

Testosteron ve Depresyon

Testosterone and Depression

Şükrü Kartalci¹

¹Yrd. Doç. Dr., İnönü Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Malatya

ÖZET

Androjenler, insanda beden ve duygudurum üzerinde çok çeşitli etkilere sahiptir. Testis ve adrenallerden salgılanan testosteron insan bedenindeki en güçlü androjenlerden biridir. Testosteronun erkeklerde ve kadınlarda cinsel aktivite, libido, sosyal davranışlar, saldırganlık, bilişsel işlevler, uyku kontrolü ve iyilik halinin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Hipogonadal ya da yaşlı erkeklerdeki testosteron yetmezliği yorgunluk, libido azalması, çabuk sinirlenme, uykusuzluk ve depresyon gibi nöropsikiyatrik problemlere yol açmaktadır. Testosteron yerine koyma tedavisi bu bozuklukları tutarlı bir şekilde tersine çevirmektedir. Bunun dışında yüksek testosteron düzeyleri de depresyona yol açabilmektedir. Kadınlarda aşırı androjen düzeyleri, depresif duygudurum, sinirlilik ve antisosyal davranışlarla ilişkilendirilmiştir. Oofektomi yapılmış kadınlardaki düşük testosteron düzeyleri de depresyona neden olabilir. Bu bildirimlerden dolayı testosteron ve depresyon arasında bir ilişki olabileceği uzun zamandan beri düşünülmekle birlikte şu ana kadar bu konuyu araştıran çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Klinik çalışmalar gibi, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarda testosteronun erkek ve kadınlarda depresyonla ilişkili olduğunu göstermektedir. Fakat depresyonda testosteron konsantrasyonlarının araştırıldığı klinik çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuş, hem düşük hem de yüksek testosteron düzeylerinin depresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu makalede testosteronun fizyolojik ve psikolojik etkileri ve depresif bozukluklarla ilişkisi ve olası cinsiyet farklılıkları ele alınıp değerlendirilmiştir.

Anahar Sözcükler: Testosteron, Depresyon, Androjen, Cinsiyet

ABSTRACT

Androgens have various effects on human body and mood. Testosterone, a hormone mainly secreted from testes and adrenals, is one of the most potent androgens. Multiple studies have found that testosterone plays a role in regulating sexual activity, libido, social behaviors, aggression, cognitive functions, sleep control and well-being in men and women. Testosterone deficiency in hypogonadic or elderly men leads to neuropsychiatric problems, such as fatigue, loss of libido, irritability, insomnia and depressive mood. Testosterone replacement therapy consistently reverses these sequel in men. On the other hand, hyperandrogenic states in women are related to aggression and antisocial behavior, which might lead to depressive mood. Low testosterone levels may also result in depression among oophorectomized women. Because of such effects, a relationship between testosterone and depression has long been an issue of speculation, but yet very few studies have addressed this relation. Along with clinical studies, experimental and epidemiological studies show that testosterone is related to depression in men and women. But studies of testosterone concentrations in depression have yielded inconsistent results reporting low as well as high testosterone levels associated with depression. In this article, the physiological and psychological effects of testosterone and evidence regarding its relationship to depressive disorders and possible gender

differences have been reviewed.

Keywords: Testosterone, Depression, Androgen, Gender

(Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2010; 2(4):457-472)

Çevrimiçi adresi/ Available online at: www.cappsy.org/archives/vol2/no4/

Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 07 Haziran 2010 / June 07, 2010

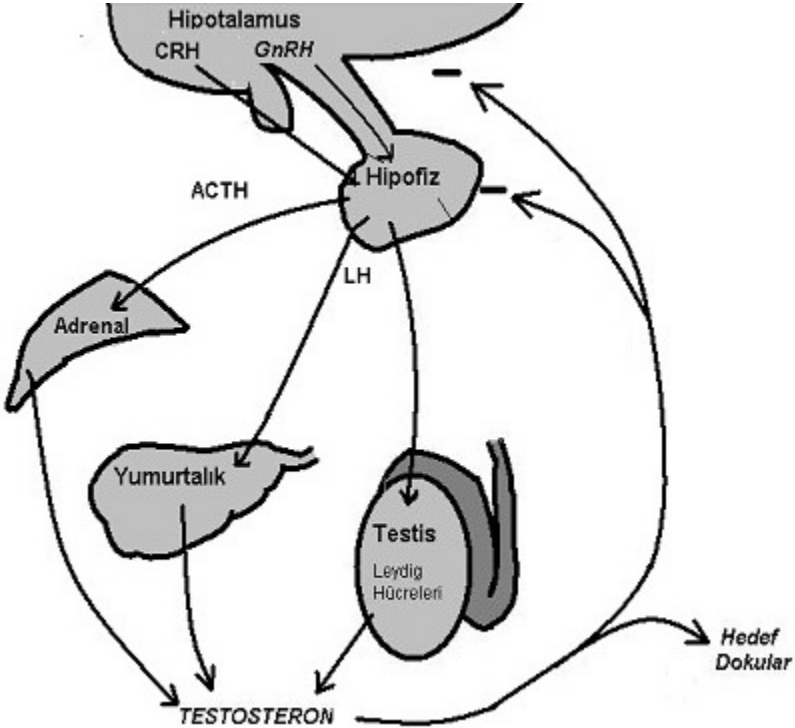
Endokrin sistemler ve buradan salgılanan hormonların, insan beyni ve davranışlar üzerinde önemli etkilerinin olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Dolayısı ile endokrin eksenlerdeki bozulmaların ya da kan hormon düzeyindeki değişikliklerinin, insanlarda davranış ve düşünceleri etkileyerek, psikiyatrik hastalıkların oluşumuyla nedensel olarak ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda en çok araştırılan psikiyatrik hastalıklardan biri de depresif bozukluklardır. Depresyonla ilişkili endokrin sistem araştırmalarının başlıca adrenal, tiroid ve gonadal eksenler üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir.

Hem kadınlarda hem de erkeklerde hormon düzeylerinin değiştiği dönemlerde duygudurum bozukluklarının görülme sıklığı artmaktadır. Ayrıca duygudurum bozukluklarının yaygınlığı, seyri ve tedavi cevabı açısından cinsiyetler arası belirgin farkların olduğu görülmüştür. Bütün bu nedenlerle gonadal eksen ve bu eksenden salınan cinsiyet hormonlarının depresyonla ilişkili olabileceğini düşündürmüş ve bu konu son zamanlarda araştırmacıların ilgisini daha fazla çekmeye başlamıştır.

İnsanlarda cinsiyete özgü davranışların temel belirleyicisi gonadal eksen ve bu eksenden salınan hormonlardır. Asıl olarak erkek cinsiyet hormonu olarak bilinen testosteronun insanlarda davranışlar ve duygudurum üzerinde etkilerinin olduğu ilk çağlardan beri bilinmektedir. Kastrasyonun zindelik ve heyecanı azalttığı yüzyıllardır bilinmekle birlikte, bu konuda ilk modern tanımlamayı 1889 yılında Charles Brown-Sequard yapmıştır.[1] Brown-Sequard, hayvanların testislerinden elde ettiği bir sıvıyı derialtına enjekte ederek duygudurum ve beden üzerindeki etkilerini tanımlamaya çalışmıştır.[2] Bu öncü araştırmalar ve gösterilen ilgiye karşın, testosteronun duygudurum üzerindeki etkileri üzerine son zamanlara kadar yeterince araştırma yapılmamıştır.

Nöroendokrin sistemler ve psikiyatrik hastalıkların oluşumunda rol alan nörotransmitterler arasında karşılıklı bir etkileşim olduğu bildirilmiştir. Bu sistemlerdeki değişiklikler ve karşılıklı etkileşimler tam olarak anlaşılabilirse, endokrin sistemlerin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi ve hastalık oluşumdaki etkileri daha iyi anlaşılabilir. Bu yazıda testosteron'un fizyolojisi ve psikolojik etkileri, erkek ve kadın depresyon hastalarında testosteron düzeylerini inceleyen çalışmalar ve depresyonda testosteron ekleme tedavileri özet-

lenerek, testosteronun erkek ve kadın depresyonu üzerinde etkileri tartışılacaktır. Bu amaçla Pubmed ve Türk Psikiyatri Dizini elektronik kaynaklarından 2009 yılına kadar olan yayınlar "testosteron, depresyon, gonadal hormon, erkek ve kadın" anahtar sözcükleri kullanılarak taranmış, ayrıca ilgili makalelerin kaynak listelerindeki ilgili makalelerden de yararlanılmıştır.



Şekil.1. Testesteron Fizyolojisi

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon; GnRH: Gontaropin Salgılatıcı Hormon; ACTH: Adrenokortikotrop Hormon; LH: Luteinizan Hormon

Testosteron Fizyolojisi

Erkeklerde başlıca testisler tarafından üretilen testosteron'un, kadınlarda ana kaynağı adrenal bez ve yumurtalıklardır. Erkeklerde hormonal geri bildirim kontrolü altında günlük yaklaşık 7 mg testosteron üretilir.[3] Hipotalamusta üretilen gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) kontrolündeki hipofizer luteinizan hormon (LH) aracılığı ile, testislerin leydig hücrelerinden testosteron yapımını uyarılır (Şekil.1). Gençlerdeki düzenli salınım

rağmen, yaşla birlikte erkeklerde testosteron düzeylerinin düştüğü tutarlı şekilde gösterilmiştir.[4]

Sağlıklı genç kadınlarda ise günlük 300µg testosteron üretilir. Bu erkeklerdeki üretimin yaklaşık %5'i kadardır. Kadınlarda testosteron'un % 60-70'i adrenal bez, % 25-40'ı ise yumurtalık kaynaklıdır.[5] Erkeklerdekine benzer şekilde kadınlarda da testosteron düzeyleri yaşla azalmaktadır. Kırk yaşında bir kadında, testosteron düzeyi genç bir kadının yaklaşık yarısı düzeylerine gerilemektedir. Bununla birlikte menapoz sonrası kadınlarda testosteron düzeylerinin görece sabit kaldığı bildirilmiştir. Kadınlarda adrenal bez ve yumurtalıklarda testosteron dışında diğer önemli androjenik steroidler olan dehidroepiandrosteron ve androstenodion da üretilir.[1]

Testosteron hedef dokularda doğrudan etkili olabildiği gibi, dihidrotestosteron ve östradiole dönüşerek de etkilerini gösterebilir. Dihidrotestosteron dönüşümünü sağlayan 5-alfa-reduktaz enzimi prostat, deri ve üreme organlarında yoğunken, yağ dokusu karaciğer ve beyinde östradiol dönüşümünü sağlayan aromataz enzimi daha yoğundur.[3] Dolaşımdaki testosteronun %98'i albumin ya da seks hormonu bağlayıcı globuline olmak üzere proteine bağlıdır. Dokulara geçen ve androjen reseptörlerine bağlanan kısım ise proteine bağlı olmayan serbest testosterondur. Beyinde korteks, pituitar bez, hipotalamus, talamus, amigdala ve beyin sapında androjen reseptörleri bulunduğu bildirilmiştir.[5]

Testosteronun Etki Mekanizması

Testosteron kolesterolden yapılan steroid yapıda bir hormondur. Adrenal bezler, gonadlar ve plasenta gibi organlarda da yapılabilen ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen steroid hormonlar beyin büyümesi, gelişmesi ve olgunlaşmasında önemli rol oynarlar.[6-7] Genel olarak steroid hormonların, hücre içi reseptörlere bağlanarak gen ifadesinin düzenlenmesinde transkripsiyon faktörleri olarak etki gösterdikleri bilinir.[8] Ancak bazı steroidlerin hücrenin yüzeyinde bulunan belirli nörotransmitter reseptörler ve bunların alt üniteleriyle [ligand kapılı (ligand-gated) iyon kanalları gibi] etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirdikleri bulunmuştur. Bu özelliğe sahip olan steroidlere "nöroaktif steroidler" adı verilmiştir.[9] Steroidlerin genomik etkileri için ihtiyaç duyulan protein biosentezi nedeniyle dakikadan saatlere kadar değişen bir zaman geçmesi gerekirken, nöroaktif steroidlerin düzenleyici etkileri milisaniye veya saniye gibi çok daha hızlı sürelerde meydana gelir.[10] Böylece merkezi sinir sistemi içindeki steroidlerin genomik ve genomik olmayan etkileri, nöronal işlev ve plastisite üzerindeki etkileri için moleküler bir temel oluşturmaktadır. Progesteron, östradiol ve testos-

teron gibi klasik steroidler de nöroaktiftir; çünkü bunlar da 5HT-3 reseptörlerinde, ligand kapılı iyon kanallarında ya da farklı glutamat reseptörlerinde işlevsel antagonist olarak davranabilirler.[11] Dihidrotestosteron beyinde androjen reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. Steroid reseptör kompleksi genomik DNA'nın özel bölgelerine bağlanır ve messenger RNA'nın yapımını etkileyerek hücrede protein yapımını düzenler.[12] Diğer cinsiyet hormonları gibi testosteronun da genomik etkileri yanında ligand kapılı iyon kanalları, G-proteinleri ve nörotransmitter taşıyıcılar üzerine ya da doğrudan ikinci haberci sistem üzerine etkiyle bazı davranışsal etkiler gösterdikleri düşünülmektedir.[7]

Testosteronun Metabolik ve Davranışsal Etkileri

Deneysel çalışmalar testosteronun, hayvanlarda seksüel davranışları, saldırganlık ve baskınlık üzerinde doğrudan etkilerinin olduğunu göstermiştir.[13] İnsanlarda ise testosteronun doğrudan davranışsal etkileri yeterince açık değildir ve sosyal faktörler tarafından etkileniyor gibi görünmektedir.

Androjenlerin en potenti ve en fazla bulunanı olan testosteronun erkeklerde en belirgin ve en tutarlı şekilde gösterilmiş olan etkisi cinsel davranışları düzenlemedeki rolüdür. Ergenlikte artan androjen düzeyleri ile birlikte erkeklerde gece penis sertleşmesi, masturbasyon ve karşı cinsle olan ilgide artış görülmektedir. Normal erkeklerde testosteron salınımının baskılanması cinsel arzu ve aktiviteyi belirgin şekilde azaltırken, hipogonadal erkeklerde testosteron yerine koyma tedavisi bu tür etkileri tersine çevirmektedir.[14,15] Ancak testosteronun erkeklerde cinsel işlevleri düzenlemenin yanı sıra mizaç, dürtüsel davranışlar, rekabet ve baskınlık gibi sosyal davranışları düzenlemede de önemli role sahip olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışma yüksek testosteron düzeyi ile saldırganlıkta artış arasında korelasyon olduğunu göstermiştir.[4] Androjenler ve serotonin arasında ters bir ilişkinin olduğu ve androjenlerin libidoyu artırma, dürtü denetimini bozma ve agresyon gibi davranışsal etkilerinin en azından bir kısmının, serotonin aktivitesini azaltıcı etkileri vasıtasıyla oluşabileceği düşünülmektedir.[16] Yaşa bağlı testosteron düzeyindeki azalmanın erkeklerde düşük libido, yorgunluk, irritabilite, disfori, uyku bozukluğu, baskınlıkta azalma, hafıza problemleri ve baş ağrısından oluşan davranışsal bir sendroma yol açtığı bildirilmiştir.[1] Sonuç olarak erkeklerde testosteronun cinsellik, saldırganlık, uyku kontrolü, bilişsel işlevler, görsel uzaysal yetiler, dayanıklılık ve duygudurum düzenleyici etkilerinin olduğu gösterilmiştir.[3,1]

Kadınlarda da testosteronun cinsel isteği ve cinsel fonksiyonları düzenlemede önemli etkileri vardır. Yapılan çalışmada östrojenle birlikte verilen testosteronun postmenapozal kadınlarda cinsellik üzerine çok daha yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Tedaviye testosteron eklenmesinin yalnız östrojen alanlara göre cinsel aktivitede artış, daha fazla cinsel doyum ve daha sık orgazma yol açtığı gösterilmiştir.[17] Menapoz ya da overektomi yapılmış kadınlardaki birçok çalışma testosteronun kadın cinselliği üzerine olumlu etkilerini doğrulamaktadır. Ayrıca testosteronun kadınlarda psikolojik iyilik halinin sağlanmasında ve disforinin azaltılmasında önemli etkilere sahiptir. Kadınlarda kas kitlesinin korunması ve fiziksel aktivitenin düzenlenmesinde de testosteronun önemli etkisi olduğu bildirilmiştir.[1]

Testosteronun bazı metabolik süreçler ve genital dokular üzerindeki etkilerine ek olarak beynin yapısal ve fonksiyonel gelişiminde de önemli etkileri vardır. Beyin üzerindeki etkileri nöropsikiyatrik fonksiyonları düzenlemede önemli gibi görünmektedir.[4] Bu gibi etkiler testosteronun insanlarda bilişsel fonksiyonlar ve hafızanın düzenlenmesinde önemli olduğunu düşündürmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar testosteronun hafıza üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir.[1,18] İnsan çalışmaları da testosteronun bilişsel işlevlerle ilişkili olduğunu göstermektedir.[19-20] Dışarıdan verilen testosteronun hafıza fonksiyonlarında düzelmelere yol açması da bu sonuçları desteklemektedir.[21-24] Sonuç olarak yapılan çalışmalarda testosteronun özellikle görsel algı, görsel-uzaysal dikkat ve mekânsal ya da görsel hafıza gibi bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.[4]

Erkeklerde Depresyon ve Testosteron

Erkeklerde testosteron ve depresyon arasında nedensel bir ilişki olabileceği uzun zamandan beri düşünülmektedir. Olası bu ilişki büyük oranda testosteron düzeyi düşük olan hipogonadal erkekler ve yaşlılardaki gözlem ve çalışmalara dayanmaktadır.

Erkeklerde hipogonadizm depresyondakine benzer şekilde enerji ve libido düzeyinde azalma, irritabilite ve depresif duygudurum ile karakterizedir.[25-27] Bu vakalarda hipogonadizm belirtileri ve depresyon çoğunlukla iç içedir ve tanı aşamasında karışıklıklara yol açabilmektedir. Tedaviye dirençli ya da ağır depresyonlu erkeklerin yaklaşık yarısında hipogonadizm tespit edilmesi de bu ilişkiyi desteklemektedir.[28,29] Hipogonadal erkeklerle testosteron verilmesinin bu tür olumsuz etkileri tersine çevirdiği, duygudurumda düzelmelere yol açtığı bildirilmiştir.[30-31] Testosteron verilmesi bu kişilerde duygudurumdaki iyileşmenin yanında, yorgunluk hissi ve sinirlilikte de düzelmelere yol açmıştır.[25,26,32] Sonuç

olarak major depresyon tanısı almasalar da hipogonadizm vakalarında testosteron düzeyindeki azalmasının depresif semptomlarla ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak bu tür çalışmalar bazı hatalı yanlarının olduğu düşünülecek eleştirilmiştir. Örneğin hipogonadal erkeklerdeki endokrinolojik çalışmalarda nöropsikiyatrik ölçümlerin yeterince dikkatli yapılmadığı ve sonuçların hatalı olabileceği de bildirilmiştir.[4]

Depresif semptomlar ve testosteron arasındaki bu ilişki yaşlılığa bağlı testosteron düzeyi düşmüş erkeklerde de belirgin şekilde görülmektedir.[33-34] Yaşlanmayla birlikte hipotalamo pituiter gonadal (HPG) eksen işlevlerinde ilerleyici bir azalma meydana gelmektedir.[35] Yaşa bağlı bu azalmanın testosteron düzeylerini düşürerek yaşlı erkeklerde gözlenen yorgunluk, libido azalması, depresyon ve uykusuzluk gibi nöropsikolojik problemlerden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.[36-37]

Hipogonadal erkekler ve yaşlılardaki gözlemler, major depresif bozukluk tanısı almış hastaların da HPG eksen bozulmaları gösterebileceğini düşündürmüş ve olası bu ilişkiyi araştırmak için öncülük etmiştir. Bu çalışmaların daha çok depresyonda testosteron düzeylerinin ölçüldüğü kesitsel çalışmalara dayandığı görülmektedir. Genel olarak bu konudaki çalışmalar, kontrollerle karşılaştırıldığında depresyonlu erkeklerde testosteron düzeylerinin düştüğünü göstermektedir.[38-41] Şiddetli ve tedaviye dirençli depresyonu olanların ise normal erkeklere göre çok daha düşük testosteron düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir.[28,37,42-43,34] Testosteron düzeylerindeki bu düşüklüğün fizik aktivite ve kilo değişikliklerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.[28,33] Bir çalışmada ise melankolik depresyonlu erkeklerde testosteron salınımindaki bozukluğun LH'daki bir bozukluğa ikincil geliştiği gösterilmiştir.[40,44]

Bununla birlikte erkeklerde depresyon sırasında, testosteron düzeylerinin değişmediği gösterir şeklinde çelişkili sonuçlar ortaya koyan çalışmalar da vardır.[45-48] Erkeklerde depresyon sırasında testosteron düzeylerinin düştüğü ya da değişmediği gösterilmesine rağmen arttığını gösteren çalışma yoktur.

Depresyon ve testosteron arasındaki bu ilişki, hipotalamo pituiter adrenal (HPA) ve HPG eksen arasındaki karşılıklı etkileşimle açıklanmaya çalışılmıştır. HPA ekseninde kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), glukokortikoid salınımını kontrol etmenin yanı sıra depresyon oluşumu ile de nedensel olarak ilişkilidir. HPG ekseninde GnRH, gonadal hormonların salınımını kontrol eder. Anatomik olarak hipotalamusta CRH ve GnRH nöronları birbirine çok yakındır ve bu iki sistem arasında doğrudan ya da dolaylı etkileşimler olabileceği ileri sürülmüştür.[44,3] Nitekim hayvan çalışmalarıyla CRH'nın pulsatil LH salınımını baskıladığı gösterilmiştir.[49] Glukokortikoid salınımı depresif

duygudurumu etkilerken aynı zamanda testosteron salınımını birçok seviyede baskılıyor olabileceği düşünülmüştür.[49-50]

Sonuç olarak erkeklerde depresyonda testosteron düzeylerini ölçen çalışmaların uyumlu sonuçlar ortaya koymaktan uzak olduğu görülmektedir. Bu çelişkili veriler çalışmalardaki vaka sayısının yetersiz oluşuna, depresyonu ölçmek için kullanılan araçların farklılığına, depresyon tanısı ya da semptomatolojisindeki heterojeniteye bağlanmıştır.[51]

Depresyonda Testosteron Ekleme Tedavisi

Birçok erkek kendini daha iyi hissetmek için testosteron almaktadır. Antidepresanlar bulunmadan çok önce testosteronun depresyonun tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştü.[52] Yapılan çalışmalarda genel olarak erkeklerde, depresyon sırasında testosteron düzeylerinin düşmesi ve testosteronun duygudurum üzerine olumlu etkilerinin olduğunun bilinmesi araştırmacıları androjen ekleme tedavilerine yöneltmiştir. Kontrollü çalışmalar olmasada depresyonu bulanan hipogonadal erkeklere testosteron verilmesi olumlu sonuçlarının olduğu bildirilmiştir.[53-55] Antidepresanların yeterince etkili olmadığı depresyon hastalarında, tedaviye testosteron eklenmesi yararlı sonuçlar orta koymuştur.[56] HIV enfeksiyonu bulanan hipogonadal erkeklere testosteron verilmesinin duygudurum, libido ve enerji düzeyinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.[57] Ancak kontrollü çalışmalarda depresyonun sağaltımında tedaviye testosteron eklenmesinin kısmen etkili olmakla birlikte plasebodan anlamlı düzeyde bir fark ortaya çıkartmadığı gösterilmiştir.[59-61] Bu tedavilerin hepsinde testosteron düzeyleri 350ng/dl'den daha düşük olmak üzere görece serbest bir şekilde belirlenmişti. Bazal testosteron düzeylerinin, kullanılan testosteron dozlarının ve hastalığın başlangıç yaşının testosteron ekleme tedavilerinin yararlılığında önemli etkenler olmadığı gösterilmiştir.[62-63] Sonuç olarak ekleme tedavilerinin güvensiz sonuçlar doğuran yetersiz hasta sayıları ile yapıldığı vurgulanmış ve depresyonda testosteron eklenmesinin küçük ve idiosenkratik bir etkinliğinin olduğu belirtilmiştir.[64-65] En iyi yararın antidepresanlara cevap vermeyen hipogonadal erkeklerdeki depresyonlarda elde edilebileceği vurgulanmıştır.[31] Bu konuda özellikle plazma testosteron düzeyleri 5ng/ml'den daha düşük olan depresyonlu erkeklere testosteron yerine koyma tedavileri önerilmiştir.[5]

Erkeklerde Testosteronun Olumsuz Etkileri

Diğer yandan testosteronun erkeklerde duygudurum üzerindeki bu tür yararlı etkileriyle çelişen veriler de bulunmaktadır. Düşük testosteronun

duygudurum ve davranışlar üzerinde olumsuz etkileri olduğu gibi yüksek plazma testesteron düzeylerinin de antisosyal davranışlar, saldırganlık, eşine yönelik şiddet, işsizlik ve sağlık açısından riskli davranışlarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu gibi olumsuz etkilerin depresif duygudurumla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.[66] Bu konuda en önemli bulgu yüksek doz anabolik androjen streoid kullanan sporcuların normal populusyona göre daha fazla depresif belirti göstermeleri ile daha açık bir şekilde ortaya konmuştur.[67]

Sonuç olarak hem yüksek hem de düşük testosteron düzeylerinin depresif bozukluklarla ilişkili olabileceği gibi çelişkili bir durum ortaya çıkmaktadır. Bu konuyu araştırmak 4393 kişi üzerinde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada yaş, antisosyallik, iş ve evlilik gibi bazı etkenler de gözönüne alınarak testosteron ve depresyon düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, bazı risk faktörlerine sahip olsalar dahi ortalama testosteron düzeylerine sahip erkeklerin depresyona daha az eğilimli oldukları gösterilmiştir. Bununla birlikte, çok düşük ya da çok yüksek testosteron düzeylerine sahip olanların, risk etkenleri de varsa depresyon belirtilerini daha fazla gösterdikleri bildirilmiştir. Bu çalışmanın verilerinden yola çıkarak ortalamaya göre hem düşük hem de yüksek testosteron düzeylerinin depresyonla ilişkili olduğu ileri sürülmüş, ortalama testosteron düzeylerine sahip olmanın ise erkekleri depresyona karşı koruyucu faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak testosteron düzeyleri ve depresyon arasındaki ilişkinin parabolik bir eğri çizdiği ileri sürülmüştür.[66,5]

Kadınlarda Depresyon ve Testosteron

Kadınlarda yaşam boyu depresyonun görülme sıklığı erkeklerden yaklaşık 2 kat daha fazladır. Kadınlarda depresyonla ilgili duygudurum değişiklikleri puberte, hamilelik, perimenapozal dönem gibi cinsiyet hormonlarında değişimlerin yaşandığı dönemlerde daha belirgindir. Bu sonuçlardan yola çıkıldığında, depresyonda cinsiyet hormonlarının önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir.[5]

Kadınlarda davranışlar ve duygudurum üzerine her ne kadar östrojen ve progesteronun etkileri daha fazla ise de testosteron gibi androjenlerin de önemli etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.[16] Kadınlarda artmış androjen düzeyleri polikistik over sendromu, saç kaybı, akne, artmış meme kanseri riski, tip 2 diyabet ve depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir.[5] Androjenlerin artışı kadınlarda saldırganlık ve antisosyal davranışlarda artışla sonuçlanmaktadır. Bu durum da kadınlardaki depresyonla ilişkilendirilebilir.[16]

Ergenlik dönemi ile birlikte kadın vücudunun morfolojik değişimleri ve bunun sosyal ilişkiler ve kendini algılamaya etkisinin depresyona yol açtığı şeklindeki açıklama artık depresyon için yeterli bulunmamaktadır. Ergenlik döneminde değişen hormonal çevrenin de kadınlardaki depresyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Testosteron gibi androjenlerin de ergenlik döneminde depresyonla nedensel ilişkilerinin olabileceği bildirilmiştir.[68]

Kadınlarda depresif bozukluklar ve testosteron arasında olası ilişki yetişkin dönemdeki kadınlarda da birçok çalışmayla araştırılmıştır.[69-75] Bu çalışmaların sonuçları, hem düşük hem de yüksek testosteron düzeylerinin kadınlarda depresyonla ilişkili olduğunu şeklinde çelişkili veriler ortaya koymaktadır.[74] Kadınlarda yumurtalıkların çıkarılması ya da menapoz gibi çok düşük testosteron düzeylerine yol açan durumlar depresyonla ilişkili olmakla birlikte hirsutizm ya da antisosyal davranışları olan kadınlardaki çok yüksek testosteron düzeylerinin de depresyona yol açabileceği bildirilmiştir. Bu çelişkiyi açıklamaya çalışan araştırmacılar, kadınlardaki depresyon ve plazma testosteron düzeyleri arasındaki ilişkinin erkeklerdeki benzer şekilde parabolik bir eğri şeklinde olduğunu bildirilmiştir.[5] Başka bir deyişle farklı durumlardaki kadınlarda depresyon ve testosteron arasındaki hipotetik ilişki parabolik bir eğri çizmektedir. Yüksek testosteron seviyelerine sahip kadınlardaki artmış depresyon antisosyal davranışlarla ilişkilidir. Hirsutizm ise kadınlarda etkinlik ve kendini algılamayı bozarak sosyal durumu azaltır ve depresyona yol açabilir.

Ergenlik döneminde gonadal hormonların transkripsiyon aşamasında 5-HT reseptörlerinin yapımını etkiledikleri ve bu reseptörlerin dağılım ve işlevini değiştirerek duygudurum bozukluklarına duyarlılığı artırabilecekleri ileri sürülmüştür.[16] Premenstrüel disforik bozuklukta serum testosteron düzeylerinin normal kontrollere göre arttığı ve bu hastalardaki sinirlilikten sorumlu olabileceği vurgulanmıştır. Yüksek testosteron düzeylerine sahip premenstrüel disforili kadınlarda androjen antagonistlerinin kullanımının belirtileri azaltması da bu hastalıkta androjen etkinliğinin arttığı fikrini desteklemektedir.[76-77] Diğer taraftan premenstrüel disforili kadınlarda testosteron düzeylerinin normal kontrollere göre değişmediği[78] ya da azaldığını[79] bulan çalışmalar da bulunmaktadır. Benzer şekilde postpartum başlangıçlı depresyon durumunda da değişen hormonal çevrenin yatkınlık yaratıcı bir durum olabileceği ileri sürülmüştür.[16]

Kadınlardaki depresyon görülme sıklığındaki fazlalığı açıklamak için biyolojik duyarlılık hipotezi ileri sürülmüş ve premenstrüel disforik bozukluk ve postpartum depresyon gibi durumlar örnek gösterilmiştir. Bu hipoteze göre, bu dönemlerde kadınlarda değişen cinsiyet hormonları ile nöromodulator ve nörotransmitterler arasındaki karşılıklı etkileşimin dep-

resyona yatkınlaştırıcı bir neden olarak rol oynuyor olabileceği bildirilmiştir.[80,16]

Androjenler kadınlarda cinselliğin sürdürülmesi, duygudurum ve impulsif davranışlarda rol almaktadır. Artmış serotonin aktivitesi ise (serotonerjik antidepresanların kullanılması gibi) sinirlilik, depresyon, impulsif davranışlar ve libidoda azalmayla sonuçlanır. Sonuç olarak serotonin ve androjenler arasında ters bir etki olduğu ve androjenlerin davranışsal etkilerinin bir kısmını serotonerjik aktiviteyi azaltarak gösteriyor olabilecekleri ileri sürülmüştür.[81-82]

Sonuç

Genel olarak testosteronun cinsel işlevleri düzenlemedeki etkilerine ek olarak, insan davranışları ve duygudurum üzerine önemli etkilerinin olduğu görülmektedir. Testosteron ve depresif bozukluklar arasında da anlamlı bir ilişkinin olduğu anlaşılmaktadır. Depresif bozuklukların ortaya çıkışında görülen, erkek-kadın farkının altında yatan nedenlerden biri olarak testosteron gibi cinsiyet hormonları suçlanmaktadır. Bu ilişki düşünüldüğünden çok daha karmaşık ve çelişkilidir. Ortalamanın dışındaki, hem yüksek hem de düşük testosteron düzeyleri depresyonla ilişkili gibi görünmektedir. Bu ilişkili durum halen tam olarak açıklanamamıştır.

Sonuç olarak depresyonun nedenselliği açısından düşünüldüğünde, tek başına testosteron düzeylerini değerlendirmenin yeterince belirleyici olmadığı anlaşılmaktadır. Antisosyal davranışlar, hirsutizm, hipogonadizm ve menapoz gibi risk etkenlerinin varlığı durumunda, testosteron ve depresyon arasındaki ilişkinin çok daha belirgin olduğu görülmektedir. Burada depresyonun, testosteronun doğrudan beyin ve nörotransmitterler üzerindeki etkisiyle mi yoksa testosterondan bağımsız bu risk etkenlerinin bir sonucu olarak mı geliştiği yeterince net değildir. Dolayısı ile depresyon ve testosteron arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda bu faktörlerin de göz önüne alınması gerekir. Bu konuda basitçe testosteron düzeylerini değerlendirmekten ziyade nörotransmitterler ve testosteron arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilecek daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Testosteronun erkekler ve kadınlardaki etkileri oldukça farklıdır. Dolayısı ile testosteron ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda cinsiyet oldukça önemli bir faktördür. Bu nedenle bu tür çalışmalarda kadın ve erkeklerin farklı çalışma tasarımları ile değerlendirilmesi daha uygun gibi görünmektedir.

Son olarak insanlarda farklı yaşlarda testosteronun farklı etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Özellikle gelişim aşamasında ve ergenlik dönemin-

de hormonal çevredeki değişimler insanları duygudurum bozukluklarına daha yatkın kılıyor olabilmektedir. Bundan dolayı, testosteron ve duygudurum bozuklukları yatkınlığının daha ayrıntılı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca bu konuda yapılacak çalışmalarda yaşları daha homojen olan grupların değerlendirilmesi daha net bilgiler sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Morley JE. Testosterone and behavior. *Clin Geriatr Med* 2003; 19:605-616.
2. Brown-Sequard CE. The effects produced on man by subcutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. *Lancet* 1889; 2:105-107.
3. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract* 2009;15:289-305.
4. Seidman SN. Testosterone deficiency and mood in aging men: Pathogenic and therapeutic interactions. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4:14-20.
5. Rohr UD. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas* 2002; 41(Suppl 1):25-46.
6. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:669-679.
7. Kartalci Ş, Eşel E. Nörosteroidler: psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14:38-49
8. Rupperecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 1999; 22:410-416.
9. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J* 1992; 6:2311-2322.
10. McEwen BS. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12:141-147.
11. Ramirez VD, Zheng J. Membrane sex-steroid receptors in the brain. *Front Neuroendocrinol* 1996; 17:402-439.
12. Weinbauer GE, Gromoll J, Simoni M. Physiology of the testicular function. In: *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction* (Eds E Nieschlag, H Behre): Berlin, Germany, Springer Verlag, 1998.
13. Wallen K, Eisler JA, Tannenbaum PL, Nagell KM, Mann DR. Antide (Nal-Lys GnRH antagonist) suppression of pituitary-testicular function and sexual behavior in group-living rhesus monkeys. *Physiol Behav* 1991; 50:429-435.
14. Anderson RA, Bancroft J, Wu FC. The effects of exogenous testosterone on sexuality and mood of normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1503-1507.
15. Bagatell CJ, Heiman JR, Rivier JE, Bremner WJ. Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behavior in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:711-716.
16. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003; 74: 67-83.
17. Burger H, Hailes J, Nelson J, Menelaus M. Effect of combined implants of oestradiol and testosterone on libido in postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:936-937.

18. Gouras GK, Xu H, Gross RS, Greenfield JP, Hai B, Wang R et al. Testosterone reduces neuronal secretion of Alzheimer's beta-amyloid peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:1202-1205.
19. Morley JE, Kaiser F, Raum WJ, Perry HM 3rd, Flood JF, Jensen J et al. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:7537-7542.
20. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3681-3685.
21. Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 1994; 108:325-332.
22. Janowsky JS, Chavez B, Orwoll E. Sex steroids modify working memory. *J Cogn Neurosci* 2000; 12:407-414.
23. Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, Baker L, Matsumoto AM, Peskind E et al. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 2001; 57:80-88.
24. Wolf OT, Preut R, Hellhammer DH, Kudielka BM, Schürmeyer TH, Kirschbaum C. Testosterone and cognition in elderly men: a single testosterone injection blocks the practice effect in verbal fluency, but has no effect on spatial or verbal memory. *Biol Psychiatry* 2000; 47:650-654.
25. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G et al. Testosterone Gel Study Group. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2839-2853.
26. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2085-2098.
27. Zitzmann M. Testosterone and the brain. *Aging Male* 2006; 9:195-199.
28. Delhez M, Hansenne M, Legros JJ. Andropause and psychopathology: Minor symptoms rather than pathological ones. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:863-874.
29. Yesavage JA, Davidson J, Widrow L, Berger PA. Plasma testosterone levels, depression, sexuality and age. *Biol Psychiatry* 1985;20:222-225.
30. Lunenfeld B, Nieschlag E. Testosterone therapy in the aging male. *Aging Male* 2007; 10:139-153.
31. Amiaz R, Seidman SN. Testosterone and depression in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15:278-283.
32. McNicholas TA, Dean JD, Mulder H, Carnegie C, Jones NA. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int* 2003;91:69-74.
33. Barrett-Connor E, Von Mühlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:573-577.
34. Carnahan RM, Perry PJ. Depression in aging men: The role of testosterone. *Drugs Aging* 2004; 21:361-376.

35. Vermeulen A. Diagnosis of partial androgen deficiency in the aging male. *Ann Endocrinol* 2003; 64:109-114.
36. Morales A, Heaton JP, Carson CC. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol* 2000; 163:705-712.
37. Margolese HC. The male menopause and mood: Testosterone decline and depression in the aging male - is there a link? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13:93-101.
38. Sachar EJ, Halpern F, Rosenfeld RS, Galligher TF, Hellman L. Plasma and urinary testosterone levels in depressed men. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28:15-18.
39. Seidman SN, Walsh BT. Testosterone and depression in aging men. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7:18-33.
40. Rupprecht R, Rupprecht C, Rupprecht M, Noder M, Schwarz W. Different reactivity of the hypothalamo-pituitary-gonadal-axis in depression and normal controls. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21:438-439.
41. McIntyre RS, Mancini D, Eisfeld BS, Soczynska JK, Grupp L, Konarski JZ et al. Calculated bioavailable testosterone levels and depression in middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:1029-1035.
42. Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, Devanand DP, Xie S, Cooper TB et al. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:456-459.
43. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. VIII. Pituitary-gonadal axis activity in male patients and matched control subjects. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14:217-229.
44. Schweiger U, Deuschle M, Weber B, Körner A, Lammers CH, Schmider J et al. Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med* 1999; 61:292-296.
45. Amsterdam JD, Winokur A, Caroff S, Snyder P. Gonadotropin release after administration of GnRH in depressed patients and healthy volunteers. *J Affect Disord* 1981; 3:367-380.
46. Levitt AJ, Joffe RT. Total and free testosterone in depressed men. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77:346-348.
47. Davies RH, Harris B, Thomas DR, Cook N, Read G, Riad-Fahmy D. Salivary testosterone levels and major depressive illness in men. *Br J Psychiatry* 1992; 161:629-632.
48. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression VIII. Pituitary-gonadal axis activity in male patients and matched control subjects. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14:217-229.
49. Rivier C, Vale W. Influence of corticotrophin-releasing factor on reproductive functions in the rat. *Endocrinology* 1984; 114:914-921.
50. Rivier C, Rivest S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: Peripheral and central mechanisms. *Biol Reprod* 1991; 45:523-532.
51. Seidman SN. Neuroendocrinology of mood disorders. In: *Textbook of Mood Disorders*. (Eds DJ Stein, AF Schatz-berg, DJ Kupfer): . Washington DC, American Psychiatric Press, 2005.
52. Altschule MD, Tillotson KJ. The use of testosterone in the treatment of depressions. *N Engl J Med* 1948; 239:1036-1038.

53. Rinieris PM, Malliaras DE, Batrinos ML, Stefanis CN. Testosterone treatment of depression in two patients with Klinefelter's syndrome. *Am J Psychiatry* 1979; 136:986-988.
54. Heuser I, Hartmann A, Oertel H. Androgen replacement in a 48, XYY-male patient. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:194-195.
55. Ehrenreich H, Halaris A, Ruether E, Hüfner M, Funke M, Kunert HJ. Psychoendocrine sequelae of chronic testosterone deficiency. *J Psychiatr Res* 1999; 33:379-387.
56. Seidman SN, Rabkin JG. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with SSRI-refractory depression. *J Affect Disord* 1998; 48:157-161.
57. Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. A double-blind, placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:141-147.
58. Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, Baaj A, Basgoz N, Klibanski A. Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:60-65.
59. Seidman SN, Spatz E, Rizzo C, Roose SP. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:406-412.
60. Pope HG Jr, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160:105-111.
61. Orengo CA, Fullerton L, Kunik ME. Safety and efficacy of testosterone gel 1% augmentation in depressed men with partial response to antidepressant therapy. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18:20-24.
62. Seidman SN, Miyazaki M, Roose SP. Intramuscular testosterone supplementation to selective serotonin reuptake inhibitor in treatment-resistant depressed men: randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:584-588.
63. Perry PJ, Yates WR, Williams RD, Andersen AE, MacIndoe JH, Lund BC et al. Testosterone therapy in late-life major depression in males. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:1096-1101.
64. Shamlian NT, Cole MG. Androgen treatment of depressive symptoms in older men: a systematic review of feasibility and effectiveness. *Can J Psychiatry* 2006; 51:295-299.
65. Kanayama G, Amiaz R, Seidman S, Pope HG Jr. Testosterone supplementation for depressed men: Current research and suggested treatment guidelines. *Exp Clin Psychopharmacol* 2007; 15:529-538.
66. Booth A, Dabbs J. Testosterone and men's marriages. *Social Forces* 1993; 72:463-477.
67. Booth A, Johnson DR, Granger DA. Testosterone and men's depression: the role of social behavior. *J Health Soc Behav* 1999; 40:130-140.
68. Angold A, Costello EJ, Erkanli A, Worthman CM. Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychol Med* 1999; 29:1043-1053.
69. Fava M. New approaches to the treatment of refractors depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:26-32.
70. Morisson MF. Androgens in the elderly: will androgens replacement therapy improve mood, cognition, and quality of life in aging men and women. *Psychopharmacol Bull* 1998; 33:293-296.

71. Burger H, Davis S. Should women treated with testosterone? *Clin Endocrinol* 1998; 49:159-160.
72. Yonkers KA. Women and Depression: Who is at risk? *Am J Obstetrics Gynecol* 1998; 69:98-101.
73. Sands R, Studd J. Exogeneous androgens in postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 98:76-79.
74. Davies S, Tran J. Testosterone influences libido and well being in women. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:33-37.
75. Guzick DS, Hoeger K. Sex hormones and hysterectomies. *New Engl J Med* 2000; 343:730-1
76. Rowe T, Sasse V. Androgens and premenstrual symptoms—the response to therapy. In: *Hormones and Behaviour* (Eds L Dennerstein, I Frazer):160-165. Elsevier, New York, 1986.
77. Burnet RB, Radden HS, Easterbrook EG, McKinnon RA. Premenstrual syndrome and spironolactone. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1991; 31:366-368.
78. Dougherty DM, Bjork JM, Moeller, FG, Swann AC. The influence of menstrual-cycle phase on the relationship between testosterone and aggression. *Physiol Behav* 1997; 62: 431-435.
79. Bloch M, Schmidt PJ, Su TP, Tobin MB, Rubinow,DR. Pituitary–adrenal hormones and testosterone across the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome and controls. *Biol Psychiatry* 1998; 43:897-903.
80. Steiner M. Female-specific mood disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:599-611.
81. Eriksson E, Sundblad C, Landen M, Steiner M. Behavioural effects of androgens in women. In: *Mood Disorders in Women*. (Eds M Steiner, KA Yonkers, E Eriksson): 233-246. Martin Dunitz, London, 2000.
82. Eriksson E, Sundblad C, Lisjo P, Modigh K, Andersch B. Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17:195-204.