

Nöroleptiklere Rezistans Kronik Şizofrenik Olgularda Kortikosteroid ve Nöroleptik Kombinasyonu*

Ramazan ÖZCANKAYA**

ÖZET

Bu çalışma antipsikotiklerin immünolojik etkinlikleri ile tedavi edici etkinlikleri arasındaki ilişkileri test etmek ve tedaviye dirençli şizofrenlerde yeni bir tedavi alternatifini olabilecek olan nöroleptik+kortikosteroid kombinasyonunun etkinliğini araştırmak amacı ile gerçekleştirildi. İşleme ve dışlama kriterlerini karşılayan 22 hastanın 4 hafta nöroleptik, 4 hafta nöroleptik+prednizolon tedavisinin negatif ve pozitif değerlendirme ölçek sonuçları karşılaştırıldı. Nöroleptik+prednizolon kombinasyon tedavisinin negatif semptomlara anlamlı derecede fayda sağladığı bulundu. Bu çalışma nöroleptiklerin terapötik etkinliklerini immüno-supresif etkileri nedeni ile yapmış olabilecekleri ya da steroidlerin antipsikotik etkinliklerini merkezi sinir sisteminde dopaminerjik aktiviteyi artırma yolu ile yapabilecekleri konusunda ipuçları sağlar.

Anahtar kelimeler: Nöroleptik+prednizolon tedavisi, şizofreni, nöroleptik tedavisi

Düşünen Adam; 1995, 8 (4): 32-37

SUMMARY

It was investigated the relationship between the immunologic effect of antipsychotic drugs its therapeutical effect. Also neuroleptic and corticosteroid combination therapy that was a new therapy modality were determined effectivity in the schizophrenic patients whom resisted to the therapy. The patients were included in the study according to exclusion and inclusion criteria that meet DSM-III-R and ICD-10 criteria of neuroleptic resistant schizophrenia with negative and positive symptoms have taken neuroleptics for four weeks, and then neuroleptics-prednisolone combination therapy for supsequent four weeks. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS) and the scale the assessment of positive symptoms (SAPS) were and after neuroleptic the and after neuroleptics-prednisolone combination therapy was found to be significant in treatment of negative symptoms. In this study suggests that therapeutical effect of neuroleptic drugs is probably that of its immunosuppressive effect or it proves that antipsychotic effect of steroid may be to increase dopaminergic activity in central nervous system.

Key words: Neuroleptic-prednisolone therapy, schizophrenia, neuroleptic therapy

GİRİŞ

Sinir sistemi ve immün sistem fizyolojik bir entegrasyona sahiptir. Davranışsal ve emosyonel bozuk-

luklarda immün anormallikler, otoimmün hastalıklarda ise davranış ve düşünce bozuklukları görülür (1).

* Bu çalışmanın verileri uzmanlık tezinden elde edilmiştir.

** SDÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Öğretim üyesi, Isparta

Şizofreni, birçok otoimmün hastalık gibi genetik, immünolojik, psikodinamik stres faktörleri ile etkilendir (2). Surman, yaptığı bir çalışmada nöroleptiklerin immünosupresif etkileri nedeniyle graft tedavisinde faydalı olduğunu bildirdi (3). Rogozhnikov tedavi edilen şizofreniklerde total T-lenfosit sayısının normale döndüğünü rapor etti (4). Müller ve ark. ise nöroleptik tedavisi öncesi ve sonrası hücrel immünite parametrelerin istatistiksel olarak farklı bulamadılar (5).

Kortikotropin salgılatıcı faktör, kortikosteroidler fizik ve psikişik streslere cevap ve dengenin korunmasında, yeni ya da değişmiş uyarılara uyumsal cevapların gelişmesi için şarttır. Kortikosteroid reseptörleri yalnız hipofiz ve hipotalamusta bulunmaz. Hipokampus, septum ve amigdala da yoğun bir şekilde bulunur. Bilindiği üzere bu bölgeler davranış, duygudurumu ve hafıza ile ilgili bölgelerdir (6,7,8,9).

Steroid yetersizliği sonucu oluşan Addison hastalığında apati, sosyal çekilme, küntlük, konsantrasyon azalması ve uyku bozukluğu gibi kronik şizofrenide görülen defisit belirtileri steroid replasmanı ile düzeltilmektedir. Adrenokortikotrop hormon (ACTH) ve kortikosteroidler sözünü ettiğimiz nedenler ile şizofreniklerdeki bilişsel bozuklukları düzeltmek için kullanılmıştır (10,11).

Smidt ve ark. yaptıkları bir çalışmada nöroleptik+prednizolon tedavisinin Schineider'in ikinci sıra belirtilerinde önemli yararlar sağladığını, bu iyileşmenin birinci sıra belirtilerine göre daha önemli olduğunu, ayrıca nöroleptik+prednizolon tedavisine yanıtız kronik şizofreniklerde birinci sıra belirtilerinin fazla olduğunu buldular (12).

Şizofreniklerde allerji insidansı düşüklüğü, deri içine verilen histamine cevap yetersizliği, şizofrenik semptomların başlaması ile asmatik semptomların düzelmesi ve nöroleptiklerin antihistaminik aktivite göstermesi ayrıca şizofreniklerde histaminolitik aktivitenin kontrollere göre yüksek bulunması bu hastalıkta immünolojik bir bozukluğun varlığını gösterir (13).

Şizofreninin postpubertal yaşlarda başlaması gonadotropik hormonlara ilgi çekilmesine neden olmuştur. Şizofrenide 17-kortikosteroidlerin idrarla atılımı

azalır. Dihidroepiandrostenoidon (DHEA) kanda düşer. DHEA ile negatif belirtilerin baskın olduğu şizofreni vakalarında iyi sonuçlar alınmıştır (13).

Semenov ve ark. tedavi dirençli organik psikoz ve şizofren hastalara levamizol verdi. Hastalarda pozitif ve negatif belirtilerde düzelmeye gözlemlendi. Bu düzelmeye paralel olarak hasta serumlarında immüoglobulin yoğunluğu, T ve B-lenfosit seviyelerinin düzeldiğini tesbit ettiler. Levamizolün bu etkisine psikofarmakoterapiye toleransı düzeltici faktör denildi (14). Levamizol immünolojik ekileri yönünden steroidlere benzemektedir. Sperner-Unterweger ve ark. ise rezidüel tip şizofrenilerde hücrel immünite artışının olduğunu gösterdiler (15).

Potapova ve Trubnikov şizofreniklerde B-lenfosit aktivite ve seviyelerinde artma buldular (16). Sperner-Unterweger ve ark. başka bir çalışmada hücrel immüniteyi şizofrenik semptom şiddeti ile ilişkili buldular (17). Borell ve ark. steroid replasmanı tedavisinin kobaylarda adrenalini normal düzeylerde tutarak davranışsal defisitleri doza bağlı olarak düzeltereabileceğini, adrenomedullektominin hayvanlarda benzer defisitler oluşturduğunu bildirdi (18).

Kan kortizolu yüksek, deksametazon testi müsbet depresiflerde bilinçsel bozuklukların kan kortizolu düşük, deksametazon testi menfi depresiflere göre fazla olduğu bildirilmiştir (19). Biz tüm bu araştırma sonuçlarını gözönüne alarak, tedaviye yanıtız şizofrenilerde nöroleptik+prednizolon tedavisinin nöroleptik tedavisine üstün olup olmadığını araştırdık.

Böylece tedavisinden aciz kaldığımız, özellikle negatif belirtili şizofreni vakalarında yeni bir tedavi alternatifini ortaya koymak, sonuçların yorumu ile de şizofreni etiopatogenezine immünolojik ve hipotalamik-hipofizer-edrenal eksen ile ilgili veriler kazandıracağımıza inanıyoruz.

MATERYEL ve METOD

Hasta yakınlarına çalışma hakkında bilgi verildi ve izin alındı. Çalışmayı onaylamayanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan 25 hastadan birisi tedaviyi yarıda bıraktı, ayakta çalışmaya alınan bir hasta kontrole gelmedi, bir hastada ise çok fazla ajitasyon gözlenmesi nedeniyle çalışmadan dışlandı.

Endokrinoloji konsultasyonu ile hastaların prednizolon almasında herhangi bir sorun çıkmayacağı düşünülen hastalar çalışmaya alındı. Bu nedenle herhangi bir hasta dışlanmadı. Bununla birlikte klinik rapor ve hikayelerinde şizofreni dışında başka bir psikiyatrik hastalık, alkol ve organik bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya negatif ve pozitif semptomlara etkisini değerlendirmek için ardarda başvuran DSM-III-R ve ICD-10 kronik şizofreni kriterlerini ve Andreasen ve ark. kriterlerine göre negatif ve pozitif semptomlu şizofreni kriterlerini karşılayan ve daha önce klinikçe kontrol altında olan raporlarında nöroleptik tedaviye tatmin edici ya da hiç yanıt vermeyen hastalar dahil edildi.

Böylece çalışmaya 15'i yatarak, 7'si ayaktan olmak üzere 22 hasta dahil edildi. Hastaların 18'i erkek, 4'ü kadındı. Hastalara tedavi öncesi psikiyatrik değerlendirme ölçekleri uygulandıktan sonra 4 hafta nöroleptik tedavisi uygulandı. Tekrar ölçekler verildi sonra 4 hafta süre ile 30 mg/gün üçe ayrılmış dozda nöroleptik+prednizolon (dekord) başlandı. Prednizolon dozu; öfori, disfori, orta derecede hipomani, uyku bozukluğu, konsantrasyon azalması ya da depersonalizasyon gibi streoid verilmesine bağlı ortaya çıktığı bildirilen davranışsal ve psişik değişiklikler çıkıncaya kadar artırılarak bulundu (23). Bu doz "steroid doygunluk dozu" olarak belirlendi. Böylece en yüksek prednizolon dozu 85 mg/gün idi. Bu süre sonunda tekrar psikiyatrik ölçekler verildi.

Hastaların psikiyatrik durumlarının değerlendirilmesinde Scale for the Assessment of Negative Symptoms: Negatif belirtileri değerlendirme ölçeği (SANS) ve Scale for the Assessment of Positive Symptoms: Pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği (SAPS) ölçeklerinin Erkoç ve ark.'nın uyarladıkları şekil kullanıldı (24,25). Nöroleptik tedavisi başında (NBT), nöroleptik tedavisi sonu (NTS) ve nöroleptik+prednizolon tedavisi sonu (NPS) SAPS ve SANS alt ölçek ve ölçekleri uygulandı.

Deneklerde NBT, NTS ve NPS ölçek puanları, hastalar negatif ve pozitif semptomlu olarak ayrılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için oran, Student-t normal dağılıma uygunluk ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 4'ü bayan, 18'i erkek idi. Hastaların yaşları 28-55 yıl arasında idi. Hastalık süresi ortalamaları 10.5 yıl idi. Hastaların 3 haftalık nöroleptik tedavisi sırasında aldıkları ortalama nöroleptik dozu 16.5 ± 7.3 mg/gün haloperidol eşdeğeri idi.

Hastaların 13'ü pozitif, 9'u negatif belirtili şizofreni ölçütlerini karşılıyordu. Pozitif belirtili şizofrenilerin 2'si bayan, 11'i erkek, yaş ortalamaları 42.8 idi. Bu hastaların 10'u paranoid, 2'si dezorganize, 1'i ayrıışmamış şizofreni kriterlerini karşılıyordu. Negatif belirtili grubun 2'si bayan, 7'si erkek, yaş ortalamaları 34.8 idi. Bunların tümü basit şizofreni kriterlerini karşılıyordu. Tablo 1'de hastaların sosyodemografik özellikleri ve ölçüm skala puanları görülmektedir. Tablo 2'de pozitif belirtili şizofreni grubunda NTB, NTS ve NPS pozitif belirti değerlendirme ölçeği puanlarının karşılaştırması görülmüştür.

Tablo incelendiğinde kronik tedaviye dirençli pozitif belirtili grupta 4 haftalık tedavi ile ne nöroleptik ne de kombinasyon tedavisi ile pozitif belirtilerde anlamlı bir düşüş olmamıştır. Ancak kombinasyon tedavisi ile pozitif semptom puanları artmamıştır.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve ölçüm skala puanları

	Negatif belirtili şizofreni (n=9)	Pozitif belirtili şizofreni (n=13)	
Cinsiyet (F/M)	2/7	2/11	z=1.03 AD
Yaş (X±SD)	34.8±12.17	42.8±5.58	t=1.84 AD
Hastalığı süresi	10,7	10,4	AD
SAPS (X±SD)	49.6±15.2	37.8±4.8	u=61 AD
SANS (X±SD)	69.7±6.25	32.9±8.9	u=69 AD

AD: anlamlı değil.

Tablo 2. Pozitif belirtili grupta nöroleptik tedavisi başı, sonu ve nöroleptik+prednizolon kombinasyonu pozitif semptom puanlarının karşılaştırılması

n=13	X±SD	t	p
NTB	37.8±4.8		
NTS	34.2±12.9	0.94	0.05 AD
NPS	30.40±12.4	0.77	0.05 AD

AD: anlamlı değil, NTB: nöroleptik tedavisi başı, NTS: nöroleptik tedavisi sonu, NPS: nöroleptik+prednizolon kombinasyonu sonu.

Tablo 3. Pozitif belirtili grupta nöroleptik tedavisi başı, sonu ve nöroleptik+prednizolon kombinasyonu negatif semptom puanlarının karşılaştırılması

n=13	X±SD	t	p
NTB	32.9±8.9	0.21	0.84 AD
NTS	32.1±9.97	3.79	0.001 A
NPS	19.77±6.27		

AD: anlamlı değil, A: anlamlı.

Tablo 4. Negatif belirtili grupta nöroleptik tedavisi başı, sonu ve nöroleptik+prednizolon kombinasyonu negatif semptom puanlarının karşılaştırılması

n=9	X±SD	t	p
NTB	49.47±15.17	1.57	0.11 AD
NTS	38.44±13.3	2.28	0.04 A
NPS	26.6±10.54		

AD: anlamlı değil, A: anlamlı.

Tablo 5. Negatif belirtili grupta nöroleptik tedavisi başı, sonu ve nöroleptik+prednizolon kombinasyonu negatif semptom puanlarının karşılaştırılması

n=9	X±SD	t	p
NTB	49.69±6.25	2.63	0.1 A
NTS	36.33±13.8	2.99	0.008 A
NPS	20.44±7.8		

A: anlamlı.

Tablo 3'de pozitif dirençli kronik şizofreni grubunda negatif semptom puanlarının karşılaştırılması görülmüyor. Tablo 3'de incelendiğinde pozitif semptomlu kronik şizofrenlerde negatif semptomların nöroleptiklerle hiçbir düşüş göstermediği, ancak kombinasyon tedavisi ile çok anlamlı derecede düştüğü görülmüyor.

Tablo 4'de kronik nöroleptik tedaviye dirençli negatif semptomlu şizofrenlerde pozitif semptom puanlarının karşılaştırılması görülmüyor. Tablonun incelenmesinden nöroleptiklerin pozitif semptom puanlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürmediği kombinasyon tedavisi ise pozitif semptom puanlarını çok anlamlı derecede iyileştirdiği görülmektedir.

Tablo 5'de kronik nöroleptik tedaviye dirençli negatif semptom şizofrenlerde negatif semptom puanlarının karşılaştırılması görülmüyor. Tablo 5 incelendiğinde nöroleptiklerin negatif semptom grubunda anlamlı derecede fayda sağladığı, fakat kombinasyon tedavisinin daha anlamlı derecede negatif puanları düşürdüğü anlaşılmaktadır.

TARTIŞMA

Steroidlerin dozları ile ilişkili olarak psikiyatrik bozukluklara neden olduğu bildirmekle birlikte, tedavi süresi ve doz ile ruhsal bozukluğun şiddet ve ortaya çıkışı arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirdiler (26,27,28). Fileminger, ruhsal bozukluk hikayesinin prednizolona bağlı psikiyatrik hastalık için yatkınlık faktörü olmadığını buldu (30). Golstein ve ark. ise affektif bozukluğu olan, steroid alan vakaların tekrar etme olasılığının fazla olduğunu tesbit etti (31).

Steroidler genel tıpta immün sistemin baskınlanması için kullanılır. Şizofrenide bozukluğun başlamasına aracılık edebilecek olan otoimmünite, HLA sisteminde immünojenetik defekt ve aşırı duyarlılık birçok araştırma ile desteklenmiştir (1,5,32). Aktif psikotik dönemdeki şizofrenlerde histaminaz aktivite artışı nedeniyle çok az allerjik bozukluk izlenir. Test dozundaki histamine yanıt alınmaz (33). Bu bulgu şizofreni gibi organizmanın dengesini ağır şekilde bozan durumlarla birlikte immünolojik aktivite artışı görüldüğü ya da bozukluğun immünolojik bir aktivite artışı izlediği sonucunu ortaya koyar.

Klorpromazin ve haloperidolun invitro ve invivo immün sistemi baskılayıcı etkinliklerinin varlığını ortaya koyan araştırma verileri vardır (3,4). Christie ve ark. (34) psikotik dezorganizasyon durumlarının plazma kortizol düzeyi artışının olduğunu, bu artışın hastaneye yatış, stres, anksiyete, ajitasyon ve depresif semptomlarla ilgili olmadığını bildirdi. Coppen ve Abau-Saleh DST sonuçlarını negatif ve pozitif belirtili şizofreniklerde farklı bulup, bu farklılığın iki alt tipin biyolojik farklılığından kaynaklandığını ileri sürdü (35).

Steroidler merkezi sinir sisteminde dopaminerjik aktiviteyi artırır. Negatif belirtili şizofrenlerde do-

paminerjik hipoaktivite vardır (36-39). Tüm bu verilerin; en azından negatif semptomların tedavisi için steroidlerin kullanılması hipotezinin doğruluğunu kanıtlayan ipuçlarıdır. Bu çalışmanın sonuçları; nöroleptik+prednizolon kombinasyonunun negatif ve pozitif belirtili, nöroleptik tedaviye dirençli kronik şizofrenlerde negatif belirtileri çok anlamlı şekilde azalttığı savını destekler. İlave olarak bu çalışma steroidlerin bir hastada aşırı ajitasyon yapması dışında hiçbir hastada psikotik semptomları ağırlaştırmadığı, hatta azalttığını göstermiştir.

Semenov ve ark. psikotrop tedaviye dirençli 16 şizofren hastaya bir immün düzenleyici olan levamizol verdi. Defisit ve pozitif semptomlarda anlamlı düzelmeye paralel olarak hastalarda serum immünoglobulin, T ve B-lenfosit düzeylerinin düzeldiğini buldu. Levamizolin bu etkisi steroidlerin etkisine eş değer bir etkidir (14). Smith ve ark. çalışmamıza benzer bir çalışma yaptılar. Schneider semptomlarında % 50'lik bir düşmeyi anlamlı cevap olarak kabul ettiler. Bu çalışmada her iki semptom grubunun toplam puanları nöroleptik+prednizolon kombinasyonu ile anlamlı derecede düşüyordu. Fakat Schneider'in birincil sıra belirtilerindeki düşme, ikinci sıra belirtilerinden yine anlamlı derecede farklı idi, iki çalışma verileri arasında tam bir uyum vardır (12).

Bu tedavi edici etkinin etki mekanizması steroidlerin immün sistemi baskılaması yoluyla olabilir. Eğer deneklerin aynı zamanda immün parametreleri çalışabilmiş olsaydı bu sav desteklenebilirdi. Biz yaptığımız bir ön çalışmada negatif belirtili şizofrenlerde bazal kortizol düzeylerini, pozitif belirtili şizofrenlerde bazal kortizol düzeylerini, pozitif belirtili şizofrenlere göre düşüş bulduk. Bu çalışma sonucu ile uyumlu olarak negatif belirtili hastalarda prednizolon verme, steroid yetersizliğini düzeltiyor olabilir (40).

Sonuç olarak; bu çalışmanın verileri eksiklikleri olan denek sayısı yetersizliği ve biyolojik göstergelerin çalışılmamış olması gibi yetersizliklere rağmen, nöroleptik+kortikosteroid kombinasyon tedavisinin, kronik nöroleptiklere dirençli şizofreni tedavisinde iyi bir alternatif olabileceğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. David JK, Cooper SJ. Viruses, immunity and mental disorder. *Br J Psych* 154:1-7, 1989.
2. Schleifer SJ, Keller SE, Siris SG: Depression immunity tycocyte function in ambulatory depressed patients. Hospitalized schizophrenic patients, and patients hospitalized for heroinhaphy. *Arch Gen Psych* 42:129-33, 1985.
3. Surman OS: Possible immunological effects of psychotropic medication. Transplant unit. Massachusetts Gen Hosp, Boston, 34:139-43, 1993.
4. Rogozhnikova OA: Dynamics of the changes in the indicators of the T-systems of immunity in patients with newly diagnosed proxymal progressive schizophrenia during its treatment. *Neuropathol Psych* 91:42-45, 1991.
5. Muller N, Ackenheil M, Mempel W: Celluler immunity in schizophrenia patients before and during neuroleptic treatment. *Psych Res* 37:147-60, 1991.
6. Gorman JR, Locke SE: Neurol, endocrine and immun interactions. *Textbook of Psych* 123, 1989.
7. Roth SAJ, Longlais RJ, et al: The effects of a single acute dose of dexamethasone on monoamine and metabolite levels in rat brain life. *Sci* 36:2491-501, 1995.
8. Sapolsky KM, Pulsinelli WA: Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications. *Sci* 229:1397-400, 1985.
9. Mc Even BS, Davis PG, Parsons, et al: The brain as a target for steroid hormone action. *Ann Rev Neuro Sci* 144:25-9, 1979.
10. Delisi LE, King AC, Targum S: Serum immunoglobulin concentrations in patients admitted to an acute psychiatric inpatient service. *Br J Psych* 145:661-5, 1984.
11. King GM: Intensive cortisone treatment schizophrenia. *J Ment Sci* 102:155-9, 1986.
12. Smidt E, Axelsson R, Steen G: Treatment of chronic schizophrenia with glucocorticoids in combination with neuroleptic drugs. A pilot study. *Current therapeutic Res* 5:43, 1987.
13. Wyatt RJ, Kirch DG, Delisi LE: Schizophrenia: Biocheimcal, endocrine and immunological studies. *Textbook of psychiatry* 717-31, 1989.
14. Semenov SF, Golodets RG, Avrutski et al: Clinico-immunological aspects of using levamisole in psychiatric practice. *Neuropathol Psych* 80:100-7, 1989.
15. Sperner-Unterweger B, Barnas C, et al: Is schizophrenia linked to alteration in celluler immunity? *Schizophr Res* 2:417-21
16. Potapova VA, Trubnikov: Clinico immunologic correlations in schizophrenia of various courses on a B-lymphocyte model. *Z Neuropathol Psych* 87:727-32, 1987.
17. Sperner-Unterweger B, Barnas C, et al: Neopterin production in acute schizophrenic patients: An indicator of alterations of cell-mediated immunity psychiatry. *Res* 42:121-8.
18. Borrell J, De Kloet ER: Corticosterone decreases the efficacy of adrenaline to affects passive avoidance retention of adrenolectomised rats. *Life Sci* 34:99-105, 1984.
19. Rubinow DR, Post RM, Savard R, et al: Cortisol hypersection and cognitive impairment in depression. *Arch Gen Psych* 41:279-283, 1984.
20. DSM-III-R: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Third Edition Rev, Washington DC, 1987.
21. ICD-10: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Org, Geneva, 1992.
22. Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW: Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. *Arch Gen Psych* 47:615-21, 1990.
23. Boston Collaborative Drug Surveillance Program: Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin Pharmacol Ther* 13:694-98, 1972.
24. Erkoç Ş, Arkoç O, Ataklı Ç: Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 4:20-24, 1991.
25. Erkoç Ş, Arkoç O, Ataklı C: Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 4:14-20, 1991.
26. Lewis DA, Smidt RE: Steroid-induced psychiatric syndromes. *J Affective Dis* 5:319-32, 1983.
27. Travlos A, Hirsch G: Steroid psychosis: A cause of confusion on the acute spinal cord injury unit. *Arch Psych Med Rehabil* 74, 1993.

28. Ling MHM, Perry PJ, Tsuang MT: Side-effects of corticosteroid therapy psychiatric aspects. Arch Gen Psych 38:471-77, 1981.
29. Fitzsimons R, Grammer LC, Halwig JM, et al: Prevalance of adverse effects in corticosteroid dependent asmatics. N Engl Reg Allergy Proc 9:157-62, 1988.
30. Lewis DA, Flemnger JJ: The psychiatric risk from corticotropin and cortisone. Lancet 383-386, 1954.
31. Goldstein ET, Preskorn SH. Mania triggred steroid nasal spray in a patient with staple bipolar disorder. 146:1076-71, 1989.
32. Mc Guffin P, Festenstein H, Murray R: A family study of HLA antigens and other genetic markers in schizophrenia. Psc Med 13-31, 1983.
33. Yüksel N, Köroğlu E: Klinik uygulamalı psikofarmakoloji. 12, 1991.
34. Christie J, Whalley L, Dick H, et al: Raised plasma cortisol concentrations are a feature of drug-free psychotics and are not specific for depression. Br J Psych 148:58-65, 1986.
35. Coppen AM, Abou-Saleh: DST in depression and other psychiatric illness. Br J Psych 42:498-504, 1983.
36. Angrist B, Rotrosen J, Gershon S: Differential effects of amphetamine and neuroleptics on negative vs. positive symptoms in schizophrenia. Psc 72:17-9, 1980.
37. Angst J, Stassen HH, Woggen B: Effects of neuroleptics on positive and negative symptoms and the deficit state. Psychopharmacology 78:128-30, 1989.
38. Gerlach J, Lundorf K: The effects of L-dopa on young patients with schizophrenia treated with neuroleptic drugs: A double-blind cross-over trial, with madopar and placebo. Psc 44:105-10, 1975.
39. Wise CD, Stein L: Dopamine B-hydroxylase deficit in the brain of schizophrenic patients. Science 5:39-87, 1973.
40. Özçankaya R, Kırkpınar I: Negatif ve pozitif belirtili şizofren hastalarda bazal kortizol düzeylerinin karşılaştırılması. Türk Psikiyatri Derg 5:52-6, 1994.

beciya