
Şizofreni Epidemiyolojisi

Uz. Dr. A. Giray ARIHAN*

Şizofreni tıptaki tüm yeni gelişmelere karşın halen sıklığı, yaygınlığı, etiyolojisi tanı ve tedavisi konusunda belirsizliğini koruyan bir hastalık ya da hastalıklar kümesidir. Şizofreni belirtilerinin karmaşıklığı, hastalığı 1860'da ilk olarak bilimsel anlamda tanımlayan Morel'den bu yana değişen ölçütlerle değerlendirilip, inceleme çabalarına yol açmıştır.

İlk olarak Demence precoce tanımı ile adlandırılan şizofreni 1871'de Hecker'in "hebefreni", 1874'te Kahlbum'un "katatoni" kavramları ile zenginleşerek, 1896'da Kraepelin'in paranoid ve basit tip eklemeleri ile Dementia praecox adı altında büyük bir hastalık grubu olarak anılmaya başlanmıştır. 1911'de ise Eugen Bleuler'in zihin bölünmesi veya yarılmaya tanımlaması ile günümüzde kullandığımız biçimi ile şizofreni haline dönüşmüştür (Öztürk 1994).

Sadece tanımlama ve adlandırılması bile uzun bir süreç alan hastalığın; sıklık, yaygınlık gibi alanlarında da önemli sorunlar vardır. Halen ruh sağlığı alanında önemli amaçlardan biri psikiyatrik hastalık konusunda toplanabilen bilginin en iyi biçimde sentezini gerçekleştirmek ve bu bilgiyi standart bir tanı sistemine yerleştirmek olmakla birlikte bunun henüz yeterince yapılabildiği söylenemez.

Tüm bu sorunlar yanısıra 1970'lerden bu yana şizofreninin evrenselliği, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından desteklenen çok uluslu çalışmalar ile doğrulanmıştır (Hafner ve Heiden 1997). DSÖ'nün desteği ile gerçekleştirilen uluslararası şizofreni pilot çalışması ve sonuç belirleyici çalışmalarda, değişik kültürel geçmişler ve farklı kentleşme düzeylerini temsil eden yerlerden dikkatle seçilen hastalar uzunlamasına incelendiğinde; şizofreninin büyük Amerikan kentlerinden, Hint kasabalarına hatta Afrika köylerine dek dünyanın her yerinde saptanabileceği kanıtlanmıştır (Jablenski 1986, Jablenski ve ark. 1992).

Şizofreninin evrenselliğinin kabullenilmesi, etiyolojide biyolojik faktörlerin baskınlığının görülmesi, şizofreninin patogenezi ve belirtilerinde çevresel faktörlerin varlığını yok saymaz. Bu durum şizofreninin yaygınlık ve sıklığında kültürler arasında bazı farklılıklar yaratmaktadır. Ancak bu farklılıklar şizofreniye özgü değildir. Diğer birçok hastalıkta da çevresel faktörler, genetik faktörler gibi nedenlerle yaygınlık ve sıklık farklılıkları görülmektedir. Örn: Ateroskleroz, kolon kanseri gibi hastalıklar sanayileşmiş ülkelerdeki beyaz nüfusta daha yaygın ve sık olarak saptanmaktadır.

Çevresel ve genetik faktörler nedeniyle bazı gruplarda olağandışı yüksek şizofreni oranlarının ortaya çıkması hayli ilgi çekicidir. Bunlar arasında

* Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniği, ANKARA

İrlanda'da yaşayan İrlandalılar (Cabot 1990, Torrey 1984), Güneydoğu Hırvatlar (Folnegovic ve ark. 1990), Kuzey İsveçliler (Book 1978), Amerikadaki İskandinav göçmenler ve İngiltere'deki siyah göçmenler yer almaktadır (Cockrane ve Bal 1987).

Epidemiyolojik Terminoloji

Epidemiyolojik çalışmaların en önemli özelliği tespit edilen verilerin net ve objektif bir biçimde tanımlanmasıdır. Şizofrenideki epidemiyolojik çalışmalarda genel epidemiyolojik terimler kullanılmaktadır. Ancak enfeksiyon hastalıkları gibi daha somut hastalıkların yaygınlığı ve sıklığını belirlemeye yönelik yöntem ve terimler şizofreni gibi çok daha ender görülen hastalıkların tanımlanmasında güçlükler yaratabilmektedir. Bu amaçla bu yazıda epidemiyolojik terminolojide kullanılan terimlerin kısaca tanımlanması uygun görülmektedir.

Nokta prevalans (yaygınlık): Yaygınlık araştırmasının yapıldığı gruptaki hastaların genel nüfustaki oranını belirler.

Period prevalans (yaygınlık): Genellikle 6 ay - 1 yıl gibi bir zaman dilimindeki hastaların genel nüfustaki oranını belirler.

İnsidans (sıklık): Genellikle bir yıllık bir zaman diliminde yeni çıkan olguları tanımlar.

Ancak şizofreni gibi uzun prodromal dönemi olan bir hastalıkta hastalığın ne zaman başladığının belirlenmesi için sıklık (insidans) kavramı yeterince tanımlayıcı olmamaktadır.

Bu nedenle son yıllarda psikiyatrik epidemiyolojide hayat boyu yaygınlık (lifetime prevalence) ve hayat boyu hastalanma riski (lifetime morbid risk) kavramlarının daha belirleyici olduğu düşünülmektedir (Helzer 1989).

Başlangıçtan Günümüze Şizofreni Epidemiyolojisi

Psikiyatrik epidemiyoloji çalışmaları 19. yüzyılda başlamıştır. Çağdaş anlamda epidemiyolojik yöntemler kullanılan ilk araştırma 1895'de Jenny Koller tarafından yapılmıştır (Jablensky 1997). Koller'in psikiyatrik hastalarda saldırganlığı araştırdığı çalışmasında 285 hasta bireye sahip aile ve 370 sağlıklı bireyden oluşan denekler kullanılmıştır. Bu araştırma günümüze gelene değin

psikozların genetik epidemiyolojisi çalışmalarına yol açmıştır. Böylelikle psikozlarda kalıtsal yükün önemi de daha iyi anlaşılır hale gelmiştir.

20. yüzyılın ilk yarısında psikozların epidemiyolojik araştırmalarında iki farklı görüş ön plana çıkmıştır. İskandinav ve Alman araştırmacılar daha çok genetik faktörler üzerinde dururlarken, Kuzey Amerikada ruhsal hastalıkların sosyal çevre ile ilişkileri konusunda yoğun çabalar sürdürülmekteydi. Herşeye karşın tüm bu araştırmalar sonuçta şizofreninin 1950'ye kadarki dönemde sıklık ve yaygınlığı konusunda önemli bilgilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Fakat bu araştırmaların özellikle şizofreni tanısı koymakta kullanılan araçların çeşitliliği nedeniyle ciddi yöntem sorunları taşıdıklarına işaret edilmektedir (Jablensky 1997).

1952'de yayınlanan ilk sınıflama sistemi Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM I) ile tanı konusundaki kargaşa sona ermeye başlamıştır. Bu sistemin yenilenerek daha doğru bir tanı koyma aracı haline dönüştürülmesi çabaları epidemiyolojik araştırmaların da önünü açarak güvenirliliği arttırmıştır. Yine aynı biçimde DSM tanı sisteminin yanı sıra DSÖ'nün şizofreni tanısında daha dar sınırlar belirleyen uluslararası sınıflandırma sistemi de (ICD) epidemiyolojik araştırmalardan daha geçerli sonuçlar alınmasına katkıda bulunmuştur.

Günümüzde DSÖ'nün 1970'lerin ikinci yarısında başlattığı ve on ayrı merkezde yürüttüğü uluslararası epidemiyolojik araştırması sonucunda şizofreninin tüm kültürlerde ve coğrafik bölgelerde görülebilen evrensel bir hastalık olduğu saptanmıştır (Jablensky ve ark. 1992).

Şizofreni Yaygınlığı (Prevalans)

Dünya Sağlık Örgütü'nün on ülkede gerçekleştiği epidemiyolojik araştırmada şizofreni yaygınlığının binde 0.07 - 0.14 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada şizofreni yaygınlığının farklı ülkelerde benzerlikler gösterdiği belirtilmektedir. Bu benzerliklerin özellikle Schneider'in birincil belirtilerinin kullanıldığı tanı ölçütleri ile ortaya çıktığı saptanmıştır. (Jablensky ve ark. 1992). Bu benzerlikler dışında 1953'te Böök İsveç'in kuzeyinde yıllık şizofreni yaygınlığını binde 17 gibi hayli yüksek bir oranda bildirmiştir. Yine Slovenya, Batı

Tablo 1. 1930 - 1970 Epidemiyolojik çalışmalar

| Yazar | Ülke | Prevalans (binde) | İnsidans (binde) | Hayatboyu risk (yüzde) |
|---------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------|------------------------------|
| Brugger | Almanya | 2.4 | | 0.38 |
| Klemperer | Almanya | 10.0 | | 1.40 |
| Edegaard | Norveç | | 0.24 | 1.87 |
| Strömngren | Danimarka | | | 0.58 |
| Fremming | Danimarka | | | 0.90 |
| Sjögren | İsviçre | 4.6 | | 1.60 |
| Böök | İsviçre | 9.5 | | 2.66 |
| Essen-Möller et al. | İsviçre | 6.7 | | |
| Norris | İngiltere | | 0.17 | |
| Helgason | İzlanda | | | 0.69 (erkek) 1.02 (kadın) |
| Walsh | İrlanda | | 0.57 (erkek) 0.46 (kadın) | |
| Crocetti et al. | Hırvatistan | 5.9 | | |
| Lieberman | Rusya | | 0.20 (erkek) 0.19 (kadın) | |
| Nielsen | Danimarka Samso adaları | | | 0.20 |
| Helgason | İzlanda | | 0.27 | 0.90 |
| Babigian | Amerika | | 0.69 | |

İrlanda, Kanada'daki katolikler ve Hindistandaki tamillerde yüksek yaygınlık oranları bildirilmiştir. Ender olarak şizofreninin epidemiyolojik literatüründe çok düşük yaygınlık oranları da bildirilmiştir. Eaton ve Weil 1955'teki çalışmalarında Kuzey Amerikadaki bir grupta şizofreni yaygınlığının oldukça düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ancak 1980'de Murphy aynı grupta bu oranı desteklememiştir. Torrey ve arkadaşları ise Papua Yeni Gine'de yaptıkları 1974'de yayınlanan araştırmalarında şizofreni yaygınlığının çok düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Şizofreni yaygınlığında büyük oranlarda farklılığa işaret eden bu verilerin; kullanılan tanı ölçütlerinin, çeşitliliği, genetik yatkınlıklar, göç gibi faktörlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (Jablensky 1997). Callan (1996) İngiltere'ye göç eden Afro-Caribbean'larda şizofrenik belirtiler nedeniyle hastaneye başvuranın daha sık ve kısa aralıklarla olduğunu bildirmektedir. Yine Londra'da gerçekleştirilen bir diğer araştırmada ise binde 5.13 gibi yüksek bir nokta yaygınlık

(point prevalence) saptanmıştır. Sözü edilen araştırmada bu oran Londra'nın yoğun göç alan alt sosyo-ekonomik özelliklere sahip bölgesinde yapılmış olup, sosyo-demografik özelliklerin hastalık yaygınlığını etkilediğine işaret etmektedir (Harvey ve ark. 1996). Sonuç olarak bu araştırmada kentlerin düşük sosyo-ekonomik özelliklere sahip yoğun bölgelerinde ruh sağlığı koruyucu hizmetlerinin artırılması önerilmektedir.

Şizofreni Sıklığı (İnsidans)

Şizofreninin 1970'ler öncesinde, toplumdaki sıklığının binde 0.17 - 0.57 aralığında olduğu bildirilmekteydi (Jablensky 1997). Daha sonraki çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hafner ve Reiman Almanya Manheim'da yaptıkları 1970'de yayınladıkları çalışmada şizofreni sıklığının binde 0.54 olduğunu bildirmişlerdir. Wing ve Fryers ise 1976'da Londra'daki çalışmalarında hastaneye ilk müracaat eden hastalar arasında şizofreni sıklığının binde 0.11 - 0.14 olduğunu saptamışlardır (Gelder ve ark. 1996). Goldacre ve

Tablo 2. Şizofreninin yaygınlığı

| Yazar | Ülke | Periyod | Prevalans (1000 kişilik) |
|------------------------------|-------------|------------|--------------------------|
| Babigian | Amerika | 1 yıl | 4.1 |
| Bamrah ve ark. | İngiltere | 1 yıl | 7.5 |
| Bebbington ve ark. | İngiltere | Nokta | 10.9 |
| Ben-Tovim ve Cushnie | Botswana | 1 yıl | 5.3 |
| Bland ve ark. | Kanada | Yaşam boyu | 0.3 |
| Blazer ve ark. | Amerika | 6 ay | 6.0 - 11.0 |
| Bumam ve ark. | Amerika | 6 ay | 3.0 - 6.0 |
| Canino ve ark. | Porto Riko | 6 ay | 15.0 |
| Cheung | Çin | 1 yıl | 1.9 - 4.7 |
| Dilling ve Weyerer | Almanya | Yaşam boyu | 3.9 |
| Folnegovic ve Fonegovi-Smalc | Hırvatistan | 3 ay | 1.5 - 5.1 |
| Freeman ve Alpert | İngiltere | 1 yıl | 6.8 |
| Halldin | İsveç | 1 yıl | 6.0 |
| Hodiamont ve ark. | Hollanda | Nokta | 7.3 |
| Hwu ve ark. | Tayvan | Yaşam boyu | 3.1 |
| Lee ve ark. | Kore | Yaşam boyu | 3.1 - 5.4 |
| Lehtinen ve ark. | Finlandiya | Nokta | 1.3 |
| Lin ve ark. | Çin | Nokta | 4.2 |
| Mavreas ve Bebbington | İngiltere | Nokta | 13.0 |
| Murphy ve Taumoepeau | Tongo | 1 yıl | 0.9 - 1.3 |
| Myers ve ark. | Amerika | 6 ay | 6.0 - 11.0 |
| Nandi ve ark. | Hindistan | Nokta | 2.2 |
| Shen ve ark. | Çin | Nokta | 1.8 |
| Skianerty ve Eaton | Gona | Nokta | 1.1 |
| Temkov | Bulgaristan | Nokta | 2.8 |
| Vasquez-Barquero | İspanya | Nokta | 5.6 |
| Walsh | İrlanda | Nokta | 9.8 |
| Weissman ve Myers | Amerika | Nokta | 4.0 |
| Widerlöv ve ark. | İsveç | Yaşam boyu | 0.7 - 5.0 |
| Zimmerman-Tansella ve ark. | İtalya | 1 yıl | 1.3 |

arkadaşları daha yakın bir araştırmada şizofreni sıklığını kadınlar için 100.000'de 11.4, erkekler için ise 100.000'de 15.1 olarak bildirmektedirler (Goldacre ve ark. 1994).

İtalya'da yapılan bir başka saha çalışmasında, İtalya'nın kırsal alanı Portogruaro'da 8 yıllık bir dönemde şizofreni sıklığı binde 2 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır (de Salvia ve ark. 1993). Ancak Japonya'da yapılan Dünya Sağlık Örgütü tarafından desteklenen araştırmada ise Japon toplumunda şizofreni sıklığının önceki çalışmalardan farklı olmadığı bildirilmiştir (Nakane ve ark.

1992).

Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı (lifetime prevalence) %1-1.4 arasında olduğu belirtilmektedir. Yaşam boyu hastalanma riski (lifetime morbid risk) ise her iki cins için yine yaklaşık %1 olarak düşünülmektedir (Gelder ve ark. 1996). Kabaca her yıl 10.000'de 1 kişide şizofreni geliştiği bildirilmektedir (Hafner ve Heiden 1997).

Yaş ve Cinsiyet

Çalışmaların çoğunda şizofrenik hastaların ilk başvuru yaşının ortalama 25-35 arasında olduğu

Tablo 3. Şizofreninin insidansı

| Yazar | Ülke | Tanı | İnsidans (binde) |
|--------------------|------------|----------------------------|------------------|
| Babigian | Amerika | Klinik tanı | 0.94 |
| Bamrah ve ark. | İngiltere | ICD | 0.19 |
| Bates ve van Dam | Kanada | Klinik tanı | 0.10 |
| Der | İngiltere | Klinik tanı | 0.09 TO 0.16 |
| Dilling ve ark. | Almanya | Klinik tanı | 0.48 |
| Eagles ve Whalley | İskoçya | ICD | 0.12 - 0.20 |
| Folnegovic ve ark. | Hrvatistan | ICD | 0.27 |
| Giel ve ark. | Hollanda | ICD | 0.11 |
| Hafner | Almanya | ICD | 0.16 |
| Hagnell ve ark. | İsveç | Klinik tanı/PSE*-CATEGO** | 0.24 |
| Jablensky ve ark. | Danimarka | Klinik tanı/PSE-CATEGO | 0.07 - 0.18 |
| Jablensky ve ark. | Hindistan | Klinik tanı/PSE-CATEGO | 0.09 - 0.35 |
| Jablensky ve ark. | Amerika | Klinik tanı/PSE-CATEGO | 0.09 - 0.16 |
| Jablensky ve ark. | Rusya | Klinik tanı/PSE-CATEGO | 0.12 - 0.28 |
| Jablensky ve ark. | Japonya | Klinik tanı/PSE-CATEGO | 0.10 - 0.21 |
| Jablensky ve ark. | İngiltere | Klinik tanı/PSE-CATEGO | 0.14 - 0.24 |
| Jablensky ve ark. | İrlanda | Klinik tanı/PSE-CATEGO | 0.09 - 0.22 |
| Krasik ve Semin | Rusya | Klinik tanı | 0.08 - 0.23 |
| Krupinski | Avusturya | - | 0.18 |
| Munk-JÆrgensen | Danimarka | Klinik tanı/PSE-CATEGO | 0.07 - 0.11 |
| Ninuallain | İrlanda | Klinik tanı/ICD-PSE-CATEGO | 0.37 |
| Eaton | Hindistan | - | 0.58 |
| Shen | Çin | Klinik tanı | 0.11 |
| Tien ve Eaton | Amerika | DSM | 1.0 - 7.1 |

* Present state examination: Şimdiki durum muayenesi, ** ICD uyumlu bilgisayarlı tanı programı (PSE ile birlikte kullanılır) (Tsuang ve ark. 1988).

belirlenmektedir. İlk belirtilerin ortaya çıktığı yaşın ortalama 24, ilk negatif belirtilerin ortaya çıkma yaşı ortalama 25.5, ilk pozitif belirtilerin ortaya çıkma yaşı ortalama 29.0, pozitif belirtilerin ön planda olduğu ilk atak yaşı ortalama 30.1 ve ilk hastane başvuru yaşı ortalama 30.3 olarak belirtilmiştir (Hafner ve Heiden 1997).

İleri yaşlarda şizofreninin başlaması halen tartışmalı bir konudur. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar geç başlangıçlı şizofreninin sanıldığı kadar ender olmadığını göstermektedir. Avrupa'daki çalışmalarda 60 yaştan sonra şizofreni tanısı ile ilk başvuran hastaların azaldığı belirtilmiş (Harris ve Jeste 1988) olmasına karşın Castle ve Murray 1984-1986 yılları arasında gerçekleştirdikleri araştırmada ilk başvurunun ilerleyen yaşlarda özellikle kadın şizofren hastalarda arttığını saptamışlardır (Castle ve Murray 1993).

Yakın zamandaki bir başka çalışmada 60 yaşta 100.000'de 10 olan şizofreni sıklığının ilerleyen yaşlarda 100.000'de 19'a çıktığı bildirilmektedir (Van Os ve ark. 1995).

1909'da Kraepelin de Dementia preacox tanısı ile hastaneye ilk defa yatan kadınların erkeklerle oranla daha ileri yaşlarda olduğunu gözlemlemiştir. Bu gözlem Angermeyer ve Kühn tarafından da yaptıkları çalışma ile kanıtlanmıştır. Erkeklerde şizofreninin daha erken yaşlarda ortaya çıktığı ve 15-25 yaş grubunda en yüksek düzeyine ulaştığı saptanmıştır. Kadınlarda en yüksek düzeyine ulaşma yaşının 5 yıl kadar daha geç olduğu görülmüştür. Ayrıca kadınlarda menapoz döneminde ikinci bir yükselme dönemi de saptanmıştır (Castle ve Murray 1993).

Kadınlarda şizofreninin ortaya çıkış yaşının daha geç olması östrojenin koruyucu etkisine bağlan-

mıştır. Hayvan deneylerinde de östrojenin gerçekten dopaminerjik aktivite ile meydana gelen davranışlarda azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. Östrojenin aynı zamanda serotonin, kolinerjik sistem ve glutamat reseptörleri üzerinde de farklı etkileri olduğu saptanmıştır (Loranger 1984, Seeman ve Lang 1990, Hafner ve ark. 1991).

Şizofreni ortaya çıkış yaşının cinsiyet dışında genetik faktörlerle ilintili olabileceği üzerinde de durulmuştur. De Lisi ve arkadaşları, Leboyer ve arkadaşları, Albus ve Maier aile öyküsü bulunmayan şizofrenik hastalarda hastalığın ortaya çıkışının daha geç olduğunu belirlemişlerdir. Her iki cinste de genetik yatkınlığı olanlarda şizofreni daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (Jones ve Cannon 1998).

Kadınlarda ve erkeklerde şizofreni görülme sıklığı açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Ancak kadınlarda erkeklere göre ortaya çıkış yaşı yukarıda da belirtildiği gibi daha geçtir. Ayrıca 60 yaş sonrasında kadınlarda erkeklere oranla sıklık ve yaygınlık açısından hafif bir artış olduğu bildirilmektedir (Jablensky 1997, Hafner ve Heiden 1997, Jones ve Cannon 1998).

Şizofrenik hastaların belirtilerinde cinsiyete ve yaşa göre bazı değişiklikler gözlenebilmektedir. Antisosyal davranışlar, şiddet içeren saldırgan davranışlar ve madde kötüye kullanımı gibi belirtiler şizofrenik erkeklerde, özellikle ergenlik ve genç erişkinlik dönemlerinde kadın hastalara göre daha sık görülmektedir (Jablensky 1997).

Risk Etkenleri

Bir çok toplumsal ve biyolojik etkenin şizofreni riski ile ilişkileri araştırılmış ve bunların ışığında etiyojoloji konusundaki varsayımlar ve kuramlar oluşturulmuştur.

1. Genetik Etkenler: Genetik araştırmalar Kallmann'dan bu yana sürmektedir. Bu dönemde (1938-1946) araştırmacıların saptadıkları iki temel bilgi mevcuttur. İlki, şizofreni şizofrenik üyelere sahip ailelerde daha sık görülmekteydi. Diğer bilgi ise hastalığın sıklığı akrabalığın yakınlığına göre artmaktaydı (Schulz 1990).

Ancak Kallman'ın araştırmaları çevresel koşulların, psikososyal etkenlerin ayrıştırılmamış olması nedeniyle, bunların yanısıra konan, şizofreni tanısının tartışmalı olması nedeniyle

yoğun eleştiri almıştır. Araştırmaların sonuçlarında da akrabalık ilişkisi ile şizofreni arasındaki bağlantının yüksek oranlarda bulunması araştırmanın yönetsel sorunlar taşıdığına belirgin bir göstergesidir. Daha sonraki aile araştırmalarında Kallman'ın bildirdiği oranlarda (Örn: Ayrılmış tek yumurta ikizinin eş hastalanma oranı %91.5) bağlantılar saptanmamıştır. Buna karşın zaman içinde yapılan araştırmalarda ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları ve aile araştırmalarında şizofrenideki genetik faktörlerin önemi vurgulanmıştır (Cannon ve ark. 1998).

Araştırmalara göre ana babadan biri hasta ise çocuklarda hastalanma riski yüzde 12.5-13.8 arasındadır. Hem ana hem baba hasta ise risk %35-46 arasındadır. Ana baba sağlam fakat kardeşlerden biri hasta ise kardeşlerde hastalanma riski %6.7-8.2 arasındadır. Özetle şizofrenik hastaların birinci derece akrabaları normal popülasyona göre 5-10 kat daha fazla hastalanma riski taşımaktadır (Jones ve Cannon 1998).

Danimarka ve Finlandiya'da yapılan evlat edinme çalışmalarında şizofreni riskinin öz ana-babası şizofren olan ancak başka bir aile tarafından evlat edinilmişlerde hayli yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Kety ve ark. 1994).

20 büyük ikiz çalışmasında şizofreni riskinin özellikle tek yumurta ikizlerinde büyük ölçüde arttığı saptanmıştır. Tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı %53, çift yumurta ikizlerinde ise bu oranın %15 olduğu bildirilmiştir (Jones ve Cannon 1998). Finlandiya'daki genetik epidemiyoloji araştırmasında ise 1940-1957 yılları arasında doğan ikizler çalışmaya dahil edilmiş ve bu ikizler arasında şizofreni oluşmasının %83 oranında genetik faktörlerle ilgili olabileceği belirtilmiştir (Cannon ve ark. 1998).

2. Toplumsal Etkenler: Şizofreni yaygınlığının özellikle sanayileşmenin yoğun olduğu büyük kentlerin alt sosyoekonomik kesimlerde yüksek olduğu bildirilmiştir. Sosyoekonomik koşullar ile psikiyatrik morbidite arasında sıkı bir bağ olduğu kanıtlanmıştır (Harvey ve ark. 1996).

Şizofreni toplumda her türlü sosyoekonomik ortamda görülebilmektedir. Ancak düşük sosyoekonomik kesimlerde enfeksiyonlar, doğum öncesi bakımın yetersizliği, yoksulluk ve buna bağlı daha çok stres faktörlerinin varlığı şizofreni

sıklığı ve yaygınlığını arttıran bir etken olarak görülebilmektedir. Bir başka görüş ise sosyoekonomik koşulların şizofreninin nedeninden çok sonucu olduğu varsayımdır. Bu görüşe göre şizofreni gibi ağır bir ruhsal bozukluk; zamanla genetik olarak şizofreni taşıyan bireylerin kuşaklar boyunca alt sosyal sınıfa doğru kaymasına neden olmaktadır (Helzer 1989).

Her iki görüşe göre ortak bir kanı şizofreni yaygınlığının alt sosyoekonomik bölgelerde daha fazla olduğudur. Belki bu iki görüş bir bütünü iki parçası halinde değerlendirilmeli ve tüm dünyadaki bu bölgelerde ruh sağlığını koruyucu önlemleri arttırmak gerekmektedir.

3. Doğum Komplikasyonları: Şizofrenik hastalarda genetik faktörlerin önemi belirtilmiş olsa da, tüm olgularda genetik yatkınlığın saptanamaması (olguların yaklaşık %20-30'unda) araştırmacıları farklı alanlara yöneltmiştir (Jones ve Cannon 1998).

Şizofrenide doğum komplikasyonları hastalığın ortaya çıkmasında tetikleyici belli başlı etkenler arasında yer almaktadır (Heun ve Maier 1993). Düşük doğum ağırlığı ve prenatal komplikasyonlar şizofrenik hastalarda kontrollere göre daha yaygındır (Cannon ve ark. 1993). Postmortem nörolojik çalışmalarda da şizofreniklerin beyinlerinde erken dönemde ortaya çıktığı düşünülen histolojik değişiklikler saptanmıştır (Jacob ve Beckman 1986). Andreasen ve arkadaşlarının yaptığı nöroradyolojik çalışmalarda şizofreniklerin beyinlerinde ventriküllerdeki genişleme ve diğer morfolojik anomalilerin kontrollere göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Andreasen 1986). Şizofreniklerde ventriküllerdeki genişlemenin hamilelik esnasında yada erken bebeklik dönemindeki nörogelişimsel bozuklukların bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca şizofrenlerde nörolojik silik belirtiler kontrollere göre daha sık oranda görülmektedir (Lewis ve Murray 1987, O'Callaghan ve ark. 1991). Doğum komplikasyonlarının sporadik şizofreni oluşumundaki önemi uzun yıllardan beri bir çok araştırmacı tarafından vurgulanmaktadır (Murray ve ark. 1988, Schwarzkopf ve ark. 1989, O'Callaghan ve ark. 1990). Hayat boyu hastalanma riskinin doğum komplikasyonları olanlarda birinci derece akrabalarında şizofreni olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Heun ve Maier 1993).

Annedeki preeklampsi çocukta şizofreni gelişmesi riskini arttırmaktadır, aynı zamanda fetal hipoksi de risk arttırıcı faktörler arasında sayılmaktadır. Buna karşın tek başına hipoksinin şizofreni ile birlikteliği beklenenden daha enderdir. Bu durum özel bir genetik yatkınlık ile birlikte hipoksinin şizofreni riskini arttırdığını düşündürmektedir. Fetal hipoksinin yanı sıra hamilelik esnasındaki influenza, düşük doğum ağırlığı, Rh uygunsuzluğu gibi faktörlerin tek başlarına olmasa bile diğer faktörlerle birlikte şizofreni riskini arttıran etkenler olduğu düşünülmektedir (Jones ve Cannon 1998).

Finlandiya'da aynı zamanda doğan bireyler arasında yapılan 28 yıllık bir takip çalışmasında; yenidoğan döneminde neonatal konvülsiyonlar, düşük Apgar skoru, asfiksi, intraventriküler hemoraji ve anormal nörolojik belirtilerin şizofreni gelişme riskini 7 kat arttırdığı belirtilmiştir (Jones ve ark. 1998). Yine aynı grupta erken bebeklik döneminde viral merkezi sinir sistemi enfeksiyonu geçirenlerde şizofreni gelişme riskinin 5 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (Rantakallio ve ark. 1997).

Wright ve arkadaşları annenin II. trimesterde geçirdiği influenza enfeksiyonunun şizofreni riskini arttırdığını belirtmişlerdir. Bu durum şizofreniklerde Human Leucocyte Antigen (HLA-DR4) oranında normal kontrollere göre düşme ile bağlantılı olabileceği üzerinde durulmaktadır. II. trimesterde geçirilen influenza enfeksiyonu sonucunda ortaya çıkan antikorların maternal beyin harabiyetine yol açtığı; nörogelişimsel kusurlara yol açarak şizofreni gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (Wright ve Murray 1996). Kış ve ilkbahar aylarında doğanlarda da şizofreni riskinde hafif bir artış izlenmiştir (Jones ve Cannon 1998). Ancak diğer çalışmalarda bu bulguyu destekleyen sonuçlar elde edilememiştir.

Yenidoğan döneminde; şizofreni gelişimi için işaret sayılabilecek risk faktörleri hipoaktivite ve hipotonidir. Süt çocuğu dönemindeki yüksek risk faktörleri motor koordinasyon zayıflığının eşlik ettiği nörolojik silik belirtiler, çocukluk döneminde ise dikkat ve bilgi işlem eksikliğidir (Fish 1992, Marcus ve ark. 1993).

4. Göç Etkeni: 1988'de İngiltere Nottingham'daki siyah nüfusta (Afro-Caribbean) şizofreni sıklığının genel nüfusa oranla 10 kat daha fazla olduğunun bildirilmesi psikiyatri topluluğunda

şaşırtıcı bir etki yaratmıştır (Harrison ve ark. 1998). İngiltere ve Hollanda'da bu araştırmayı takip eden diğer çalışmalarda da destekleyici sonuçlar elde edilmiştir (King ve ark. 1994, Selben ve Sijben 1994).

İngiltere'deki Afrikalı ve Asyalı göçmenler arasındaki şizofreni sıklığındaki yüksekliğin nedeni olarak, göçmenliğin yarattığı sorunların doğrudan şizofreniye yol açtığı gösterilebilmiş değildir. Ancak ikinci kuşak göçmenlerde şizofreni riskinin birinci kuşak göçmenlerden daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Harrison ve ark. 1988).

5. Stres Yaratan Yaşam Olayları: Şizofreni tanısı almış kişilerle yapılan görüşmelerde başlarından geçen stres yaratan yaşam olaylarının sıklığının toplum ortalamasının üzerinde olduğu görülmektedir. Özellikle ani gelişen bekle-

nilmeyen ölümler, ani hastalıklar gibi kontrol edilemeyen yaşam olayları şizofreni ortaya çıkmadan ya da alevlenmeden hemen önce görülebilen yaşam olaylarıdır. Ancak bu durum söz konusu olumsuz yaşantıların sağlıklı kişilerde şizofreniye yol açtığı anlamına gelmez. Muhtemelen bu tür olaylar ancak yatkınlığı olan kişilerde şizofreni ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

İlaç tedavisi altındaki hastalarda bu tip yaşam olaylarına karşı direnç biraz daha artarken, tedavi-siz olgularda strese karşı direnç çok daha düşüktür (Flynn 1994).

6. Medeni Durum: Şizofreni tanısı almış kişiler arasında evlilerin oranı toplum ortalamasının altındadır. Tıpkı toplumsal sınıf için olduğu gibi medeni durumla ilgili olarak da farklı iki görüş

Tablo 4. Sivas çalışmasının sosyodemografik özellikleri

| | Denekler (sayı) | (%) | Şizofrenikler (sayı) | (%) |
|-----------------------|-----------------|------|----------------------|-----|
| CİNSİYET | | | | |
| Kadın | 561 | 57 | 2 | 40 |
| Erkek | 423 | 43 | 3 | 60 |
| YAŞ GRUBU | | | | |
| 16-19 | 77 | 7.8 | 2 | 40 |
| 20-29 | 301 | 30.6 | - | - |
| 30-39 | 252 | 25.6 | 3 | 60 |
| 40-49 | 161 | 16.4 | - | - |
| 50-+ | 193 | 19.6 | - | - |
| MEDENİ DURUM | | | | |
| Bekar | 200 | 20.3 | 2 | 40 |
| Evli | 734 | 74.6 | 2 | 40 |
| Dul | 50 | 5.1 | 1 | 20 |
| EĞİTİM DURUMU | | | | |
| Okur yazar değil | 153 | 15.5 | 1 | 20 |
| Okur yazar - İlkokul | 408 | 41.5 | - | - |
| Ortaöğretim | 344 | 35 | 3 | 60 |
| Yükseköğretim | 79 | 8.0 | 1 | 20 |
| AİLE TİPİ | | | | |
| Çekirdek | 760 | 77.2 | 4 | 80 |
| Geniş | 204 | 20.7 | 1 | 20 |
| Parçalanmış | 20 | 2 | - | - |
| EKONOMİK DURUM | | | | |
| Düşük | 169 | 17.2 | 2 | 40 |
| Orta | 758 | 77 | 1 | 20 |
| Yüksek | 57 | 5.8 | 2 | 40 |

ileri sürülmüştür. Yalnız yaşamak şizofreniye yatkınlığı artırıyor olabilir ya da bu kişiler hastalık nedeniyle aile kurmakta güçlük çekmekte ve daha sık boşanmaktadırlar. Tien ve Eaton şizofreni yaygınlığının evli erkeklere göre bekar erkeklerde 50 kat bekar kadınlarda 14 kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır (Tien ve Eaton 1992). Çetingök ve arkadaşları Türk ve Amerikan şizofrenik hastaları karşılaştırdıklarında erkek şizofrenik hastalar arasında bekarların daha yüksek oranda olduğunu, Türk evli kadınlarda, Türk ayrı, boşanmış, dul erkeklerde şizofreni belirtilerinin daha ağır olduğunu belirtmişlerdir (Çetingök ve ark. 1990).

Türkiye'de Şizofreni Epidemiyolojisi

Türkiye'de şizofreni epidemiyolojisiyle ilgili çalışmalar çok yetersizdir. Bu yetersizliğin temel nedeni epidemiyolojik araştırmaların ekonomik boyutunun büyüklüğü ve önemli yöntemsel sorunlar taşınması olarak düşünülebilir. Ancak Sivas ilinde şizofreni yaygınlığının araştırıldığı bir çalışmada şizofreninin 1 yıllık ve yaşam boyu yaygınlığının %0.5 oranında saptandığı bildirilmiş, bu oranın dünyadaki sonuçlarla uyumlu olduğu belirtilmiştir (Doğan ve ark. 1995).

Şizofreninin Epidemiyolojik Çalışmalarındaki Son Bulgular

Son yıllarda Amerikada yapılan iki önemli psikiyatrik hastalık yaygınlık araştırmasının ilkinde 1980-1984 yılları arasında 17.803 kişi ile görüşülmüş ve bu popülasyonda şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı %1.4 olarak saptanmıştır (Keith ve ark. 1991). Diğer araştırma ise 1990-1992 yılları arasında 8.098 kişi ile yapılan görüşmeler sonucunda affektif olmayan psikozların yaşam boyu yaygınlığının %0.7 olduğu bildirilmiştir (Kessler ve ark. 1994). İngiltere'de yapılan bir diğer önemli çalışmada ise 16-64 yaşları arasındaki bireylerde fonksiyonel psikozların Nisan 1993-Eylül 1993 arasındaki 6 aylık dönemdeki yaygınlığı araştırılmış ve yaygınlık %0.4 olarak saptanmıştır (Jones ve Cannon 1998).

Eagles ve Whalley İskoçya'da 1969-1978 yılları arasında ruhsal hastalığı nedeniyle ilk başvuruda bulunanlarda şizofreni sıklığını araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda şizofreni sıklığında %40-50'ye varan oranlarda azalma tespit etmişlerdir. Bu sonuç Amerika, İrlanda, Yeni Zellanda, Kanada

ve Hollanda'da yapılan çalışmalar ile de desteklenmiştir (Jones ve Cannon 1998).

Şizofreni sıklığındaki azalmanın çeşitli nedenleri olabilir. Öncelikle son yıllarda şizofreni tanı ölçütlerinin daha kesin ve sınırlayıcı olması şizofreni tanısı konmasını azaltan bir etken olduğu düşünülebilir. Ayrıca ilk başvuran hasta kayıtlarının daha sağlıklı tutulmaya başlanması ve yalnızca gerçek ilk başvuruların değerlendirilmeye alınması da orandaki düşmeyi açıklayabilir. Fakat ilk başvuran hastalarda şizofreni sıklığındaki azalmanın özellikle gelişmiş ülkelere bildirilmesi daha farklı bir durumun varlığına işaret etmektedir. Gelişmişlik şizofreni gelişmesinde tetikleyici faktörler olarak rol oynayan etkenlerin ortadan kalkmasına yol açmaktadır. Örn: maternal beslenme iyileşmekte, perinatal ve doğum komplikasyonları azalmaktadır. Bu bakış açısı başlangıçta gelişmiş ülkelere göç eden göçmenlerde şizofreni sıklığının artmasına karşıt görünse de aslında göç edenlerin koşulları düşünülünce bu karşıtlık ortadan kalkmaktadır. Çünkü göçmenlerin daha düşük sosyoekonomik koşullara sahip olduğu, virütik enfeksiyonlara daha açık oldukları varsayılırsa şizofreni sıklığının bu grupta artması daha kolay anlaşılabilir. Göçmenlerin stres kaynağı yaşam olayları ile daha sık karşılaşmaları ise yine bu grupta sıklığın artmasına gerekçe olabilir.

Dünyada her yıl 12-60 yaşları arasındaki onbinde bir kişide şizofreni ortaya çıkmaktadır. Şizofreni, incelenen tüm toplumlarda ve kültürlerde görülebilen evrensel bir hastalıktır (ya da hastalıklar grubudur). Bir kaç önemli istisna dışında şizofreni yaygınlığı toplumlar arasında büyük bir benzerlik göstermektedir. Belirtiler açısından toplumlar arasındaki benzerlikler farklılıkları aşmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sıklık açısından gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasında önemli farklılıklar saptanmıştır. Bu durum şizofreninin çok boyutlu etiyolojik faktörler ile ortaya çıkmasına bağlı gibi görünmektedir. Bugüne kadar elde edilen epidemiyolojik bulguları ön bilgi olarak ele almak gerekmektedir. Çünkü bilimdeki gözlemlerin çoğu gibi bu bulgularda yanıtlandıklarından belki de daha fazla soruya yol açmaktadır. Dolayısıyla bu epidemiyolojik ipuçlarını değerlendirerek şizofreni olarak

KAYNAKLAR

- Andreasen N, Nasrallah HA, Dunn V ve ark. (1986) Structural abnormalities in frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 43:136-144.
- Book JA (1978) Schizophrenia in a north swedish geographical isolate 1900-1977. *Clin Genet*, 14:373-394.
- Cabot MR (1990) The incidence and prevalence of Schizophrenia in the republic of Ireland. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 25:210-215.
- Callan AF (1996) Schizophrenia in Afro-Caribbean Immigrants. *J R Soc Med*, 89:253-256.
- Cannon TD, Medrick SA, Parnas J ve ark. (1993) Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. Contributions of genetic and environmental factors. *Arch Gen Psychiatry*, 30:551-564.
- Cannon DT, Kaprio J, Lonqvist J ve ark. (1998) The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 55:67-74.
- Castle DJ, Murray RM, (1993) The epidemiology of late onset Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 19: 691-700.
- Cochrane R, Bal SS (1987) Migration and schizophrenia: an examination of five hypotheses. *Soc Psychiatry*, 22:181-191.
- Çetingök M, Chu CC, Park DB (1990) The effect of culture. On the sex differences in Schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry*, 36:272-279.
- de Salvia D, Barato A, Salvo P ve ark. (1993) Prevalance and Incidence of schizophrenic disorders in Portogruaro: An Italian case register study. *J Nerv Ment Dis*, 5:275-282.
- Doğan O ve ark. (1995) Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi. Sivas Dilek Matbaası.
- Fish B (1992) Infants at risk for schizophrenia: Sequelae of a genetic neurointegrated defect. *Arch Gen Psychiatry*, 49:221-235.
- Flynn LM (1994) Schizophrenia from Family point of View: Asocial and economic perspective. Schizophrenia from mine to molecule. NC Andreasen (ed), American Psychiatric Press, Washington, s: 21-31.
- Folvenic Z, Folvenic-Smalc V, Kulcan Z (1990) The Incidence of Schizophrenia in Croatia. *Br J Psychiatry*, 156:363-365.
- Gelder JM, Gath D, Mayou R ve ark. (1996) Oxford Textbook of Psychiatry. 3. baskı, Oxford, Oxford University Press. S:246.
- Goldacre M, Shiwach R, Yeates D (1994) Estimatif Incidence and prevalence of treated psychiatric disorders from routine statistics: The example of schizophrenia in Oxfordshire. *J Epidemiology Community Health*, 3:318-322.
- Hafner H, Behrens S, De Vry J ve ark. (1991) Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in woman by an early effect on dopaminergic transmission. Evidence from an epidemiological study and from animal experiments. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241: 65-68.
- Hafner H, Heiden W (1997) Epidemiology of Schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 42: 139-151.
- Harris MJ, Jeste DU (1988) Late-onset Schizophrenia an overview. *Schizophr Bull*, 14:39-55.
- Harrison G, Owens D, Holton A ve ark. (1988) A prospective study of severe mental disorder in Afro-Caribbean patients. *Psychol Med*, 18:643-657.
- Harvey CA, Panelis C, Taylor J ve ark. (1996) The Camden schizophrenia surveys II. High prevalence of schizophrenia in an inner London borough and its relationship to socio-demographic factors. *Br J Psychiatry*, 168: 418-426.
- Helzer SE (1989) Schizophrenia: Epidemiology Psychiatry. R Michels (ed), 1. cilt, Philadelphia, SB Lippincott Company, 54: 1-17.
- Heun R, Maier W (1993) The role of obstetric complications in schizophrenia. *J Nerv Dis*, 181: 220-226.
- Jablenski A (1986) Epidemiology of Schizophrenia: a European perspective. *Schizophr Bull*, 12; 52-73.
- Jablenski A, Sarroriw N, Ernberg KA (1992). Schizophrenia: Manifestations, Incidence and course in different cultures psychol. *Med Monogr, Supp 1*. 20: 1-97.
- Jablensky A (1997) The 100 year epidemiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 28: 111-125.
- Jakob H, Beckman H (1986) Prenatal developmental disturbances in the Limbic allocortex in schizophrenia. *J Neurol Transm*, 65:303-326.
- Jones P, Cannon M (1998) The new epidemiology of schizophrenia. *Psych Clinics North Am*, 21 (1): 1-25.
- Jones P, Rantaleallio P ve ark. (1998) Schizophrenia as a longterm outcome of pregnancy, delivery and perinatal complications. A 28 year follow up of the 1966. North Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry*, 155: 26-42.
- Jorrey EF (1984) Endemic psychosis in western Ireland. *Am J Psychiatry*, 141: 966-969.
- Keith SJ, Reyier DA, Rae DS (1991) Schizophrenic disorder. Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study, RN Robinus, DA Regier (ed), Newyork, The Free Press s: 33-32.
- Kessler RC, Mc Gonagle KA, Zhao S ve ark. (1994) Life time and 12 month prevalence of DSM III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 8-19.
- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B ve ark. (1994) Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*, 51:442-455.

- King M, Coker E, Leavey G ve ark. (1994) Incidence of psychotic illness in London: A comparison of ethnic groups. *BMJ*, 309:1115-1119.
- Lewis SW, Murray RM (1987) Obstetric complications neurodevelopmental deviance and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 21: 413-421.
- Loranger AW (1984) Sex differences in age of onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 41:157-161.
- Marcus J, Hans SL, Auerbach JG ve ark. (1993) Children at risk for schizophrenic. The Jerusalem infant development study. *Arch Gen Psychiatry*, 50:798-809.
- Murray RM, Reveley AM, Lewis SW (1988) Family History, Obstetric Complications, and Cerebral Abnormality in Schizophrenia. *Handbook of Schizophrenia, Epidemiology and Genetics*, Cilt 3, MT Isvang, JC Simpson (ed). Norology, Amsterdam, Elsevier, s: 563-577.
- Nakane Y, Ohra Y, Radferd MH (1992) Epidemiological studies of schizophrenia in Japan. *Schizophr Bull*, 1:75-84.
- O'Collaghan E, Larkin C, Kinsella A ve ark. (1990) Obstetric complications, the putative familial. Sporadic distiction and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 153:191-197.
- O'Collaghan E, Larkin C, Kinsella A ve ark. (1991) Familial obstetric and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am S Psychiatry*, 148:479-483.
- Öztürk MO (1994) Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. *Hekimler Yayın Birliği*, s:175-221.
- Rantaballio P, Jones P ve ark. (1997) Association between central nervous system in fections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses. A 28 year follow up. *Int S Epidemiol*, 26: 837-843.
- Schulz S (1991) Genetics of Schizophrenia: A status report *Review of psychiatry*. Cilt 10, A Tasman, S Goldfinger (ed). Washington, American Psychiatric Pres, s:79-93.
- Schwarzkopf SB, Nasrallah HA, Olson SC ve ark. (1989) Perinatal complications and genetic loading in schizophrenia. *Preliminal Findings Psychiatry Res*, 27:233-239.
- Seeman MV, Lang M (1990) The role of estrogens in, Schizophrenia gender differences. *Schizophrenia Bull*, 16: 185-194.
- Selben JP, Sijben N (1994) First admission rate for schizophrenia in immigrants to the Netherlands. The Dacth National Register. *Soc Psychiatry Psychiatr Epdemiol*, 29-71-72.
- Tien AY, Eaton WW (1992) Psychopathologic precursors and socio demographic risk factors for schizophrenia syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 37-46.
- Tsuang MT, Tahen M, Murphy MJ (1988) *The New Harward Guide to Psychiatry*, AM Nicholi (ed), Harward University Press, s.766.
- Van os J, Howard R, Takei N ve ark. (1995) Incerasing age is a risk factor for psychosis in the elderly. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 30:161-164.
- Wright P, Murray RM. Prenatal Influenza, Immunogenes and Schizophrenia: A hypothesis and some recent findings. *Waddington JC, Buckley PF (ed): The Neuro developmental Basis of Schizophrenia Austin, Texas. s: 43-59.*