

Pozitif ve Negatif Belirtili Şizofrenide Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid Eksen Bulgularının Sağlıklı Bireylerle Karşılaştırılması

Dr. Mustafa Bilici¹, Dr. Önder Kavakçı², Dr. İsmail Çetin², Dr. S. Caner Karahan³
Dr. Mehmet Bekaroğlu⁴, Dr. Nafiz Uluutku⁴

ÖZET:

POZİTİF VE NEGATİF BELİRTİLİ ŞİZOFRENİDE HİPOTALAMO-PİTÜİTER-TİROİD EKSEN BULGULARININ SAĞLIKLIL BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Pozitif (PBŞ) ve negatif belirtili şizofreni (NBŞ) arasında biyolojik ve nöroendokrin farklılıklar olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, pozitif ve negatif belirtili şizofrenili hastaların hipotalamo-pitüiter tiroid (HPT) eksen bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya, 10 adet BPŞ ve 11 NBŞ hasta ile 21 adet sağlıklı birey (SB) alınmıştır. Grupların HPT eksen bulgularının karşılaştırılmasında, periferik tiroid hormon düzeyleri [serbest T3 (ST3), total T3 (TT3), serbest T4 (ST4) ve total T4 (TT4)] düzeyleri ile TRH'a TSH ve PRL yanıtları ve Dmax TSH düzeyleri kullanılmıştır. **Bulgular:** HPT eksen bulguları açısından PBŞ ve NBŞ arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. PBŞ ve NBŞ gruplarının gerek periferik tiroid hormon düzeyleri, gerekse TRH'a TSH yanıtlarındaki körelme oranları (sırasıyla %40 ve %45) kontrol grubuna göre (%) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bazal PRL düzeylerinin ve TRH'a tüm PRL yanıtları açısından hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamış, fakat bu değerlerin kontrol grubunun değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. **Tartışma:** Bu bulgulara dayanarak, pozitif ve negatif belirtili şizofrenili hastaların HPT eksen bulguları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı, dolayısıyla pozitif ve negatif belirtilerin fizyopatolojisinde, en azından, HPT eksen işlevleriyle ilişkili bazı nörotransmitter fonksiyonlarının benzer olduğu ileri sürülebilir.

Anahtar sözcükler: pozitif belirtili şizofreni, negatif belirtili şizofreni, hipotalamo-pitüiter-tiroid eksen.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:81-89.

SUMMARY:

HYPOTHALAMO-PITUITER-THYROID AXIS FUNCTIONS IN POSITIVE AND NEGATIVE SCHIZOPHRENIA COMPARED TO HEALTHY CONTROLS

Objective: It is known that there are some biological and neuroendocrine differences between positive and negative schizophrenia. This study was designed to compare with hypothalamo-pituitary-thyroid (HPT) axis findings in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. **Method:** 10 patients with positive symptoms and 11 with negative symptoms, and 21 healthy control (HC) subjects were included to the study. Thyroid hormones (free and total T3 and T4 levels), TSH responses to TRH and PRL, and Dmax TSH values were used to evaluate HPT axis functions. **Results:** No significant differences were found between patients with positive and negative symptoms in terms of HPT axis functions. However, mean thyroid hormone levels, which remain in normal ranges, of the patient groups were significantly higher than those of the healthy controls. The rates of blunted TSH responses to TRH in patients with positive and negative symptoms are 40% and 45%, respectively, and these rates were significantly higher than those of the controls (0%). Basal PRL and PRL responses to TRH levels of the patient groups were similar, but higher than the those of healthy subjects. **Conclusions:** These findings show that no significant differences in HPT axis functions between patients with positive and negative symptoms; and suggest that the mechanisms, which are related to pathophysiology of the positive and negative symptoms, may be similar, at least, in terms of some neurotransmitters that related HPT axis functions.

Key words: positive symptoms, negative symptoms, schizophrenia, hypothalamo-pituitary-thyroid axis.

Bull Clin Psychopharmacol 2000;10:81-89.

GİRİŞ

Şizofrenide "pozitif" ve "negatif" belirti kavramının ilk kez Reynolds ve Jackson tarafından tanımlandığı bildirilmiştir (1). Bu ayrım Strauss ve Carpenter (2) ve Andreasen (3) tarafından tekrar gündeme getirilerek tartışılmaya başlanmıştır. 1980 yılında

Crow, pozitif belirtili olguları tip I, negatif belirtili olguları ise tip II diye sınıflandırarak, daha önceki bilgilerin aksine pozitif ve negatif belirtili olguları aynı sürecin farklı evreleri olarak değil, şizofreninin değişik tipleri olarak tanımlamıştır (4). Daha sonraları Andreasen ve Olson, pozitif ve negatif ayrımına ilaveten "mikst" belirtili bir tipin de olduğunu bildirmiştir (5).

¹Psikiyatri Doçenti, ²Psikiyatri Araştırma Görevlisi, ⁴Psikiyatri Profesörü, K.T.Ü Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı. ³Biyokimya Yard. Doçenti, K.T.Ü Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. TRABZON

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Yard. Doç. Dr. Mustafa Bilici, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, 61080, TRABZON.

Tel: 0462. 377 54 95, 0532. 521 79 33, Fax: 0462. 325 05 18
e-posta: mbilici@gul.net.tr

Bilindiği gibi pozitif belirtili şizofrenide (PBŞ) hezeyan, halüsinasyon ve dezorganize konuşma ve davranışlar; negatif belirtili şizofrenide (NBŞ) ise daha çok yapısal beyin anormallikleri bulunmakta ve avolasyon, anhedoni, affektif sığlaşma ve aloji gibi klinik bulgular önde gelmektedir. PBŞ ve NBŞ arasındaki ayrılıkların sadece klinik görünümüyle sınırlı olmadığı; bu iki tip arasında tedavi seçimi, tedaviye yanıt, hastalık seyri, beyin görüntüsü, patofizyolojik mekanizmalar ve nörotransmitter tutulumu açısından da farklılıkların bulunduğu ifade edilmiştir (6).

Nörotransmitter tutulumu incelendiğinde PBŞ'de daha ziyade dopaminerjik, NBŞ'de ise daha çok serotonerjik bir tutulumun olduğu bildirilmektedir (7,8,9). Bir çalışmada, daha önce saptanan postmortem bulguların aksine, şizofrenide 5-HT₂ reseptörlerini tutan serotonerjik bir azalmanın olmadığı bildirilmiştir (10). Kahn ve arkadaşları ise şizofreni ve kontrol grubu arasında serotonerjik fonksiyonlar açısından bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir (11). Gerek dopaminin gerekse serotoninin endokrin işlevlerle yakın ilişki içinde olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, dopamin ve serotoninin TSH ve PRL salgılanmasının düzenlenmesinde önemli rol oynadıklarını ortaya koymuştur (12). Boesgaard ve arkadaşları, dopaminin hipotalamik düzeyde TSH'ın pulsatil olarak salgılanmasında, hipofizer düzeyde ise bazal TSH salgılanmasında rol aldığını göstermiştir (13). Coiro ve arkadaşları, serotoninin TSH salgısını azalttığını, PRL salgısını ise uyardığını bildirmişlerdir (14). Silva ve Nunes serotoninin gerek hipotalamik gerekse hipofizer düzeyde etki ederek TSH düzeylerini artırdığını ifade etmiştir (15). Marcondes ve arkadaşları ise hipotalamik dopamin düzeylerinin TSH salgılanmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamadığını göstermiştir (16).

Pozitif ve negatif belirtili şizofreni arasındaki yukarıda belirtilen nörotransmitter tutulumları arasındaki farklılıkların nöroendokrin sistem işlevleri üzerindeki yansımalarının da farklı olacağı beklenebilir. Bu nöroendokrin farklılıkların, özellikle hormonal regülasyonu dopamin ve serotonin tarafından sağlanan hipotalamo pitüiter tiroid (HPT) eksen üzerinde daha belirgin olacağı söylenebilir. Şizofrenide HPT eksen bulguları konusunda çok sayıda çalışma yapılmasına karşın, ortak bir HPT eksen patolojisinin varlığı üzerinde tam bir görüş birliği sağlanabilmiş değildir. Bu çalışmalar artmış, azalmış ve değişmemiş TRH eksen aktivitesi şeklinde üç grupta toplanabilir (17-23).

Yaptığımız Medline taraması sonucu, şizofreni ile

HPT eksen ilişkisi konusunda çok sayıda araştırmanın olduğu, fakat bu araştırmaların çoğunda şizofreninin homojen bir hastalık olarak varsayıldığı, şizofreninin pozitif ve negatif tipleri ve belirti kümelerinin aynı grupta ele alınarak sağlıklı deneklerle karşılaştırılmaya gidildiği görülmüştür. Oysa yukarıdaki bilgilerden yola çıkarak pozitif ve negatif belirtili şizofreni arasında tutulan nörotransmitter farklılıklarını nedeniyle HPT eksen bulguları açısından da bir takım farklılıkların olabileceği varsayılabilir. Biz bu varsayımdan hareketle, bu çalışmada, pozitif ve negatif belirtili şizofreni grupları arasında HPT eksen bulguları açısından bir farklılık olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM

1- Denekler

a) Hasta grubu

Bu çalışmada hasta grubu, Şubat-Eylül 1996 tarihleri arasındaki 8 aylık dönemde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, Amerikan Psikiyatri Birliği ölçütlerine göre (24) şizofreni tanısı konan, yaşları 18-55 arasında olan hastalardan ardışık olarak alınan 21 (7 kadın ve 14 erkek) kişiden oluşturulmuştur. Denekler Andreasen ve Olson'ın bildirdiği ölçütler doğrultusunda pozitif belirtili şizofreni (PBŞ, n=10) ve negatif belirtili şizofreni (NBŞ, n=11) olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır (5). PBŞ'li hastaların yaş ortalaması 31.4±7.0, ortalama hastalık süresi 4.1±2.9 yıl, NBŞ'li hastaların yaş ortalaması 33.8±9, ortalama hastalık süresi 6.7±7.8 yıl idi.

Pozitif belirtili olguların 5 tanesi testten önce herhangi bir ilaç kullanmazken, geri kalan 5 olgunun 2'si haloperidol (ortalama 10 mg/gün), 1 tanesi zuklopentiksol (75 mg/gün), 1 tanesi flufenazin (6 mg/gün) ve 1 tanesi de sülpirid (800 mg/gün) almaktaydı. Bu hastalar ortalama 2.8±8.9 aydır antipsikotik bir ilaç almaktaydı. Negatif belirtili olguların 8 tanesi testten önce herhangi bir ilaç almıyordu. Geri kalan 3 olgu yaklaşık 2 aydır günde ortalama 3 mg/gün flupentiksol kullanmaktaydı. Etik nedenlerden dolayı ilaç kullanmakta olan hastaların ilaçları kesilmedi.

b) Sağlıklı Denekler

Sağlıklı denek grubu hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş personel ve öğrencilerden rasgele

örneklem yöntemiyle seçtiğimiz 21 (9 kadın ve 12 erkek) adet sağlıklı bireyden oluşturulmuştur. Sağlıklı deneklerin hiç birinin birinci derece akrabalarında psikotik bozukluk ve depresyon öyküsü yoktu. Tüm deneklere ve/veya yakınlarına, uygulanacak işlemler hakkında bilgi verildikten sonra onayları alınmış ve ardından gerekli testler uygulanmıştır.

c) Dışlama Ölçütleri

Hastalar ve kontrol grubu için kullanılan dışlama ölçütleri şunlardır: (i) depresyon varlığı, (ii) mikst belirtilere sahip olma, (iii) gebelik, (iv) alkol kullanımı, (v) tiroid hastalığı öyküsü, (vi) şizofreni ile birlikte bir başka psikiyatrik ya da fiziksel hastalık bulunması, (viii) rutin kan, idrar, akciğer filmi ve EKG tetkiklerinde normal dışı bir bulgunun saptanması.

2) Kullanılan Yöntemler

a) TRH Testi

TRH testi, Banki ve arkadaşlarının tanımladığına benzer şekilde gerçekleştirilmiştir (25). Test, bir gece önce aç bırakılan deneklere ertesi sabah 09:00'da uygulanmıştır. Denekler sırt üstü yatar pozisyonda iken damar yolları anjiyotetle açılarak bazal hormonlar için kan alınmıştır. Bu bazal hormonlara "0. dak" numunesi adı verildi. Ardından deneklere intravenöz yoldan en az 1 dakika içinde gidecek şekilde 400 mg dozunda sentetik bir tripeptid olan protirelin (TRH) verildi. TRH'nın veriliş zamanı kaydedildikten sonra, TRH sonrası oluşacak hormonal (TSH ve PRL) yanıtın zamanla değişimini görmek amacıyla 15., 30., 45., 60., 90., ve 120. dakikalarda tekrar venöz kan örnekleri alındı. Hormon düzeyleri ELISA tekniği kullanılarak ölçülmüştür. TSH ve PRL'nin ölçüm birimi mIU/ml şeklindedir. Testin yorumlanması yazarlar arasında farklılık gösterse de orijinal çalışmalarda TRH'a TSH yanıtındaki maksimum değişimin (Δ_{max} TSH) 5 mIU/ml' den az olması "körelme" (blunting) ya da pozitif olarak kabul edilmiştir (26,27). Biz de körelme için Δ_{max} TSH değerini ≤ 5 mIU/ml aldık. TRH testinin "intraassay" değişim katsayısı % 3.5, "interassay" değişim katsayısı % 7.5 olarak hesaplanmıştır.

Adet görmeye bağlı östrojen yükselmesinin TRH testi üzerinde olumsuz etkileri bildirildiğinden (28), bu olumsuzluğu azaltmak amacıyla TRH testi kadın deneklerde adetlerinin ilk günlerinde yapıldı. Deneklerin iki gün öncesine kadar TSH sekresyonunu azalttığı bilinen kafeinli gıdaları almamaları sağlandı. Gerekli testler, hastalara klinikte yatarken, kontrol grubuna

ayaktan uygulanmıştır. Hastalara yatışlarının ardından en geç üç gün içerisinde gerekli testler uygulanmıştır.

b) Periferik hormon düzeyleri

Bu amaçla grupların serbest ve total T3 ve T4 (ST3, TT3, ST4, TT4) düzeyleri ölçülmüştür. ST3 ve ST4'ün birimi pmol/l, TT3 ve TT4'ün birimi ise nmol/l'dir. Bu hormonların düzeyleri de ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Tüm hormonlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında ölçülmüştür.

c) Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (NBDÖ)

Andreasen (29) tarafından geliştirilen ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışması ülkemizde Erkoç ve arkadaşları (30) tarafından yapılmıştır. Ölçekte negatif şizofreni semptomları affektif küntlük, anejji, anhedoni, düşüncede fakirleşme ve dikkat bozukluğu şeklinde beş ana başlık altında toplanmıştır.

d) Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ)

Andreasen (31) tarafından geliştirilen ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışması ülkemizde Erkoç ve arkadaşları (32) tarafından yapılmıştır. Ölçekte pozitif şizofreni semptomları hezeyanlar, hallüsinasyonlar, garip davranış ve biçimsel düşünce bozukluğu şeklinde dört ana başlık altında toplanmıştır.

e) İstatistiksel Değerlendirmeler

Bağımsız ikili grupların ortalamalarını karşılaştırmak için t- testi, üçlü grupların ortalamalarını karşılaştırmak için tek yönlü ANOVA, "post hoc" işlemlerde Tukey HSD testi kullanılmıştır. Grupların çeşitli değişkenlerine ait oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi, değişkenlerin birbiriyle olan ilişkisini değerlendirmek için Pearson bağıntı analizi kullanılmıştır. Dağılımları normal olmayan değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulandıktan sonra gerekli testler yapılmıştır. Ortalamalar \pm standart sapma ile birlikte gösterilmiştir. Tüm işlemler, SPSS for Windows (Version 9.0) adlı bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan deneklerin bazı sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları yönünden anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının periferik tiroid

Tablo 1. Deneklerin Ortalama Yaş, Hastalık Süreleri, PBDÖ ve NBDÖ Değerleri

Grup	n	K/E	Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	PBDÖ	NBDÖ
PBŞ	10	3/7	31.4±7	4.1±2.9	94.9±8.7	20.7±2.8
NBŞ	11	4/7	33.8±9	6.7±7.8	26.4±2.3	75.4±6.9
Kontrol	21	9/12	31.2±6.4	-	-	-
	>0.05	X ² =0.48, df=2,	F= 1.12	t=2.04	t=9.8	t=8.9
P*			<0.05	<0.05	<0.01	<0.01

* : p değerleri ki-kare, ANOVA veya t- testi ile elde edilmiştir. PBŞ: pozitif belirtili şizofreni, NBŞ: negatif belirtili şizofreni, K: kadın, E: erkek

hormonları düzeyleri Tablo-2'de verilmiştir. Tablo-2 de görüldüğü gibi, PBŞ ve NBŞ arasında periferik tiroid hormon düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Gerek tüm hastalar birlikte ele alındığında gerekse NBŞ ve PBŞ olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde, ST3, ST4 ve TT4 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Fakat hastaların ortalama hormon düzeylerinde yükselme olsa da elde edilen değerler laboratuvarımızın normal sınırları içinde kalmıştır. Gerek PBDÖ gerekse NBDÖ ile periferik tiroid hormonları arasında anlamlı bir bağıntı bulunamamıştır (tüm r değerleri <0.20 ve tüm p değerleri >0.05). Ayrıca gerek PBŞ gerekse NBŞ'li olguların ilaç alanlar ve almayanlar şeklinde ayrılarak periferik tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (tüm karşılaştırmalardan elde edilen p değerleri >0.05).

Grupların TRH'a TSH yanıtları Tablo 3'te verilmiş-

tüm şizofreni grubunda ise 9 olgunun (% 43) körelme gösterdiği saptandı. PBŞ ve NBŞ'li olguların körelme oranları arasındaki fark anlamsızdı (X²=0.12, df=1, p>0.05). Şizofreni hasta gruplarında bulunan körelme oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir (PBŞ ve kontrol için X²=0.47, df=1, p<0.01; NBŞ ve kontrol için X²=0.39, df=1, p<0.05). İlaç kullanan (n=8) ve kullanmayan (n=13) hastaların TRH'a TSH yanıtlarındaki körelme oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (ilaç alanlarda % 37.5, almayanlarda % 46.1'dir; X²=0.17, df=1, p>0.05). Fakat ilaç kullanan hastaların bazal PRL ve TRH sonrası elde edilen tüm PRL düzeylerinin kullanmayan olguların düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (tüm p değerleri <0.05). Gerek PBDÖ gerekse NBDÖ ile bazal TSH ve PRL ile TRH'a verilen TSH ve PRL yanıtları arasında anlamlı bir bağıntı bulunamamıştır (tüm r değerleri <0.20 ve tüm p değerleri >0.05).

Grupların TRH'a PRL yanıtları Tablo 4'te gösteril-

Tablo 2. Deneklerin Tiroid Hormon düzeyleri

	ST3 (pmol/l)	ST4 (pmol/l)	TT3 (nmol/l)	TT4 (nmol/l)
Normal sınırlar	3-7.6	11-28	1-2.5	58-165
PBŞ (n=10)	6.4±3.4 ^a	16±2.4 ^a	1.8±0.8	101.7±28.6 ^a
NBŞ (n=11)	6.0±1.7 ^b	19±6.4 ^b	1.6±0.6	106.8±22.7 ^b
Kontrol (n=21)	3.2±1.1 ^c	13±4.2 ^c	1.5±0.4	74.4±21.7 ^c
p*	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01

*: p değerleri ANOVA ile elde edilmiştir. PBŞ: pozitif belirtili şizofreni, NBŞ: negatif belirtili şizofreni. Tukey HSD testi sonucu a=b>c bulunmuştur

tir. Tablo da görüldüğü gibi hasta grupları ile kontrol grubunun TRH'a TSH yanıtları benzer bulunmuştur. TRH'a TSH yanıtlarındaki körelme için Dmax TSH için üst sınır değeri 5 mIU/ml olarak yapılan değerlendirmede kontrol grubunda hiçbir denegin körelme göstermediği (% 0), PBŞ'li olguların 5 (% 50), NBŞ'li olguların 4 (% 36.3) tanesinin ve

miştir. Tabloda da görüldüğü gibi bazal PRL düzeylerinin ve TRH'a tüm PRL yanıtlarının PBŞ ve NBŞ gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (p<0.01). PBŞ ve NBŞ grupları arasında TRH'a PRL yanıtları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Nöroleptik kullanan PBŞ ve NBŞ olguların (n=8) bazal PRL ve TRH'a tüm

Tablo 3. Deneklerin TRH'a TSH Yanıtları

	0. dak	15. dak	30. dak	45. dak	60. dak	90. dak	120.dak	Dmax TSH
PBŞ ^c	2.6±4.1	7.7±3.8	9.1±4.3	7.2±4.3	6.1±5.2	4.6±2.6	2.7±1.7	6.5±4.2
NBŞ ^b	2.7±3.7	7.1±4.7	9.6±3.1	6.9±5.1	6.4±4.9	4.4±4.6	2.6±1.4	6.9±3.4
Kontrol ^a	1.2±0.8	9.2±4.3	10.7±4.8	9.3±4.7	8.0±4.4	5.6±3.6	4.2±2.7	9.5±3.7
F	3.2	3.7	3.9	4.1	3.1	3.1	3.1	3.0
p *	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

*: p değerleri ANOVA ile elde edildi. Post-Hoc Tukey HSD testi ile bazal TSH, TRH'a tüm TSH yanıtları ve Dmax TSH değerleri a=b>c şeklinde sıralanmaktadır.

PRL yanıtlarının kullanmayan olgulara (n=13) göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (tüm p değerleri <0.01). Gerek PBDÖ gerekse NBDÖ ile bazal PRL ve TRH'a verilen PRL yanıtları arasında anlamlı bir bağıntı bulunmamıştır (tüm r değerleri <0.20 ve tüm p değerleri >0.05).

TARTIŞMA

göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Nöroleptik alan olguların bazal PRL ve TRH'a tüm PRL yanıtlarının almayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.

Şizofrenili hastalar gerek bir bütün olarak değerlendirildiğinde, gerekse NBŞ ve PBŞ olarak iki farklı grup şeklinde ele alındığında ST3, ST4 ve TT4 dü-

Tablo 4. Deneklerin TRH'a PRL Yanıtları

	0. dak	15. dak	30. dak	45. dak	60. dak	90. dak	120. dak
PBŞ ^c	1682±11	2425±	2127±	1963±	1831±	1649±	1534±
	03	1266	1268	1291	1208	1178	1116
NBŞ ^b	1488±11	2061±	20127±	1963±	1831±	1649±	1534±
	14	1254	1268	1291	1208	1178	1116
Kontrol ^a	252±	1060±	926±	759±	632±	448±	364±
	174	417	398	339	298	255	222
F	6.4	7.8	7.3	6.9	6.7	6.1	5.8
p *	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

*: p değeri ANOVA ile elde edilmiştir. Post Tukey HSD testi ile PBŞ, NBŞ ve kontrol grubunun değerlerinin a=b>c şeklinde sıralandığı bulunmuştur

Bu araştırmanın temel bulguları şöyle sıralanabilir:

i) Şizofrenili hasta gruplarında periferik tiroid hormonlarından ST3, ST4 ve TT4 düzeyleri kontrol grubunun düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; fakat, NBŞ ve PBŞ arasında periferik tiroid hormon düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca hiçbir deneğin periferik tiroid hormon düzeyi laboratuvarın normal sınırları dışına çıkmamıştır.

ii) TRH'a TSH yanıtlarındaki körelme oranları PBŞ'li olgularda (%50) ve NBŞ'li olgularda (%36.3) benzer, fakat bu oranlar kontrol grubunun oranından (%0) yüksektir. Bu oran nöroleptik kullanan (%37.5) ve kullanmayan (%46.1) hastalarda da benzerdir.

iii) TRH'a tüm PRL yanıtlarının ve bazal PRL düzeylerinin PBŞ ve NBŞ gruplarında kontrol grubuna

zeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Bu yükselme laboratuvarın normal sınırları içinde gerçekleşen bir artış olduğu için, elde edilen periferik tiroid hormon yükseklikleri "genel tıbbi bir durum"a bağlanmamıştır. Hastalarda saptadığımız periferik tiroid hormon düzeylerindeki yükselme literatür bulguları ile uyumludur (33,34). Şizofrenide periferik tiroid hormon düzeylerinin incelendiği çalışma bulguları tutarlılık göstermemektedir. Roca ve arkadaşları bir çok psikiyatrik olguda, hastaneye yatırılmaya bağlı periferik tiroid hormon yükselmesinin gözlendiğini ve bu yükselmenin mekanizmasının net olmadığını bildirmiştir (35). Bu çalışmalarda tiroid hormonlarındaki yükselmenin özgül bir bulgu olmadığı, hastaneye yatırılmanın akut bir sonucu olduğu ve hormon düzeylerinin 2-3 haftada normale döndüğü ifade edilmektedir. Bizim çalışmamızda da hastalarda saptanan tiroid hormon yüksekliği geçici olarak hastaneye yatırılmış olmanın stresör etkisi ile iliş-

kili olabilir. Baumgartner ve arkadaşları T4 yükselmesinin sadece şizofrenili hastalarda görüldüğünü afektif bozukluğu olan hastalarda veya normal kontrollerde olmadığını ifade etmiştir (36). Martinos ve arkadaşları (37) ile Rinieris ve arkadaşları (38) ise T4 düzeylerinin yatan şizofrenilerle kontroller arasında farklılık göstermediğini ifade etmişlerdir. Othman ve arkadaşları, 249 şizofrenili hastada HPT eksenle ilgili değişik türde patolojilerin bulunduğunu, şizofreniye özgü bir bozukluğun olmadığını ve bu heterojenitenin değişik düzeyde HPT eksen anormallikleri ve tiroid antikorları ile açıklanabileceğini ileri sürmüştür (39).

Gerek PBŞ ve NBŞ ile kontrol grubunun gerekse tüm hastalarla kontrol grubunun bazal TSH, TRH'a tüm TSH yanıtları ve Dmax TSH düzeyleri benzer bulunmuştur. Fakat çalışmalarda TRH'a TSH yanıtlarının değerlendirilmesinde, TRH'a verilen TSH yanıtlarının tek tek incelenmesi yerine, TRH'a verilen tüm TSH yanıtlarının bir bütün olarak ele alınması ya da bir diğer ifade ile TRH'a TSH yanıtlarında körelme olup olmadığı göz önüne alınmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde kontrol grubunda hiçbir dengenin körelme göstermediği (%0), PBŞ'li olgularda %50, NBŞ'li olgularda %36.3 ve tüm şizofreni grubunda ise %43 oranında körelme saptanmıştır. Şizofreni hasta gruplarında bulunan körelme oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, fakat PBŞ ve NBŞ olguların oranları benzer bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak TRH'a TSH yanıtlarındaki körelme oranlarının PBŞ ve NBŞ olguların birbirinden değil, sadece kontrol grubundan ayırt edebileceği ileri sürülebilir. Wahby ve arkadaşları şizofrenili hastalarda körelme oranlarını %44 bulmuştur (40). Bu oran bizim bulduğumuz orana yakındır. Baumgartner ve arkadaşları ise şizofrenili hastalarda TRH'a TSH yanıtlarındaki körelme oranlarını %19, sağlıklı deneklerde %4.7 bulmuştur (36).

Şizofrenili hastalarda TRH'a TSH yanıtlarının incelendiği çalışmalarda elde edilen bulguların değişken olduğu ve daha ziyade bu değişkenliğin antipsikotik ilaçlarla ilişkisinin irdelendiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda antipsikotik kullanan hastalarla kullanılmayan hastaların TRH'a TSH yanıtları benzer bulunmuştur. Çalışmalarda antipsikotik ilaç kullanımı ile TSH salgılanması arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Braddock ve Blake, şizofrenide kronik nöroleptik tedavinin TRH'a TSH yanıtlarını etkilemediğini bildirmiştir (41). Benzer şekilde kronik şizofrenide, uzun süreli nöroleptik tedavinin TSH dü-

zeylerinde değişikliğe yol açmadığı (42,43) ya da haloperidol tedavisinin TRH'a TSH yanıtlarını etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır (44,45). Tüm bu çalışma bulgularıyla bizim bulgularımızın benzer olduğu söylenebilir.

Yukarıdaki bulguların aksine, Gründer ve arkadaşları değişik etki mekanizmasına sahip antipsikotik ilaçların sadece bazal TSH düzeylerini arttırdığını, oysa TRH'a TSH yanıtlarının amisülpriid dışındaki ilaçların etkilemediğini ve bu bulgulara dayanarak şizofrenide kullanılan ilaçların D2 üzerinden etkili olduğu taktirde daha çok HPT eksen bulgusu ortaya çıkaracağını ileri sürmüştür (46). Martinos ve arkadaşları ise ilaçsız hastalarda 6 haftalık nöroleptik tedavisinden sonra bazal TSH düzeylerinin ve TRH'a TSH yanıtlarının yükseldiğini bildirmiştir (37). Bu bulgu, Magliozzi ve arkadaşları tarafından da doğrulanmıştır (47). Selektif dopaminerjik agonist bir ilaç olan roksindol tedavisi sonucunda, gerek pozitif gerekse negatif belirtili şizofrenili olgularda hem bazal TSH hem de TRH'a TSH yanıtlarında azalma olduğu bulgusundan hareketle, TSH salgılanmasının düzenlenmesinde dopaminerjik nörotransmisyonun önemli olduğu varsayımı ileri sürülmüştür (48). Oysa Hanew ve arkadaşları dopamin blokajı sonucu TSH düzeylerinde yükselme görüldüğünü doğrulamakta fakat bu yükselmenin 24 saat gibi kısa süreli olduğunu ve dopamin blokajı sürse bile TSH düzeylerinin 24 saat sonunda normal düzeylere indiğini bildirmektedir (49).

Bu çalışmada bazal PRL düzeylerinin ve TRH'a PRL yanıtlarının PBŞ ve NBŞ gruplarında benzer, kontrol grubuna göre ise anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, nöroleptik kullanan olguların bazal PRL düzeylerinin ve TRH'a tüm PRL yanıtlarının nöroleptik kullanmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgulardan hareketle, TRH'a PRL yanıtlarının şizofrenili hasta gruplarını birbirinden ayırt edemese de kontrol grubundan ayırt edebileceği ve bu durumun da büyük bir olasılıkla antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olduğu ileri sürülebilir. Bizim bulgularımız bir çok araştırmacının çalışma bulgularıyla uyumludur (50,51). Brambilla'nın şizofrenili hastalarda TRH'a PRL yanıtlarının arttığını bildirmesi bizim bulgularımızla benzerdir (52). Benzer şekilde, Gründer ve arkadaşları değişik etki mekanizmasına sahip antipsikotik ilaçların plazma prolaktin düzeylerini arttırdığını bildirmiştir (48). Martinos ve arkadaşları ilaçsız hastalarda TRH'a PRL yanıtlarında anlamlı bir artış olduğunu, 6 haftalık nöroleptik tedavisinden sonra zaten yüksek

olan bazal PRL düzeylerinin ve TRH'a PRL yanıtlarının daha da yükseldiğini bildirmiştir (37). İlaç alan olgularımızda ortaya çıkan bazal prolaktin düzeyinin yükseldiği şeklindeki bulgumuz literatürle uyumludur (37). Nöroleptik alan hastalardaki PRL artışından, antipsikotik alımı sonucu hipofizden bu hormonun salgısının artması sorumlu tutulmaktadır (53). PRL düzeylerindeki yükselme antipsikotik ilaçların tuberoufundibular dopamin reseptörlerini bloke etmelerine bağlanmaktadır (54).

Bu bulguların aksine, şizofreni ile kontrol grubu arasında TRH'a PRL yanıtları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (55). Braddock ve Blake ise, kronik nöroleptik tedavinin şizofrenide TRH'a PRL yanıtlarını anlamlı düzeyde etkilemediğini bildirmiştir (41). Naber ve arkadaşları da kronik şizofrenide, uzun süreli nöroleptik tedavinin PRL düzeylerinde değişikliğe yol açmadığını bildirmiştir (42). Oysa, haloperidol tedavisinin PRL yanıtlarında hafif bir azalma oluşturduğu bildirilmiştir (44). Bir çalışmada, parenteral baklofen (GABA B agonisti) enjeksiyonunun PRL salgısını artırdığı fakat TSH sekresyonunu belirgin olarak etkilemediğinden yola çıkarak

özellikle PRL salgısının dopaminerjik bir kontrolden çok GABAerjik bir kontrol altında bulunduğu ileri sürülmüştür (56).

Sonuç olarak, her ne kadar nörotransmitter tutulumları açısından pozitif ve negatif belirtili şizofrenili olgular arasında anlamlı farklılıklar bildirilmişse de bu farklılıkların HPT eksen bulguları üzerinde belirgin bir farklılığa yol açmayacağı, dolayısıyla şizofrenili olgularda serotonin ve dopamin dışında mesela GABA gibi diğer bazı nörotransmitterlerin de HPT işlevleri üzerinde etkili olabileceği söylenebilir. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları, ilaçsız olgu bulma konusundaki güçlük ve hasta gruplarındaki olgu sayılarının az olmasıdır. Bu nedenle, daha büyük örnekleme yapılacak karşılaştırmalar gerek pozitif belirtili olgularla negatif belirtili olgular, gerekse antipsikotik kullanmakta olan PBŞ ve NBŞ'li olgularla kullanmayan olgular arasında HPT eksen, dolayısıyla da nörotransmitter tutulumları açısından farklılık bulunmadığının anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar:

- Berrios GE. Positive and negative symptoms and Jackson. A conceptual history. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:95-97.
- Strauss JS, Carpenter WT. Characteristic symptoms and outcome in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:429-434.
- Andreasen NC. Affective flattening and the criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1979;136:944-947.
- Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 1980;280:66-68.
- Andreasen NS, Olson S. Negative versus positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-794.
- Hirsch SR, Weinberger DR. In: Schizophrenia. Carlton: Blackwell Science, 1995;3-45.
- Owen F, Simpson MDC. The neurochemistry of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. Schizophrenia. Carlton: Blackwell Science, 1995:358-378.
- Jones H, Curtis VA, Wright P, Lucey JV. Neuroendocrine evidence that clozapine's serotonergic antagonism is relevant to its efficacy in treating hallucinations and other positive schizophrenic symptoms. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 838-840.
- Gurevich EV, Joyce JN. Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry* 1997;42:529-545.
- Lewis R, Kapur S, Jones C, DaSilva J, Brown GM, Wilson AA, Houle S, Zipursky RB. Serotonin 5-HT₂ receptors in schizophrenia: a PET study using [18F] setoperone in neuroleptic-naive patients and normal subjects. *Am J Psychiatry* 1999;156:72-78.
- Kahn RS, Siever LJ, Gabriel S, Amin F, Stern RG, DuMont K, Apter S, Davidson M. Serotonin function in schizophrenia: effects of meta-chlorophenylpiperazine in schizophrenic patients and healthy subjects. *Psychiatry Res* 1992;43:1-12.
- Gerasimov G, Chernova T, Goncharov N. Monoamine regulation of prolactin and TSH secretion in hypothyroidism. *Acta Med Austriaca* 1992;19 Suppl. 1:86-88.
- Boesgaard S, Hagen C, Hangaard J, Andersen AN, Eldrup E. Effect of dopamine and a dopamine D-1 receptor agonist on pulsatile thyrotrophin secretion in normal women. *Clin Endocrinol* 1990;32:423-431.
- Coiro V, Passeri M, Capretti L, Speroni G, Davoli C, Marchesi C, Rossi G, Camellini L, Volpi R, Roti E. Serotonergic control of TSH and PRL secretion in obese men. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15:261-268.

15. Silva JD, Nunes MT. Facilitatory role of serotonin 5-HT in the control of thyrotropin releasing hormone/thyrotropin TRH/TSH secretion in rats. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29:677-683.
16. Marcondes JA, Santomauro AT, Minanni SL, Wajchenberg BL. Dissociated response of thyrotropin and prolactin to dopamine receptor blockade with domperidone in hypothyroid subjects. *Horm Metab Res* 1991;23:605-608.
17. Ryan WG, Roddam RF, Grizzle WE. Thyroid function screening in newly admitted psychiatric inpatients. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:7-12.
18. Papakostas Y, Markianos M, Papadimitriou G, Lykouras L, Stefanis C. Thyrotropin and prolactin responses to ECT in schizophrenia and depression. *Psychiatry Res* 1991;371: 5-10.
19. Siris SG, Frechen K, Strahan A, Cutler J, Owen K, Alvir J, McCorry T. Thyroid releasing hormone test in schizophrenic patients with post-psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991;153:369-378.
20. Lexow N, Joyce JN, Kim SJ, Phillips J, Casanova MF, Bird ED, Kleinman JE, Winokur A. Alterations in TRH receptors in temporal lobe of schizophrenics: a quantitative autoradiographic study. *Synapse* 1994;184:315-327.
21. Lieberman JA, Koren AR. Neurochemistry and neuroendocrinology of schizophrenia: a selective review. *Schizophr Bull* 1993;192:371-429.
22. Banki CM, Karmacs L, Bissette G, Nemeroff CB. CSF corticotropin releasing hormone, somatostatin, and thyrotropin releasing hormone in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1992;431:13-21.
23. Garver DL. Neuroendocrine findings in the schizophrenias. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;171:103-109.
24. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed). Washington DC, 1994.
25. Banki CM, Arato M, Papp Z. Thyroid stimulation test in healthy subject and psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1984;70:295-303.
26. Targum SD, Byrnes SM, Sullivan AC. The TRH stimulation test in subtypes of unipolar depression. *J Affect Disord* 1982;4:29-34.
27. Loosen PT. TRH: behavioral and endocrine effects in man. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12 Suppl:S87-117.
28. Farah BA. Effect of estrogens on thyroid function. *Am J Psychiatry* 1992;149:1407.
29. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms SANS, Iowa City: 1983;University of Iowa.
30. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C. Negatif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliği. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 1991;4:20-24.
31. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms SAPS, Iowa City: 1984;University of Iowa.
32. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C. Pozitif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliği. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 1991;4:16-19.
33. Spratt DI, Pont A, Miller MB, McDougall IR, Bayer MF, McLaughlin WT. Hyperthyroxinemia in patient with acute psychiatric disorders. *Am J Med* 1982;73:41-48.
34. Levy RP, Jensen JB, Laus VG, Agle DP, Engel IM. Serum thyroid hormone abnormalities in psychiatric disease. *Metabolism* 1981;30:1060-1064.
35. Roca RP, Blackman MR, Ackerley MB. Thyroid hormone elevations during acute psychiatric illness: relationship to severity and distinction from hyperthyroidism. *Endocr Res* 1990;16:415-417.
36. Baumgartner A, Hahnenkamp L, Meinhold H. Effects of age and diagnosis on thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients. *Psychiatry Res* 1988;17:285-294.
37. Martinos A, Rinieris P, Papachristou DN, Souvatzoglou A, Koutras DA, Stefanis C. Effects of six weeks' neuroleptic treatment on the pituitary-thyroid axis in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1986;16:72-77.
38. Rinieris P, Christodoulou GN, Souvatzoglou A, Koutras DA, Stefanis C. Free-throxine index in schizophrenic patients before and after neuroleptic treatment. *Neuropsychobiology* 1980;6:29-33.
39. Othman SS, Abdul Kadir K, Hassan J, Hong GK, Singh BB, Raman N. High prevalence of thyroid function test abnormalities in chronic schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1994;28:620-624.
40. Wahby VS, Ibrahim GA, Giller EL, Mason JW, Saddik FW, Adams JR, Martin RP, Milad ER. Thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in RDC schizodepressed men. *J Affect Disord* 1988;15:81-85.
41. Braddock LE, Blake IM. Neuroendocrine tests during treatment with neuroleptic drugs. II. The TRH test. *Br J Psychiatry* 1981;139:404-407.
42. Naber D, Ackenheil M, Laakmann G. Basal and stimulated levels of prolactin, TSH, and LH in serum of chronic schizophrenic patients long-term treated with neurolep-

- tics: relations to psychopathology. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1980;24:419-423.
43. Kirriike N, Izumiya Y, Nishiwaki S, Maeda Y, Nagata T, Kawakita Y. TRH test and DST in schizoaffective mania, mania, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1988;24:415-422.
 44. Markianos M, Hatzimanolis J, Stefanis C. Prolactin and TSH responses to TRH and to haloperidol in schizophrenic patients before and after treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:513-516.
 45. Paunovic VR, Timotijevic I, Marinkovic D. Neuroleptic actions on the thyroid axis: different effects of clozapine and haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6:133-139.
 46. Gründer G, Wetzel H, Schlösser R, Angheliescu I, Hillert A, Lange K, Hiemke C, Benkert O. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 1999;45:89-97.
 47. Magliozzi JR, Gold A, Laubly JN. Effect of oral administration of haloperidol on plasma thyrotropin concentrations in man. *Psychoneuroendocrinology* 1989;14:125-130.
 48. Gründer G, Wetzel H, Hillert A. The neuroendocrinological profile of roxindole, a dopamine autoreceptor agonist, in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1995;117:472-428.
 49. Hanew K, Utsumi A, Sugawara A, Shimizu Y, Yoshinaga K. Evidence for dopamine-related and TRH-related pituitary TSH and PRL pools in patients with prolactinoma. *Acta Endocrinol* 1991;124:545-552.
 50. Cabranes JA, Fuentenebro F, Recio MN, Borque M, Al-moguera MI. Prolactin secretion response to TRH stimulation in acute and chronic schizophrenic patients under neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry* 1982;171:1-7.
 51. Brambilla F, Guastalla A, Guerrini A, Rovere C, Legnani G, Sarno M, Riggi F. Prolactin secretion in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1976;544:275-286.
 52. Brambilla F. Neuroendocrine function in schizophrenia. *Acta Psychiatr Belg* 1980;80:421-435.
 53. Gruen PH, Sachar EJ, Langer G, Altman N, Leifer M, Frantz A, Halpern FS. Prolactin responses to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:108-116.
 54. Carlsson. Does dopamine play a role in schizophrenia? *Psychol Med* 1977;7:583-597.
 55. Wahby VS, Ibrahim GA, LeeChuy I, Saddik FW, Giller EL, Mason JW. Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in schizoaffective depressed compared to depressed and schizophrenic men and healthy controls. *Schizophr Res* 1990;3:277-281.
 56. Rey Roldán EB, Lux Lantos V, Chamson Reig A, Libertun C. In vivo interaction of baclofen, TRH and serotonin on PRL and TSH secretion in the developing and adult male and female rats. *Life Sci* 1997;61:2283-2290.