

Erken Başlangıçlı Şizofren Hastalarda Serum Gonadal Seks Hormonları: Kontrollü Bir Çalışma

Dr.Nesrin Dilbaz¹, Dr.Hatice Güz², Dr.Meryem Arıkan²

ÖZET

Şizofreninin patofizyolojisinde, hormonal değişimlerin rolü olduğu bilinmektedir. Nörogelişimsel patolojinin, kadın şizofren hastalara kıyasla erkeklerde daha sık olduğu konusunda çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışma, şizofren hastalarda hormonal değişimlerin erken başlangıçlı şizofreni ve yetişkin tip şizofreni ile kontrol grubundaki farklılığını araştırmak amacıyla yapılmıştır. Sonuç olarak Tri-iodotironin (T3) ve Tiroksin (T4) düzeyleri açısından, erken başlangıçlı şizofreni ve yetişkin tip şizofreni grupları arasında farklılık olduğu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise erken başlangıçlı şizofrenilerde FSH, progesteron, prolaktin ve T4 düzeyleri ile yetişkin tip şizofrenilerde DHEA-S, FSH, LH, progesteron, prolaktin, T4 düzeylerinde farklılık olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Erken başlangıçlı şizofreni, şizofreni, seks hormonları, tiroid hormonu.

Kl.Psikofarmakol.Bül.8:2 (94-99), 1998

SUMMARY

SERUM GONADAL SEX HORMONES OF EARLY-ONSET AND ADULT ONSET SCHIZOPHRENICS: A CONTROLLED STUDY

The role of hormonal differences are important in pathophysiology of schizophrenia. There is emerging literature that suggests that neurodevelopment pathology may be more common in male than in female schizophrenics. This study investigates the differences of hormonal changes between early-onset, adult onset and control group. Tri-iodotironin and thyroxine levels of early-onset, adult onset schizophrenics were significantly different. Compared with control group the levels of FSH, progesterone, prolactin and thyroxine in early onset group and the levels of DHEA-S, FSH, LH, progesterone, prolactin and thyroxine levels were different.

Key Words: Early onset schizophrenia, schizophrenia, sex hormones, thyroid hormones.

Bull.Clin.Psychopharmacol. 8:2 (94-99), 1998

Şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde, monoamin transmisyonunda ve hormonal işlevlerde bozukluk olduğu belirtilmektedir (1). Şizofrenide oluşan endokrin işlev bozukluğunun hipotalamus işlevlerinde bozukluk veya kimyasal bozuklukların bir yansıması olabileceği ileri sürülmüştür. Araştırmacıların şizofrenide oluşan hormonal değişiklikleri açıklamak için ileri sürdükleri hipotezlerden bazıları şunlardır:

1. Bu bozukluklar, şizofren hastalarda sık rastlanan bir bulgu olan "3. ventrikül genişlemesi gibi yaygın hipotalamik" hasarın bir yansıması olabilir.

2. Hayvan çalışmalarında DA infüzyonu ile LH seviyesinin düşmesinin de kanıt olabileceği gibi dopaminerjik aktivitenin artmasına bağlı olabilir (2).

Şizofreni ve gonadal aktiviteler arasındaki ilişkinin araştırılması 1881 yılında Kraepelin ile başlamış ve çeşitli varsayımlar öne sürülmüştür. Kraepelin, erkek hastalarda hastalığın seyrinin ve işlevselliğin daha kötü, negatif belirtilerin daha yoğun olduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca erkeklerde başlangıç yaşının daha erken olduğuda da saptanmıştır. Bu farklılığın kadın ve erkeklerdeki farklı endokrin sisteminin sonucu olabileceği ileri sürülmüştür (3,4).

Kadın hastalarda erkeklere oranla şizofreninin daha geç başlaması, ayrıca mensturasyon sırasında hastalık belirtilerinin şiddetlenmesi iki soruyu akla getirmektedir.

1. Kadınlarda görülen psikoz, erkeklerden farklı bir antite midir? Psikotik kadınlarda hallüsinasyon gibi belirtilerin daha fazla görülmesi, bununla bir-

1 Psikiyatri Doçenti, Ankara Numune Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

2 Psikiyatri Asistanı, Ankara Numune Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

TABLO 1

Hormon	Erken Baş.SCH		Yetişkin Tip.SCH		p
	ort.	SD	ort.	SD	
DHEA-S	245.9	120.1	233.9	131.7	.5
Estrojen	54.6	63.5	73.4	115.6	.1
FSH	3.9	2.2	4.2	3.8	.3
Kortizol	18.4	8.8	17.7	6	.2
LH	5.9	5.9	8.2	14.1	.5
Progesteron	1.3	1.4	1.9	2.7	.1
Prolaktin	359.2	728.3	543	777	.6
T3	4.1	7.3	2.5	.4	.05*
T4	1.1	.17	1.1	.09	.01*
TSH	1.2	.65	1.4	1.1	.2
Testosteron	2.6	2.3	2.6	2.6	.9

likte hastalığın seyrinin daha iyi olması, bu soruyu akla getirmiştir.

2. Kadın fizyolojisinde önemli rolü olan gonadal steroid salınımı psikozun başlamasını ertelemekte, belki de kadınlardaki psikozu karakterize etmekte midir? Bu soruyu doğrulayan bazı durumlar bulunmaktadır. Gonadal steroidlerin fazla salındığı gebelik dönemi, relapslara karşı koruyucu gibi görünmekle birlikte doğum, menapoz gibi bu salınımın ani olarak değiştiği dönemlerde psikoz görülme riski daha da artmaktadır. Hatta premenstürel dönemde hastaneye yatış daha fazla olmaktadır (4).

Östrojenin psikozu karşı koruyucu olduğunu bildiren çok çeşitli çalışmalar vardır. Dopamin antagonistlerinin psikotik belirtileri baskıladığı ve relapsları önlediği bilinmektedir. Bir çok laboratuvar çalışmasında da östrojenin nöroleptiklere paralel olarak dopamin aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir. Östrojen dopamin sistemini hem antagonize hem potansiyelize etmektedir (5). Kadınlarda da menapozdan sonra nöroleptiğe bağlı tardiv diskinezinin daha fazla görülmesi bu bulguyu desteklemektedir (6). Östrojen düzeyinin düşük olması psi-

kozu tetikleyen faktörlere duyarlılığı artırmakta ve belirtilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Buradan yola çıkan araştırmacılar, antipsikotik tedaviye 0.02 mg östradiol eklenen hastaların psikotik belirtilerinde, eklenmeyenlere göre daha hızlı iyileşme olduğunu saptamışlardır (7). Bunun da östrojenin dopamin reseptör duyarlılığını etkilemesi sonucu olan, antidopaminerjik etkisine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (7). Deneysel çalışmalarda da östrojen tedavisinde lateral caudat ve putamen bölgesi başta olmak üzere dopamin reseptör sayısında artma olduğu gösterilmiştir (8). Östrojenin ayrıca noradrenalin, serotonin, GABAerjik nöronlara da etkisi olduğu saptanmıştır (8).

Erkek şizofrenlerde ise testosteron ve dihidroepiandrostenadion (DHEA) düzeylerinde değişiklikler olduğunu bildiren çalışma sonuçları bulunmaktadır. Ayrıca tedaviye yanıt vermeyen şizofren hastalarda DHEA düzeyinin düşüklüğünün östrojenin etkisine de bağlı olabileceği belirtilmiştir (9). Genç psikotik erkeklerde sağlıklı erkeklere göre daha düşük östrojen düzeyinin saptanması, bu kişilerde östrojenin dopamin aktivitelerine daha az du-

TABLO 2.

Hormon	Erken Baş.SCH		Kontrol		p
	ort.	SD	ort.	SD	
DHEA-S	245.9	120.1	198	101.5	.15
Estrojen	54.6	63.5	68.5	75.9	.3
FSH	3.96	2.2	6.3	11.2	.044*
Kortizol	18.4	8.8	23.8	39.4	.3
LH	5.9	5.9	5.7	5.1	.1
Progesteron	1.3	1.4	3.3	6.3	.001**
Prolaktin	359.2	728.3	42.2	136.7	.001**
T3	4.1	7.3	2.5	.4	.001**
T4	1.1	.17	1.08	1.1	.6
TSH	1.2	.6	1.5	.7	.4
Testosteron	2.6	2.3	3.03	2.7	.15

yarlı olduğu hipotezini desteklemektedir. Psikotik erkeklerde erken başlangıcın androjen metabolizması ile ilintili olduğunu ileri süren araştırmacılar da bulunmaktadır (9). Ayrıca hayvan çalışmalarında gonadal steroidlerin nörotransmitter sentezinde ve nörotransmitter reseptör duyarlılığında etkili olması nedeniyle stereotipi gibi bazı davranışlara yol açtığı bildirilmiştir. Nöron gelişiminde önemli rolü olduğunun gösterilmesi şizofrenide nörogelişimsel kuramın önemini bir kez daha vurgulamaktadır (10). Hafner yaptığı deneysel çalışmalarda da dopaminerjik transmisyon üzerindeki etkileri aracılığıyla testosteron ve östrojenin beyin matürasyonunu etkilediğini belirtmiştir (11,12).

Progesteron resöptörlerinin beyinde yüksek konsantrasyonda olduğu ve norepinefrin, serotonin, glukukortikoidler gibi stress ile ilintili nörotransmitter ve hormonları modüle ettiği bilinmektedir (13). Son araştırmalarda ise GABA-A/Benzodiazepin resöptör kompleksine bağlı olarak anksiyolitik etkisi olduğu bildirilmiştir. Şizofreninin patofizyolojisinde de strese cevapta nörobiyolojik bozukluk olduğundan yola çıkan Breier'in şizofren hasta grubuna ve kontrol grubuna 2-deoksiglukoz vererek stres oluşumunu sağladığı çalışmada şizofren hasta grubunda progesteron düzeylerinin yüksek çıkması da bu kuramı desteklemiştir (13).

Parshad şizofren hastalardaki bu hormonal değişikliklerin hastalık altgrupları ile ilişkisini incelediğinde paranoid hastalarda T4, TSH, kortizol ve testosteron düzeyinin, dezorganize hastalarda T4, T3, testosteron düzeylerinin, katatonik hastalarda ise T4, T3, TSH düzeylerinin düşük olduğunu saptamıştır (14). Bir başka araştırmada ise şizofren hastalarda kontrol grubuna göre DHEA düzeyinin düşük olduğu, kortizol, testosteron ve androstenodion düzeylerinde bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (15). Klinik düzelme ile testosteron düzeyleri arasındaki ilişki ise ilgi çekici bulunmuştur (16). Testosteronun akut strese azaldığı ve buna kortizol seviyesinin yükselmesi ile yanıt verildiği de söylenmektedir (15). Sonuç olarak testosteronun beyne direkt veya indirek etkisi bilinmekte (6) ve testosteron seviyesinin psikiyatrik hastalıklar için tanı kriteri olabileceği ileri sürülmektedir (16).

Şizofrenide yapılan birçok araştırmada olduğu gibi, hormon çalışmalarının sonucunda da bir takım değişikliklerin olduğu saptanmış, fakat tam bir netlik kazanmamıştır. Özetle gonadal steroidlerin ve diğer hormonların beyin morfolojisinde, santral sinir sisteminin ve nörotransmitter sistemin gelişiminde etkili olduğu ve bu nedenle psikiyatrik hastalıklarda önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (6).

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma, Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniğine Mayıs 1997-Temmuz 1997 tarihleri arasında, ayaktan başvuran veya yatarak tedavi gören, şizofren hastalar ile araştırmaya gönüllü olarak katılan sağlıklı kişilerle gerçekleştirildi.

Denekler polikliniğe ardarda başvuran hastalar ile serviste yatan hastalardan seçildi. Hastalık başlama yaşı 18 yaşından küçük olan 30 kişi (15 kadın, 15 erkek olmak üzere) erken başlangıçlı şizofreni grubu olarak, hastalık başlangıç yaşı 18 yaşından büyük olan 30 kişi ise (15 kadın, 15 erkek olmak üzere) yetişkin tip şizofreni grubu olarak çalışmaya alındı. Tüm hastalara DSM-IV tanı ölçütlerine göre tanı kondu (17). Fiziksel ve ruhsal rahatsızlığı olmayan sağlıklı, gönüllü kişiler, hasta grupları ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilerek, kontrol grubu olarak çalışma kapsamına dahil edildi. Hasta grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1-Önemli bir tıbbi hastalığının olması,
- 2-Organik beyin sendromu olması,
- 3-Nörolojik bozukluğun olması,
- 4-Son iki aydır alkol veya madde kullanımının olması,
- 5-EKT tedavisi uygulanıyor olması,
- 6-Kadın hastalar için gebelik, oral kontraseptif alımı veya düzensiz adet görme, kıllanma gibi belirtilerin olması,
- 7-Uygulanan tedavinin yan etkilerinin yoğun olması.

Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan tüm hastalara çalışmanın amacı ve protokolü anlatılarak izinleri alındı. İlk muayenede ruhsal belirtiler araştırılarak bilgi formu dolduruldu. Aynı gün veya ertesi gün, sabah aç karnına olmak üzere saat 8.00-9.00 arasında hormon düzeyleri (FSH, LH, testosteron, progesteron, prolaktin, dihidroepiandrosteronsülfat, östrojen, kortizol, T3, T4, TSH) incelenmek üzere 10 cc kan örnekleri alındı ve hormon laboratuvarına gönderildi. Kontrol grubunda aynı saatler içerisinde ve aç olarak kan örnekleri alınıp, laboratuara gönderildi. 2-8 santigrad derecede tutulan örnekler, luminometrik immunoassay yöntemi kullanılarak hormon değerleri analiz edildi.

Hastalara yaş, cinsiyet, doğum ayı, eğitim durumu, medeni durum, sosyoekonomik durum, yaşadığı yer, doğum komplikasyonları, hastalık başlangıç yaşı, hastalık tipi, yatış sayısı, kullanmakta olduğu ilaç ve süresi, fiziksel hastalık öyküsü, aile öyküsü bilgilerini içeren araştırmacı tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir bilgi formu uygulandı. Hastaların aldıkları nöroleptik dozları klorpromazin eşdeğeri olarak kaydedildi ve nöroleptik kulla-

TABLO 3

Hormon	Yetişkin Tip .SCH		Kontrol		p
	Ort	SD	Ort	SD	
DHEA-S	233.9	131.7	198.4	101.5	.035*
Estrojen	73.4	115.6	68.5	75.9	.2
FSH	4.2	3.8	6.3	11.2	.05*
Kortizol	17	6	23.8	39.4	.2
LH	8.2	14.1	5.7	5.1	.05*
Progesteron	1.9	2.7	3.3	6.3	.009**
Prolaktin	543	777	42.2	136.7	.001**
T3	2.5	.4	2.5	.4	.4
T4	1.1	.09	1	.17	.047*
TSH	1.4	1.1	1.5	.7	.1
Testesteron	2.6	2.6	3	2.7	.2

nım süreleri öğrenildi. Tüm veriler SPSS paket istatistik yöntemi kullanılarak Tukey varyans analizi, t testi, kıkare testi, korelasyon ve diskriminant analiz yapılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların 17'si dezorganize şizofreni, 4'ü şizofreniform bozukluk, 39'u paranoid şizofreni tanıları almışlardır. Erken başlangıçlı şizofreni grubunun yaşları 16-41 (ortalama 33.5), yetişkin tip şizofreni grubunun yaşları 20-46 (ortalama 31.3), kontrol grubunun 16-46 (ortalama 33.5) idi.

Erken başlangıçlı şizofreni grubunda 3 hastanın (%10) evli, 26 hastanın (%86.7) bekar, 1 hastanın da (%3.3) dul olduğu bulunmuştur. Yetişkin tip şizofreni grubunda ise 10 kişinin (%33.3) evli, 14 kişinin (%46.7) bekar, 6 kişinin (%20) dul olduğu saptanmıştır. Medeni durum açısından her iki grup arasında istatistiksel farklılık olup, erken başlangıçlı şizofreni grubunda evli olma oranının yetişkin tip şizofreni grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0.001$).

Erken başlangıçlı şizofreni grubunun ortalama nöroleptik dozu 430.66 mg SD=293.44, yetişkin tip şizofreni grubunun ise 565.00 mg SD=288.62 klorpromazin esdeğeridir. Her iki grup arasında nöroleptik dozu açısından istatistiksel farklılık gözlenmiştir ($p=0.70$).

Hormon düzeyleri açısından bakıldığında DHEA-S, östradiol, FSH, LH, kortizol, prolaktin, progesteron, TSH ve testosteron düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo-1). Yalnızca T3 ve T4 düzeylerinin erken başlangıçlı şizofreni grubunda yetişkin tip şizofreni grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.

Erken başlangıçlı şizofreni grubu ile kontrol grubu arasında DHEA-S, Östradiol, kortizol, LH, T4, TSH, testosteron düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. FSH, progesteron düzeylerinin ise erken başlangıçlı şizofreni grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeyde olduğu, T3 ve prolaktin düzeylerinin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 2).

Yetişkin tip şizofreni ile kontrol grubu arasında östradiol, kortizol, T3, TSH ve testosteron düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır. FSH, LH, progesteron düzeyleri ise yetişkin tip şizofrenide kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, DHEA-S, prolaktin ve T4 düzeylerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Erken başlangıçlı şizofreni grubunda kullanılan nöroleptik dozu ile hormon düzeyleri arasında ilişki yokken, ilaç kullanım süresi ile östrojen seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p=0.0001$). İlaç kullanım süresi arttıkça, östradiol hormon seviyesi de artmaktadır. Erken başlangıçlı şizofreni grubunda ilaç kullanım süresi ile FSH, LH, DHEA-S, T3, T4, TSH, testosteron, prolaktin, progesteron, kortizol düzeyleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır. Hastalık süresi ile tüm hormon düzeyleri arasında da korelasyon olmadığı gözlenmiştir.

Yetişkin tip şizofrenide ise ilaç kullanım süresi ile DHEA-S seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon olduğu ($p=0.01$), hastalık süresi ile de T3 seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif korelasyon olduğu bulunmuştur ($p=0.02$). Bir başka deyişle yetişkin tip şizofrenilerde nöroleptik kullanım süresi uzadıkça DHEA-S hormon düzeyinin arttığı, hastalık süresinin artması ile de T3 seviyesinde azalma olduğu

görülmüştür. Yetişkin tip şizofrenlerde ilaç kullanım süresi ile T3, T4, TSH, LH, FSH, prolaktin, progesteron, kortizol, testosteron, östradiol düzeyleri arasında ilişki olmadığı gözlenmiştir. Hastalık süresi ile T4, TSH, LH, FSH, DHEA-S, testosteron, prolaktin, progesteron, kortizol, östradiol düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır. Ayrıca yetişkin tip şizofreni grubunda nöroleptik dozu ile tüm hormon düzeyleri arasında da korelasyon olmadığı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Şizofrenide yapılan pek çok araştırmada olduğu gibi gonadal ve diğer hormonları inceleyen araştırmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. 1972'de Tourney ve arkadaşlarının akut ve kronik şizofrenlerdeki plazma androjen düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmada, şizofrenler ile kontrol grubu arasında fark bulmazken, kronik şizofrenler hastalardaki DHEA düzeyinin akut şizofrenlere göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır (18). 1979 yılında yaptıkları araştırmada ise tedaviye yanıt vermeyen şizofren hastalardaki DHEA düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğunu saptamışlardır (15). 1994 yılında Oades ve arkadaşları ise psikotik erkeklerdeki DHEA-Sterognozi seviyesinin kontrol grubundan yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bizim araştırmamızda da Oades ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu olarak yetişkin tip şizofrenlerde DHEA düzeyleri kontrol gruptan yüksek bulunmuş, fakat erken başlangıçlı şizofreni ile yetişkin tip şizofreni ve erken başlangıçlı şizofreni ile kontrol grupları arasında farklılık saptanmamıştır (4).

1988 yılında Mason ve arkadaşları affektif hastalıklar ve şizofreni grubunda testosteron seviyelerini karşılaştırdıklarında, şizofren hastalardaki testesteron seviyesinin affektif hastalıklar grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (16). Bir başka çalışmada da şizofren grubun testosteron seviyelerinin kontrol gruba göre yüksek olduğu saptanmıştır (4). Bizim araştırmamızda testosteron seviyeleri açısından gruplar arası farklılık saptanmamıştır.

1981 yılında Brown nöroleptik kan seviyesi ile gonadal steroid hormon düzeylerini incelediklerinde tioridazin kullananlarda testosteron ve LH seviyelerinde diğer nöroleptik tiplerine göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır (19). Bu sonucun tioridazin kan seviyesinin diğer nöroleptiklere göre daha yüksek olması ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Bizim araştırmamızda nöroleptik kan düzeyi ölçülmemiş olup, klorpromazin eşdeğeri doz ile hormon seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır.

1992 yılında Breier ve arkadaşları şizofren hastalarda strese cevapta nörobiyolojik anormallik ol-

duğundan yola çıkarak şizofren ve kontrol grubuna deoksiglukoz verip progesteron seviyelerini ölçmüşlerdir (13). Şizofren grupta progesteron seviyesinin kontrol gruba göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (13). Bu çalışmada ise şizofren hastalarda kontrol gruba göre progesteron düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Fakat her iki çalışma yönteminin farklı olması nedeniyle uyumlu sonuç bulunmaması beklenebilecek bir sonuçtur.

1979 yılında Cohen 480 psikiyatrik tanıli hastada T4-TSH düzeylerini incelediklerinde hastaların % 9'unda T4 düzeyinin yüksek olduğunu saptamışlardır (20). Tanı olarak sınıflandırma yapmamışlardır. Biz ise erken başlangıçlı şizofreni ve yetişkin tip şizofreni arasında T3-T4 seviyelerinin erken başlangıçlı şizofreni grupta daha yüksek olduğunu, T4 seviyesinin ise yetişkin tip şizofreni kontrol gruba göre yüksek olduğunu, T3 düzeyinin değişiklik erken başlangıçlı şizofreni grubunda kontrol gruba göre yüksek olduğunu saptadık.

Diğer bir çalışmada ise akut paranoid hastaları 2 hafta ilaçsız bırakarak kortizol, androjen, östrojen seviyelerini, kontrol grup ile karşılaştırmışlar ve hiç bir farklılık bulamamışlardır (9). Sayı olarak az olmasına karşın ilaçsız bir grup hastada hormon seviyelerini incelemesi açısından, değerli bir çalışmadır. Bizim araştırmamızda ise etik nedenlerle ilaçsız hasta grup ile çalışma yapılamamıştır.

Görüldüğü gibi çalışmaların çoğunda çelişkili bulgular bulunmaktadır. Bizim araştırmamızda da hastaların nöroleptik alıyor olmaları, nöroleptik kan seviyelerinin ölçülmemesi tartışmalara yol açabilmekle birlikte, bu sonuçlar bize şizofrenide hormonal değişimlerin olduğu gerçeğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Thompson PA, Maes M, Meltzer HY. Effects of the placebo control condition in neuroendocrine challenge studies. *Psych Res*.52:317-326.1993
2. Crow TJ, Ferrier IN. The two-syndrome concept and neuroendocrinology of schizophrenia. *Psych Clin North Am*.9.(1).99-113.1986
3. Schmidt P, David R, Rubinow MD. Neuroregulatory role of gonadal steroids in humans. *Psychopharmacol*. 33(2)219-220.1997
4. Oades RD, Schepker R. Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoendocrinology*. 19(4):373-385.1994
5. Maggi A, Perez J. Role of female gonadal hormones in the CNS: Clinical and experimental aspects. *Life Sci*.37:893-906.1985
6. Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Sch Bull*.15(2):185-194.1990
7. Kulkarni J, Castella A et al. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women *Schizop Res*20:247-252.1996

8. Castle DJ, Abel K. et al. Gender differences in schizophrenia :Hormonal effects or subtypes? Sch Bull.21(1):1-11.1995
9. Brophy M,Rush J,Crowley G.Cortisol, estradiol and androgens in acutely III paranoid schizophrenics.Biol Psych.18(5):583-590.1983
10. Bruce S.Neural gonadal steroid actions.Science.211:1303-1311.1981
11. Hafner H, Behrens S et al.An animal model for effects of estradiol on dopamine-mediated behavior:Implacations for sex differences in schizophrenia.Psych Res.38:125-134.1991
12. Hafner H.Behrens S et al.Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by early effects on dopaminergic neurotransmission.Eur ArchPsych Clin Neurosci 241:65-68.1991
13. Breier A, Robert W, Buchanan MD.The effects of metabolic stress on plasma progesterone in healty volunteers and schizophrenic patients.Life Sci.51:1527-1534.1992
14. Parshad O, Uppal A.Thyroid- gonad relationship in chronic schizophrenia W I Med J 38:83-87.1989
15. Tournay G,Erb J.Temporal variations in androgens and stress hormones in control and schizophrenic subjects.Biol Psych.14(2).395-404.1979