olarak bildirilmiştir.

Çoğul madde kullanımı şehirlerde daha sık saptanırken,[14] alkol kullanım bozuklukları kırsal bölgelerde daha sık izlenmiştir.[21]

Etyoloji

Yaş ve sosyo-ekonomik durum madde kullanımı açısından önemli belirleyicilerdir.[22] Eştanınlık olasılığı genellikle; genç yaş, erkek olmak, bekar olmak, işsizlik, düşük sosyo-ekonomik durum (eğitim, gelir ve meslek dahil),

antisosyal kişilik bozukluğu ve davranım bozukluğu öyküsü, ailede madde kullanım bozukluğu hikayesi, ailevi problemler, evsizlik, erken şizofreni başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur.[23] Çocuklukta davranım bozukluğu belirtileri (tekrarlayan kavgalar, yalan söyleme gibi) şizofreni gelişiminin öncülleri arasında da tanımlanmıştır. Ayrıca şizofrenide yüksek antisosyal kişilik bozukluğu oranları bildirilmiş ve şiddetli hastalık gidişi ile ilişkilendirilmiştir. Davranım bozukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu ve madde kullanım bozukluğu arasındaki güçlü ilişki ve şizofrenide yüksek antisosyal kişilik bozukluğu prevalansı, antisosyal kişilik bozukluğunun artmış eş tanılığın altında yatan ortak faktör olabileceğini akla getirmektedir.[34] Şizofreni tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda saptanan demografik özellikler arasında en belirgin olan, gençlerin ve erkeklerin, yaşlılara ve kadınlara göre daha fazla madde kötüye kullandıklarıdır.[5,24] Erkekler kadınlara oranla iki kat fazla madde kullanım bozukluğu, dört kat daha fazla alkol kullanım bozukluğu sergilemektedir.[25] Eş tanılı kadın şizofreni hastaları, erkek hastalardan tercih ettikleri maddeler ve kullanım dozları bakımından da ayrılmaktadır. Ampirik çalışmalar kadın hastaların alkol ve esrar kötüye kullanımının daha nadir olduğunu, stimülanları ise erkeklerden çok daha sık tercih ettiklerini, yasadışı maddelerden ziyade reçete edilen maddeleri kötüye kullanmayı yeğlediklerini; öte yandan erkeklere nazaran daha düşük dozlarda seyreden madde kullanımlarını ortaya koymuştur.[14]

Şizofreni tanılı hastalar, hastalığı bulunmayan genel populasyon ile karşılaştırıldığında alkol ve/veya madde kullanım eş tanısı açısından benzerlik ve farklılık göstermektedir. Her iki grupta da, alkol en fazla tercih edilen madde olurken, esrar ikinci sırada izlenmektedir. Alkolün yasal ve kolay elde edilebilir bir madde olması, onu tüm toplumda olduğu gibi şizofreni tanılı bireylerde de en sık tercih edilen maddeler listesinde ilk sıraya yerleştirmiştir.[13] 3. sıraya bazı çalışmalarda benzodiazepinler,[7] bazılarında kokain[15] ve bazılarında da amfetaminler[16] yerleşmektedir. Ayrıca bir çok şizofreni tanılı hastada (%58-90) nikotin bağımlılığı vardır.[26] Türkiye’de 49 şizofreni tanılı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; sigara kullanım oranı %69.4, alkol kullanım prevalansı %44.9, alkol kötüye kullanımı %8.2; esrar kötüye kullanımını %2 olarak bildirilmiştir.[20] Bir diğer benzerlik, iki grup için de, alkol ve/veya madde kullanımının sosyal bir davranış olarak kabul görmesi ve psiko-sosyal dengesizlik ve disinhibisyon sorunları ile eşleştirilmesidir.[15]

“Self-medikasyon” hipotezine göre şizofreni tanılı bireyler mevcut psikotik bozukluğun belirtilerini azaltmak ya da tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri ile ters etkileşim kuracak belirli maddeleri seçerler.[27] Özel bazı maddele-

rin hastalığa ait belli belirtileri hafiflettiğini tanımlayan hastaların kendi bildirimleri (örn: alkol ve diğer maddelerin toplumsal sorunları, uykusuzluk, depresyon gibi bazı belirtileri hafiflettiğini bildirme eğilimleri) bu hipotezi destekler görünmektedir.[28]

Bir başka hipotez de bu hastaların toplumun madde kullanımından farksız ve psikiyatrik tanıdan bağımsız olarak maddenin ulaşılabilirliğine göre seçim yaptıklarıdır. Tek fark ise daha sık çoğul madde kullanmayı yeğlemeleri ve prevalansın daha yüksek olmasıdır. Bu bulgular madde seçiminin tanı ile ilişkili olmaktan çok ulaşılabilirlik ve piyasa dinamikleri ile ilgili olduğunu göstermektedir.[29-31] Diğer bir deyişle, bu hastalar tıpkı normal populasyon gibi, öfori yapıcı etkisi, antidepresan ya da gevşetici etkisi nedeniyle alkol kullandıklarını ifade etmektedirler. ECA çalışmasında, tercih edilen maddelerin psikiyatrik tanıya göre değişmediği gösterilmiştir.[8] Mueser ve arkadaşları[14] 263 yatarak tedavi gören hastayı değerlendirmiş ve şizofreni tanılı hastalarla, bipolar bozukluk ve major depresyon tanılı hastalarda madde tercihi bakımından fark bulamamıştır.

Üçüncü bir modele göre ise şizofreni tanılı hastalar nörobiyolojik yatkınlıkları doğrultusunda belirli maddelere bağımlılık geliştirirler.[32] Bu modele göre; alkol ve/veya madde kullanımı beyindeki ödül merkezlerinin aktivasyonu arttırarak madde arayışı davranışı üzerindeki baskılayıcı denetimi azaltıp, dopaminerjik yollarda, sinyal iletim kapasitesini yükseltmektedir.[33] Bu da disforik deneyimlere daha yatkın olduğu ve bu deneyimlerin onları psikoaktif madde kullanımına daha yatkın hale getirdiğini öne süren disforinin dindirilmesi modelini açıklar görünmektedir.[34] Addington ve arkadaşları,[35] 41 madde kullanımı olan şizofreni tanılı hastanın maddeyi haz almak, depresyonu azaltmak ve yükselmek amacıyla kullandıklarını bildirmiştir.

Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğunun şizofreniye sekonder olduğu teorisi ile uyumlu olan bu üç modelin yanı sıra, sekonder psikiyatrik hastalık modelleri madde kullanımının şizofreniye yol açabileceğini iddia eder ve stimulanlar, hallüsinojenler ve esrar gibi psikomimetik etkileri olan maddeleri temel alır.[36] Psikomimetik madde kullanımının uzun süreli psikotik bozukluklara yol açabileceğini savunan modellerin yanı sıra madde kullanımının, şizofreni başlangıcından bir süre sonra ortaya çıkabildiğini gösteren çalışmaların da bulunması, madde kullanımının psikotik bulguların direkt nedeni olduğu fikrinden uzaklaşmamıza yol açmaktadır.[34]

Şizofreni tanılı hastalar psikoaktif maddelerin etkilerine normal popülasyona oranla hem daha duyarlıdır, hem de bu maddeler ile karşılaşma oranı daha sıktır. Fakirlik, düşük eğitim düzeyi, zayıf sosyal destek, kendilerini ifade

etme yönünde bilgi ve beceri eksikliği ve madde kullanımının sık olduğu bölgelerde ikamet ediyor olmaları psikoaktif maddeler ile daha sık karşılaşmalarına sebep olmaktadır.[28]

Bir diğer fark, şizofreni tanılı hastaların madde kullanımı sonucunda yaşadığı istenmeyen sonuçların genel popülasyonun karşılaştıklarından daha değişik olmasıdır. Örneğin, 100'den fazla çalışmanın incelenmesi sonucunda şizofreni tanılı hastaları madde kullanım bozukluğu sonrasında daha sık finansal sorunlar, evsizlik, tedaviye uyumsuzluk, relaps ve hastaneye sık yatış, şiddet davranışı, yasal sorunlar, depresyon ve özkıyım ve cinsel yolla bulaşan hastalıkları yaşarken, normal popülasyon ise daha sıklıkla evlilik sorunları ve sosyal iletişim sorunları yaşamaktadır.[35]

Klinik Özellikler

Alkol ve/veya madde kullanımı en asgari düzeyde bile olsa, hastalığın gidişine ve hastanın tedavisine etkisi büyüktür. Bu bireylerde, az dozda fakat düzenli olarak alınan alkolün, artmış nörobilişsel yetersizlik ile ilişkili olduğu bulunmuştur (öğrenme, dikkat, bilgi işlem, karmaşık algısal motor yetiler, bellek gibi).[36] Bilişsel yetersizliklerin kokain kullanımı ile ilişkili olabileceğine dair bildiriler de vardır.[37] Çoğul psikoaktif madde kullanımının verbal ve algısal motor yetiler başta olmak üzere nöropsikolojik bozulmayla ve EEG anormallikleriyle ilişkili olduğu ortaya konmuştur.[37] Eştanılı şizofreni hastalarında, yüksek çoğul madde kullanım oranına bağlı olarak her bir maddenin ayrı ayrı nörobilişsel ve nöropatolojik etkiler açısından değerlendirilmesinin veya gözlenen etkilerin herhangi bir maddeye bağlanmasının zor olduğu belirtilmiştir.[14]

Madde kullanımı varlığı; tedavide düzensizliğe, intihar girişimine, evsizliğe, şiddete, artmış HIV, hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Yapılan çalışmaların bir çoğunda alkol ve madde kullanımının disinhibisyon ve agresyon üzerine etkileri ile tedavi ve ilaç uyumsuzluğu yaşatarak şizofrenide yatışları %50 oranında arttırdığı saptanmıştır.[38] Yüzyedi madde kötüye kullanım eş tanısı olan şizofreni tanılı hasta ile 119 eş tanısı olmayan şizofreni tanılı hastanın 15 yıllık hastaneye yatış, ölüm sebebi ve evsizlik oranlarının incelendiği bir çalışmada; eş tanılı grubun ayaktan ve yatarak hastaneye başvuru sıklığının eş tanılı olmayan gruptan 2-3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Evsizlik oranları her iki grupta eşit izlenmiş, ölüm riski eş tanılı grupta daha fazla olarak bulunmuştur.[39]

Gerek kendi kliniğimizde yaptığımız çalışmada,[11] gerek son dönem çalışmalarında eş tanılı hastaların daha belirgin oranda yasal sorunlarla karşılaştıkları, yasaların ihlali nedeniyle daha sık tutuklanıp cezaevine girdikleri, dolayısıyla da madde kullanımının bu hastalarda zarar verici, tehdit edici, saldırgan davranışları tetikliyor olabileceği gösterilmiştir[35,40-41]. Amerika’da cezaevlerinde yapılan çalışmalarda eş tanı oranlarının yüksekliği de bu iddiaları destekler niteliktedir.[8] Dolayısıyla eş tanılı hastalarda yüksek tedavi masraflarına hukuk sistemine ait yüksek masrafların da ekleniyor olması, bu hastalarda şiddet riskinin önceden belirlenmesinde, eşlik eden alkol ve/veya madde kullanımının da sorgulanması gereğine işaret eder.[42]

Madde kullanan şizofreni tanılı hastalarda daha az negatif semptomların bulunduğunu bildiren çalışmalar pek çoktur.[43] Öte yandan meskalin ve LSD gibi hallüsinojenleri kötüye kullanan şizofreni tanılı hastalarda özellikle varsanılar ve psikotik düşünce bozuklukları başta olmak üzere pozitif belirtilerin daha baskın olduğunu ve opiyatların psikotik belirtileri azalttığı ya da hiç değiştirmedini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.[44] Kokain ve esrar sıklıkla pozitif belirtilerin alevlenmesi ile alkol ve kokain ise sıklıkla depresif belirtilerde artış ile ilişkili bulunmuştur.[11] Esrar kullanımı ve klinik belirtiler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları, pozitif belirtilerde artış,[43,44] psikotik belirtilerde hiçbir farkın bulunmaması[45] ve negatif belirtilerde azalma[45] şeklinde farklılıklar göstermektedir. Şizofreni alt tiplerinin değerlendirildiği çalışmalarda alkol dışı madde bağımlılığının paranoid şizofrenide daha sık olduğu saptanmıştır.[46]

Eş tanılı şizofreni hastalarının özkıyım oranları, eş tanılı olmayan hastalara oranla daha yüksektir, ayrıca Hamilton Depresyon Ölçeğinde daha yüksek skorlar ve daha düşük işlevsellik de bildirilmiştir.[11,47-49] Özellikle kokain kullanan şizofreni tanılı hastalarda major depresyon ve özkıyım düşüncesi açısından daha da yüksek risk bildirilmiştir.[11] Fransa’da bir psikiyatri kliniğinde prospektif bir çalışma ile değerlendirilen 3460 şizofreni tanılı hastada madde kullanım bozukluğu öyküsü özkıyım girişiminin en güçlü “bağımsız” belirleyicisi olarak belirlenmiş ve üç yıllık izlem döneminin sonunda, özkıyım nedeniyle iki kat fazla ölüm oranı saptanmıştır.[48]

Tedavi

Psikoterapi

Eş tanılı hastalarda, alkol ve/veya madde kötüye kullanımının tedavisine yönelilmeden önce tanıyı kesinleştirmek, detoksifikasyonu sağlamak ve akut

psikozun tedavisini uygulamak için yatarak bakım sağlanan bir süre geçmelidir.[50] Eş tanılı hastaların tedavi programlarına uyumları kötü olduğu için için özel bütünlük servislerin oluşturulması gerektiği bildirilmektedir.[51] Tedavide önerilen hastanın en önemli problem olarak gördüğü maddeleri bırakmaktan başlaması ve diğer maddelerin alımını azaltmasıdır. Nikotin kullanımının azaltılması başlangıç hedefi olarak seçilmektedir. Şizofreni tanılı hastalarda da genel popülasyonda olduğu gibi madde kullanımının kontrolü birkaç girişimin sonucunda gerçekleşmektedir (genel toplumda 5; şizofreni tanılı hastalarda >5 bırakma girişi).[52]

Barrowclough ve arkadaşları[53], şizofreni ve alkol ya da madde kötüye kullanımı olan hastalarda rutin psikiyatrik bakımın tek başına uygulanmasına göre motivasyonel görüşme, bilişsel davranışçı terapi ve aile görüşmelerinin eklenmesinin etkin olduğunu bildirmişlerdir. Bilişsel-davranışsal bir yaklaşım olan relaps önleme tekniği ile eş tanılı hastalara riskli durumlardan kaçınmaları; sosyal baskılarla, acil durumlara ve kaymaları önleme ile bilişsel başa çıkma becerilerini kullanmaları yetilerinin öğretilmesi hedeflenmektedir. Bu becerilerin kazandırılmasındaki amaç, eş tanılı şizofreni hastalarının madde kullanmayan bireylerle de iletişim kurabilmelerine yardımcı olabilmektir.[54-57]

Lieberman ve arkadaşları[58] sosyal ve bağımsız yaşam becerileri olarak bilinen yapılandırılmış modülleri olan bir program oluşturmuşlar ve şizofreni tanılı hastalara bu şekilde sosyal ve bağımsız yaşama yetilerini öğretmişlerdir. Bu program arkadaşlık kurabilme, iletişimi sürdürüebilme, tedavi ve belirtileri tek başına idare edebilme gibi yetenekleri geliştirmelerini sağlamada sistematik davranışsal tekniklerin uygulanmasını içerir.

Drake ve arkadaşları[59] multidisipliner ekip yapısı taşıyan “İddialı Toplum Tedavi Programı Modeli (PACT)” ile “yoğun hasta idaresi” ve “direkt ruh sağlığı tedavisi”ni bir program içinde birleştirmişlerdir. Bu programda kriz önleme, barınacak yer desteği, beceri eğitimi, mesleki rehabilitasyon, destekleyici terapi, medikasyon gözlemi ve aile eğitimi sağlamak amaçlanmıştır.

Terapi programları oluşturulurken farklı madde kullanım bozukluğu olan şizofreni hastaların özelliklerinin gözönünde bulundurulması gerektiği bildirilmektedir.[60]

Farmakoterapi

1950'den itibaren tipik antipsikotik ajanlar alkol ve madde kullanım eştanısı olan şizofreni tanılı hastalarda ana tedavi stratejisini oluşturmaktaydı. Pek çok şizofreni tanılı hasta için etkin bir tedavi grubunu oluşturmaktayasa da eştanılı

şizofreni hastalarında bu ajanlar reçetelendiği zaman madde kullanımının devam ettiği ve klinik gidişin zayıf olduğu bildirilmiştir.[61-64] Ekstrapiramidal yan etkiler başta olmak üzere, şizofreni tanılı hastalar pek çok yan etki yaşamaktadırlar.[63] Tipik antipsikotiklerle madde kullanımının artışı gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur.[65]

Tipik antipsikotik ajanlar, şizofreni tanılı hastalarda alkol ve madde kullanımını azaltmamaktadır, çünkü beyindeki dopaminerjik mesokortikolimbik sinyal iletim kapasitesini arttırmayı başaramamaktadırlar.[66,67] Bunun yanı sıra, güçlü D2 reseptör bloke etme özellikleri nedeniyle, ödül ile ilişkili uyarılara yönelik yanıtların aksamasına neden olurlar.[66]

1990'dan itibaren şizofreni tanılı hastalarda atipik ajanların kullanımının başlanması ile alkol ve madde kullanım eş tanısı olan şizofreni tanılı hastalarda da bu grup ajanların daha faydalı olduğu izlenmiştir. Pek çok çalışma, bu grup hasta popülasyonunda klozapin kullanımının etkinliği üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yan etkileri dolayısıyla, ikinci hatta üçüncü sırada tercih ediliyor olsa da, en etkin antipsikotik olarak düşünülmektedir.[68,69] 1990 ortalarında yayınlanmış, pek çok olgu sunum raporlarında, klozapin kullanımı ile kokain, alkol ve sigara kullananlarda madde alma isteğinin azaldığı bildirilmiştir.[70-72] Ayrıca başka bir çalışmada, şizofreni ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı olan hastalarda klozapine verilen iyi yanıtta bahsedilmektedir.[73] Yüzelli altı şizofreni ve madde kullanım eştanısı olan şizofreni tanılı hastanın ileriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada, alkol ve esrar kötüye kullanımının sınırlandırılması yönünde, klozapinin diğer tipik ajanlara göre daha faydalı olduğu gösterilmiştir.[74] Başka bir geriye dönük çalışmada alkol veya esrar kullanımının sınırlandırılmasında klozapinin risperidondan daha etkin olduğu bildirilmiştir.[75] Klozapinin bu etkisi diğer çalışmalarla da bildirilmiştir.[76-77]

Diğer atipik antipsikotiklerle sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur. Kokain bağımlısı şizofreni tanılı hastalarda risperidon kullanımının relaps ve madde alma isteğinde azalmaya yol açtığını bildiren çalışmalar mevcuttur.[78] Yapılan bir çalışma ve iki olgu sunumu sonucuna göre, olanzapin kullanımı şizofreni tanılı bireylerde kokain kullanma isteğini azaltıyor gibi görünüyorsa da,[79-81] başka bir çalışmada diğer atipik ajanlara göre üstünlüğü bulunmamıştır.[82] Parsiyel dopamin agonisti olan aripiprazol kullanan 10 hasta ile yapılan çalışma sonucunda kokain kullanım bozukluğu eş tanısı olan şizofreni tanılı hastalarda kokain kullanımını azalttığı bildirilmiştir.[83] Kokain kötüye kullanımı olan şizofreni tanılı hastalarda flupentiksol tedavisi ile idrarda madde metaboliti pozitifliğinin azaldığı gösterilmiştir.[84]

Literatüre baktığımızda, alkol kötüye kullanımını tedavisinde pek çok yeni ajan ortaya çıkmışsa da,[85-86] sadece bir tanesinin (naltrekson) şizofreni tanılı hastalarda kullanımına dair çalışma mevcuttur.[87-88] Randomize kontrollü olarak yürütülmüş bir çalışmada, davranışçı bireysel terapi ile eş zamanlı naltrekson kullanan 31 şizofreni tanılı hastada alkol kullanımının olmadığı daha uzun bir dönem ve alkol alma isteğinin azalmış olduğu saptanmıştır.[88] Bu popülasyona yönelik geçmiş dönemde yürütülmüş çalışmalarda, disulfiramın etkinliği gösterilmişse de,[89-90] psikoza arttırdığına yönelik endişeler[91] ve şizofreni tanılı hastalarda kognitif olarak bozulmaya yol açması bu ilaçtan uzaklaşmaya sebep olmuştur.[92] Alkolizm tedavisinde kullanılmakta olan ajanlardan akamprosot ve topiramata yönelik bu hasta popülasyonunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.[93-94]

Bupropion ile sigara kullanımının azaldığı,[95] desipramin ve imipraminin de madde kullanım bozukluğu eş tanısı olan şizofreni tanılı hastalarda etkin olduğunun gösterildiği küçük çapta çalışmalar mevcuttur.[96-97]

Bu hasta popülasyonunda, farmakolojik yaklaşımların tek başına etkin fayda getireceğini düşünmek doğru bir yaklaşım olmaz. Psikoterapinin de içerisinde bulunduğu, iyi koordine edilmiş bir tedavi planı mutlak hedef olmalıdır.[90-98]

Sonuç

Alkol ve/veya madde kullanımının şizofreniye yüksek oranda eşlik ettiği ve tüm şizofreni tanılı hastaların alkol ve/veya madde kullanımını açısından değerlendirilmesinin gerektiği düşünülmektedir. Etkin bir tedavi için hem psiko-farmakolojik, hem de madde kullanım bozukluğuna yönelik terapi yaklaşımlarını birleştiren özel tedavi ortamlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Eş tanılı olguların tedavisi esnasında özellikle yasal sorunlar ve saldırganlık risklerinin mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir..

Kaynaklar

1. Arslan E, Altıntaş N, Ayer A, Danacı AE, Aşçı M, Örenay S. Manisa'da şizofren hastaların sitogenetik analiz ve polimeraz zincir reaksiyonu ile COMT (21q11.2) geninin teşhisi. Sağlık Bilimleri Dergisi 2011; 20:99-106.
2. Karakuş G, Evlice YE, Tamam L. Psikiyatri kliniğinde yatan hastalarda alkol ve madde kullanım bozukluğu sıklığı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012; 37:37-48.
3. Hwang MY, Bermanzohn PC. Management of Schizophrenia with Comorbid Conditions. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2002.

4. Ziedonis DM, Fisher W. Assessment and treatment of comorbid substance abuse in individuals with schizophrenia. *Psychiatr Ann* 1994; 24:477-483.
5. Jimenez-Castro L, Hare E. Substance use disorder comorbidity with schizophrenia in families of Mexican and Central American ancestry. *Schizopr Res* 2010; 120:87-94.
6. Evren C, Evren C. Şizofreni ve alkol madde kullanım bozuklukları ek tanısı: bir gözden geçirme. *Turk Psikiyatri Derg* 2003; 14:213-224.
7. Verma SK, Subramaniam M, Chong S, Kua EH. Substance abuse in schizophrenia: A Singapore perspective. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002; 37:326-328.
8. Reiger DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA* 1990; 264:2511-2518.
9. Addington J, Addington D. Impact of an early psychosis program on substance use. *Psychiatr Rehabil J* 2001; 25:60-67.
10. Hambrecht M, Hafner H. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Aust NZ J Psychiatry* 2000; 34:468-475.
11. Aras Hİ. Erkek şizofreni hastalarında alkol ve/veya madde kullanımının yaşam kalitesine etkisi (Uzmanlık tezi). İstanbul, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 2011.
12. Değçe AA. Erkek şizofreni hastalarında bakım veren yükü açısından alkol ve madde kullanımı varlığının etkisi (Uzmanlık tezi). İstanbul, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 2010.
13. Drake RE, Mueser KT, Brunette MF. A review of treatments for people with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders. *Psychiatry Rehabil J* 2004; 27:360-374.
14. Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, Singh H, Bellack AS, Kee K et al. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 1990; 16:31-56.
15. Mueser KT, Yarnold PR, Rosenberg SD. Substance use disorder in hospitalized severely mentally ill psychiatric patients: prevalence, correlates, and subgroups. *Schizophrenia Bull* 2000; 26:179-192.
16. Cantor-Graae E, Nordstrom LG, McNeil TF. Substance abuse in schizophrenia: a review of literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr Res* 2001; 48:69-82.
17. Schneier FR, Siris SG. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175:641-652.
18. LeDuc PA, Mittleman G. Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology* 1995; 121:407-427.
19. DeLeon J, Diaz FJ. A meta-analysis of world-wide studies demonstrating an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005; 76: 135-157.
20. Akvardar Y, Tumuklu M, Akdede BB. Substance use among patients with schizophrenia in a university hospital. *Bull Clin Psychopharmacol* 2004; 14:191-197.
21. Noordsy DL, Drake RE, Teague GB, Osher FC, Hurlbut SC, Beaudett MS et al. Subjective experiences related to alcohol use among schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179:410-414.

22. Smith WA. Profile of Health and Disease in America: Mental Illness and Substance Abuse. New York, 1989.
23. Mueser KT, Yarnold PR, Bellack AS. Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:48-55.
24. Dervaux A, Laqueille X. Cannabis and schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Encephale*. 2003; 29:11-17.
25. Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, Holzer CE, Leaf PJ, Orvaschel H et al. Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:959-967.
26. Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1490-1501.
27. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry* 1990; 4:133-134.
28. Brunette M, Mueser KT, Drake RE. Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185:13-20.
29. Patkar AA, Alexander RC, Lundy A, Certa KM. Changing patterns of illicit substance use among schizophrenic patients:1984-1996. *Am J Addict* 1999; 8:65-71.
30. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA* 1990; 264:2511-2518.
31. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999; 35:93-100.
32. Krystal JH, D'Souza DC, Madonick S, Petrakis IL. Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999; 35:35-49
33. Fadda F, Mosca E, Colombo G, Gessa GL. Effects of spontaneous ingestion of ethanol on brain dopamin metabolism. *Life Sci* 1989; 44:281-287.
34. Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav* 1998; 23:717-734
35. Addington J, Addington D. Effect of substance misuse in early psychosis. *Br J Psychiatry* 1998; 172:134-136.
36. Schuckit M. Drug and Alcohol Abuse. A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment. New York, Kluwer Academic/Plenum, 2000
37. Herning RI, Glove BJ, Koepl B, Weddington W, Jaffe JH. Cognitive deficits in abstaining cocaine abusers. National Institute on Drug Abuse Research Monograph No.101: 167-178. Washington, 1990.
38. Brady K, Anton R, Ballenger JC. Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1538-1543.
39. Schmidt LM, Hesse M. The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia-A 15 year follow-up study Dual diagnosis over 15 years. *Schizophr Res* 2011; 130:228-33.

40. Cuffel BJ, Shumway M, Chouljian TL, MacDonald T. A longitudinal study of substance use and community violence in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182:704-708.
41. Swanson J, Holzer C, Ganju V, Jono R. Violence and psychiatric disorder in the community: Evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:761-770.
42. Rasanen P, Tiihonen J, Isohanni. Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behavior: a 26-year followup study of an unselected birth cohort. *Schizophr Bull* 1998; 24:437-441.
43. Brunette MF, Mueser KT, Xie H, Drake RE. Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185:13-20.
44. Hambrecht M, Hafner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996; 1:1155-1163.
45. Seibyl JP, Satel SL, Anthony D, Southwick SM, Krystal JH, Charney DS. Effects of cocaine on hospital course in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181:31-37.
46. Kozaric-Kovacic D, Folnegovic-Smalc V, Folnegovic Z, Mauric A. Influence of alcoholism on the prognosis of schizophrenic patients. *J Stud Alcohol*, 1995; 56:622-627.
47. Tarrier N, Picken A. Comorbid PTSD and suicidality in individuals with schizophrenia and substance and alcohol abuse. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2010; 46:1079-1086.
48. Soyka M, Albus M, Immler B. Psychopathology in dual diagnosis and non-addicted schizophrenics-are there differences? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251:232-238.
49. Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB. Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *Drugs* 2002; 62:743-755.
50. Smith J, Hucker S. Schizophrenia and substance abuse. *Br J Psychiatry* 1994; 165:13-21
51. Scott H, Johnson S, Menezes P, Thornicroft G, Marshall J, Bindman J et al. Substance misuse and risk of aggression and offending among the severely mentally ill. *Br J Psychiatry* 1998; 172:345-350.
52. Noordsy DL, Drake RE. Family history of alcoholism in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1994; 182:651-655.
53. Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, Lewis SW, Moring J, O'Brien R et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1706-1713.
54. Osher FC, Kofoed LL. Treatment of patients with psychiatric and psychoactive substance abuse disorder. *Hosp Community Psychiatry* 1989; 40:1025-1030.
55. Carey MP, Carey KB. Training mentally ill chemical abusers in social problem solving. *Behavior Therapy*. 1990; 21:511-518.
56. Schiffman S. Relapse process and relapse prevention in addictive behaviors. *The Behavior Therapist* 1992; 15:9-11.
57. Bellack AS, Morrison RL, Mueser KT. Social problem solving in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1989; 15:101-116.

58. Liberman L, Massel H. Social skills training for chronic mental patients. *Hosp Community Psychiatry* 1985; 36:396-403.
59. Drake R, Antosca L, Noordsy D. New Hampshire's specialized services for the dually diagnosed. In K Minkoff, R Drake (Eds), *Dual diagnosis of major mental illness and substance disorders*. San Francisco, Jossey-Bass, 1991.
60. Modestin J, Gladen CJ, Christen S. A comparative study on schizophrenic patients with dual diagnosis. *J Addict Dis* 2001; 20:41-51.
61. Bowers MB Jr, Mazure CM, Nelson C, Jatlow PI. Psychogenetic drug use and neuroleptic response. *Schizophr Bull* 1990; 16:81-85.
62. Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:26-30.
63. Green AI, Salomon MS, Brenner MJ, Rawlins K. Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002; 1:129-139.
64. Le Fauve CE, RZ Litten, CL Randall, DH Moak, IM Salloum, AI Green. Pharmacological treatment of alcohol abuse/dependence with psychiatric comorbidity. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 2004; 28:302-312.
65. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995; 119:124-126.
66. Gren AI, Zimmet SV, Strous RD, Schildkraut JJ. Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harvard Rev Psychiatry* 1999; 6:287-296.
67. Roth R, Brunette MF, Green AI. Treatment of substance use disorders in schizophrenia: a unifying neurobiological mechanism? *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7:283-291.
68. Geddes J, Freemantle N, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321:1371-1376.
69. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60:553-564.
70. Albanese MJ, Khantzian EJ, Murphy SL, Green AI. Decreased substance use in chronically psychotic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1994; 151:780-781.
71. Yovell Y, Opler LA. Clozapine reverses cocaine craving in a treatment-resistant mentally ill chemical abuser: a case report and a hypothesis. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182:591-592.
72. McEvoy J, Freudenreich O, McGee M, VanderZwaag C, Levin E, Rose J. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995; 37:550-552.
73. Buckley P, Thompson P, Way L, Meltzer HY. Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: characteristics and implications for clozapine therapy. *Am J Psychiatry* 1994; 151:385-389.
74. Drake RE, Xie H, Mc Hugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26:441-449.

75. Green AI, Burgess ES, Dawson R, Zimmer SV, Strous RD. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr Res* 2003; 60:81-85.
76. Lee ML, Dickson RA, Campbell M. Clozapine and substance abuse in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1998; 43:855-856.
77. Buckley P, McCarthy M, Chapman P. Clozapine treatment of comorbid substance abuse in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 36:272.
78. Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, Kaune M, Williams J Ziedonis Z. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry* 2002; 47:671-675.
79. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peaboy CD, Johnson CG. Olanzapin treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Substance Abuse Treat* 2001; 21:217-221.
80. Longo JP. Olanzapine for cocaine craving and relapse prevention in 2 patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:595-596.
81. Tsuang J, Marder SR, Han A, Hsieh W. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and cocaine abuse. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:1180-1181.
82. Noordsy DL, O'Keefe C, Mueser KT, Xie H. Six-month outcomes for patients who switched to olanzapine treatment. *Psychiatric Serv* 2001; 52:501-507.
83. Beresford TP, Clapp L, Martin B, Wiberg JJ, Alfors J, Beresford HF. Aripiprazol in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study. *J Clin Psychopharm* 2005; 25:363-366.
84. Levin FR, Evans SM, Coomaraswamy S, Collins ED, Regent N, Kleber HD. Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998; 24:343-360.
85. O'Malley SS, Krishnan-Sarin S, Farren C, Sinha R Kreek MJ. Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol-dependent subjects and activates the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Psychopharmacology* 2002; 160:19-29.
86. Kranzler HR, Wesson DR, Billot L. Naltrexone Depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcoholism Clin Exp Res* 2004; 28:1051-1059.
87. Maxwell S, Shinderman MS. Use of naltrexone in the treatment of alcohol use disorders in patients with concomitant major mental illness. *J Addict Dis* 2000; 19:61-69.
88. Petrakis IL, S'OMalley, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH et al. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 2004; 172: 291-297.
89. Kofoed L, Kania J, Walsh T, Atkinson RM. Outpatient treatment of patients with substance and coexisting psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1986; 143:867-872.
90. Mueser KT, Noordsy DL, Fox L, Wolfe R. Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness. *Am J Addict* 2003; 12:242-252.
91. Kingsbury SJ, Salzman C. Disulfiram in the treatment of alcoholic patients with schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:133-134.

92. Ziedonis DM, Smelson D, Rosenthal RN, Batki SL, Green AI, RJ Henry et al. Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recommendations. *J Psychiatr Pract* 2005; 11:315-339.
93. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglansberger W. Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:673-680.
94. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1677-1685.
95. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52:53-61.
96. Ziedonis DM, Richardson T, Lee E, Petrakis I, Kosten T. Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abuse in schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28:309-314.
97. Siris SG, Mason SE, Bermanzohn PC, Shuwall MA, Aseniero MA. Adjunctive imipramine in substance-abusing dysphoric schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29:127-133.
98. Brunette MF, Drake RE, Lynde D. Toolkit for Integrated Dual Diagnosis Treatment. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, 2002.

Hatice İmer Aras, Uzm. Dr., İğdir Devlet Hastanesi, İğdir.

Yazışma Adresi/Correspondence: Hatice İmer Aras, İğdir Devlet Hastanesi, İğdir, Turkey.

E-mail: ipekimer@hotmail.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol5/no3/

Çevrimiçi yayım / Published online 11 Ağustos/August 11, 2013; doi:10.5455/cap.20130517
