

Şizofreni ve Nevrotik Bozukluklarda Testosteron Düzeyleri ve Testosteron Düzeylerinin Antipsikotiklere Cevabı

Dr. M. Erkan Özcan¹, Dr. Ramiz Banoğlu²

ÖZET:

ŞİZOFRENİ VE NEVROTİK BOZUKLUKLARDA TESTOSTERON DÜZEYLERİ VE TESTOSTERON DÜZEYLERİNİN ANTİPSİKOTİKLERE CEVABI

Amaç: Bu çalışma şizofrenili hastaların serum testosteron düzeylerini nevroitik bozukluğu olan hastalar ile karşılaştırmak ve şizofrenili hastalarda serum testosteron düzeylerinin tedavi amacıyla kullanılmakta olan antipsikotik ilaçlara cevabını görmek üzere yapılmıştır. **Yöntem:** Antipsikotiklerle tedavi edilen, DSM-III-R'ye göre şizofreni tanısı konulan 30 erkek, yatan hastanın serum toplam testosteron, serbest testosteron, sex hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) ve estradiol (E2) düzeyleri yatışlarının 1., 8., 15. ve 22. günlerinde ölçüldü. Aynı günlerde kısa psikiyatrik derecelendirme ölçeği (KPDÖ) ile hastalığın şiddeti de ölçüldü. DSM-III-R'ye göre nevroitik bozukluk tanısı konulan 30 erkek, ayakta hastada ise aynı hormonların düzeyi bir kez ölçüldü. **Bulgular:** Şizofrenili ve nevroitik bozukluğu olan hastaların hormonal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Şizofrenili hastaların KPDÖ skorlarında tedavinin dördüncü haftasında anlamlı düşmeler saptandı. Hastalığın şiddetindeki bu düşmeye toplam testosteron düzeyi düşmesi ile verilen antipsikotiğin dozunda artış eşlik etmekteydi. **Sonuç:** Şizofrenili hastalarda antipsikotik ilaçlarla oluşturulan klinik iyileşmeye toplam testosteron düzeyinde düşme bulgusu eşlik etmektedir.

Anahtar sözcükler: : şizofreni, nevroitik bozukluk, testosteron, estradiol, antipsikotiğe cevap

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9: 189-196.

SUMMARY:

SERUM TESTOSTERONE LEVELS IN SCHIZOPHRENIA AND NEUROTIC DISORDERS AND TESTOSTERONE RESPONSES TO ANTIPSYCHOTICS

Objective: The aims of this study have been to compare serum testosterone levels in patients with schizophrenia or neurotic disorders diagnosed according to DSM-III-R and to find the testosterone responses to antipsychotics in patients with schizophrenia. **Methods:** Serum levels of total and free testosterone, sex-hormone binding globuline and estradiol were measured once in 30 outpatients with neurotic disorders and were measured weekly for four weeks in 30 schizophrenic inpatients receiving antipsychotic treatment. BPRS scores were also obtained weekly in schizophrenia group. **Results:** There was not any statistically significant difference in hormonal measures between two groups. Decrease in BPRS scores at fourth week was statistically significant. There was a positive correlation between the decrease in BPRS scores and total testosterone levels and a negative correlation between these two and mean daily antipsychotic dosage. **Conclusion:** Decrease in serum total testosterone level is accompanied by treatment response to antipsychotics in patients with schizophrenia.

Key words: schizophrenia, neurotic disorder, testosterone, estradiol, antipsychotic response

Bull Clin Psychopharmacol 1999; 9: 189-196.

GİRİŞ

Şizofreni erkeklerde kadınlara göre erken ortaya çıkmakta, daha şiddetli bir seyir izlemekte ve gidişi daha kötü olmaktadır. İlk psikotik atağını geçiren hastalarda cinsiyet farklılığını araştıran Iacono ve Beiser, bulgularının şizofreni sıklığının her iki cinsiyette eşit olduğu biçimindeki geleneksel inanışa ters düştüğünü, şizofreni sıklığının kadınlara göre erkeklerde iki ila üç kere yüksek olduğunu ve erkeklerin şizofreniye biyolojik yatkınlıkları olduğunu bildirmektedirler (2). Hafner ve arkadaşları 1.5 milyonluk bir nüfustaki 392 ilk hastaneye yatışı inceledikleri çalışmalarında, şizofreninin başlama yaşının erkeklerde

15-24, kadınlarda ise 20-29 ve 45-49 yaşları arasında sık olduğunu bulmuşlardır (3).

Şizofreninin başlangıç yaşındaki cinsiyet farklılığını incelemiş olan diğer bir araştırmacı, Loranger (4), erkek hastalardaki başlangıç yaşının ilk tedavi görme, ilk hastaneye yatırılma ve ailenin belirtileri ilk olarak farketmesi ölçütlerinin üçüne göre 5 yıl daha erken olduğunu, kadınların % 10 kadınının 40 yaşına dek hiç psikoz belirtisi göstermediğini bulmuştur. Loranger, başlangıç yaşındaki farkın Bleuler'in verilerinin istatistiğine göre 3.7 yıl, Kraepelin'in verilerinin istatistiğine göre 2.2 yıl olduğunu belirtmiş ve eski Amerikan ve İngiliz psikiyatri ders kitaplarında iki cinsiyet arasında şizofreninin başlangıç yaşı açısın-

¹Psikiyatri Yard. Doçenti, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ²Psikiyatri Profesörü, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Yazışma adresi / Address reprint requests to: Yrd.Doç.Dr. M. Erkan Özcan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı MALATYA Tel: (0422) 341 06 60-70 Fax: (0422) 341 07 28 veya 1152 N White River Pkwy West Dr Apt 610 N Indianapolis, Indiana, 46222, USA Tel: (317) 433 08 18 Fax: (317) 277 62 86 e-mail: Ozcan@Lilly.com

dan farklılık yokmuş gibi görünmesinin nedenleri olarak tanı ölçütlerindeki belirsizlikler ve iççelikler ile tanı hatalarını göstermiştir. Devamlı, iki cinsiyeti ayıran en önemli kişilik özelliğinin agresyon olduğunu, şizofreninin agresif kişilerde, yani erkeklerde erken ortaya çıkabileceğini ileri sürmüştür.

Gerçekten de ergenlik döneminde öğretmenlerince agresif, irritabl, negativistik ve antisosyal olarak nitelenmiş erkek çocuklarının daha sık olarak şizofreni geliştirdiği bulunmuştur (5). Lewine ve arkadaşları da 217 şizofrenili hastada 6 değişik tanı sistemini kullanarak, erkeklerdeki erken başlangıcı saptamışlar ve erkeklerde şizofreniye genetik yatkınlığın güçlü olması, erkeklerin şizofreniye biyolojik olarak yatkın ve strese daha duyarlı olmaları ve ergenliğin sonu ile erişkinliğin başındaki dönemde ortaya çıkan psikososyal streslerin erkeklerde ağır olması varsayımlarını ileri sürmüşlerdir (6).

Sporcularda testosteron kullanımının (7), erkek maymunlarda da dışarıdan verilen androjenlerin agresifliği arttırdığı (8), sex steroidlerinin afektivite ve mental durum üzerinde önemli etkileri olduğu bildirilmiştir (9). Rinieris ve arkadaşları (10) paranoid şizofrenili erkeklerde testosteron düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu; Wilson ve arkadaşları da (11) imipramin ile tedavi etmekte oldukları 6 hastaya metilt testosteron başladıktan sonra 5'inde paranoid reaksiyon oluştuğunu bildirmektedirler. Şizofreninin agresif erkeklerde erken başlaması ve bu başlangıç döneminin ergenlik dönemine karşılık gelmesi akla beyindeki farklılaşmanın ve agresifliğin kaynağı olan testosteron'u getirmektedir.

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız şizofreninin başlama yaşındaki, şiddetindeki ve gidişindeki cinsiyet farklılıklarından hareketle, testosteron'un şizofrenili hastalardaki düzeyini görmek, Mason ve arkadaşlarına (12) uygun olarak, bu düzeylerin normal sınırlarda olup olmadığını göstermek yerine iki farklı grup arasında istatistiksel farklılığı göstermek ve son olarak da şizofrenili hastalarda tedavi için verilen antipsikotiklere testosteron düzeylerinin cevabını bulmak olmuştur.

YÖNTEM:

Çalışma deseni: Bu çalışma iki bölümden ve benzer ve farklı işlemlerin uygulandığı birbirinden ayrı iki hasta grubundan oluşmaktadır. Birinci bölümde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin psikiyat-

ri kliniğine yatırılan 30 şizofrenili erkek hasta ile psikiyatri polikliniğinde ayaktan izlenen 30 anksiyete bozukluğu ya da somatoform bozukluğu olan erkek hastada hormonların kan düzeyleri ölçülerek bulunan değerler istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır. İkinci bölümde psikiyatri kliniğine yatırılan şizofrenili hastalara tedavi amacıyla antipsikotik ilaçlar verilmiş, haftalık olarak hormon ölçümleri yapılmış ve yine haftalık olarak hastalar kısa psikiyatrik derecelendirme ölçeği (KPDÖ:BPRS) (13) ile değerlendirilerek elde edilen sonuçlar arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Dışlama ölçütleri: Mental bozukluğun tanısal ve sayımsal elkitabının gözden geçirilmiş üçüncü baskısındaki (DSM-III-R) (14) tanı ölçütlerine uymayan, madde bağımlılığı, önemli bir dahili hastalığı ya da organik beyin sendromu olan, testosteron ve diğer hormonların kan düzeylerini etkileyecek (nöroleptikler dahil) bir ilaç kullanmakta ya da son 4 haftada kullanmış olan, şizofreni grubundaki hastalardan aşırı saldırganlık gösteren ve kullanılan antipsikotiklerle yatıştırılmayan ve başka nedenlerle klinikte 22 günden daha kısa süreyle yatan hastalar çalışmadan çıkarıldılar.

Şizofreni grubu: DSM-III-R tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulan hastalar psikiyatri kliniğine yatırıldılar. Yatışı izleyen 1. günde hormon analizleri yapıldıktan ve KPDÖ skorları ölçüldükten sonra antipsikotik tedavi amacıyla, hastanın klinik tablosuna göre değişen nöroleptik ilaçlar verilmesine başlandı. İlaç dozundaki değişiklikler hastanın klinik gidişine göre yapıldı. Yatışı izleyen 8., 15. ve 22. günlerde hormon analizleri ve KPDÖ skoru ölçümleri tekrarlandı.

Nevrotik bozukluklar grubu: DSM-III-R tanı ölçütlerine göre anksiyete bozuklukları ya da somatoform bozukluklardan birinin tanı ölçütlerini karşılayan erkek hastalardan hormon analizi için bir defa kan alındı.

Hormon analizleri: Çalışılmak istenen asıl hormon toplam testosteron olduğu halde, yöntemsel nedenlerle sex hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), serbest testosteron ve estradiol (E2) düzeyleri de ölçüldü. Analizler için sabah 9 ile 11 saatleri arasında, kolun antekübital bölgesindeki bir venden alınan 5cc kan düz tüplerde laboratuara gönderildi. SHBG analizi immünoradyometrik assay (IRMA), diğer hormonların analizi radioimmünoassay (RIA) yöntemleri ile yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme: Veriler Statgraph programı ile değerlendirildi.

BULGULAR:

Çalışmamıza tümü erkek olan yatan 46 şizofreni ve ayakta 30 nevrotik bozukluk hastası alındı. Şizofrenili 16 hasta dışlama ölçütleri nedeni ile çalışmadan çıkarıldılar. Tümü erkek olan hastalardan oluşan iki grubun demografik özellikleri benzerdi (Tablo-1). Ortalama yaş şizofreni grubunda 31.8 ± 7.5 (17-47),

Tablo 1. Şizofreni ve nevrotik bozukluk gruplarının demografik ve tanısal özellikleri.

ŞİZOFRENİ GRUBU	(n=30)
Ortalama yaş \pm SD	31.8 ± 7.5
Yaş sınırları	17-47
Ortalama atak \pm SD	2.8 ± 1.1
Atak sayısı sınırları	1-5
Paranoid tip	23
Ayrışmamış tip	5
Dezorganize tip	2
NEVROTİK BOZUKLUK GRUBU	(n=30)
Ortalama yaş \pm SD	29.8 ± 9.4
Yaş sınırları	17-51
Yaygın anksiyete bozukluğu	9
Obsesif kompulsif bozukluk	2
Panik bozukluğu	1
Somatizasyon bozukluğu	9
Konversiyon bozukluğu	6
Hipokondriazis	3

nevrotik bozukluk grubunda 29.8 ± 9.4 (17-51), şizofrenili hastaların geçirmiş oldukları ortalama atak sayısı 2.8 ± 1.1 (1-5) idi.

Şizofrenili hastaların 23'ü paranoid, 5'i ayrışmamış

2'si dezorganize tipe uymaktayken; nevrotik bozukluk grubunda 1 panik bozukluk, 2 obsesif kompulsif bozukluk, 9 yaygın anksiyete bozukluğu, 3 hipokondriazis, 6 konversiyon bozukluğu, 9 somatizasyon bozukluğu tanısı alan hasta vardı.

Nevrotik bozukluk grubundaki hastalardan elde edilen ortalama hormon değerleri ile şizofreni grubundaki hastalardan 1., 8., 15. ve 22. günlerde elde edilen ortalama hormon değerleri arasında student's t testi ile ayrı ayrı yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0.05$). İki grubun ortalama hormon analizi sonuçları, şizofreni grubunun KPDÖ skorları ve günlük nöroleptik dozu Tablo-2'de gösterilmektedir.

Şizofreni grubundaki hastaların hormon, KPDÖ ve günlük ortalama nöroleptik dozları kendi aralarında değerlendirildi. Bu amaçla regresyon analizi ve varyans analizi kullanıldı. Tedavinin 22. günündeki ortalama toplam testosteron, ortalama KPDÖ ve ortalama günlük nöroleptik dozu gözönüne alınarak bu analizler yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulundu (korelasyon katsayısı=0.47). Bu sonuçlara göre tedavinin 22. gününde KPDÖ skorundaki düşme, toplam testosteron düzeyindeki azalma ve nöroleptik dozundaki yükselme arasında istatistiksel olarak bir korelasyon bulunmaktadır.

Hormon düzeyleri, KPDÖ skorları ve nöroleptik dozları ile ilgili diğer değerler arasında yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı farklılık bulunamadı.

Tablo 2. İki grubun ortalama hormon değerleri ve şizofreni grubunun KPDÖ skorları ve günlük nöroleptik dozu. (Ortalama \pm SD)

	1.GÜN	8.GÜN	15.GÜN	22.GÜN
ŞİZOFRENİ GRUBU (n=30)				
Toplam T (ng/dl)	587.7 ± 439.0	522.3 ± 330.7	468.5 ± 250.6	$448.0 \pm 311.5^*$
Serbest T (pg/ml)	19.5 ± 8.8	17.7 ± 6.6	18.5 ± 8.0	16.9 ± 7.7
Estradiol (pg/ml)	40.9 ± 27.1	49.5 ± 33.5	41.9 ± 30.0	36.4 ± 21.5
SHBG (nmol/L)	62.3 ± 26.2	57.6 ± 22.0	58.6 ± 29.4	54.6 ± 27.7
KPDÖ skoru	56.3 ± 13.5	47.9 ± 12.2	37.6 ± 11.5	$28.1 \pm 10.6^*$
Nlp dozu (mg/gün)		675 ± 341	850 ± 437	$860 \pm 500^*$
NEVROTİK BOZUKLUK GRUBU (n=30)				
Toplam T (ng/dl)	606.2 ± 300.1	-	-	-
Serbest T (pg/ml)	18.9 ± 7.5	-	-	-
Estradiol (pg/ml)	31.5 ± 16.1	-	-	-
SHBG (nmol/L)	77.5 ± 40.5	-	-	-

T: testosteron Nlp: nöroleptik (klorpromazin eşdeğeri) *İşaretili değerler arasında korelasyon vardır (korelasyon katsayısı=0.47).

TARTIŞMA:

Değerlendirmeye alınan 60 erkek hastanın 30'u şizofreni, 30'u nevroitik bozukluk grubundaydı. Şizofrenili hastaların 23'ü paranoid tipteydi. Bu haliyle çalışmamızdaki şizofreni grubunun bir bakıma paranoid şizofreni alt grubunu da temsil ettiği söylenebilir. İki grubun hormonal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Şizofrenili hastalarda nevroitik bozukluğu olan hastalara göre daha yüksek testosteron düzeyleri bulamadık. Şizofreni grubunun 22. gün toplam testosteron, KPDÖ ve nöroleptik dozu arasında korelasyon vardı. Buna göre nöroleptik dozu artarken, toplam testosteron düzeyi ve KPDÖ skoru düşüyordu. Bu bulguyu nöroleptiklerin antipsikotik etkinliğinin tedavinin 22. gününde belirginleştiği biçiminde yorumlayabiliriz.

Diğer bir yorum da nöroleptiklerin yan etki olarak testosteron düzeyinde düşme yaptığının belirtilmesi olabilir. Ancak, bu noktada sorulacak kritik bir soru konuyu açmaya yardımcı olacaktır. Nöroleptiklerin testosteron düzeyini düşürücü etkileri, antipsikotik etkilerinin bir parçası mıdır? Diğer bir biçimde sorarsak, bu etki nöroleptiklerin yan etkisi olmak yerine, antişizofrenik etki mekanizmasının bir parçası mıdır?

Yukandaki yorum ve sorular pubertenin başlamasını gözönüne almayı gerektirmektedir. Puberteyi başlatan nedenler tam olarak bilinmemekle birlikte, pubertede ortaya çıkan gonadotropin salgınım değişiklikleri, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) nöronlarının etkinliğinde bir artışa dayanan olaylar dizisinin sonucu gibi görünmektedir. Bu durum da gonadal steroidlerin negatif geri bildirimine azalmış duyarlılık ile sonuçlanan bir "gonadostat maturasyonuna" bağlanmaktadır. Ayrıca pubertenin çeşitli devrelerinde görülen gonadotropin salgınım değişiklikleri, opioid nöronların GnRH salgınımı üzerindeki inhibe edici etkisinin zayıflamasının sonucunda GnRH nöronlarının ateşleme hızındaki dereceli artış ile de açıklanabilmektedir (15).

Şizofreninin genetik yatkınlığı olan kişide, ergenlik dönemine kadar bekledikten sonra kurulmuş saat çalmışçasına ortaya çıkışı, söz konusu gonadostat maturasyonunu izlemektedir. Bu döneme kadar normal işleyen ya da işlediği kabul edilen dopamin metabolizması, bize göre, kandaki düzeyi yükselmeye başlayan hormonların (ve belki psikososyal stres etkenlerinin de katkısıyla)- erkek ergenlerde özellikle testosteron'un etkisiyle bozulmaya başlamakta ve ortaya şizofreni belirtileri çıkmaktadır.

Wilson ve arkadaşlarının (11) imipramin ile tedavi etmekte oldukları 6 hastaya metiltestosteron başladıktan sonra 5'inde paranoid reaksiyon ve Yates ve arkadaşlarının (16) testosteron tedavisinin olası psikoseksüel yan etkilerini araştırdıkları denemede sağlıklı bir gönüllüde 500 mg/gün dozunda testosteron verilmesinden sonra ajite ve irrite mani oluştuğunu bildirdikleri yazıları göz önüne alınacak olursa, testosteron'un dopamin metabolizmasını etkileyerek, yatkın kişilerde psikoz oluşturduğu görülmektedir. Benzer biçimde, kronik paranoid şizofrenili, impulsif agresyon gösteren bir XYY olgusunda, testosteron replasman tedavisinin agresyonda alevlenme ve antipsikotik tedaviye cevapsızlıkla sonuçlandığı bildirilmektedir (17).

Nöroleptiklerin testosteron düzeyini düşürerek antipsikotik etki gösterdikleri, şimdilik bir varsayım olarak kalmakla birlikte, nöroleptiklerin oluşturduğu bu etkinin çalışmamızda bir bulgu olarak ortaya çıkması ve nöroleptiklerin bilinen antipsikotik, antiagresif ve cinsel isteği azaltıcı ve empotansa yol açıcı etkileri, ve şizofreninin erkeklerde erken ortaya çıkması, sık görülmesi, ağır seyretmesi (2,3) ve şizofren erkeklerdeki fertilitate azlığı(18)(ilaç etkisi ya da hastalığın zaman içinde kendini sınırlaması nedeni ile testosteron düzeylerinde oluşan düşmeye bağlı olduğu spekülasyon konusu yapılabilir-başlangıçta baskın olan pozitif belirti ve bulguların zaman içinde negatif belirti ve bulgularla yer değiştirmesinde olduğu gibi) benzeri demografik ve prognostik gerçekler bu varsayımımızı desteklemektedir.

Şizofrenili hastalardaki 'fertilitate azlığı'na (18) yukarıda değinmiştik. Her ne kadar bu durumun şizofreninin kendisinden kaynaklandığı da bir olasılık gibi görünmekteyse de en azından uzun süreli nöroleptik tedavisi almış/almakta olan hastalarda, nöroleptiklerin bulgularımızda da görüldüğü gibi testosteron düzeyini düşürücü etkisi akla gelmelidir.

Erkeklerde yaş arttıkça SHBG düzeyinin yükseldiği, toplam ve serbest testosteron düzeylerinin düştüğü ve azalmanın toplam testosteron için 100ng/dl/10 yıl olduğu (19), 60 yaşın üstündeki erkeklerin % 20'sinde normal düzeyinin de altına düştüğü (20) bildirilmektedir. Erkeklerdeki bu hormonal profile birlikte, kadınlarda menapoz sonrası dönemde estrogen düzeyinde düşme, virilizan belirtilerde artma ve erkeklere göre daha ileri yaşlarda psikoz oluşumunun sık görülmesi bulguları bir araya getirildiğinde, E2'nin psikozun başlamasını geciktirici (9), testosteron'un ise psikozu ortaya çıkarıcı etkileri ol-

duğu varsayımları güçlenmektedir. Şizofreni, testosteron ve erkek hasta üçlüsünün hipotezlerde biraraya gelmesi, olasılıkla T'un erkek cinsiyetine farklılaşmayı sağlayan hormon olması ve şizofreninin erkeklerde erken başlaması, sık görülmesi ve kötü prognozlu olmasıdır.

Mason ve arkadaşlarına göre glanduler hastalıklar tanımlanırken kullanıldığı biçimiyle normal sınırların dışında, anormal ya da patolojik olarak adlandırılan değerleri gösterecek hormonal çalışmalar yerine, iki grup arasında istatistiksel farklılık aranması, geleneksel yaklaşımlardan daha yararlı olmaktadır (12). Rabkin ve arkadaşları (21) da toplam testosteron'un normal değerlerinin geniş sınırlarda (270-1100 ng/dl arası) olmasına ve bulunan değerlerin laboratuardan laboratuara farklılık gösterebileceğine dikkat çekerek testosteron düzeyinde önemli düşme ya da azalmalar olduğunda bile bulunacak değerlerin normal sınırlar içerisinde kalabileceğini bildirmektedirler. Bu düşünceden hareketle birbirinden tamamen farklı olan şizofreni ve nevrotik bozukluk gruplarını karşılaştırdığımız çalışmamızda iki grup arasında farklılık bulamadık.

Ancak, bu durum sağlıklı kontroller yerine stres etkenleriyle karşılaşmış olmaları ve dolayısıyla testosteron düzeyleri değişikliğe uğramış olma olasılığı yüksek olan nevrotik bozuklukları karşılaştırma grubu olarak seçmiş olmamızdan kaynaklanmış olabilir. Bu durumun diğer bir açıklaması da şizofreni grubunun ortalama yaşının ergenlik döneminden oldukça uzak ve hastalık süresinin de uzun olması (ortalama yaş 31.8 ± 7.5 , ortalama atak sayısı 2.8 ± 1.1), böylece daha çok şizofreninin ilk ortaya çıktığı dönemde beklenebilecek olan yüksek testosteron düzeyinin düşmüş olması ya da diğer hastalardan (örneğin çalışmamızda nevrotik bozukluğu olanlardan) farklı olmadığı düzeydeyken çalışmanın yapılmış olmasıdır.

Mason ve arkadaşları paranoid şizofrenili erkek hastaları, manili erkek hastalardan ayırtmada toplam testosteron dahil, 5 hormonun kan düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında şizofreni grubunda toplam testosteron düzeyini yüksek bulmuşlardır (12). Bu araştırmacılar, bizim bulgularımızın tersine, kullanılan antipsikotiklerin testosteron düzeylerine etkili olmadığını, ancak şizofreni alttıpleri arasında antipsikotiğe hormonal cevabın ayırdedici olabileceğini belirtmişlerdir.

Buna karşılık, Whalley ve arkadaşları henüz ilaç verilmemiş manili ve şizofrenili hastalar ile yaşları eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerde testosteron düzeyleri-

nin farklı olmadığını, ancak lüteinizan hormon (LH) düzeylerinin manili hastalarda şizofrenili hastalara ve kontrollere göre yüksek olduğunu bulmuşlardır (18). Brown ve arkadaşları ise şizofrenili hastaların testosteron ve LH düzeylerinin ve GnRH testine cevabının sağlıklı gönüllülerden farklı olmadığını bildirmektedirler (22).

Rinieris ve arkadaşları, başka bir çalışmalarında (23) paranoid şizofrenili erkeklerde haloperidolün testosteron düzeylerini düşürdüğünü bulmuşlardır. Bu bulgu bizim bulgularımıza uymaktadır. Her ne kadar bulgularımız arasında serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşmeler yer almamakta ise de, nöroleptik verilen hastalarda gözlenen cinsel istek azlığı ya da yokluğunun ve empotansın testosteron düzeyinin düşürülmesiyle ortaya çıkıyor olması güçlü bir olasılıktır.

Rabkin ve arkadaşlarının (21) işaret ettiği diğer önemli bir nokta da aynı hastada, günün aynı saatlerinde ama farklı günlerde alınan kan örneklerinde değişken testosteron düzeyleri bulunabileceğidir. Psikotik belirtilerde alevlenmenin gözlemlendiği günlerde ya da hatta saatlerde testosteron düzeylerinin ölçülmesi ilginç sonuçlar bulunmasını sağlayabilir.

Şizofreninin erkeklerde erken başlayıp kötü seyretmesi bulgusu tersine de çevirilebilir. Yani şizofreni kadınlarda geç başlamakta ve görece olarak iyi seyretmektedir (24). Nitekim, Fink ve arkadaşları (25) şizofrenideki cinsiyet farklılıklarının estrojene atfedildiğini bildirmekte, çok sayıda yazar da şizofreninin başlama yaşındaki cinsiyet farklılığının fetal devrede gelişmekte olan beyin üzerinde estrojenin koruyucu etkisine ve sonraki yaşamda da dolaşımdaki estrojenlerin antidopaminerjik etkisine bağlanabileceğini ileri sürmektedirler (3,26, 27, 28, 29).

Oades ve Schepker (24) erken başlangıçlı şizofreninin başlangıç döneminde olan 22 hastada RIA yöntemiyle E2, testosteron, progesterone ve dehidroepiandrosterone sulphate (DHEAS) düzeylerini ölçmüşler ve değişik gruplarla karşılaştırmışlardır. Kadın hastaların sağlıklı kontrollere göre düşük E2, yüksek testosteron düzeyleri; erkek hastaların da sağlıklı kontrollerden ve obsesif kompulsif bozukluğu olan gruptan daha yüksek DHEAS düzeyleri olduğunu bulmuşlar ve psikotik kadınlardaki düşük E2 düzeyinin psikoza yatkınlıklarını arttırmış olabileceğini, kadın hastalardaki yüksek testosteron ve erkek hastalardaki yüksek DHEAS düzeylerinin hastalığın bir sonucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yazarların elde ettikleri bulgular oldukça anlamlıdır. Şizofreninin or-

taya çıkışında gonadal steroidlerin rolünü ortaya koymasının yanında, şizofrenide gözlenen cinsiyet farklılığına biyolojik kanıt olabilecek sonuçları, estrogen varsayımını kuvvetle desteklemektedir. DHEAS ile ilgili bulgu, DHEAS düzeyini düşük buldukları şizofrenili hastalara dehydroepiandrosterone tedavisi verdiklerini bildiren Strauss ve arkadaşlarının bulguları ile çelişmektedir (30).

Benzer biçimde, Riecher-Rosler ve arkadaşları (31) 32 akut şizofrenili kadın hastada normal populasyona göre E2 düzeylerinin belirgin derecede düşük olduğunu, E2 düzeyleri yükseldikçe psikopatolojinin düzeldiğini ya da E2 düzeyleri düştükçe psikopatolojinin kötüleştiğini bulmuşlar ve bulgularının estrogenin olasılıkla bilinen anti-dopaminerjik etkinliği yoluyla şizofreniden koruyucu etkisinin yeni bir kanıtı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Testosteron ve E2 gibi gonadal hormonların dopaminerjik nörotransmisyon üzerindeki etkilerini neonatal ve erişkin eğitilmiş sıçanlarda inceleyen Hafner ve arkadaşları testosteron'un dopaminerjik nörotransmisyon üzerinde bir etkisi olmadığını, ancak E2'nin haloperidol ve apomorfin ile oluşturulmuş davranış değişikliklerini önemli oranda azalttığını bulmuşlardır (32). Çalışmacılar E2'nin haloperidol ile oluşturulmuş katalepsi hafiflettiğini ve apomorfin ile ortaya çıkarılan stereotipik davranışları antagonize ettiğine dikkat çekerek E2'nin şizofrenide dopamin nörotransmisyonunun down regülasyonu yoluyla psikoza yatkınlık eşliğini yükselttiğini, bu yolla da kadınlarda geç başlayan, iyi prognozlu şizofreni tablosunu ortaya çıkardığını öne sürmüşlerdir.

Raymond ve arkadaşlarının pitüiter düzeyde prolaktin salınımı üzerinde E2'nin potent antidopaminerjik etkinlik gösterdiğini bulmuş olmaları da bu konuya başka bir açıdan ışık tutmakta ve bazı antipsikotik ilaçlarla sağlanmasına çalışılan antidopaminerjik etkinliğin kadınlarda doğal yoldan, E2 ile sağlandığını düşündürmektedir (33).

Kaynaklar:

1. Özcan ME. Şizofreni ve Nevrotik Bozukluklarda Testosteron Düzeyleri ve Testosteron Düzeylerinin Antipsikotiklere Cevabı. Uzmanlık tezi (Tez danışmanı Prof.Dr.Ramiz Banoğlu), Erzurum, 1994.
2. Lacono WG, Beiser M. Are males more likely than females to develop Schizophrenia? Am J Psychiatry 1992; 149(8): 1070-1074.
3. Hafner H, Behrens S, De-Vry J, Gattaz WF. Estradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by early effect on dopaminergic neurotransmission. Evidence from an epidemiological study and from animal experiments. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1991; 241: 65-68.
4. Loranger AW. Sex difference in age at onset of schi-

Estrogen varsayımını ilk ortaya atan önemli isimlerden biri olan Seeman'e göre estrogen şizofreninin başlamasını geciktirebilir, kadınlardaki daha iyi prognozu ve menapoz öncesindeki kadınlarda daha düşük olan nöroleptik gereksinimini açıklayabilir (26). Bununla birlikte estrogen varsayımını test etmek amacıyla DSM-III-R'ye göre şizofreni tanısı konulmuş 1097 hastayı 3 yıl süreyle izleyen Salokangas (34), orta yaşlı (35-44 arası yaşlardaki) erkek hastaların aynı yaş grubundaki kadınlara göre daha yüksek günlük dozlarda nöroleptik kullandıklarını, ancak menapozdan sonraki dönemde kadın hastalarda estrogen varsayımına göre olması beklenen doz artışının gerçekleşmediğini bulmuş ve varsayımın doğrulanmadığını ileri sürmüştür. Ancak burada da kronikleşmiş şizofrenide nöroleptiğe olan gereksinimin kendiliğinden azalmış olabileceği ve menapoz sonrası dönemde beklenen doz yükselmesinin bu nedenle görülmemiş olabileceği hatırlanmalıdır.

Çalışmamızda sadece erkek hastalar incelenmiş, E2 değerleri şizofreni ve nevrotik bozukluk grupları arasında ya da KPDÖ skoru ve nöroleptik dozundaki değişimlerle birlikte ele alındığında şizofreni grubundaki haftalık ölçümlerde anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmemiştir.

E2'nin şizofreni geliştirmeye yatkın olan kadınlarda şizofreninin ortaya çıkmasını engellediği ya da geciktirdiği varsayımı ile testosteron'un şizofreni geliştirmeye yatkın olan erkeklerde şizofreninin ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı ya da çabuklaştırdığı varsayımı bu konularda yapılmış olan çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, gonad hormonlarının şizofreninin ortaya çıkışında çok önemli rolü olduğu varsayımdan çok gerçekliğe yakın durmaktadır.

Gelecekteki araştırmalarda ilk şizofreni atağını yaşamakta olan hastalarda testosteron ve E2 düzeylerinin çalışılması, psikotik alevlenme sırasında testosteron ve E2 düzeylerinin saptanması ve bu çalışmaların her iki cinsiyette yapılacak biçimde planlanması bu konuların daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

- zophrenia. Arch of Gen Psychiatry 1984; 41: 157-161.
5. Watt NF. Patterns of childhood social development in adult schizophrenics. Arch of Gen Psychiatry 1978; 35: 160-165.
 6. Lewine RRJ, Strauss JS, Gift TE. Sex differences in age at first hospital admission for schizophrenia: fact or artifact? Am J Psychiatry 1981; 138(4): 440-444.
 7. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 5.baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık,1990; s.2633-2635.
 8. Rose RM, Holaday JW, Bernstein IS. Dominance and aggressive behavior in male rhesus monkeys. Nature 1971; 231: 366-368.
 9. Fink G, Sumner BE, McQueen JK, Wilson H, Rosie R. Sex steroid control of mood, mental state and memory. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 1998; 25(10): 764-775.
 10. Rinieris P, Markianos M, Hatzimanolis J. A psychoendocrine study in male paranoid schizophrenics with delusional ideas of homosexual content. Acta Psychiatr Scand 1985; 72: 309-314.
 11. Wilson IC, Prange AJ Jr, Lara PP. Methyltestosterone with imipramine in man: conversion of depression to paranoid reaction. Am J Psychiatry 1974; 131: 21-24.
 12. Mason JW, Kosten TR, Giller EL. Multidimensional hormonal discrimination of paranoid schizophrenics from bipolar manic patients. Biol Psychiatry 1991; 29: 457-466.
 13. Overall J, Gorham D. Brief psychiatric rating scale. Psychol Rep 1962; 10: 799-812.
 14. Köroğlu E (çev.). Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, gözden geçirilmiş üçüncü baskı (DSM-III-R). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1989.
 15. Ganong WF. The gonads: development and function of the reproductive system. In: Review of Medical Physiology, 13th ed. Appleton and Lange, Middle East Edition, Lebanon, 1987; pp 213 and 354.
 16. Yates WR, Perry PJ, MacIndoe J, Holman T, Ellingrod V. Psychosexual effects of three doses of testosterone cycling. Biological Psychiatry 1999; 45(3): 254-260.
 17. Lee JW. An XXYY male with schizophrenia. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 1996; 30(4): 553-556.
 18. Whalley LJ, Christie JE, Bennie J. Selective increase in plasma luteinising hormone concentrations in drug-free young men with mania. Br Med J 1985; 290: 99-102.
 19. Sternbach H. Age-associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry. Am J Psychiatry 1998; 155: 1310-1318.
 20. Seidman SN, Walsh BT. Testosterone and depression in aging men. American Journal of Geriatric Psychiatry 1999; 7(1): 18-33.
 21. Rabkin JG, Rabkin , Wagner GJ. Testosterone treatment of clinical hypogonadism in patients with HIV/AIDS. Int J STD AIDS 1997; 8: 537-545.
 22. Brown AS, Hembree WC, Friedman JH, Kaufmann CA, Gorman JM. The gonadal axis in men with schizophrenia. Psychiatry Research 1995; 57(3): 231-239.
 23. Rinieris P, Hatzimanolis J, Markianos M. Effects of treatment with various doses of haloperidol on the pituitary-gonadal axis in male schizophrenic patients. Neuropsychobiology 1989; 22(3): 146-149.
 24. Oades RD, Schepker R. Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. Psychoneuroendocrinology 1994; 19(4): 373-385.
 25. Fink G, Sumner BE, Rosie R, Grace O, Quinn JP. Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state and memory. Cellular and Molecular Neurobiology 1996; 16(3): 325-344.
 26. Seeman MV. Current outcome in schizophrenia: women vs men. Acta Psychiatr Scand 1986; 73: 609-617.
 27. Hafner H, Riecher A, Mauer K, Löffler W, Munk-Jørgensen P, Strömngren E. How does gender influence age at first hospitalization for schizophrenia? A transnational case register study. Psychol Med 1989; 19: 903-918.
 28. Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. Schizophrenia Bull 1990; 16: 185-194.
 29. Hafner H, Riecher A, Mauer K, Löffler W, Fatkenheuer B, van der Heiden W, Behrens S, De-Vry J, Gattaz WF. Schizophrenia: gender and age-why is the onset of schizophrenia later in women? Paper presented at 5th World Congress for Biological Psychiatry, Florence, June 9-17, 1991.
 30. Strauss EB, Sands DE, Robinson AM. Use of dehydroepiandrosterone in psychiatric treatment. British Medical Journal 1952; 3: 64.
 31. Riecher-Rössler A, Hafner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic

- symptomatology? *Schizophrenia Bulletin* 1994; 20: 203-214.
32. Hafner H, Behrens S, De-Vry J, Gattaz WF. An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1991; 38: 125-134.
33. Raymond U, Beaulieu M, Labrie F. Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science* 1978; 200(9): 1173-1175.
34. Salokangas RK. Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia. Further testing of the oestrogen hypothesis. *Schizophrenia Research* 1995; 16(1): 7-16.