

Şizofreni ve Majör Depresif Bozuklukta Cinsiyet Hormon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Nülüfer KILIÇ^{1,a}, Mehmet Murat KULOĞLU², Bilal ÜSTÜNDAĞ³

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, şizofreni ve majör depresif bozukluk hastalarında FSH, LH, estradiol, testosteron, progesteron, prolaktin düzeylerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya DSM-IV'e göre şizofreni ve majör depresif bozukluk tanısı konulan toplam 80 kadın hasta alındı. Yirmi sağlıklı kadın ise kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunda saat 08:00-11:00 arasında alınan rutin kanlarda hormonal parametreler çalışıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması, ağırlık, vücut kitle indeksi ve menstrüel fazlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Serum estradiol düzeyi, kontrol grubundaki vakalarda hasta gruplarına göre daha yüksek idi ($p < 0.05$). Ek olarak, şizofren hastalardaki (ilaç alan ve almayan grup) serum testosteron düzeyi, majör depresif bozukluğu olanlara (ilaç alan ve almayan grup) ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$). Ayrıca, ilaç alan şizofren hastalardaki prolaktin düzeyleri, diğer hasta grupları ve kontrol grubundaki vakalara göre anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.05$). Buna karşın, ilaç almayan şizofren hastalardaki serum progesteron düzeyleri diğer tüm gruplardaki vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük ölçüldü ($p < 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda şizofren hastalarda düşük estradiol, yüksek serum testosteron düzeylerinin ölçülmesi gonadal hormonların hastalığın ortaya çıkışında çok önemli rolü olduğu göstermektedir. Çalışmamızdaki diğer bir bulgu ise serum estradiol düzeyinin majör depresif bozukluğu olan kadınlarda kontrolle karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmasıdır.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, Majör Depresif Bozukluk, Estradiol, Testosteron, Progesteron.

ABSTRACT

Evaluation of Sex Hormone Levels in Schizophrenia and Depressive Disorder

Objective: In this study, we aimed to evaluate the levels of FSH, LH, estradiol, testosterone, progesterone, and prolactin in patients with schizophrenia and major depressive disorder.

Material and Method: Our study included a total of 80 female patients diagnosed with schizophrenia and major depressive disorder according to DSM-IV. Twenty healthy women were included in order to create a control group. Hormonal parameters were studied in routine blood samples taken between 08:00 and 11:00 in the patient and control groups.

Results: There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of mean age, weight, body mass index and menstrual phases. ($p > 0.05$). Serum estradiol level was higher in the control group than in the patient groups ($p < 0.05$). In addition, we found significantly higher serum testosterone levels in schizophrenic patients (with and without medication) compared to those with depressive disorder (with and without medication) and the control group ($p < 0.05$). Also prolactin levels in schizophrenic patients taking medication were significantly higher than those in the other patient groups and control group ($p < 0.05$). On the other hand, serum progesterone levels in schizophrenic patients who did not take medication were statistically significantly lower than the cases in other groups ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, measurement of low estradiol and high serum testosterone levels in schizophrenic patients shows that gonadal hormones play a very important role in the onset of the disease. Another finding in our study is that serum estradiol level was found to be higher in women with major depressive disorder compared to the control group.

Keywords: Schizophrenia, Major Depressive Disorder, Estradiol, Testosterone, Progesterone.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Kılıç N, Kuloğlu MM, Üstündağ B. Şizofreni ve Majör Depresif Bozuklukta Cinsiyet Hormon Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2023; 28(2): 150-155.

How to cite this article: Kılıç N, Kuloglu MM, Ustundag B. Evaluation of Sex Hormone Levels in Schizophrenia and Depressive Disorder. Fırat Med J 2023; 28(2): 150-155.

ORCID IDs: N.K. 0000-0001-7228-7459, M.M.K. 0000-0002-4358-2974, B.Ü. 0000-0001-6621-2450.

Şizofreni kişisel ve ekonomik sorunlara yol açan önemli sağlık problemlerinden biridir. Şizofreni sanrılar, varsanılar, organize olmayan davranışlar, negatif semptomlar ve sosyal işlev bozukluğu ile karakterize edilen bir psikiyatrik hastalıktır. Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı ortalama %1'dir. Erkeklerde en sık ortaya çıktığı yaş aralığı 15-25 iken kadınlarda 25-35

yaş aralığıdır. Şizofreninin birkaç risk etkeni bulunmasına rağmen, henüz tam sebebi belirlenmemiştir. Genetik sebepler için kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır. Stresli olayların, hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı düşüncesi yaygındır (1).

Depresyon, normal üzüntü halinden, şiddetli psikotik belirtiler gösteren tablolara kadar geniş bir yelpazede

^aYazışma Adresi: Nülüfer KILIÇ, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0532 584 6058

Geliş Tarihi/Received: 04.07.2022

e-mail: nuluferkilic@mynet.com

Kabul Tarihi/Accepted: 17.11.2022

ortaya çıkabilen bir semptom kümesidir. Major depresif bozukluk, farklı populasyonlarda farklı sıklıkla görülmekle birlikte genel toplumda görülme oranı %3.5-6.5 arasında değişmektedir. Kadın olma, ergen ve yaşlı olma, düşük sosyoekonomik düzey, boşanmış ya da dul olma, pozitif aile öyküsü olması, stresli yaşam olayları yaşamak, major depresif bozukluk gelişimi için belirgin risk faktörleridir (2). Gonadal steroidlerin santral sinir sistemi (SSS) işlevleri üzerine etkisi ile ilgili bilgilerimiz arttıkça, menstrüel döngü, gebelik ve postpartum dönem ve perimenapozal geçişin duygudurum ve davranış üzerine olası rolüne ilgi de artmaktadır. Beyin ve gonadal hormonlar arasındaki etkileşimler çift yönlüdür. Hormonal değişimler mental değişikliklere neden olur, bunun tersine, mental değişimlere yanıt olarak hormonal değişiklikler gelişebilir. Ayrıca, hormonların zamanlama etkisi de çok önemlidir, öyle ki döngüsel etki kronik etkiden farklılık gösterecektir. Şizofreni ve majör depresif bozukluğun ortaya çıkmasında genetik, çevresel faktörler, beynin yapısal değişiklikleri, nörofizyolojik/kimyasal değişiklikler ve hormonal faktörler gibi birçok etken etkili olmaktadır. Gonadal steroidlerin bu hastalıkların başlama yaşı ve prognozu üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda estradiol düzeyi şizofreni başlangıcına ve şiddetine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Hipoöstrojenizm, şizofrenili kadınlarda yaygın bir durumdur ve hastalığın yükünü artıran ciddi etkileri vardır. Şizofreni hastalarında, antipsikotik tedaviden önce hipoöstrojenizm gelişmektedir. Bu durum, kadın hastaların büyük bir bölümü için gonadal anormalliğin, hastalığın doğuştan ve erken bir yönü olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle kadınlarda menopoza sonrası dönemde östrojen düzeylerinde düşme, virilizan belirtilerde artma ve erkeklerde psikoz oluşumunun sık görülmesi bulguları bir araya getirildiğinde, östrojenin psikozun başlamasını geciktirici, testosteronun ise psikozu ortaya çıkarıcı etkileri olduğu varsayımı güçlenmektedir (3, 4).

Bu çalışmada şizofreni ve majör depresif bozukluk vakalarında FSH, LH, estradiol, testosteron, progesteron düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması planlandı. Ayrıca bu hormonların düzeyleri üzerine, hastalık gruplarının ve uygulanan tedavilerin etkilerini, literatür bilgileri ışığında gözden geçirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde DSM- IV'e göre şizofreni ve majör depresif bozukluk tanısı konulan 18-50 yaş arasındaki 80 kadın hasta alındı. Çalışma grubunda 40 şizofreni ve 40 majör depresif bozukluk vakası vardı. Çalışma grubundaki vakalarda kafa travması dahil organik herhangi bir hastalık varlığı; malignite dahil kronik herhangi bir hastalık olması; alkol ve madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı olması; obezitesi olan (BMI >30); son altı ay içinde elektrokonvülsif tedavi uygulanması; sosyokültürel düzey, eğitim düzeyi ve dil iletişimi nedeniyle

tanısal nitelikli psikiyatrik görüşme yapılamayan vakalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma grubundaki vakalar dört gruba ayrıldı. Çalışmanın örnekleme ilgili tarih aralığında tüm vakalar ulaşılabilir olduğundan, örneklem büyüklüğü hesabı yapılmamıştır. Grup I: Şizofreni tanısı konulan ve en az bir ay süreyle antipsikotik ilaç kullanmayan 20 hasta, Grup II: Şizofreni tanısı konulan ve en az bir ay süreyle herhangi bir antipsikotik ilaç kullanan 20 hasta, Grup III: Majör depresif bozukluk tanısı konulan ve en az bir ay süreyle antidepresan ilaç kullanmayan 20 hasta, Grup IV: Majör depresif bozukluk tanısı konulan ve en az bir ay süreyle herhangi bir antidepresan ilaç kullanan 20 hastadan oluşturuldu. Ayrıca, hastanemizde çalışan 18-50 yaş arasındaki 20 kadın sağlık personelinden gönüllülük esasına göre kontrol grubu (Grup V) oluşturuldu. Kontrol grubundaki vakalarda; malignite dahil kronik herhangi bir hastalık olması, obezitesi olan vakalar (BMI >30) bireysel veya ailesel psikiyatrik öyküsünün olması, son üç ayda geçirilmiş stresli yaşam olaylarının bulunması, son üç ay içerisinde tıbbi tedavi öyküsünün olması, bireyin gebelik, postpartum ve menopoza döneminde olması, oral kontraseptif tedavisi almak veya menstrüasyon düzensizliğinin olması durumunda çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm vakalarda tarafımızca hazırlanmış yarı yapılandırılmış bir sosyodemografik ve klinik bilgi formu dolduruldu ve psikiyatrik görüşme yapıldı. Hasta grubunda SCID-I uygulanarak DSM- IV tanı kriterlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısal değerlendirme yapıldı (5). Ayrıca vakalardan son menstrüasyon tarihi öğrenilerek, menstrüel siklusun fazları tespit edildi. Hormonal parametreler (FSH, LH, estradiol, testosteron, progesteron, prolaktin) düzeyleri hasta ve kontrol gruplarındaki vakalarda kan örnekleri sabah 08:00-11:00 arasında antekübital bölgeden venden alınan rutin tetkiklerden arta kalan 2 cc kandan çalışıldı. Hormonal parametreler DPC kitleri kullanılarak (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA), Immülit[®] 2000 hormon analizörü ile radioimmünoassay (RIA) yöntemi ile hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Çalışma Üniversitemiz yerel etik kurulundan onaylanmıştır. Çalışma 'Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesi-2001 versiyonu' ve 'İyi Klinik Uygulamalar' ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi. Koşullara uyan hastalara, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılaş biçimi anlatılarak yazılı onayları alındı.

İstatistiksel analiz

Araştırmamızın veri analizi için bilgisayar ortamında "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows" istatistik programının 22.0 versiyonu kullanılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Hormonal parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında parametrik testlerden One-Way Anova, Post Hoc Tukey kullanıldı. Kategorik verilerin analizi ki-kare testleriyle gerçekleştirilmiştir. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tanımlayıcı ista-

tistiklerde kategorik değişkenler; sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma değeri olarak ifade edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya DSM- IV'e göre şizofreni ve majör depresif bozukluk tanısı konulan 18-50 yaş arasındaki 80 kadın hasta alındı. Grup I'in yaş ortalaması 33.2 ± 6.8 (18-45) yıl, grup II'in yaş ortalaması 30.1 ± 8.9 (18-48) yıl, grup III'in yaş ortalaması 30.3 ± 7.4 (18-44) yıl, grup IV'ün yaş ortalaması 33.3 ± 5.2 (27-44) yıl ve grup V'in yaş ortalaması 28.8 ± 5.1 (21-38) yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Gruplardaki vakalar kan numunelerinin alındığı sırada menstrüel fazları açısından karşılaştırıldığında; Grup I'deki kadınların dokuzu follikü-

ler, 11'i luteal fazda, grup II'deki kadınların 10'u folliküler, 10'u luteal fazda, grup III'deki kadınların 12'si folliküler, sekizi luteal fazda, grup IV'deki kadınların 11'i folliküler, dokuzu luteal fazda, grup V'deki kadınların dokuzu folliküler, 11'i luteal fazda olduğunu saptadık. Gruplar arasında menstrüel fazlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ayrıca gruplar vücut kitle indeksi (VKİ) açısından değerlendirildiğinde; Grup I'de 25.7 ± 1.02 , Grup II'de 25.9 ± 2.2 , Grup III'de 26.6 ± 1.4 , Grup IV'de 27.1 ± 3.02 ve Grup V'de ise 26.3 ± 5.6 kg/m^2 olarak ölçüldü. Gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Çalışmaya alınan tüm grupların antropometrik ölçümleri, klinik özellikleri ve eğitim düzeyleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarındaki vakaların demografik ve klinik özellikleri.

Özellik	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	p değeri
Yaş (yıl)	33.2 ± 6.8	30.1 ± 8.9	30.3 ± 7.4	33.3 ± 5.2	28.8 ± 5.1	>0.05
Ağırlık (kg)	60.3 ± 4.12	60.6 ± 9.5	61.3 ± 6.9	62.7 ± 8.8	61.4 ± 7.3	>0.05
Boy (cm)	159.4 ± 4.4	158.4 ± 5.7	159.1 ± 9.4	161.6 ± 8.3	160 ± 7.6	>0.05
VKİ (kg/m^2)	25.7 ± 1.02	25.9 ± 2.2	26.6 ± 1.49	27.1 ± 3.02	26.3 ± 5.6	>0.05
Menstrüel periyot (n)						
Foliküler faz	9	10	12	11	9	
Luteal faz	11	10	8	9	11	>0.05
Eğitim durumu (%)						
İlkokul	17	14	10	12	13	
Ortaokul	14	15	13	11	17	
Lise ve dengi	42	43	47	52	48	
Üniversite	27	28	30	25	22	>0.05

Hasta ve kontrol gruplarındaki vakalar serum FSH düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ilaç alan majör depresif bozukluk grubunda, diğer hasta ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek ölçüldü. Buna karşın vakalar serum LH düzeyleri açısından karşılaştırıldığında hasta gruplarındaki düzeyler kontrol grubuna göre düşük ölçülmesine rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p > 0.05$). Hasta grubundaki vakalar, kontrol grubundaki vakalar serum estradiol düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki vakalarda belirgin olarak yüksek idi. Buna

karşın, gruplardaki serum progesteron düzeyleri değerlendirildiğinde; ilaç almayan şizofren hastalarda progesteron düzeyleri diğer tüm gruplardaki vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Ek olarak, ilaç alan ve almayan şizofren hastalardaki serum testosteron düzeyi, majör depresif bozukluğu olan (ilaç alan ve almayan grup) ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Ayrıca, ilaç alan şizofren hastalardaki prolaktin düzeyleri, diğer hasta grupları ve kontrol grubundaki vakalara göre anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarındaki vakaların serum hormon düzeyleri.

Özellik	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	p değeri
Serum FSH düzeyi (mIU/ml)	4.8 ± 1.5	4.6 ± 3.4	5.4 ± 2.7	9.6 ± 9.3	5.1 ± 3.2	Grup II-IV <0.05
Serum LH düzeyi (mIU/ml)	5.4 ± 3.7	4.5 ± 3.4	4.7 ± 7.7	6.5 ± 4.7	7.5 ± 8.9	>0.05
Serum estradiol düzeyi (pg/ml)	56.4 ± 36.3	87.8 ± 46.2	71.6 ± 39.8	105 ± 57.9	129.4 ± 85.1	Grup I-II <0.05 Grup I-V <0.05 Grup III-IV <0.05 Grup III-V <0.05
Serum testosteron düzeyi (ng/ml)	61.9 ± 42.3	68.9 ± 39.8	40.2 ± 14.7	49.3 ± 22.6	38.4 ± 16.5	Grup I-V <0.05 Grup II-V <0.05
Serum prolaktin düzeyi (ng/ml)	22.4 ± 20.2	48 ± 40.3	12.5 ± 8.1	12.5 ± 7.9	14.9 ± 8.8	Grup I-II <0.05 Grup II-V <0.05 Grup I-III <0.05 Grup II-IV <0.05
Serum proesteron düzeyi (ng/ml)	1.6 ± 1.9	5.8 ± 5.5	8.8 ± 8.3	6 ± 7.1	7.1 ± 8.3	Grup I-II <0.05 Grup I-V <0.05

TARTIŞMA

Şizofreni ve majör depresif hastalığının ortaya çıkmasında genetik, çevresel faktörler, beyin yapısal değişiklikleri, nörofizyolojik/kimyasal değişiklikler ve hormonla faktörler gibi birçok etken etkili olmaktadır. Endokrin sistemler ve buradan salgılanan hormonların, insan beyni ve davranışlar üzerinde önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Hipotalamopitüiter gonadal eksenin duygu durum, anksiyete ve bilişsel işlevler üzerine etkileri vardır. Bu nedenle, prolaktin progesteron, östrojen ve testosteron hem şizofreni hem majör depresif bozukluğun etiolojisinde sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, beyinde, östrojen ve androjen reseptörlerindeki dağılım farklılıklarının kadın ve erkeklerde psikiyatrik bozuklukların değişik sıklık ve prognozda görülmesine neden olduğu rapor edilmiştir (3).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, şizofreni tanılı kadınlarda FSH, LH düzeyi ve klinik psikopatoloji arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Şizofreni hastalarında serum bazal FSH ve LH düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüklük tespit edilmiştir (6). Bu vakalarda östrojen üretiminde de düşme beklenebileceğini ileri sürmüşlerdir. Majör depresif bozukluğu olan kadınlarda serum FSH düzeyleri sağlıklı bireylere göre yüksek saptanmıştır (7, 8). Yüksek FSH düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında doğru ilişkili bulunmuştur (7). Ek olarak, majör depresif bozuklukta LH pulsasyonlarını normal olduğunu bildiren çalışmalar ile birlikte (9), LH düzeylerinin azaldığını rapor eden çalışmalarda vardır (10, 11). Majör depresif bozukluğa sahip kadınlardaki FSH, LH ve testosteron düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında herhangi bir fark bulamamışlardır (12). Çalışmamızda hem şizofren hem de majör depresif bozukluğu olan hastalarda, serum FSH ve LH düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark saptamadık.

Birçok çalışmada şizofreni hastalarında estradiol hormonu çalışılmış ve kadınlardaki yüksek östrojen düzeylerinin erken yaşlarda psikoza karşı koruduğu rapor edilmiştir. Östrojenin çekilmesi ile birlikte şizofreni sıklığının kadınlarda menopoz sonrası dönemde ikinci pik yaptığı bildirilmiştir (13, 14). Riecher-Rössler ve ark. (13) şizofreni tanısı almış kadın hastalarda estradiol düzeylerinin, normal popülasyona kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğunu saptamışlardır. Yazarlar, şizofreninin ilk epizodunda veya rekürrenslerin de özellikle estradiol düzeyinin düşük olduğu menstürel fazlarda geliştiğini gözlemişlerdir. Huber ve ark. (14) şizofreni tanısı almış kadınlarda estradiol düzeyinin, duygulanım bozukluğu, anksiyete bozukluğu ve sağlıklı kontrollere göre belirgin şekilde düşük tespit etmişlerdir. Yazarlar, estradiol'un şizofreni için koruyucu bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. Cinsiyet hormonlarının özellikle estradiol'un majör depresif bozuklukta önemli bir rolünün olabileceği rapor edilmiştir. Ancak, majör depresif bozuklukta kadınlarda serum estradiol düze-

yini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda majör depresif bozukluk tanısı almış kadınlarda estradiol düzeylerini sağlıklı kontrollere göre düşük ölçülmüş ve estradiol düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında negatif bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (14). Young ve ark. (12) majör depresif bozukluk tanısı almış kadınlarda estradiol düzeylerini sağlıklı kontrollere göre düşük saptamışlardır. Perimenapozal dönemde transdermal estradiol kullanan kadınlarda majör depresif bozukluk sıklığının, kullanmayan kadınlara göre daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (15). Buna karşın, Weber ve ark. (16) ise menopoz öncesi ve sonrası dönemlerde majör depresif bozukluk tanısı almış vakalarda estradiol düzeylerini sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık saptamamışlardır. Çalışmamızda hem ilaç kullanan hem de ilaç kullanmayan şizofren hastalardaki serum estradiol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptadık. Estradiolün şizofrenide dopamin transmisyonunun down regülasyonu ile psikoza yatkınlık eşliğini yükselttiği düşünülmektedir (17). Ayrıca, ilaç kullanmayan majör depresif bozukluğu olan hastalardaki estradiol düzeyi sağlıklı bireylere göre düşük idi. Bu sonuçlar düşük estradiol düzeyinin şizofreni ve majör depresif bozukluk fizyopatolojisinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Progesteronun GABA-A/Benzodiazepin reseptör kompleksine bağlı olarak antidepresan ve anksiyolitik etkisi olduğu bildirilmiştir (18). Yapılan çalışmalarda, şizofreni tanılı kadınlarda menstrual döngünün midluteal fazı sırasındaki progesteron düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ölçülmüştür (19, 20). Ancak, bu çalışmaların tasarımlarındaki değişkenlik nedeniyle, veriler ile ilgili sonuç çıkarmak güçleşmektedir. Tedavi alan hastalardaki olası hiperprolaktinemi progesteron düzeylerindeki düşüklük ile ilişkili olabileceği gibi, menstrual döngü boyunca hormon düzeylerindeki dalgalanmalar da çalışma sonuçlarını etkileyebilmektedir. Bu çalışmaların aksine, Breier A ve ark. (18) şizofren hasta grubunda progesteron seviyesinin kontrol gruba göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, bazı çalışmalarda majör depresif bozukluğu olan hastalarda progesteron düzeyinin kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir (16, 21, 22). Bir çalışmada ise, majör depresif bozukluğa sahip hastalarda 17-OH progesteron düzeyi kontrollere göre düşük bulunmuştu (23). Ancak bu çalışmada elektrokonvulsif tedavi uygulanan, görece ağır hastalar değerlendirmeye alınmıştı ve hasta sayısı yetersiz idi. Bizim çalışmamızda tedavi almayan şizofreni grubunda serum progesteron düzeyi tedavi alan şizofreni grubuna göre düşük düzeyde saptandı. Ek olarak, tedavi almayan şizofreni grubunda serum progesteron düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük idi. Buna karşın, ilaç tedavisi alan ve almayan majör depresif bozukluğu olan hastalarındaki serum progesteron düzeyi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptamadık.

Androjenlerin içinde en potent olan ve vücutta en yüksek düzeyde bulunan testosterondur. Oades ve ark. (24) şizofreni hastalarında serum testosteron düzeyini sağ-

lıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Mason ve ark. (25) şizofreni, manik ve majör depresif bozukluk tanısı almış hastalarda serum testosteron düzeyini değerlendirmişler. Çalışma sonuçlarında, şizofreni hastalarında serum testosteron düzeyini, duygulanım bozukluğu olan hastalara göre daha yüksek düzeyde ölçmüşlerdir. Ek olarak, androjenlerin anti-deprasan etkisi olduğu, buna karşın, hipogonadizime sahip bireylerde depresif belirtilerin sık görüldüğü rapor edilmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda, majör depresif bozukluk tanısı konulan kadınlarda serum testosteron düzeyi sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır (16, 21, 22). Testosteron düzeyindeki bu artış hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aşırı aktivitesi ile açıklanmıştır. Buna karşın, majör depresif bozukluğu olan kadınlarda serum testosteron düzeyi sağlıklı kontrollerden farksız bulunmuştur (26). Çalışmamızda ilaç kullanan ve kullanmayan şizofren hastalardaki testosteron düzeyleri majör depresif bozukluk (ilaç alan ve almayan) grubundaki hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek idi. Buna karşın, ilaç kullanmayan ve kullanan majör depresif bozukluk tanısı konulan hastalarda testosteron düzeyleri ile kontrol grubu arasında ise herhangi bir fark yoktu.

Endokrin sistem bozuklukları şizofreni hastaları için özellikle antipsikotiklerin yan etkileri nedeniyle önem kazanmaktadır. Özellikle prolaktin yüksekliği antipsikotik tedavi alan şizofreni hastalarında sık görülen yan etkidir. Bununla birlikte, ilaç tedavisi almayan şizofreni hastalarda da prolaktin düzeyinde farklılıklar tanımlanmıştır (27, 28). Garcia-Rizo ve ark. (27) yaptığı çalışmada yeni tanı almış, psikoz hastalarını, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, prolaktin düzeylerinde anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. Benzer şekilde Riecher-Rössler ve ark. (28) yaptığı çalışmada, ilk atak tedavisiz şizofreni hastalarının %39'unda hiperprolaktinemi saptamıştır. Buna karşın, şizofreni hastalarında yapılan bazı çalışmalarda ise prolaktin düzeyi kontrol

grubuna göre daha düşük ya da kontrol grubu ile eşit seviyede bulunmuştur (29, 30). Prolaktin yüksekliği olan hastalarda depresyon, stres intolaransı, anksiyete ve artmış irritabilite şikayetleri gözlenmektedir. Major depresif bozukluğu olan hastalarda ise genellikle bazal prolaktin düzeyinin pek değişmediği rapor edilmiştir (16). Ancak prolaktinin sirkadiyen ritminin (uykuda artar, uyanıklıkta azalır) değiştiğini bildiren çalışmalar vardır (29). Çalışmamızda ilaç kullanmayan şizofren hastalardaki serum prolaktin düzeyi sağlıklı kontrol ile benzerdi. Ancak ilaç kullanan şizofren hastalardaki serum prolaktin düzeyi ilaç kullanmayan şizofren hastalardan ve sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak yüksek idi. Tedavi almayan şizofren hastalarda dopamin düzeyi yüksek olduğu için prolaktin düzeyi fazla yükselmez. Ancak tedavi için verilen antipsikotiklerin dopamin üzerine olan antagonistik etkileri sonucu dopaminin prolaktin üzerine olan inhibitör etkisi azalacağından prolaktin düzeyi yüksek ölçülür. Bu nedenle ilaç kullanmayan şizofren hastalardaki serum prolaktin düzeyini ölçmek daha yararlıdır. Ayrıca, ilaç kullanan şizofren hastalardaki serum prolaktin düzeyi ilaç kullanmayan majör depresif bozukluğu olan hastalarda daha yüksek idi. Buna karşın ilaç kullanan ve kullanmayan majör depresif bozukluğa sahip hastalarındaki serum prolaktin düzeylerinin sağlıklı bireylerden farklı değildi.

Şizofren kadın hastalarda estradiol düzeylerini düşük, serum testosteron düzeylerini ise yüksek saptadık. Bu bulgular gonadal hormonlarının şizofreni patofizyolojisinde çok önemli rolü olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızdaki diğer bir bulgu ise serum estradiol düzeyinin majör depresif bozukluğu olan kadınlarda kontrolle karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmasıdır. Sonuç olarak şizofreni ve duygu durum bozukluklarında izlenen cinsiyete özgü farklılıklarda hormonal etkenlerin rolünün olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Khan ZU, Martin-Montañez E, Muly EC. Schizophrenia: causes and treatments. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 6451-61.
- 2- Hammen C. Risk Factors for Depression: An Autobiographical Review. *Annu Rev Clin Psychol* 2018; 14: 1-28.
- 3- Du X, Hill RA. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis dysfunction: An innate pathophysiology of schizophrenia? *Gen Comp Endocrinol* 2019; 275: 38-43.
- 4- Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S et al. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 118: 669-80.
- 5- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç tedavi dergisi* 1999; 12: 233-6.

- 6- Ferrier IN, Johnstone EC, Crow TJ, Rincon-Rodriguez I. Anterior pituitary hormone secretion in chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 755-61.
- 7- Rajewska J, Rybakowski JK. Depression in premenopausal women: gonadal hormones and serotonergic system assessed by D-fenfluramine challenge test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 705-9.
- 8- Daly RC, Danaceau MA, Rubinow DR, Schmidt PJ. Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1842- 6.
- 9- Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Normal pituitary response to metyrapone in the morning in depressed patients: implications for circadian regulation of corticotropin-releasing hormone secretion. *Biol Psychiatry* 1997; 41:1149-55.
- 10- Meller WH, Grambsch PL, Bingham C, Tagatz GE. Hypothalamic pituitary gonadal axis dysregulation in depressed women. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 253-9.
- 11- Grambsch P, Young EA, Meller WH. Pulsatile luteinizing hormone disruption in depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 825-9.
- 12- Young EA, Midgley AR, Carlson NE, Brown MB. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1157-62.
- 13- Riecher-Rössler A, Häfner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 1994; 20: 203-14.
- 14- Huber TJ, Rollnik J, Wilhelms J, von zur Mühlen A, Emrich HM, Schneider U. Estradiol levels in psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 27-35.
- 15- Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL, Cohen LS. Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 473-9.
- 16- Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Heuser I. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 765-71.
- 17- Güvenç C, İlnem C, Ceylan ME, Vardar M. Östrojen ve şizofreni. *Düşünen Adam* 2004; 17: 99-104.
- 18- Breier A, Robert W, Buchanan MD. The effects of metabolic stress on plasma progesterone in healthy volunteers and schizophrenic patients. *Life Sci* 1992; 51: 1527-34.
- 19- Bergemann N, Parzer P, Runnebaum B, Resch F, Mundt C. Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia. *Psychological medicine* 2007; 37: 1427-36.
- 20- Dilbaz N, Güz H, Arıkazan M. Erken Başlangıçlı Şizofren Hastalarda Serum Gonadal Seke Hormonları: Kontrollü Bir Çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1998; 8: 94-9.
- 21- Kartalçı Ş, Özsoy S, Ünal S, Eşel E. Depresyonlu kadın hastalarda testosteron ve 17-OH progesteron düzeyleri ve antidepresan tedavinin etkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2010; 11: 285-92.
- 22- Baischer W, Koinig G, Hartmann B, Huber J, Langer G. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depressed premenopausal women: elevated blood testosterone concentrations compared to normal controls. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 553-9.
- 23- Ozsoy S, Esel E, Hacimusalar Y, Candan Z, Kula M, Turan T. Acute and chronic effects of electroconvulsive therapy on neuroactive steroids in patients with major depressive disorder. *Turk Psikiyatri Derg* 2008; 19: 341-8.
- 24- Oades RD, Schepker R. Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 373-85.
- 25- Mason JW, Giller EL, Kosten TR. Serum testosterone differences between patients with schizophrenia and those with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 357-66.
- 26- Barrett-Connor E, von Mühlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 685-91.
- 27- Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C et al. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophrenia research* 2012; 134: 16-9.
- 28- Riecher-Rössler A, Rybakowski J, Pflueger M, et al. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychological medicine* 2013; 43: 2571-82.
- 29- Muck-Seler D, Pivac N, Mustapic M, Crncevic Z, Jakovljevic M, Sagud M. Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry Research* 2004; 127: 217-26.
- 30- Warner MD, Walker AM, D'Souza DC, Lee D, Nasser D, Peabody CA. Lower prolactin bioactivity in unmedicated schizophrenic patients. *Psychiatry research* 2001;102: 249-54.