

## ARAŞTIRMA

# Şizofreni hastalarında antipsikotik tedavinin serum kortizol ve DHEA-S düzeylerine etkisi

Osman Yıldırım<sup>1</sup>, Orhan Doğan<sup>2</sup>, Murat Semiz<sup>3</sup>, Rıdvan Fırat<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Şırnak Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Şırnak, Türkiye

<sup>2</sup>Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Sivas, Türkiye

<sup>3</sup>Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Sivas, Türkiye

<sup>4</sup>Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, İstanbul, Türkiye

### Özet

Şizofreni tedavisinde antipsikotik ilaçlar tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bu ilaçların antipsikotik etkilerinin dopamin sistemi ile ilişkili olduğu kabul edilmekle birlikte, başta serotonin olmak üzere diğer nörotransmitterlere olan etkilerinin de antipsikotik etki ve yan etki profillerinde önemli olduğu düşünülmektedir. Kortizol salgı ve metabolizmasında ailesel ve genetik etkenlerin etkisinin olduğuna ilişkin bazı bilgiler vardır. nöroaktif steroid olmasının yanı sıra, antiglukokortikoid etkisi ile de psikiyatrik bozukluklarda rol oynayabilmektedir. Çalışmalarda antipsikotik tedavinin serum kortizol ve DHEA-S düzeylerine olan etkileri ile ilgili olan bilgiler değişiklik göstermektedir. Biz bu çalışmada şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların serum kortizol ve serum DHEA-S düzeylerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmada 60 şizofreni hastası önce antipsikotik tedavi alıp almamalarına göre ardından tedavi alanlar kullandıkları antipsikotiklere göre gruplandırıldı. Hasta grubunun serum kortizol ve DHEA-S düzeyleri 60 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunun serum kortizol ve DHEA-S düzeyleri ile karşılaştırıldı.

Hasta grubunun serum kortizol ve DHEA-S düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Antipsikotik tedavi alan hasta grubu ile antipsikotik tedavi almayan hasta grubu arasında serum kortizol ve DHEA-S düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Tipik antipsikotik tedavi alan grup ile atipik antipsikotik tedavi alan hasta grubu arasında serum kortizol ve DHEA-S düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Atipik antipsikotik tedavi alan hasta grubu da kendi aralarında incelendiğinde alt gruplar arasında da serum kortizol ve DHEA-S düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Hastalardaki serum kortizol ve DHEA-S düzeylerindeki bu yüksekliğin hastalığın fizyopatolojisi ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Şizofreni, antipsikotik tedavi, kortizol, DHEA-S

### The effects of antipsychotic drugs on the serum cortisol and DHEA-S levels in schizophrenia

#### Abstract

Antipsychotic drugs are the basis of the treatment of schizophrenia. Although their antipsychotic effects are related with dopamine, their effects on other neurotransmitters, firstly on serotonin, are suggested to be important in the antipsychotic and adverse effect profiles. There are some studies on the cortisol release and metabolism effects of familial and genetic properties. DHEA-S plays an important role in psychiatric disorders with its neuroactive steroid structure and antiglucocorticoid effects. There are controversial

#### Yazışma Adresi:

Dr. Osman Yıldırım

Şırnak Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Şırnak-Türkiye

Telefon: +90 486 216 75 00

E-mail: drosman74@hotmail.com

results about the effects of antipsychotic treatment on serum cortisol and DHEA-S levels. In this study, we aimed to investigate the effects of antipsychotic drugs on the serum cortisol and DHEA-S levels.

Sixty schizophrenia patients are included and grouped according to their antipsychotic treatment properties and their serum cortisol and DHEA-S levels were compared with sixty healthy control group serum levels.

The serum cortisol and DHEA-S levels were significantly higher compared with control group ( $p<0.05$ ). There was not any significant difference of serum cortisol and DHEAS levels between the patient groups that take antipsychotic drug treatment or not. Also there was no significant difference of serum cortisol and DHEA-S levels between the typical and non typical antipsychotic drug treatment. When atypical psychotic treatment sub groups are compared, there was no significant difference between them.

In conclusion, the elevated serum cortisol and DHEA-S in the patient group thought to be related with the physiopathology of schizophrenia.

**Key words:** Schizophrenia, antipsychotic treatment, cortisol, DHEA-S

Şizofreni, birçok düşünce ve davranış bozukluğuna neden olan, beyin yapısı, fizyoloji ve kimyasında birçok değişikliklerin olduğu psikiyatrik bozukluklardan biridir (1). Çeşitli çalışmalarda şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı (prevalansı) % 0.1-1 arasında değişmekte, ortalama % 0.5-1 olarak kabul edilmektedir (1).

Şizofreni tedavisinde antipsikotik ilaçlar tedavinin temelini oluşturmaktadır (2). Antipsikotik ilaçlar etkilerini mezolimbik-mezokortikal sistemdeki dopamin reseptörleri üzerinden göstermektedir (3). Klasik antipsikotik ilaçların terapötik etkileri, dopamin  $D_2$  reseptör antagonizması özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu etki dopaminergik yollar üzerinde seçicilik göstermez (4-6). Atipik antipsikotikler görece klasik antipsikotiklere göre daha az  $D_2$  reseptör antagonizması yaparken, diğer dopamin reseptörlerine, serotonin reseptörlerine ve çeşitli nörotransmitterlere de etki etmektedir. Bu ilaçların antipsikotik etkilerinin dopamin sistemi ile ilişkili olduğu kabul edilmekle birlikte, başta serotonin olmak üzere diğer nörotransmitterlere olan etkilerinin de antipsikotik etki ve yan etki profillerinde önemli olduğu düşünülmektedir (5-8).

HPA ekseninin salgıları stres, hücre içi elektrolit dengesi, glukojenez ve duygulanım bozuklukları gibi birçok patolojide önemli rol

oyunar. (9). Kortizol hipofiz ön lobundan salınan ACTH ile kontrol edilir. İster fiziksel, ister nörolojik olsun, hemen her tip stres ACTH salgılanmasını büyük ölçüde artırır. Hemen her tip travma, enfeksiyon, aşırı sıcak-soğuk, ateş, elektrokonvulsif tedavi, uzamış zorlu egzersiz, hipoglisemi, norepinefrin ve diğer semptomimetik ilaçların enjeksiyonu, cerrahi operasyonlar, deri altına nekrotizan maddelerin enjeksiyonu, hemen her tür yıpratıcı hastalık kortizol serbestleşmesini artırır (10).

DHEA (Dehidroepiandesteron) ve DHEA-S (Dehidroepiandesteronsülfat), kolesterolden sentezlenerek adrenal bezden salgılanan steroidlerdir (11,12). Beyin hücrelerinde DHEA-S DHEA'dan daha potent bir ajan olarak bilinir. İki ajan da beyinde GABA (Gamma aminobütirik asit) antagonisti olarak etki etmektedir (13). DHEA-S, NMDA (N-Metil-D-aspartik asit) ve GABA reseptörleri ile etkileşen bir nöroaktif steroiddir (14,15). Bununla beraber DHEA-S, DHEA ile birlikte sigma reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu reseptörler iyon kanalı özelliğine sahip olup nöronal uyarılmayı ve plastisiteyi düzenlemektedir. Bu özellikleri ile nöroprotektif bir ajan olarak görev yapmaktadırlar (16-19). DHEA-S nöroaktif steroid olmasının yanı sıra, anti-glukokortikoid etkisi ile de psikiyatrik bozukluklarda rol oynayabilmektedir (20).

Birçok psikiyatrik bozukluğun etiyoloji ve patogeneğinde HPA (Hipotalamo-hipofizer-aks) eksenindeki anormallikler merkezi rol oynamaktadır (21). Hiperkortizolemi ile seyreden Cushing Sendromunda psikiyatrik belirtilerin sık görülmesi ve dışarıdan verilen steroid tedavisinin duygulanım bozukluklarına yol açması gibi nedenlerle bu konudaki araştırmalar artmıştır (22). Şizofrenide Dekametazon Supresyon Testi (DST) kullanılarak HPA eksenindeki işlev bozukluğu birçok çalışmada gösterilmiştir (23,24). Bir çalışmada (25) şizofreni hastalarında HPA eksen bozukluğunu gösterilmiş ve bu patoloji serotonin sistemindeki anormallikle ilişkilendirilmiştir. Şizofreni tedavisinde kullanılan ve serotonin reseptörlerini de etkileyebilen bazı antipsikotiklerin tedavide etkili olmasının yanı sıra, bu tedavi ile şizofreni hastalarındaki kortizol düzeylerinin düşmesi (26), bu varsayımı destekler gibi görünmektedir. Bazı çalışmalarda kortizol ve DHEA-S düzeyinin antipsikotik tedaviden etkilenebileceği bildirilmişken (27-29) bazı çalışmalarda ise böyle bir etkilenmenin olmadığı gösterilmiştir (30,31). Başka bir çalışmada antipsikotik tedavi alan ve almayan

gruplar arasında serum kortizol düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığı, bu nedenle antipsikotik ilaçların serum kortizol düzeyini etkilemediği bildirilmiştir.

Biz bu çalışmada şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların serum kortizol ve serum DHEA-S düzeylerine olan etkilerini araştırdık. Tipik antipsikotikler ile atipik antipsikotiklerin ve her bir antipsikotik molekülünün bu hormonların düzeylerine olan etkilerini de inceledik.

## Gereç ve Yöntem

### Hastalar

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne 2009 yılı içinde başvuran 31'i erkek ve 29'u kadın, toplam 60 şizofreni hastası alındı. Kontrol grubu ise 30'u erkek 30'u kadın olan toplam 60 sağlıklı ve gönüllü bireylerden oluşturuldu. Çalışma için yerel etik komiteden izin alındı ve çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatıldıktan sonra imzalı bilgilendirilmiş olur alındı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerle Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders-IV (DSM-IV) tanı ölçütlerine göre tanı amaçlı psikiyatrik görüşme yapıldı. DSM-IV Eksen I tanılarının konulması için geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Türkçe çevirisi Köroğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (32). Hasta grubunda şizofreni tanısının doğrulanması ve şizofreni alt tipinin belirlenmesi, diğer gruplarda da psikiyatrik hastalığın olmadığına doğrulanması DSM-IV tanı ölçütlerine göre yapılan psikiyatrik görüşme ile gerçekleştirildi. Hasta grubuna ayrıca Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) uygulandı. KPDÖ, şizofrenide ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılmaktadır. KPDÖ ölçeği 18 maddeden oluşur ve puanlamada 15-30 minör sendromu,  $\geq 30$  puan ise majör sendromu gösterir. Overall ve Gorham (33) tarafından geliştirilmiştir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenirlilik çalışması Soykan (34) tarafından yapılmıştır.

Çalışmaya alınanların sosyodemografik bilgileri, şizofreni grubunda hastalık süresi ve şiddeti ile ilaç kullanma bilgileri kaydedildi. Hasta grubunda şizofreni dışında bir hastalığın olmamasına, antipsikotik tedavi almakta olanlarda ilaç dozunun son 2 aydır sabit olmasına, ve aktif psikotik bulgu olmamasına

dikkat edildi. Kortizol düzeyini etkileyen östrojen içeren ilaç veya benzodiazepin grubu ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hasta grubu kullandıkları antipsikotik ilaçlara göre; tipik antipsikotik ilaç kullanan grup ve atipik antipsikotik ilaç kullanan grup ve ilaç kullanmayan grup olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Atipik antipsikotik ilaç kullanan grupta kendi arasında kullandıkları atipik antipsikotik ilacın olanzapin, ketiapin, risperidon veya amisülpirid olmasına göre 4 alt gruba ayrıldı.

### Biyokimyasal Analizler

Serum kortizol ve DHEA-S düzeyleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Laboratuvarında ölçüldü. Gruplara kan örneği alınmadan önce ağır fiziksel aktivite yapmamaları gerektiği anlatıldı ve kan örnekleri sabah 08.00-09.00 saatleri arasında alındı.

### İstatistiksel Analiz

Gruplarda sosyodemografik özellikler açısından farklılıkların değerlendirilmesinde ki-kare testi, gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde ise tek yönlü varyans analiz ve post ANOVA testler olan Tukey B ile Scheffe testleri kullanıldı.

### Bulgular

Şizofreni hastalarının (n=60) yaş ortalaması  $36.31 \pm 9.49$  yıl iken kontrol grubunun (n=60) yaş ortalaması ise  $37.30 \pm 9.94$  yıl idi. Çalışma gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

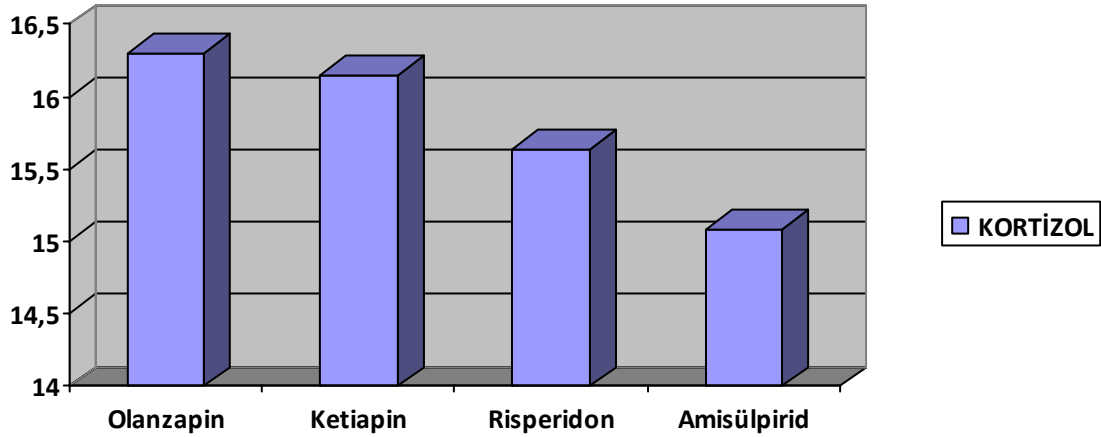
Çalışmada gruplar arasında cinsiyet, medeni durum ve eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Şizofreni hastalık süresi ortalama  $9.1 \pm 3.2$  yıl idi. Şizofreni tipi olarak 35 paranoid tip (%58.3), 8 dezorganize tip (%13.3), 12 farklılaşmamış tip (%20.0) ve 5 rezidüel tip (%8.3) bulunuyordu. Hastaların ortalama KPDÖ skoru  $18.0 \pm 5.4$  olarak değerlendirildi.

Hastalardan tipik antipsikotik kullanan grupta 12 hasta (% 20), atipik antipsikotik kullanan grupta 37 hasta (% 61.66) ve ilaç kullanmayan grupta 11 hasta (% 18.33) vardı. atipik antipsikotik kullanan grubun alt gruplarındaki olanzapin alt grubunda 10 hasta (%16.66), ketiapin alt grubunda 8 hasta (%13.33), risperidon alt grubunda 13 hasta (%21.66) ve amisülpirid alt grubunda ise 6 hasta (%10) vardı.

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Şizofreni grubu (n=60)	Kontrol grubu (n=60)
Yaş (yıl), Ort±SD	34.17±9.6	37.53±10.10
Cinsiyet, n (%)		
Kadın	15 (50)	12 (40.0)
Erkek	15 (50)	18 (60.0)
Medeni durum, n (%)		
Evli	18 (60)	20 (66.7)
Bekar	11 (36.7)	8 (26.6)
Boşanmış	1 (3.3)	2 (6.7)
Eğitim durumu, n (%)		
İlkokul	6 (20.0)	8 (26.7)
Ortaokul	4 (13.3)	3 (10.0)
Lise	9 (30.0)	10 (33.3)
Üniversite	11 (36.7)	9 (30.0)

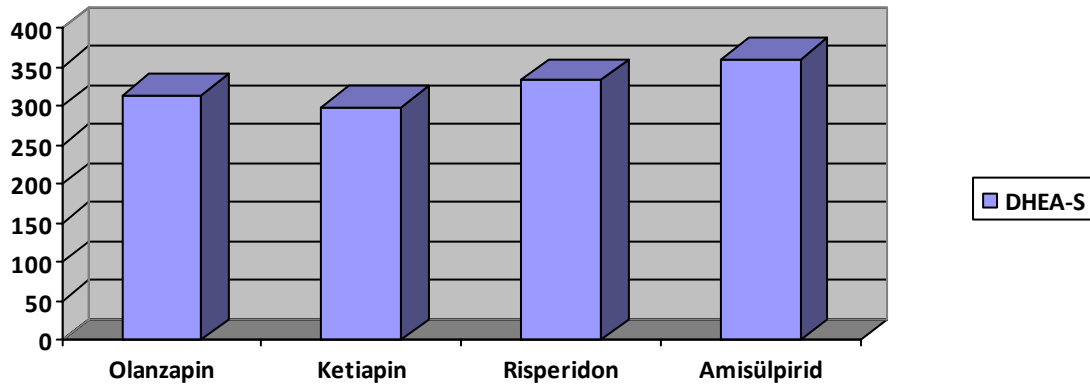
**Şekil 1.** Dört atipik antipsikotik arasında serum kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunun serum kortizol düzeyi  $15.51\pm 5.02$  µg/dL olarak bulunurken, kontrol grubunun  $10.69\pm 4.65$  µg/dL olarak bulundu. Serum kortizol düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında; hasta grubunun serum kortizol düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ).

Antipsikotik tedavi alıp almama açısından gruplar ele alındığında; antipsikotik tedavi alan hasta grubunun ortalama serum kortizol düzeyi  $15.60\pm 5.1$  µg/dL antipsikotik tedavi almayan

hasta grubunun ortalama serum kortizol düzeyi  $14.96\pm 5.28$  µg/dL olarak bulundu. Bu 2 grup arasında serum kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tipik antipsikotik tedavi alan hasta grubunun ortalama serum kortizol düzeyi  $15.49\pm 5.84$  µg/dL iken atipik antipsikotik tedavi alan hasta grubunun ortalama serum kortizol düzeyi  $15.69\pm 4.80$  µg/dL idi. Bu 2 grup arasında serum kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).



**Şekil 2.** Dört atipik antipsikotik arasında serum DHEA-S düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Atipik antipsikotik tedavi alan hasta grubu kullandıkları atipik antipsikotiğe göre incelendiğinde olanzapin alt grubunun ortalama serum kortizol düzeyi  $16.37\pm 6.07$  µg/dL, ketiapin alt grubunun ortalama serum kortizol düzeyi  $16.15\pm 4.32$  µg/dL, risperidon alt grubunun ortalama serum kortizol düzeyi  $15.64\pm 4.69$  µg/dL ve amisülpirid alt grubunun ortalama serum kortizol düzeyi  $15.08\pm 4.04$  µg/dL idi. Bu 4 alt grup arasında serum kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 1).

Hasta grubunun serum DHEA-S düzeyi  $280,23\pm 168.34$  µg/dL olarak belirlenirken, kontrol grubunda ise bu değer  $190.36\pm 103.48$  µg/dL olarak bulundu. Serum DHEA-S düzeyleri istatistiksel olarak ele alındığında hasta grubunun değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ).

Antipsikotik tedavi alıp almama açısından gruplar ele alındığında; antipsikotik tedavi alan hasta grubunun ortalama serum DHEA-S düzeyi  $297.59\pm 173.39$  µg/dL antipsikotik tedavi almayan hasta grubunun ortalama serum DHEA-S düzeyi  $193.68\pm 91.82$  µg/dL olarak bulundu. Bu 2 grup arasında serum DHEA-S düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tipik antipsikotik tedavi alan hasta grubunun ortalama serum DHEA-S düzeyi  $217.70\pm 134.44$  µg/dL iken atipik antipsikotik tedavi alan hasta grubunun ortalama serum DHEA-S düzeyi  $326.24\pm 180.14$  µg/dL idi. Bu 2 grup arasında serum DHEA-S düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Atipik antipsikotik tedavi alan hasta grubu kullandıkları atipik antipsikotiğe göre

incelendiğinde olanzapin alt grubunun ortalama serum DHEA-S düzeyi  $314.73\pm 181.01$  µg/dL, ketiapin alt grubunun ortalama serum DHEA-S düzeyi  $299.99\pm 190.30$  µg/dL, risperidon alt grubunun ortalama serum DHEA-S düzeyi  $334.95\pm 184.33$  µg/dL ve amisülpirid alt grubunun ortalama serum DHEA-S düzeyi  $361.57\pm 198.44$  µg/dL idi. Bu 4 alt grup arasında serum DHEA-S düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil2).

### Tartışma

Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların etki odağı ve düzeneği henüz tam olarak aydınlatılamamıştır(5). Antipsikotiklerin postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke ettiği, aynı zamanda presinaptik nöron etkinliğini arttırdığı düşünülmektedir(1). Şizofreninin veya bu hastalığın tedavisinde kullanılan antipsikotiklerin hormon düzeylerine ve nörosteroidlere etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır ve bu çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (25,27,28,31). Biz bu çalışmamızda antipsikotiklerin serum kortizol ve serum DHEA-S düzeylerine etkilerini araştırdık.

Daha önce yapılan çalışmaların bir kısmında şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum kortizol düzeylerinin artmış olduğu, fakat bu artışın şizofreninin fizyopatolojisi ile doğrudan ilişkili olmadığı bildirilmiştir (35). Bazı çalışmalarda serum kortizol düzeylerindeki artışın hastalığın negatif belirtileri ile ilişkili olduğu sunulmuştur (36,37). Bununla birlikte Walder ve arkadaşları (38) ile Kaneko ve arkadaşları (39) kortizol düzeyi yüksekliğinin hastalığın pozitif

belirtileri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu konu ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda ise, kortizol düzeyinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (40,41).

Yapılan çalışmalarda, DHEA-S bilişsel işlevlerle ilişkili bulunmuş ve şizofreninin fizyopatolojisinde rolü olabileceğine ilişkin varsayımlar öne sürülmüştür (42). Bazı çalışmalarda DHEA-S düzeyindeki düşüş bilişsel bozulma ile ilişkili bulunurken (30), Morrison ve arkadaşları (43) bilişsel bozulmayı yüksek DHEA-S düzeyleri ile ilişkilendirmiştir. Şizofreni hastalarına tedavi amaçlı dehidroepiandrosteron verilen bir çalışmada artan serum DHEA-S düzeyi ile hastalığın iyileşme düzeyi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (44).

Serum kortizol ve DHEA-S düzeyleri hakkında yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuş ve bu hastalıkta bu markerların düzeylerinin nasıl değiştiği henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Zhang ve arkadaşları (26) farklı sonuçlar bulunmasının nedenlerini, hastalardan alınan materyalin farklılığına, materyalin hastalığın farklı evrelerinde alınmış olmasına, kortizol düzeyinin antipsikotik tedaviye göre değişebilmesine ve hastanın başka bir metabolik veya endokrin hastalığından dolayı değerlerin etkilenebilmesine bağlı olabileceğini belirtmiştir.

Çalışmalarda klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon ve ziprasidon gibi antipsikotiklerin serum kortizol düzeyini düşürdüğü (45,46), haloperidolün ise serum kortizol düzeyini arttırdığı (45) fakat amisülpirid ve tipik bir antipsikotik olan flufenazinin serum kortizol düzeyini etkilemediği bildirilmiştir (47). Antipsikotiklerin serom kortizol düzeyini düşürmesi 5HT-2 reseptörlerini bloke etmesine bağlanmıştır(48). Başka bir çalışmada şizofreni hastalarının serum kortizol düzeyinin sağlıklı kontrollerden düşük olduğu ve bu durumun tedavi öncesi, tedavi esnasında ve tedavi sonrası değişmediği, antipsikotik tedavinin serum kortizol düzeyini değiştirmedeği gösterilmiştir (49). Bizim çalışmamızda ilaç tedavisi alan hastalarla ilaç kullanmayan hastalar arasında serum kortizol düzeyleri açısından fark yoktu ve serum kortizol düzeyi sağlıklı gruptan anlamlı düzeyde yüksekti. Tipik antipsikotik kullanan hastaların serum kortizol düzeyi ile atipik antipsikotik kullanan hastaların serum kortizol düzeyi arasında fark yoktu. Çalışmamızda tipik antipsikotikler ile atipik antipsikotiklerin serum kortizol düzeyine

farklı etkilerinin olmadığı saptandı. Tipik antipsikotiklerin yanı sıra amisülpirid, olanzapin, ketiapin ve risperidonun serum kortizol düzeyine etkilerinin birbirlerinden farklı olmadığı sonucuna varıldı. Bu hastalardaki kortizol düzeyi yüksekliğinin hastalığın fizyopatolojisi ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Literatürde antipsikotiklerin serum DHEA-S düzeyine olan etkisi ile ilgili veriler sınırlıdır. Bir hayvan çalışmasında sıçanlarda klozapin enjeksiyonu sonrası beyindeki DHEA-S düzeylerinin düştüğü fakat haloperidol enjeksiyonu sonrası bu etkinin görülmediği bildirilmiştir (50). DHEA-S'm kognitif fonksiyonlar ile ilişkili olduğu düşünülerek yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında serum DHEA-S düzeyleri sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur ve serum DHEA-S düzeylerindeki bu anlamlı farklılığın antipsikotik kullanımı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (30). Ristner ve arkadaşları çalışmalarında şizofreni hastalarındaki serum DHEA-S düzeyleri ile antipsikotik kullanımı arasında bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir (51).

Çalışmamızda şizofreni hastalarının serum DHEA-S düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve antipsikotik kullanan grup ile kullanmayan grup arasında fark olmadığı saptandı. Çalışmamızda tipik antipsikotik kullanan grup ile atipik antipsikotik kullanan grup arasında serum DHEA-S düzeyleri açısından fark bulunmadı. Atipik antipsikotik kullananlar kendi arasında incelendiğinde risperidon, olanzapin, amisülpirid ve ketiapin kullanan alt gruplar arasında serum DHEA-S düzeyleri açısından fark yoktu. Biz de Ristner ve arkadaşlarının (51) bildirdiği gibi antipsikotik kullanımı ile serum DHEA-S düzeyleri arasında fark olmadığını serum DHEA-S düzeylerindeki bu yüksekliğin hastalığın fizyopatolojisi ile ilişki olabileceğini düşündük. Hayvanlarda yapılan çalışmanın (50) aksine kullanılan antipsikotiğin tipik veya atipik olmasının serum DHEA-S düzeylerini değiştirmedeği sonucuna varıldı.

## Kaynaklar

1. Yüksel N. Şizofrenik bozukluklar. Ruhsal Hastalıklar, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 2001, s.256-303.
2. Uzun Ö, Battal S. Şizofreni. H Aydın, A Bozkurt (Çev. Eds.), Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri, ikinci baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2005, s.134-154.

3. Kültür S, Mete L. Şizofreni. E Köroğlu, C Güleç (Eds.), *Psikiyatri Temel Kitabı*, Ankara, Hekimler Yayın Birliđi, 1997, s.321-353.
4. Danacı AE. Antipsikotik ilaçlar. E Köroğlu, C Güleç (Eds.), *Psikiyatri Temel Kitabı*, ikinci baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliđi, 2007, s.648-657.
5. etin M. Antipsikotiklerin etki ve yan etkilerinin temelleri. ME Ceylan, M etin (Eds.), *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri*, nc baskı, İstanbul, Yerküre, 2005, s.861-880.
6. etin M. Şizofrenide temel nropsikofarmakoloji. ME Ceylan, M etin (Eds.), *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri*, nc baskı. İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005, s.83-124.
7. etin M. Yeni antipsikotikler: I- Serotonin-dopamin antagonistleri. ME Ceylan, M etin (Eds.), *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri*, nc baskı, İstanbul, Yerküre, 2005, s.937-996.
8. Soykan A. Atipik antipsikotiklere genel bakıř. *Klinik Psikiyatri* 2000; 1:13-21.
9. Checkley SA. Biological markers in depression. K Granville-Grossman (Ed.), *Recent Advances in Psychiatry*, third ed., London, Churchill Livingstone Press, 1985.
10. Guyton AC (Ed.). Böbrek st bezi korteks hormonları. N Gkhan, H avuřođlu (ev. Eds.), *Tıbbi Fizyoloji*, yedinci baskı, İstanbul, Merk Yayıncılık, 1987, s.1311-1331.
11. Horton RJ. Androgen hormones and prehormones in young and elderly men. JT Grayhack, JD Wilson, MJ Scherbenske (Eds.), *Benign Prostatic Hyperplasia. Proceedings of workshop sponsored by Kidney Disease and Urology Program of the NIAMDD*. Washington DC, US Government Printing Office, 1976, s.183-188.
12. Mac Donald PC. Origin of estrogen in man. JT Grayhack, JD Wilson, MJ Scherbenske (Eds.), *Benign Prostatic Hyperplasia. Proceedings of workshop sponsored by Kidney Disease and Urology Program of the NIAMDD*. Washington DC, US Government Printing Office, 1976, s.191-192.
13. Strous RD, Maayan R, Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16:155-169.
14. Lu SF, Mo Q, Hu S, Garippa C, Simon NG. Dehydroepiandrosterone upregulates neural androgen receptor level and transcriptional activity. *J Neurobiology* 2003; 57:163-171.
15. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:139-168.
16. Majewska MD. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA<sub>A</sub> receptor. Mechanisms of action and physiological significance. *Prog Neurobiol* 1992; 38:379-395.
17. Rupprecht R. The neuropsychopharmacological potential of neuroactive steroids. *J Psychiatr Res* 1997; 31:297-314.
18. Wen S, Dong K, Onolfo JP, Vincens M. Treatment with dehydroepiandrosterone sulfate increases NMDA receptors in hippocampus and cortex. *Eur J Pharmacol* 2001; 430:373-374.
19. Debonnel G, Bergeron R, de Montigny C. Potentiation by dehydroepiandrosterone of the neuronal response to N-methyl-D-aspartate in the CA3 region of the rat dorsal hippocampus: an effect mediated via sigma receptors. *J Endocrinol* 1996; 150(Suppl.):33-42.
20. van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165:97-110.
21. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1554-1565.
22. Pepper GM, Krieger DT. HPA abnormalities in depression. *Neurobiology of Mood Disorders*. Baltimore, William and Wilkins, 1984, s.245-270.
23. Marx CE, Lieberman JA. Psychoneuroendocrinology of schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am* 1998; 21: 413-434.
24. Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev* 1997; 104:667-685.
25. Muck-Seler D, Pivac N, Jakovljevic M, Brzovic Z. Platelet serotonin, plasma cortisol, and dexamethasone suppression test in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1433-1439.
26. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:1532-1538.
27. Lammers CH, Garcia-Borreguero D, Schmider J, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser I. Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls. *Biol Psychiatry* 1995; 8:803-807.

28. Vermeulen A, Suy E, Rubens R. Effect of prolactin on plasma DHEA(s) levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:1222-1225.
29. Baptista T, Reyes D, Hernandez L. Antipsychotic drugs and reproductive hormones: relationship to body weight regulation. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 62:409-417.
30. Silver H, Knoll G, Isakov V, Goodman C, Finkelstein Y. Blood DHEAS concentrations correlate with cognitive function in chronic schizophrenia patients: a pilot study. *J Psychiatric Res* 2005; 39:569-575.
31. Brophy MH, Rush AJ, Crowley G. Cortisol, estradiol, and androgens in acutely ill paranoid schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1983; 18:583-590.
32. Black DW, Andreasen NC. Schizophrenia, schizophreniform disorder and delusional disorder. RE Hales, SC Yudofsky (Eds.), *Synopsis of Psychiatry*, Washington, American Psychiatric Press, 1996, p.393-437.
33. Helzer JE. Schizophrenia epidemiology. R Michels (Ed.), *Psychiatry*, Philadelphia, JB Lippincott, 1989, p.1-17.
34. Karno M, Norguist GS. Schizophrenia: epidemiology. HI Kaplan, BJ Saddock (Eds.), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, fifth ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1989, p.699-704.
35. Meltzer HY, Lee MA, Jayathilake K. The blunted plasma cortisol response to apomorphine and its relationship to treatment response in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24:278-290.
36. Newcomer JW, Faustman WO, Whiteford HA, Moses Jr JA, Csernansky JG. Symptomatology and cognitive impairment associate independently with post-dexamethasone cortisol concentrations in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991; 29:855-864.
37. Ritsner M, Gibel A, Maayan R, Ratner Y, Ram E, Modai I, Weizman A.. State and trait related predictors of serum cortisol to DHEA(S) molar ratios and hormone concentrations in schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007 Mar;17(4):257-64.
38. Walder DJ, Walker EF, Lewine RJ. Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 48:1121-1132.
39. Kaneko M, Yokoyama F, Hoshino Y, Takahagi K, Murata S, Watanabe M, Kumashiro H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic schizophrenia: association with clinical features. *Neuropsychobiology* 1992; 25:1-7.
40. Ritsner M, Maayan R, Gibel A, Strous RD, Modai I, Weizman A. Elevation of the cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:267-273.
41. Kaneda Y, Fujii A, Ohmori T. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic schizophrenic patients long-term treated with neuroleptics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26:935-938.
42. Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:1-27.
43. Morrison MF, Redei E, TenHave T, Parmelee P, Boyce AA, Sinha PS, Katz IR. Dehydroepiandrosterone sulfate and psychiatric measures in a frail, elderly residential care population. *Biol Psychiatry* 2000; 47:144-150.
44. Ritsner MS, Gibel A, Ratner Y, Tsinovoy G, Strous RD. Improvement of sustained attention and visual and movement skills, but not clinical symptoms, after dehydroepiandrosterone augmentation in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:495-499.
45. Cohrs, S., Roher, C., Jordan, W., Meier, A., Huether, G., Wuttke, W., Ruther, E., Rodenbeck, A., 2006. The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 185, 11–18.
46. Valeria Mondelli, Paola Dazzan, Nilay Hepgul, Marta Di Forti, Monica Aas, Alessandro D'Albenzio, Marco Di Nicola, Helen Fisher, Rowena Handley, Tiago Reis Marques, Craig Morgan, Serena Navari, Heather Taylor, Andrew Papadopoulos, Katherine J. Aitchison, Robin M. Murray, Carmine M. Pariante. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: The role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research* 2010; 116: 234–242.
47. Wetzel H, Wiesner J, Hiemke C, Benkert O. Acute antagonism of dopamine D2-like receptors by amisulpride: effects on hormone secretion in healthy volunteers. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 461–73.
48. Kahn RS, Siever L, Davidson M, Greenwald C, Moore C. Haloperidol and clozapine treatment and their effect on M-chlorophenylpiperazine-mediated responses in schizophrenia: implications for the mechanism of action of clozapine. *Psychopharmacology* 1993; 112: S90–4.

- 
49. Taherianfard M, Shariaty M. Evaluation of serum steroid hormones in schizophrenic patients. *Indian J Med Sci* 2004;58:3-9.
  50. Nechmad A, Maayan R, Ramadan E, Morad O, Poyurovsky M, Weizman A. Clozapine decreases rat brain dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate levels. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13: 29–31.
  51. Ritsner M, Gibel A, Maayan R, Ratner Y, Ram E, Biadsky H, Modai I, Weizman A. Cortisol/dehydroepiandrosterone ratio and responses to antipsychotic treatment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Oct;30(10):1913-22.
-