

ALKOL YOKSUNLUĞUNDA HİPOTALAMİK-HİPOFİZER-GONADAL EKSEN HORMONLARI VE SALDIRGANLIK İLE İLİŞKİSİ

Hormones of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Alcohol Withdrawal and Their Relationships with Aggression

Saliha Özsoy¹, Ertuğrul Eşel²

ÖZET

Amaç: Alkolün hipotalamik-hipofizer-gonadal (HPG) eksen üzerine etkilerinin olduğu bilinmektedir. Alkol bağımlısı hastalarda, HPG eksen hormonlarındaki değişikliklerin bazıları saldırganlıkla ilişkili olabilir. Çalışmanın amacı, alkol bağımlısı hastalarda erken ve geç alkol yoksunluk döneminde HPG eksen değişiklikleri ile saldırganlık düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Depresyonu olmayan alkol bağımlısı erkek hastalar (n=28) ve kontrol grubu olarak alınan sağlıklı erkekler (n=19), anlık ve yaşam boyu saldırganlık düzeyini ölçen nöropsikolojik testlerle değerlendirildi. Hastalar Brown-Goodwin saldırganlık skoruna (yüksek ve düşük) göre iki gruba ayrıldı. Serum total testosteron, luteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyleri alkol bağımlısı hastalarda yoksunluğun 1. ve 28. günlerinde ve kontrollerde bir kez ölçüldü.

Bulgular: Çalışma, alkol bağımlısı hastalarda erken yoksunluk döneminde total testosteron düzeyinin yükseldiğini, erken ve geç yoksunluk dönemi boyunca da LH düzeyinin yüksek olduğunu gösterdi. Hastalar saldırganlık düzeyi yüksek ve düşük olanlar şeklinde iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde her iki grupta da LH düzeyinin erken ve geç yoksunluk döneminde kontrollere kıyasla yüksek olduğu bulundu. Testosteron düzeyi, saldırganlık düzeyi düşük olan grupta sadece erken yoksunluk döneminde yüksek iken, saldırganlık düzeyi yüksek olan grupta hem erken hem geç yoksunluk döneminde yükselmişti.

Sonuç: Alkol yoksunluğunda olan testosteron düzeyi değişiklikleri, sürekli alkol kullanımının bir sonucu olabileceği gibi, alkol bağımlısı hastaların bir kısmında görülen saldırganlık eğilimi ile de ilişkili olabilir.

Anahtar kelimeler: Alkol yoksunluğu, HPG eksen, testosteron, saldırganlık.

ABSTRACT

Objective: Alcohol is known to have some influences on hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis activity. Some changes in HPG axis hormones may be related to aggression in alcoholic patients. The study aims to investigate the relationship between HPG axis alterations and aggression level in alcoholic patients during early and late alcohol withdrawal.

Method: Alcohol dependent males without depression (n=28) and healthy control male subjects (n=19) were rated with neuropsychological tests measuring immediate and life-long aggression. The patients were divided into two subgroups according to their (high or low) level of aggression in Brown-Goodwin Aggression scale. Serum levels of total testosterone, luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) were measured on the first and 28th days of withdrawal periods in alcohol dependents and once in healthy controls.

Results: The study revealed increased total testosterone level in early withdrawal and increased LH level during both early and late withdrawal periods in all alcoholic patients. When the patients were assessed in two separate groups as high- and low-aggressives, it was found that LH level was high during early and late withdrawal in both groups compared to controls. While testosterone level was high in low-aggression group only in early withdrawal, it was increased in high-aggression group during both early and late withdrawal periods.

Conclusion: Alterations of testosterone level during alcohol withdrawal may be associated not only with chronic alcohol use per se but also with aggressivity that is present in some of alcoholic patients.

Key words: Alcohol withdrawal, HPG axis, testosterone, aggression.

GİRİŞ

Alkol kullanımının hipotalamik-hipofizer-gonadal (HPG) eksen aktivitesini etkilediği bilinmektedir. Ancak bu etkinin mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. İnsan ve hayvan çalışmaları; alkolün HPG eksen aktivitesi üzerine baskılayıcı etkisi olduğunu, bunu da doğrudan testis Leydig hücrelerini etkileyerek ve/veya gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımını veya gonadotropin salınımını baskılayarak yaptığını ortaya koymuştur (1, 2, 3, 4). Bu bulgulara göre alkol, HPG eksenini tüm seviyelerde etkiliyor gibi görünmektedir. Alkolün HPG eksen üzerine baskılayıcı etkisinin sonucu olarak, alkol kullanımı luteinize edici hormon (LH), follikül uyarıcı hormon (FSH) ve testosteron düzeylerini düşürüyor gibi görünmektedir (5, 6).

Alkol yoksunluk döneminde ise bulgular çelişkilidir. Akut yoksunluk döneminde testosteron düzeyi genellikle düşük bulunmuştur (7, 8, 9). Ancak normal (10) veya yüksek (11) bulan çalışmalar da vardır. Bu son çalışmalar uzun süreli bırakma döneminde de testosteron düzeyinin yüksek olduğunu bildirmiştir (11, 10). Öte yandan akut yoksunluk dönemindeki testosteron değişikliklerinin birkaç hafta sonra normale döndüğünü bildiren çalışmalar da vardır (8, 9).

Akut alkol yoksunluk döneminde LH yüksekliği de sıkça bildirilen bir başka bulgudur (8,9,11,12). LH yüksekliğinin yoksunluk dönemine özgü olabileceği gibi (8,9),uzunsüreli bırakmadöneminde sürebileceğideileri sürülmektedir (11). FSH'nın ise genellikle alkol yoksunluk döneminde değişmediği tespit edilmiştir (9,12).

Saldırganlık eğilimi, alkolizme sıkça eşlik eden bir durumdur. Testosteron saldırganlıkla en sık ilişkilendirilen ve araştırılan hormonlardan biri olmasına rağmen sağlıklı insanlarda bu ilişkiyi araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar bulmuşlardır (13, 14). Alkol bağımlılarında ise saldırganlık düzeyi yüksek olanlarda testosteron düzeyinin artmış olduğu tespit edilmiştir (15, 16). Öte yandan, alkolle ilişkili saldırganlığı olan hastalar ile olmayanların testosteron düzeylerinin farklı olmadığını bulan çalışmalar da vardır (17). Dolayısıyla alkol bağımlısı hastalarda testosteron ve saldırganlık arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Sağlıklı erkeklerde LH ve FSH ile saldırganlık arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (18). Ancak alkol bağımlısı hastalarda bu hormonlar ile saldırganlık ilişkisi yeterince araştırılmamıştır.

Bu çalışmadaki amacımız; alkol yoksunluğunun erken ve geç dönemlerinde HPG eksen hormon düzeylerindeki değişimi ve varsa bu değişikliklerin alkol bağımlılarında sıklıkla rastlanan saldırganlık eğilimi ile ilişkisini incelemektir.

Y...NTEM

Denekler

Bu çalışmaya, DSM-IV tanı ölçütlerine göre alkol bağımlılığı tanısı alan ve alkol yoksunluğunda olan 20-60 yaşları arasında (ortalama yaş±SS: 43.35±8.79) 28 erkek hasta ve yaş bakımından benzer (ortalama

yaş±SS: 38.26±9.79) 19 sağlıklı erkek dâhil edilmiştir.

Hastalar için dışlama ölçütleri: Eş zamanlı veya geçmişte psikiyatrik hastalık öyküsü, alkol dışı madde (sigara dışında) kullanımı veya bağımlılığı, endokrinolojik ve metabolik hastalıklar, karaciğer hastalığı, deliryum idi. Kontrol gurubu için de aynı ölçütlere ilave olarak; şu anda ya da geçmişte alkol ve madde kullanımı ve 1. derece akrabalarında alkol ve madde kullanım bozukluğu olması dışlama ölçütleri olarak alınmıştır.

Hasta ve kontroller, fizik ve psikiyatrik muayene ve biyokimyasal tetkikler (karaciğer enzimleri) yapılarak seçilmiştir. Hastalar çalışma boyunca hastanede kaldılar. Hasta ve kontrollerin hepsi sigara kullanmakta idiler. Hasta ve kontrollerin klinik ve demografik özellikleri tablo 1'de sunulmuştur.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunca onaylanmıştır. Hasta ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alınmıştır.

Yöntem

Aktif olarak alkol kullanmakta olan alkol bağımlısı hastalar, alkolü bırakmalarının 1. gününde hastaneye yatırılmıştır. Hastaneye yatışlarının 1. gününde sabah alkolmetreye üfleterek alkol düzeyi ölçümü yapılarak, düzeyi 0.05 promil ve altında olanlarda çalışmaya başlanmıştır. Alkolmetre ile kontrol haftada bir tekrarlanmıştır.

Klinik değerlendirme: Hastalara; alkolizmin şiddetini belirlemek amacıyla "Michigan Alkolizm Tarama Testi" (MATT) uygulanmıştır. MATT, kişinin alkol kullanım sorunu olup olmadığını, varsa düzeyini ölçmek için kullanılan bir testtir. Test 25 sorudan oluşmakta, soruların her birine "evet", "hayır" şeklinde cevap verilerek, her soru farklı puanla değerlendirilmektedir. Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği yapılmış olan testin kesme noktası 9 olarak alınmıştır (19). Yoksunluk şiddetini belirlemek için "Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme Ölçeği" (CIWA-Ar, revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol) uygulanmıştır. Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması henüz yapılmamış olan ölçeğin Türkçeye çevirisi yapılarak kullanılmıştır (20). Bu ölçek, mide bulantısı ve kusma, tremor, terleme, anksiyete, ajitasyon, taktil, işitsel ve görsel rahatsızlıklar, baş ağrısı, başta dolgunluk hissi, oryantasyon ve bilinç sislenmesi gibi 10 ayrı alanda yoksunluk belirtilerini değerlendirmektedir. Onuncu madde 0-4 puan, diğerleri 0-7 puan arasında olmak üzere, toplam 67 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Anlık saldırganlık düzeyini değerlendirmek için "Buss-Durkee Saldırganlık Ölçeği" (BDSÖ) kullanılmıştır. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olan ölçek (21), 34 madden oluşmakta, her bir madde için 0-4 arasında puan verilmektedir. Yaşam boyu saldırganlık eğilimini değerlendirmek için "Brown-Goodwin Saldırganlığın Hayat Hikâyesini Değerlendirme Anketi" (BG) (22) uygulanmıştır. BG, askerlikte disiplin sorunları, işte disiplin sorunları, başkalarına saldırmaya, eşyalara zarar verme, saldırgan davranış nedeniyle tutuklanma,

diğer suçlar nedeniyle tutuklanma ve tutuklanma ile sonuçlanmayan adli suçlar olmak üzere yedi davranış alanını sorgulayan bir ankettir. Her bir madde için sorulan olayın hiç olmaması "0", defalarca olması "4" puan olacak şekilde 0-4 arasında puanlar verilmiştir. Bu ölçeğe göre hastalar, skoru 8 ve üzerinde olan 11 hasta (yaş ortalaması $\pm$ SS:40.63 $\pm$ 8.90) "saldırganlık düzeyi yüksek", skoru 8'in altında olan 17 hasta (yaş ortalaması $\pm$ SS:47.11 $\pm$ 8.52) "saldırganlık düzeyi düşük" olarak değerlendirilerek iki gruba ayrılmıştır (23). Depresif belirtilerin şiddetini ölçmek için "Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği" (MADRS) (24) 8. günde uygulanmıştır. Bu ölçek, her biri 0-6 arasında puanlandırılan 10 maddeden oluşmaktadır. MADRS skoru 15'in üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ölçekler hasta ile yüz yüze görüşülerek psikiyatrist (S.Ö.) tarafından yapılmıştır. Kontrollere ise sadece saldırganlık testleri uygulanmıştır.

Hastalara yatışlarının 1. gününden itibaren polivitamin ve diazepam (başlangıçta ortalama 40.89 $\pm$ 15.81 mg/gün dozlarında, 15-80 mg/gün aralığında) verilmiş, günlük muayeneler ve CIWA-Ar değerlendirmesi ile yoksunluk takibi yapılarak tedavinin dozu belirlenmiştir.

28 hastadan 6'sı tedavisi tamamlanmadan taburcu olmak (çalışmadan çıkmak) istedikleri için 28. gün ölçümleri yapılamamıştır.

Hormonal ve biyokimyasal analiz: 1. gün, bir gece açlıktan sonra, biyokimyasal [aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), total ve konjuge bilirubin, alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT)] ve hormonal (total testosteron, FSH, LH) ölçüm yapmak amacıyla saat 08.00'de kan örneği alınmıştır. Hormonal ölçümler 28. günde tekrarlanmıştır. Kontrollerden ise 1 kez kan örneği alınmıştır.

Biyokimyasal ölçümler aynı gün içinde Beckman Coulter, Synchron LX Sistemi ile yapılmıştır. Hormonal analiz için alınan tüm kan örnekleri alınıştından itibaren iki saat içinde santrifüj edildikten sonra analiz edilinceye kadar -700C'de saklanmıştır. Serum testosteron düzeyi "radyoimmuno assay" (RIA) yöntemi ve DSL-4000 kiti ile ölçüldü. Minimum ölçülen limit 0.08 ng/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 7.01 ng/ml konsantrasyonda %8.1, 5.95 ng/ml konsantrasyonda %9.1 idi. FSH, LH düzeyleri "chemiluminescence assay" yöntemi ve ADVIA, Centaur Sistem, Bayer kiti ile ölçülmüştür. FSH için minimum ölçülebilen konsantrasyon 0.3 mIU/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 6.9 mIU/ml konsantrasyonda %2.9 ve %2.7 idi. LH için minimum ölçülebilen konsantrasyon 0.07 mIU/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 7.4 mIU/ml konsantrasyonda %2.9 ve %2.4 idi.

İstatistiki Analiz

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Simironov testi ile değerlendirilmiştir. Dağılımın normal olmadığı veriler ve denek sayısının az olduğu durumlarda nonparametrik yöntemlerle karşılaştırmalar yapılmıştır. Dağılımın normal ve denek sayısının yeterli olduğu durumlarda gu-

ruplar arası karşılaştırmalarda "Bağımsız gruplar t testi", grup içinde 1. ve 28. gün değerleri karşılaştırırken "Eşleştirilmiş t testi" kullanılmıştır. Nonparametrik yöntemlerden gruplar arası karşılaştırmalarda "Mann-Whitney U testi", 1. ve 28. gün karşılaştırmasında "Wilcoxon testi" kullanılmıştır. Testosteron düzeyi karşılaştırmalarında yaş "eş değişken" alınarak ANCOVA uygulanmıştır. Hastaların demografik verileri, hormonal değerleri ve saldırganlık ölçeklerinden elde edilen skorlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hastaların saldırganlık ölçekleri skorları kontrollerinkinden yüksekti (Tablo 1). Kontrol grubundaki deneklerin hepsinin BG skoru 8'in altında idi.

Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal ve hormonal değerlerinin karşılaştırması: Hastaların 1. gün AST ve GGT düzeyleri kontrollerinkinden yüksekti (sırasıyla; Z=3.36, p<0.05; Z=4.03, p<0.05). 28. gün GGT düzeyi 1. güne göre düşük (Z=3.05, p<0.05) ancak halen kontrollerinkinden yüksekti (t=3.27, p<0.05) (Tablo 2).

Hastaların serum total testosteron düzeyi erken dönemde kontrollerinkinden yüksek (F=5.59, p<0.05), geç dönemde farksızdı (F=2.43, p>0.05). FSH değerleri farklı değildi. Hastaların hem erken hem geç yoksunluk dönemindeki LH düzeyleri kontrollerinkinden yüksekti (sırasıyla; t=3.62, p<0.05; t=4.37, p<0.05). Hastaların erken ve geç yoksunluk dönemlerindeki hormonal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 3).

Saldırganlık düzeyi düşük ve yüksek olan hastaların karşılaştırmaları: Saldırganlık düzeyi düşük olan ve yüksek olan hastalar karşılaştırıldığında; iki grubun yaş ortalamaları ve biyokimyasal değerleri arasında fark yoktu. 28. günde saldırganlık düzeyi yüksek olan grubun serum testosteron düzeyi saldırganlık düzeyi düşük olan grubunkinden yüksekti (F=4.42, p<0.05). Her iki grubun biyokimyasal ve diğer hormonal değerleri arasında fark yoktu (Tablo 4).

Saldırganlık düzeyi düşük olan hastaların 1. gün testosteron, 1. ve 28. gün LH düzeyleri kontrollerinkinden yüksekti (sırasıyla; F=4.68, p<0.05; t=3.35, p<0.005; t=3.85, p<0.005) (Tablo 4).

Saldırganlık düzeyi yüksek olan hastaların ise 1. ve 28. gün serum testosteron ve LH düzeyleri kontrollerinkinden yüksekti (sırasıyla; F=4.36, p<0.05; F=5.29, p<0.05; t=2.26, p<0.05; t=3.28, p<0.05) (Tablo 4).

Yoksunluk boyunca olan değişim değerlendirildiğinde, saldırganlık düzeyi yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmazken (F=0.02, p>0.05), saldırganlık düzeyi düşük olan grupta geç yoksunluk döneminde testosteron düzeyi düşmekteydi (F=12.26, p<0.05). Diğer hormonal değerlerde bir değişiklik yoktu (Tablo 4).

Tablo 1: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Klinik veriler	Hasta grubu n=28 Ort.±SS	Kontrol grubu n=19 Ort.±SS	Karşılaştırma
Yaş	43.35±8.79	38.26±9.79	t=1.86 p>0.05
VKİ (kg/m ²)	24.30±4.61	26.54±2.77	t=1.89 p>0.05
Alkol kullanım süresi (yıl)	22.28±7.80	-	
Günlük alkol miktarı (gr)	338.22±148.39	-	
MADRS skoru	6.52±4.51	-	
MATT skoru	28.21±10.57	-	
CIWA-Ar skoru (1.gün)	21.28±8.67	-	
CIWA-Ar skoru (28.gün)	3.50±5.40	-	
BDSÖ skoru	52.75±23.12*	30.68±10.94	t=3.86 p<0.05
BG skoru	5.89±4.43*	0.94±1.47	Z=4.21 p<0.05

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, MADRS: Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçüm Skalası, MATT: Michigan Alkolizm Tarama Testi, CIWA-Ar: Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme Ölçeği, BDSÖ: Buss-Durkee Saldırganlık Ölçeği, BG: Brown-Goodwin Saldırganlığın Hayat Hikâyesini Değerlendirme Anketi
*: Kontrollerinkinden yüksek.

Tablo 2: Hastaların ve Kontrollerin Biyokimyasal Değerleri

Biyokimyasal Veriler	Hasta grubu Ort.±SS		Kontrol grubu n=19 Ort.±SS
	1. gün n=28	28. gün n=22	
AST (U/l) (Normal: 0-40 U/l)	34.39±13.19 ^a	-	22.26±7.62
ALT (U/l) (Normal: 0-40 U/l)	36.41±18.00	-	29.36±15.30
Total bilirubin (mg/dl) (Normal: 0.2-1.3 mg/dl)	1.24±0.43	-	1.24±0.81
Konjuge bilirubin (mg/dl) (Normal: 0-0.4 mg/dl)	0.45±0.13	-	0.52±0.63
ALP (U/l) (Normal: 100-280 U/l)	189.51±60.19	-	186.68±56.84
GGT (U/l) (Normal: 10-60 U/l)	74.26±39.81 ^{ab}	54.37±26.97 ^a	30.36±15.82

AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, ALP: Alkalen Fosfataz, GGT: Gama Glutamil Transferaz
^a: Kontrollerinkinden yüksek, ^b: 28. gündekinden yüksek

Tablo 3: Yoksunluğun 1. Günündeki Hastaların ve Kontrollerin Hormonal Değerleri

Hormonal Veriler	Hasta grubu Ort.±SS		Kontrol grubu n=19 Ort.±SS
	1. gün n=28	28. gün n=22	
Total testosteron (ng/ml) (Normal: 3.1-10.2 ng/ml)	8.76±3.44*	8.27±3.01	7.39±3.18
FSH (mIU/ml) (Normal: 1.4-18.1 mIU/ml)	6.60±7.39	6.99±7.16	3.81±2.27
LH (mIU/ml) (Normal: 1.5-9.3 mIU/ml)	7.29±3.87*	7.95±3.34*	4.38±1.43

*: Kontrollerinkinden yüksek

Tablo 4: Saldırganlık Düzeyi Düşük ve Yüksek Olan Hastaların ve Kontrollerin Hormon Düzeyleri

Hormonal değerler	Saldırganlık düzeyi düşük olan hastalar Ort.±SS		Saldırganlık düzeyi yüksek olan hastalar Ort.±SS		Kontroller n=19 Ort.±SS
	1. gün n=17	28. gün n=12	1. gün n=11	28. gün n=10	
Testosteron (ng/ml)	8.14±3.13 ^a	6.95±2.54 ^b	9.72±3.82 ^a	9.87±2.84 ^{a,c}	7.39±3.18
FSH (mIU/ml)	6.88±8.17	8.36±8.71	6.17±6.34	5.33±4.63	3.81±2.27
LH (mIU/ml)	7.68±3.82 ^a	8.07±3.75 ^a	6.69±4.07 ^a	7.81±2.96 ^a	4.38±1.43

^a: Kontrollerinkinden yüksek

^b: Saldırganlık düzeyi düşük olan hastaların 1. gündekinden düşük

^c: Saldırganlık düzeyi düşük olan hastaların 28. gündekinden yüksek

Korelasyonlar

Hastaların anlık saldırganlık (BDSÖ) skoru ile günlük tüketilen alkol miktarı ($r=0.39$), MADRS skoru ($r=0.66$), alkolizm şiddeti ($r=0.44$) ve 1. gündeki yoksunluk şiddeti ($r=0.56$) arasında pozitif korelasyon vardı ($p<0.05$). Serum FSH ile LH düzeyleri arasında hem erken hem de geç yoksunluk döneminde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla; $r=0.81$, $r=0.89$, $p<0.05$). Serum testosteron düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r=0.48$, $p<0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmanın ana bulguları şunlardır:

i. Alkol bağımlısı erkeklerde testosteron düzeyi akut alkol yoksunluğu döneminde kontrollerinkinden yüksekti, bu yükseklik geç yoksunlukta normale dönüyordu.

ii. Bu hastalarda LH ise hem erken hem de geç yoksunluk dönemlerinde yüksek bulundu.

iii. Yaşam boyu saldırganlık eğilimi yüksek olan alkol bağımlılarında hem erken hem de geç yoksunluk dönemlerinde testosteron yüksek iken, saldırganlık eğilimi düşük olanlarda sadece erken yoksunluk döneminde testosteron yüksekliği vardı ve bu testosteron yüksekliği geç dönemde normale dönüyordu.

Çalışmanın ana bulgularından biri; serum testosteron düzeyinin akut yoksunluk döneminde yüksek, geç yoksunluk döneminde normal olmasıdır. Bu bulgu, önceki çalışmaların çoğunda gösterilen testosteron düşüklüğü ile çelişkili gibi görünmektedir. Bu farklılık karaciğer hasarı ile ilişkili olabilir. Karaciğer sirozu olan alkol bağımlılarında testosteron düzeyi düşük bulunurken, karaciğer hasarı olmayanlarda testosteron düzeyinin normal olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (25, 26). Karaciğer sirozu olan alkol bağımlılarında karaciğer transplantasyonundan sonra testosteron düzeyinin normale döndüğü de tespit edilmiştir (27). Alkol yoksunluk döneminde testosteron düzeyini düşük bulan çalışmaların bir kısmında karaciğer hasarı dışlanmamıştır. Karaciğer sirozu ve hasarının dışlandığı çalışmalarda dahi karaciğer enzimlerinin belirgin derecede yüksek olduğu görülmektedir (8, 9). Testosteron düzeyinin yüksek bulunduğu diğer bir çalışmada (11) ve bizim çalışmamızda ise bu enzim yüksekliği normalin iki katını geçmemekte ve birkaç hafta içinde normale dönmektedir. Yani karaciğer işlev bozukluğu daha dikkatli dışlandıkça alkol yoksunluğunda testosteron düşüklüğü yerine yüksekliği tespit ediliyor gibi görünmektedir.

Ayrıca çalışma popülasyonlarının alkol kullanımının şiddetinin (alkol kullanım süresi veya miktarı) farklı olması da, alkol yoksunluk dönemindeki testosteron düzeyi ile ilgili çelişkili bulguların nedeni olabilir. Nitekim tüketilen alkol miktarı ile testosteron düzeyi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (10). Bu çalışmada böyle bir ilişki bulamadığımız ve de diğer çalışmalardaki hasta popülasyonları ile bu çalışmadaki popülasyonun alkolizm şiddetini karşılaştırma imkanımız olmadığı için; bu varsayımı kanıtlayamayız. Ancak hasta

popülasyonları arasındaki yaş farkı bu çelişkili sonuçları daha iyi açıklayabilir. Zira bu çalışmada da gösterildiği gibi yaş ile testosteron düzeyleri arasında ters ilişki söz konusudur (28).

Pek çok çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da LH düzeyi yüksek bulunmuştur (8, 9, 11, 12). Kronik alkol kullanımının HPG sistem üzerine baskılayıcı etkisinin alkol yoksunluk döneminde aniden ortadan kalkması ile HPG sistemde aktivite artışı ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Akut dönemde hem testosteron hem de LH düzeyleri yüksek bulunmuştur. Alkolün, Leydig hücreleri üzerine doğrudan toksik etkisinin ortadan kalkması ile başlangıçta aktivite artışı olurken, zamanla testosteron sentezi normale dönüyor olabilir. Ancak alkol yoksunluk dönemindeki endokrinolojik değişikliklerin sadece hedef organ (gonadlar vb.) düzeyinde değil, hipotalamo-hipofizer düzeyde de olduğu bilinmektedir. Nitekim alkolün sıçanlarda ön hipofiz ve hipotalamustaki androjen reseptörlerini azalttığı (29), hipotalamusta GnRH mRNA düzeyini düşürdüğü (2) tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu düzeydeki değişikliklerin kalıcı olması veya uzun süreli olması beklenir. Uzun süreli alkol bırakma döneminde LH yüksekliğinin devam ettiğini tespit eden çalışmalar da bunu desteklemektedir (11). Öte yandan geç yoksunluk döneminde testosteron düzeyi normale dönerken LH düzeyinin yüksek kalması; kronik alkol kullanımının etkisi nedeniyle geri bildirim mekanizmasında bozukluk olmasına bağlı olabilir. Testis-hipofiz-hipotalamus arasındaki ilişkide bozulma, alkol bağımlılarında testosteron reseptör duyarlılığında azalmaya bağlanabilir.

Alkol yoksunluk dönemindeki HPG eksen değişikliklerini etkileyen başka faktörler de olması muhtemeldir. Zira endokrin değişikliklerin pek çoğu yalnızca alkolün etkisi ile açıklanamamaktadır. Alkol bağımlılığına sıklıkla eşlik eden saldırganlık bu karıştırıcı faktörlerden biridir. Alkolün saldırgan davranışları ortaya çıkarıcı rolünün saldırganlık eğilimi olan kişilerde daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (30). Saldırgan kişilerde de alkolizmin daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (31). Dolayısıyla saldırganlık ve alkolizm arasında birbirine yakınlık oluşturma şeklinde bir ilişki var gibi görünmektedir. Alkolizmin HPG eksen üzerine etkilerini araştırırken saldırganlık faktörünün de dikkate alınması gereklidir. Testosteron ile saldırganlık ilişkisi ile ilgili çelişkili bulgulara rağmen, pozitif ilişkiyi doğrulayan kanıtlar daha yüksek orandadır (13, 32). Özellikle alkol bağımlılarında HPG eksen işlevleri ile saldırganlık arasında da ilişki olabileceği düşünülebilir ki, bu çalışmanın bulguları da bunu doğrulamaktadır. Saldırganlık düzeyi düşük olan alkol bağımlılarında sadece erken yoksunluk döneminde testosteron yüksekliği varken, saldırganlık düzeyi yüksek olanlarda testosteron yüksekliği geç dönemde de devam etmekte idi. Yani saldırganlık düzeyi yüksek olan hastalarda testosteron yüksekliği daha uzun sürmekte idi. Belki de testosteron yüksekliği bağımlılıktan önce de var olan ve yakınlık oluşturan bir özellikti. Elbette ki serum testosteron yüksekliğinin bir "trait" özellik olduğunu söylemek bu çalışmanın bulgularıyla mümkün değildir, ancak yine de bulgularımızın buna işaret ettiği ile-

ri sürülebilir. Saldırganlık düzeyi yüksek olan alkol bağımlılarında testosteron düzeyi yüksekliğinin kalıcı gibi görünmesi, alkol bağımlılarında saldırganlık ile testosteron düzeyinin arttığını bildiren diğer çalışmalarla da uyumlu bir bulgudur. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak alkol yoksunluk dönemindeki hormon düzeyleri araştırılmıştır. Dolayısıyla bulgularımız, alkol yoksunluk dönemindeki bu hormon değişikliklerinin hem yoksunluk dönemiyle hem de alkolizme sıklıkla eşlik eden saldırganlık eğilimi ile ilişkili olabileceğine işaret edebilir.

Çalışmanın kısıtlılıklarından biri alkol bağımlılarında alkol kullanımı sırasında hormonal ölçümlerin yapılamamış olmasıdır. Bu ölçümler yapılabileseydi, bulguların yoksunluğa özgü değişiklikler mi, yoksa kronik alkol kullanımının süregiden etkileri mi olduğu daha net olarak ayırt edilebilirdi. Ayrıca çalışmada denek sayısı yeterli olmasına rağmen, saldırganlık düzeyine göre gruplara ayrıldığında denek sayısı azalmıştır. Bu durumun sonuçların güvenilirliğini etkilemesini engellemek için denek sayısına uygun istatistik yöntemler (non parametrik testler gibi) kullanılmasına rağmen, tip II istatistiksel hatalar tam olarak engellenememiş olabilir. Yaşam boyu saldırganlık eğilimini değerlendirmek için kullanılan BG ölçeği ve yoksunluğun şiddetini ölçmek için kullandığımız CIWA-Ar'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin olmaması da çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

Sonuç olarak alkol yoksunluk döneminde, akut dönemde testosteron yüksekliği gibi bazı değişiklikler "state" özellik olmasına rağmen, HPG eksen değişikliklerinin daha uzun süreli olduğu tespit edilmiştir. Daha da önemlisi; saldırganlık eğiliminin alkol yoksunluk dönemindeki HPG eksen değişikliklerini etkileyen bir faktör olduğu ortaya konmuştur. Alkol bağımlılarında daha çok akut yoksunluğun anormal metabolik ya da nörokimyasal değişikliklerine bağlı gelişen bir "state" özellik gibi görünen testosteron yüksekliğinin, saldırganlık düzeyi yüksek olan bağımlılarda bir "trait" özellik olabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Uddin S, Emanuele MA, Emanuele NV, ve ark. The effect of in vitro ethanol exposure on luteinizing hormone and follicle stimulating hormone mRNA levels, content, and secretion. *Endocr Res* 1994; 20: 201-217.
- 2- Kim JH, Kim HJ, Noh HS, ve ark. Suppression by ethanol of male reproductive activity. *Brain Res* 2003; 989: 91-98.
- 3- Fernandez-Solari J, Scorticati C, Mohn C, ve ark. Alcohol inhibits luteinizing hormone-releasing hormone release by activating the endocannabinoid system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 3264-3268.
- 4- Herman M, Kang SS, Lee S, ve ark. Systemic administration of alcohol to adult rats inhibits leydig cell activity: Time course of effect and role of nitric oxide. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 1479-1491.
- 5- Little PJ, Adams ML, Cicero TJ. Effects of alcohol on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the developing male rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 1056-1061.
- 6- Emanuele MA, Emanuele NV. Alcohol effects on male reproduction. *Alcohol Health Res World* 1997; 22: 195-201.
- 7- Castilla-Garcia A, Santolaria-Fernandez FJ, Gonzalez-Reimers CE, ve ark. Alcohol-induced hypogonadism: reversal after ethanol withdrawal. *Drug Alcohol Depend* 1987; 20: 255-260.
- 8- Ruusa J, Bergman B, Sundell ML. Sex hormones during alcohol withdrawal: A longitudinal study of 29 male alcoholics during detoxification. *Alcohol Alcohol* 1997; 32: 591-597.
- 9- Iturriaga H, Lioi X, Valladares L. Sex hormone-binding globulin in non-cirrhotic alcoholic patients during early withdrawal and after longer abstinence. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 903-909.
- 10- Walter M, Gerhard U, Gerlach M, ve ark. Controlled study on the combined effect of alcohol and tobacco smoking on testosterone in alcohol-dependent men. *Alcohol Alcohol* 2007; 42: 19-23.
- 11- Hasselblatt M, Krieg-Hartig C, Hüfner M, ve ark. Persistent disturbance of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in abstinent alcoholic men. *Alcohol Alcohol* 2003; 38: 239-242.
- 12- Heinz A, Rommelspacher H, Graf K, ve ark. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, prolactin, and cortisol in alcoholics during withdrawal and after three weeks of abstinence: Comparison with healthy control subjects. *Psychiatry Res* 1995; 56: 81-95.
- 13- Book AS, Starzyk KB, Quinsey VL. The relationship between testosterone and aggression: meta-analysis. *Aggress Viol Behav* 2001; 6: 579-599.
- 14- Archer J, Graham-Kevan N, Davies M. Testosterone and aggression: a re-analysis of Book, Starzyk and Quinsey's 2001 study. *Aggress Viol Behav* 2005; 10: 241-261.
- 15- Bergman B, Brismar B. Hormone levels and personality traits in abusive and suicidal male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 311-316.
- 16- George DT, Umhau JC, Phillips MJ, ve ark. Serotonin, testosterone and alcohol in the etiology of domestic violence. *Psychiatry Res* 2001; 104: 27-37.
- 17- Von der Pahlen B, Sarkola T, Seppa K, Eriksson CJ. Testosterone, 5 alpha-dihydrotestosterone and cortisol in men with and without alcohol-related aggression. *J Stud Alcohol* 2002; 63: 518-526.
- 18- Aluja A, Torrubia R. Hostility-aggressiveness, sensation seeking, and sex hormones in men: re-exploring their relationship. *Neuropsychobiology* 2004; 50:102-107.
- 19- Coşkunol H, Bağdiken İ, Sorias S, Saygılı R. Michigan Alkolizm Tarama Testinin geçerliliği. *Ege Tıp Dergisi* 1995; 34: 15-18.
- 20- Sullivan JT, Swift RM, Lewis DC. Benzodiazepine requirements during alcohol withdrawal syndrome: Clinical implications of using a standardized with-

- drawal scale. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 291-295.
- 21- Can S. Aggression Questionnaire adlı ölçeğin Türk Populasyonunda geçerlilik ve güvenirlik çalışması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, 2002.
- 22- Brown GL, Ballenger JC, Minichiello MD, Goodwin FK. Human aggression and its relationship to CSF 5-HIAA, MHPG and HVA. Sandler M (editor). *Psychopharmacology of Aggression*. New York: Raven Press, 1981: 131-147.
- 23- Buydens-Branchey L, Branchey MH. Cortisol in alcoholics with a disordered aggression control. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 45-54.
- 24- Özer S, Demir B, Tuğal Ö, ve ark. Montgomery-Asberg depresyon değerlendirme ölçeği: Değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 12: 185-194.
- 25- Valimaki M, Salaspuro M, Harkonen M, Ylikahri RR. Liver damage and sex hormones in chronic male alcoholics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17: 469-477.
- 26- Martinez-Riera A, Santolaria-Fernandez F, Gonzalez Reimers E, ve ark. Alcoholic hypogonadism: hormonal response to clomiphene. *Alcohol* 1995; 12: 581-587.
- 27- Van Thiel DH, Kumar S, Gavalier JS, Tarter RE. Effect of liver transplantation on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of chronic alcoholic men with advanced liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 478-481.
- 28- Baker JR, Bemben MG, Anderson MA, Bemben DA. Effects of age on testosterone responses to resistance exercise and musculoskeletal variables in men. *J Strength Cond Res* 2006; 20: 874-881.
- 29- Chung KW. Effect of ethanol on androgen receptors in the anterior pituitary, hypothalamus and brain cortex in rats. *Life Sci* 1989; 42: 273-280.
- 30- Zhang L, Wiczorek WF, Welte JW. The nexus between alcohol and violent crime. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1264-1271.
- 31- Pollock VE, Briere J, Schneider L, ve ark. Childhood antecedents of antisocial behavior: Parental alcoholism and physical abusiveness. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1290-1293.
- 32- Von der Pahlen B. The role of alcohol and steroid hormones in human aggression. *Vitam Horm* 2005; 70: 415-437.