

Şizofrenide intihar

İsmet Kırpınar,¹ Nazan Aydın²

ÖZET

Şizofrenisi olan hastalardaki intihar oranlarını inceleyen izleme çalışmaları, bu hastalarda ölümle sonuçlanan intiharların % 10-13, intihar girişiminde bulunanların ise % 40 gibi yüksek oranlarda görüldüğünü bildirmektedir. Şizofrenideki yüksek intihar oranlarının azaltılması, büyük ölçüde öngörücü risk etmenlerinin anlaşılması ile mümkündür. Bu yazıda şizofrenide intihar davranışının öngörücü olabilecek risk etmenleri ilgili literatür bulguları ışığında tartışıldı. Sonuçlar genç, erkek, hastalık öncesi beklentileri yüksek ve yeti yitiminin farkında olan hastalarla, şizofreninin herhangi bir döneminde depresyon gelişen hastaların en yüksek risk gruplarını oluşturduğunu göstermektedir. (Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2001; 2(1):47-52)

Anahtar sözcükler: İntihar, şizofreni, risk faktörleri

Suicide in schizophrenia

SUMMARY

Follow up studies, investigate to suicide rates in schizophrenic patients have been reported that high rates of suicide which ended with death are 10-13 % and rates of suicide attempts are 40 %. To reduce of high rates of suicide in schizophrenia is possible with understanding of predictive risk factors. In this study, risk factors which predictive of suicide behaviour in schizophrenia are being review on the light of literature. The results show that patients whom young, man and have high expectation before illness and patients whom developed depression at any time of schizophrenia constitute high risk groups. (Anatolian Journal of Psychiatry, 2001; 2(1):47-52)

Key words: Suicide, schizophrenia, risk factors

Giriş

İntiharla psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki eskiden beri bilinmekle birlikte, bu ilişkiyi inceleyen çalışmalardan çoğu depresyon üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu yüzden depresif hasta ile görüşülürken ya da tedavi planlanırken intihar düşünce ve girişimlerinin mutlaka sorgulanmasına dikkat edilir. Aynı şekilde, intihar girişimi ile başvuran/getirilen hastalarda intihar yöntemine ilişkin tıbbi müdahaleler

yapıldıktan sonra bir depresif durum varlığının araştırılması da olağan bir uygulamadır. Aynı dikkatin hastalardaki ortalama yaşam süresinin beklenenden yaklaşık 10 yıl az olmasına ve bu hastalardaki erken ölümlerin çoğundan intiharlar sorumlu olmasına rağmen şizofreni için gösterildiğini söylemek ise çok güçtür. İntihar ederek ölen şizofrenik hastaların önemli bir kısmının ölümlerinden önceki birkaç günle bir hafta arasında klinisyenlerce görülmüş olduğunu bildiren yayınlar bu yargıyı

¹ Prof.Dr., ² Yrd.Doç.Dr., Atatürk Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Erzurum
Prof.Dr. İsmet KIRPINAR, Atatürk Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Erzurum
e-posta: kirpinar@atauni.edu.tr

doğrulamaktadır.¹ Oysa, yapılan tüm çalışmalar şizofrenideki intihar risk oranlarının duygulanım bozuklukları ile karşılaştırılabilecek düzeyde olduğunu göstermektedir. Şizofrenisi olan hastalarda yapılan ve 1 yıldan 40 yıla kadar değişebilen zaman aralıklarını içeren izleme çalışmaları, şizofrenide ölümle sonuçlanan intihar oranlarını % 10-13 oranında bulmuştur. Aynı çalışmalarda intihar girişimlerinde bulunan hastaların oranı ise % 40 civarındadır.¹⁻³ ABD'de yapılan Ulusal Komorbidite Çalışması'nda (National Comorbidity Survey-NCS) şizofrenik hastalarda yaşam boyu en az bir intihar girişiminde bulunanların oranı % 37 olarak bulunmuştur. Bu oran tek bir hastalık için yaşam boyu en yüksek intihar oranıydı ve aynı çalışmada şizofrenisi olmayan popülasyonda % 7.9, unipolar depresif bozukluğu olan hastalarda ise % 10 olarak gösterilmişti.⁴ Şizofrenide intihar oranları genel toplum ortalamalarının en az 20 katıdır.

Şizofrenideki intihar, genellikle niyet sözel olarak ifade edilmeden ya da önceden bir uyarı olmaksızın gerçekleşmektedir. Kullanılan yöntemler daha ciddi ve öldürücü, daha çok şiddet unsurları içermektedir. Tipik olarak şizofrenik intihar kurbanının genç, işsiz, erkek, kronik ve rölapslarla seyreden bir hastalık gidişine sahip, daha önceki işlevsellik düzeyi iyi iken şizofreninin neden olduğu yetiyitimlerini fark etmekte olan bir hasta olduğu rapor edilmektedir.^{2,5} Ancak şizofreninin süregen ve heterojen yapısına ek olarak intihar davranışının da çok boyutlu bir yapıya sahip olması, şizofrenide intiharı öngörecekt etmenlerin saptanmasını güçleştirmektedir.

İntihar için risk etmenlerinin tanımlanması önceden kestirme ve önlenmesinin en etkili yoludur. Bu yazıda şizofrenisi olan hastalardaki intihar davranışının önceden kestirilmesine fırsat verecek risk etmenleri özetlenmektedir.

Demografik Değişkenler

Şizofrenide intiharların özellikle genç erkeklerde ortaya çıktığı bildirilmektedir. İntihar riskinin büyüklüğü orta yaşlardan önce en üst düzeyine yükselip daha sonra düşer. Bununla beraber şizofreniklerin yaşam boyunca intihar riski taşıdıkları unutulmamalıdır.

Hastalık öncesi uyumu iyi ve beklenti düzeyi yüksek genç hastaların yüksek risk taşıdığı bildirilmektedir. Önceki akademik başarıların hastalığa bağlı olarak yerini yetersizliklere bırakmasının rolü üzerinde durulmaktadır.⁵ Yeni bir kayıp veya reddedilme yaşayan, toplumsal uyumu ve dış destek sistemleri sınırlı, geçmişte intihar girişimi öyküsü olanlar yüksek risk grubu içinde sayılmaktadır.

Umutsuz, mental yıkım korkusu taşıyan ve tedaviye karşı olumsuz tutumlar sergileyen hastalara dikkat edilmelidir. Umutsuzluk ve mental yıkım korkusunun intihar davranışını öngörmeye psikotik belirtilerin varlığından daha güvenilir olduğu bildirilmektedir.⁵ İntihar; hastalığın sanrısız olmayan fakat akut ve ıstırap verici bir biçimde farkına varma, gelecekle ilgili olumsuz beklentiler, kendine saygının tükenmesi ve umutsuzluktan kaynaklanıyor olabilir.¹

Umutsuzluk, depresif sendromların intihar düşünce ve davranışları ile çok yakından ilgili bir parçasıdır. Gelecek hakkında olumsuz beklentiler dizisi ile nesnel olarak tanımlanabilir ve intihar için önemli bir öngörüdür. Şizofreninin kronik seyri çoğu hastadaki umutsuzluğun ana nedenidir. Hastanelerin ve tedavinin beklediklerini veremediğini düşünen hastalarda umutsuzluk bir intihar habercisi olabilir. Virkkunen (1986), intihar eden şizofrenik hastaların psikiyatrik tedaviden yararlanabileceklerine ilişkin inançlarının diğer psikiyatrik hasta gruplarına göre daha az olduğunu göstermiştir.⁶ Bu hastaların intihar öncesinde psikiyatrik personele karşı kayıtsız veya negatif tutumlar sergilediği, ilaçlarını almayı reddettileri de gözlenmiştir.

Özellikle hastalık öncesinde başarılı, geleceği ile ilgili yüksek beklentileri olan ve patolojisinin farkında olan hastalar, büyük yaşam hedeflerine ulaşamayacaklarını anladıkları ve yıkımlarının giderek artacağını hissettiklerinde umutsuzluğa kapılıp yaşamlarına son verme kararı almaktadırlar. Hastaların bu kararlarını, gelecekle ilgili çarpıtılmış duygusal algılamalardan çok, amaçlarına ulaşma yolunda o andaki ve gelecekteki işlevsellik derecelerini gerçekçi bir biçimde değerlendirerek aldıkları düşünülebilir.⁵

Klinik Değişkenler

Dönem ve alt tiplerle ilişkisi: İntiharların çoğu ilk 10 yıl içinde ve hastalığın erken dönemlerinde yapılmaktadır. Koreen ve ark. (1993). hastaların % 15'inin ilk 5 yıl içinde ve psikotik düşüncelerinin, etkisinden bağımsız olarak intihar ettiklerini bildirmişlerdir.⁷ Şizofrenik hastaların sıklıkla psikotik olmayan bir devrede ve genel psikopatoloji azalırken intihar ettikleri bildirilmektedir.³

Bu bakımdan özellikle hastaneden taburcu olduktan hemen sonraki dönemin riskli bir dönem olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber hastaneye yatışın ilk dönemlerine dikkat çeken yazarlar vardır.²

Şizofreninin alt tipleri ile intihar arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmacıların çoğu, iyileşme için en iyi prognozlu kabul edilen hastaların paradoksal olarak intihar için en yüksek riski taşıdığını kabul ederler. Alt tipler arasında en çok paranoid tip suçlanmaktadır. Şizofreninin negatif veya defisit belirtili alt tiplerinde riskin daha düşük olduğu bildirilmektedir.^{8,9} Fenton ve ark. (1997), negatif belirtilerin olmadığı hastalarda negatif belirtili olgulara göre 6 kat, paranoid tipte ise non-paranoid tiplere göre 3 ve defisit alt tipe göre 6 kat artmış risk bulmuşlardır. Kliniğine dürtü azalması, düzleşmiş affekt, sosyal ve duygusal çekilme gibi negatif belirtilerin egemen olduğu hastaların görece en düşük riski taşıdığı söylenebilir.¹

Depresyon varlığı: Şizofreni hem intihar, hem de depresyon için yüksek bir risk durumudur ve şizofrenide depresyonun mevcudiyeti belki de en önemli tanımlanabilir intihar risk etmenidir. Roy (1982), intihar eden şizofreniklerin diğer şizofrenili hastalara göre yüksek düzeyde depresyon yaşantıladığını göstermiştir.² NCS Çalışmasında şizofreni hastalarının % 81'inin yaşamlarının bir noktasında bir duygudurum bozukluğu, % 59'unun yineleyici depresif bozukluk gösterdikleri bulunmuştur. Aynı zamanda şizofrenisi olan hastalardan tekrarlayan depresif bozukluk gelişenlerin yaklaşık %10'unda yaşam boyu intihar girişimi görüldüğü bildirilmiştir.⁴

Hastalığın her döneminde ve değişik nedenlere bağlı olarak depresyon durumları ortaya çıkabilir. Ancak şizofreninin kronik seyrinde

depresyonun ortaya çıkışı intihar riskini artırmaktadır. Akut dönemdeki depresyon şizofreninin temel bir parçası veya psikotik dağılmaya öznel bir tepki biçiminde olurken kronik seyrinde hastanın reddedilmesi, toplum dışına itilmesi, yaşam sorunları ile baş edemediğini ve iyileşemeyeceğini fark etmesi depresyon nedeni olabilmektedir.

Şizofrenide görülen depresif durumlar farklı şekillerde ortaya çıkabilir:

1. *Şizofreninin başlangıç döneminde görülen depresif durumlar:* Çok farklı belirtilerle ortaya çıkan prodromal dönemde depresif belirtiler ön planda olabileceği gibi bazen birkaç aylık depresyon veya anksiyete bozukluğuna benzer klinik görünümü dönemlerden sonra başlayan şizofreni olguları da bilinmektedir. Bu dönemlerde görülen depresyonların antidepresif tedaviye cevap vermediği ve bunun bazen gerçek tanının konmasını kolaylaştırdığı görülmektedir. Bazen sonraki ataklarda da prodromal belirtiler gözlenebilmektedir ve bunların %17'sinin depresyon şeklinde olduğu bildirilmiştir.¹⁰

2. *İlk atak şizofrenide depresyon:* Yapılan araştırmalarda ilk atak şizofrenide depresif belirtilerin sıklığı kullanılan yöntemdeki farklılıklara bağlı olarak değişmek üzere % 22-75 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur. Bu belirtiler psikoz iyileştikten sonra ortaya çıkabileceği gibi psikotik belirtilerle birlikte de görülebilmektedir.⁷ İlk atakta depresif belirtiler, zihinsel kötüleşme kaygısı, hastalığın yıkıcı etkilerinin farkına varılması, kontrolünü kaybetme korkusu gibi psikolojik nedenlere bağlı olabileceği gibi biyolojik ve çevresel etmenlere de bağlı olabilir. Ancak Koreen ve ark. (1993), gibi bazı çalışmacılar ilk atak şizofrenide depresyonun tıpkı negatif ve pozitif belirtiler gibi patolojinin çekirdek bir parçası olduğu görüşündedirler.⁷ Depresif belirtilerin varlığının hastalığın prognozunu iyi olacağına işaret ettiğini bildirenler¹¹ yanında bu belirtilerin iyi prognoz öngörücüsü olamayacağını öne sürenler de vardır.⁷ Kramer ve ark. (1985), bu devredeki depresif belirtilerin antidepresan tedaviden yararlanmadığını göstermişlerdir.¹² Çalışmalar ilk atak şizofrenide depresif belirtilerin antipsikotik tedaviye kısa sürede cevap verdiğini bildirmektedirler.^{7,12}

3. *Farmakojenik ve akinetik depresyonlar:* Şizofreni olgularında kullanılan antipsikotiklere bağlı olarak gelişen akatizi, tremor, dişli çark arazi gibi belirtilere bazen disfori, ilgi ve istek azalması, psikomotor yavaşlama gibi depresyon belirtileri de eklenebilmektedir. Şizofreni olgularında görülen depresyon durumlarının çoğunun ilaçlara bağlı olduğu bildirilmektedir. Bu depresyonlar ilaçların sorumlu tutulmasından dolayı "Farmakojenik Depresyon" ya da aslında parkinsonizmin affektif belirtileri olarak görüldüğü için "Akinetik Depresyon" olarak adlandırılmaktadır. Bu durumda antipsikotiklerin azaltılması veya kesilmesi ile tedaviye antiparkinsoniyen ilaçların eklenmesi sonucu çoğu zaman 7-10 gün içinde depresyon belirtileri düzeltilmektedir.

4. *Postpsikotik depresyonlar:* Şizofreninin aktif belirtili döneminin yatışmasından sonraki 4-6 hafta içinde ortaya çıkan tablolarıdır. Depresif belirtiler hastalığın doğası ile ilgili içgörünün düzelmesine ve karşılaşılan sorunlara bağlı olabilir. Mc Glashan ve Carpenter (1976), bu tabloyu "Postpsikotik Depresyon" olarak adlandırmışlardır.¹³ Başka araştırmacılar, bu belirtilerin negatif belirtilerle ilişkisine dikkat çekmiş ve aslında şizofrenik atağın başından beri oldukları halde pozitif belirtilerin yatışması üzerine belirginleştiklerini iddia ederek "Açığa Çıkan Depresyon" (Revealed Depression) kavramını ortaya atmışlardır.¹⁴ Küçükökmürücü ve ark.(1993), kronik şizofreni tanısı alan hastaların % 39.62'sinde depresif belirtiler saptamış ve bu belirtilerin ilaç kullanımı veya negatif belirtilerle ilişkisi olmayıp şizofreninin bir parçası olduğunu öne sürmüşlerdir.^{14,15} Böyle durumlarda tedaviye eklenecek antidepresanların kullanılan antipsikotiklerin kan düzeylerini artırarak etkili olduğunu söyleyenler yanında iki grup ilaç arasındaki etkileşimlere ve antikolinerjik yan etkilerdeki artışa dikkat çekenler de vardır. Bu durumda antipsikotik dozunu artırmanın daha uygun olacağı bildirilmektedir.

Bir duygudurum epizodu için tanı ölçülerini tam karşılayan duygudurum belirtileri şizofreninin üzerine binerse ve bu belirtilerin özel bir klinik önemi olursa DSM-IV ek bir tanı olarak Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk ya da Başka Türü Adlandırılmayan

Bipolar Bozukluk tanısının konulmasını önermektedir.¹⁶ ICD-10 ise, geçen on iki ay içinde şizofreni tanı ölçütlerine uyan bir hastalık geçirenlerde bazı şizofrenik belirtilerin sürmesi ile birlikte en az iki haftadır depresif atak ölçütlerine uyan depresif belirtilerin olduğu durumlar için Post-şizofrenik Depresyon alt tipini tanımlamaktadır.¹⁷ Kuşkusuz böyle durumlarda bir affektif bozukluk ve şizoaffektif bozukluk tanısının dışlanması mutlaka gerekir.

Sonuç olarak şizofreninin her döneminde depresyon görülebilmektedir ve şizofreninin heterojen niteliği depresyon ortaya çıkışında da kendini göstermektedir.

Şizofrenide depresyon görülmesi farklı biçimlerde açıklanmaktadır. Hastalığa ikinci bir tepki olarak, onun bir parçası olarak veya psikotik atağın düzelmesine bağlı olarak çıktığını öne süren ve destekleyen görüşler yanında özellikle ailede depresif bozukluk öyküsü olan şizofreniklerde daha çok depresyon görülmesine dikkat çeken yazarlar vardır. Bu yazarlar genetik temelli bir affektif duyarlılığın bu hastalarda şizofreni görünüşünü affektif öğelerle renklendirdiğini savunmaktadırlar. Akut belirtili yatan hastalarda ortaya çıkan kısa depresif ataklarda böyle bir aile öyküsü saptanmamıştır. Bu yüzden ailesel affektif duyarlılığın şizofrenide düşük düzeyli fakat uzun süreli depresse duyguduruma yol açtığı speküle edilmektedir.¹⁸

Şizofreninin hangi döneminde ve hangi nedenle ortaya çıkarsa çıksın, depresif belirtiler veya depresif bozukluk varlığı intihar girişimleri için önemli bir klinik risk etmenidir. Bu yüzden tür ayırımının iyi yapılması ve özgül tedbirler alınarak intihar riskinin azaltılması gerekir.

Akatizi ve tardiv diskinezi: Akatizi belirtilerinin disfori, impulsif intihar girişimleri ve hatta ölümle sonuçlanan intiharlara neden olduğunu bildiren yayınlar vardır.¹⁹ Disforik belirtilerin eşlik ettiği akatizi durumlarında nöroleptik dozunun azaltılması veya antikolinerjik ajanlar, propranolol veya benzodiazepinlerin tedaviye eklenmesi durumu düzeltebilir.²⁰ Tardiv sendromlara ikincil depresyon veya intihar riskinde şiddetlenme durumları, tardiv sendromun tedavisi ve hastalara/ailelerine yönelik eğitim programları ile denetim altına alınabilir.²¹

Psikotik belirtiler: Özellikle emir veren sürekli işitsel hallüsinasyonlar ve sanrılar doğrudan intihar nedeni olabilir. Hallüsinatuar seslere bağlı ağır kendi kendini yaralama olguları sıktır. Şüphencilik ve sanrılarının uzun dönemde riski artıran en önemli iki psikotik belirti olduğu ileri sürülmüştür.¹ Negatif belirtiler gözlenmeyen ve şüphencilüğün kliniğe egemen olduğu olguların, görece en yüksek riskli grup olduğuna inanılmaktadır.

Alkol ve madde bağımlılığı: Alkol ve madde kötüye kullanımı riski artırmaktadır. Belirtilerde alevlenme oranını arttırdıkları ve belki tedaviye uyumu bozdukları düşünülmektedir. 137 şizofrenik hasta üzerinde yapılmış 6 aylık bir ileriye dönük izleme çalışmasında kannabis kötüye kullanımının derecesi ile psikiyatrik gidişin kötülüğü arasında ilişki kuran sonuç bu görüşü desteklemektedir.²²

Öngörücü Risk Etmenleri

Caldwell ve Gattelman (1990), şizofrenideki ortak risk etmenlerini şöyle sıralamaktadırlar:

1. Cinsiyet (erkek)
2. Etnisite (beyaz)
3. Sosyal izolasyon
4. Depresyon veya depresif duygudurum
5. Umutsuzluk
6. İntihar girişimi öyküsü
7. Ailede intihar öyküsü
8. Evlenmemiş olmak
9. İşsiz olmak
10. İyi premorbid işlevsellik sonrası mental yıkım
11. Yakın dönemdeki kayıp veya reddedilme
12. Çocuklukta ebeveyn kaybı
13. Kısıtlı dış destek
14. Aile stresi

Fenton ve ark. (1997) şizofreni için özgül intihar risk etmenlerini; erkek ve genç olma çok sayıda alevlenme ile seyreden kronik bir gidiş, taburculuk sırasında yüksek psikopatoloji ve yeti yitimi, hastalığın gerçekçi biçimde farkında oluş, yıkım korkusu ile tedaviye aşırı bağımlılık ya da tedaviden ümidin kesilmesi olarak sıralamaktadırlar.¹

Sonuç ve Öneriler

Şizofrenideki yüksek intihar riski; bu hastalığa

yakalananlarda tedavi ve izleme planlanırken riskin belirlenmesini ve önlemler alınmasını gerekli kılmaktadır. Yüksek risk etmenlerine sahip hastaların daha yakından izlenmesi ve ailelerine yapılacak açıklamalar önleyici olabilir. Özellikle umutsuzluk düşüncelerinin ifade edildiği dönemlerde ve taburculuğu izleyen haftalarda daha çok dikkatli olunmalıdır.

Tipik bir şizofrenik intihar kurbanı, hastalık nedeniyle yüksek premorbid beklentilerini gerçekleştirememekten korkan genç bir hasta olduğuna göre özellikle hastalığın erken dönemlerindeki destekleyici tedavinin rolü önem kazanmaktadır. Hasta ailesinin eleştirisel ifadelerden sakınmalarını amaçlayan eğitime yönelik aile tedavileri faydalı olabilir.

Alkol ve madde kötüye kullanımı, belirtilerde nüks oranlarını artırdıkları ve belki tedaviye uyumu bozdukları için intihar riskini artırdıklarından dolayı tedavi edilmeye çalışılmalıdır. Akatizinin depresif belirtiler ve intihar davranışına yol açtığı bilindiğinden akatizinin gelişimine ve tedavisine yönelik tedavi stratejileri önemlidir. Bu bağlamda atipik antipsikotiklerin bir seçenek olduğu akılda tutulmalıdır.

Depresyon ve depresif belirtiler şizofrenide intihar için açıkça riskli olduğu belirlenmiş durumlar olduklarından depresyonla mücadele önem kazanmaktadır. Depresif duygu durumunun tedavisi için antipsikotiklere antidepresan eklenmesi, bazı ilaç etkileşim ve psikozun alevlenmesi sorunlarına rağmen önerilmektedir. İlaçlara bağlı bir depresyon durumundan kuşulanıyorsa antipsikotiklerin azaltılması, antikolinergik kullanımı ve antidepresan kullanımı mümkündür. Psikotik belirtiler belirgin ise tedaviye antidepresanların eklenmesi, sıklıkla psikozun kötüleşmesi ve iyileşmenin gecikmesi sonucunu doğuracaktır. Ancak hasta deprese fakat psikotik belirtiler bariz değilse antidepresanlar daha rahat kullanılabilir. Tedavi planlanırken mevcut intihar niyetinin ciddiyeti, depresyona müdahale için öncelikli belirleyici olacaktır.

EKT bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır. Fakat daha önce EKT yapılmış hastalarda paradoksal olarak riskin büyüdüğünü iddia edenler de vardır.²

KAYNAKLAR

1. Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ ve ark: Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154:199-204.
2. Roy A: Suicide in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1982; 141:171-177.
3. Caldwell CB, Gottesman II: Schizophrenia, a high risk factor for suicide: clues to risk reduction. *Suicide Life Threat Behav* 1992; 22:479-493.
4. Kessler RG, Gonoye MC: Lifetime and 12 month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19.
5. Drake RE, Cotton PG: Depression, hopelessness and suicide in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1986; 148:554-559.
6. Virkkunen M: Attitude to psychiatric treatment before suicide in schizophrenia and paranoid psychoses. *Br J Psychiatry* 1976; 128:47-49.
7. Koreen AR, Siris SG, Chakos M ve ark: Depression in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1643-1648.
8. Fenton WS, McGlashan TH: Natural history of schizophrenia subtypes, I: longitudinal course of paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991a; 48:969-977.
9. Fenton WS, McGlashan TH: Natural history of schizophrenia subtypes, II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Arch Gen Psychiatry* 1991b; 48: 978-986.
10. Heinrichs DW, Carpenter WT Jr: Prospective study of prodromal symptoms in schizophrenic relapse. *Am J Psychiatry* 1985; 142:371-373.
11. Vaillant GE: Prospective prediction of schizophrenic remission. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 11:509-518.
12. Kramer MS, Vogel WH, DiJohnson C ve ark: Antidepressants in "depressed" schizophrenic inpatients. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:922-928.
13. McGlashan TH, Carpenter WT: An investigation of the postpsychotic depressive syndrome. *Am J Psychiatry* 1976; 133:14-19.
14. Knights A, Hirsch SR: Revealed depression and drug treatment for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:806-811.
15. Küçükkömürcü Ş, Dilbaz N, Tan D: Kronik şizofreni tanısı alan hastalarda depresyon. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1993; 3:213-218.
16. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. baskı, Washington D.C., American Psychiatric Association, 1994.
17. World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guide-Lines. WHO, Geneva, 1992.
18. Subotnik KL, Nuechterlein KH, Asarnow RF ve ark: Depressive symptoms in the early course of schizophrenia: relationship to familial psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1551-1556.
19. Marder SR, Van Putten T, Mintz J ve ark: Costs and benefits of two doses of fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1025-1029.
20. Siris SG: Pharmacological treatment of depression in schizophrenia. De Lisi Le (ed): *Depression in Schizophrenia'de*, Washington, American Psychiatric Press, 1990, s.143-162.
21. Jones BD: Long-term neuroleptic toxicity and mood: blurring of diagnostic boundaries. R William, JR Dalby (eds): *Depression in Schizophrenia'de*, London, Plenum Press, 1989, s.203-213.
22. Negrete JC: Cannabis and schizophrenia. *Br J Addict* 1989; 84:349-351.