

Kadın Şizofrenlerde Menstruel Siklus Boyunca Östradiol Düzeyi ile Klinik Psikopatoloji Arasındaki İlişki

Dr. Alev YÜCEL¹

ÖZET

KADIN ŞİZOFRENLERDE MENSTRUEL SIKLUS BOYUNCA ÖSTRADİOL DÜZEYİ İLE KLİNİK PSİKOPATOLOJİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Epidemiyolojik çalışmalarla saptanan şizofrenideki cinsiyet farklılığı bulgusu kadınlarda başlangıç yaşının geç olması ve hastalığın seyrinin tahminen daha iyi olmasından dolayı dişi cinsiyet hormonlarının koruyucu etkisiyle açıklanmaya çalışılmıştır. Biz de menstruel siklus boyunca kadın şizofren hastalardaki östradiol düzeyi ile klinik psikopatoloji arasındaki ilişkiyi araştırdık. 17 - 42 yaş arasında düzenli menstruel siklusu olan DSM - IV'e göre şizofreni tanısı konulmuş, 30 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalara mensturasyonun foliküler, midsiklus ve luteal fazlarında östradiol ölçümüne paralel olarak 18 maddelik BPRS ile SAPS ve SANS değerlendirme ölçekleri uygulandı. Menstruel siklus boyunca östradiol düzeyindeki azalma ile klinik psikopatoloji arasında negatif bir ilişki gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: şizofreni, östradiol, psikopatoloji.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:1 (53-56), 1999

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN ESTRADIOL AND CLINICAL PSYCHOPATHOLOGY IN SCHIZOPHRENIC WOMEN THROUGH THE MENSTRUAL CYCLUS

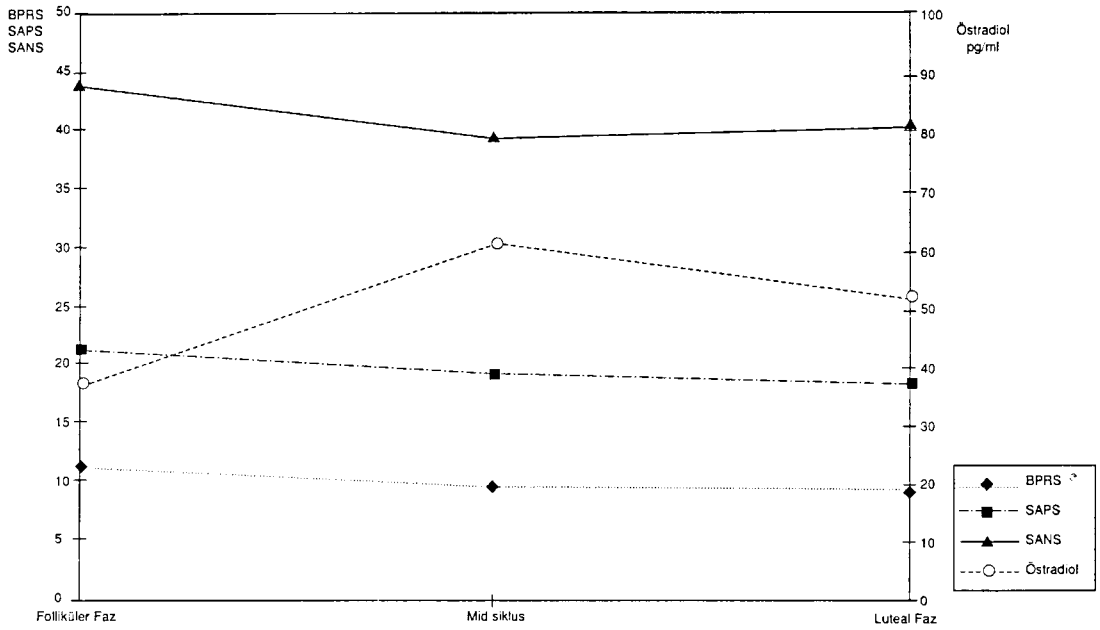
As we know from the epidemiological studies that, there is a sex differentiation in schizophrenia. The onset of schizophrenia is later and the clinical course is better in women. Those findings have been tried to be explain by the protective effects of female sex hormones. We examined the association between clinical psychopathology and estradiol levels through the menstrual cyclus in schizophrenic women. Thirty female patients who met the DSM - IV criteria for schizophrenia, ages between 17 - 42, with regular menstrual cyclus were included in the study. Estradiol levels were measured during the follicular, midcyclus and luteal phases. BPRS, SAPS and SANS scores were measured in the same time. There was a negative correlation between the estradiol levels and clinical psychopathology through the menstrual cyclus.

Key Words: schizophrenia, estradiol, clinical psychopathology.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:1 (53-56), 1999

Şizofrenide cinsiyet farklılığının etyolojisi düşünüldüğünde sex hormonlarının rolü araştırmaya açık bir alan gibi görülmektedir (1). 1900'lü yılların başında Krapelin ve Kretschmer şizofrenik psikozlarla seksüel hormon denge bozuklukları arasında bir ilişki olduğuna inanıyorlardı (2,3). Bu inanış hipööstojenizm diye adlandırılan seksüel glandların yetersiz işlevi ve ovaryan fonksiyonun şizofrenik psikozlar üstüne etkisinin gözlenmesiyle bir temele oturtulmuştur. Ayrıca kadınların hem yaşamboyu, hem de menstruel siklusa östrojenin değişimlerinden etkilenebildiği bildirilmiştir. Seeman

ve Lang (4) ile Watt ve arkadaşları (5) postmenapozal periyotta şizofreni oluşabilirliğinin ve şizofren olanlarda da psikotik semptomların arttığını bildirmişlerdir. Goldstein (6) geç menarş ve psikoz başlangıcı arasında bir korelasyon olduğunu belirtmiştir. Erken menarşın, östrojenin uzun süreli etkileri nedeniyle psikoza karşı koruduğu ileri sürülmüştür. Seeman kadınların östrojen nedeniyle psikozun erken başlangıcına karşı korunduğunu, hayatboyu ve aylık düşük östrojen fazlarında da psikoza yakalanabilirlikte bir artış olduğunu ileri sürmüştür. Östrojenlerin dopamin sistemi üstüne etkisi karmaşıktır ve dopaminerjik nörotransmisyon üstüne et-

¹ Psikiyatri Uzmanı, Yozgat Devlet Hastanesi
Yazışma Adresi: Dr. Alev YÜCEL, Devlet Hastanesi Psikiyatri Uzmanı, Yozgat



Şekil 1.

kisinin alımın süresine ve dozuna bağlı olduğuna inanılmaktadır. Ferreti ve arkadaşları (7) dişi ve erkek sıçanlarda D1 ve D2 çalışmışlar ve östrodiol verildiğinde D1 reseptörlerinde bir değişiklik olmadığını ancak düşük doz verilmenden sonra D2 duyarlılığının azaldığını saptamışlardır. Diğer çalışmalarda klinik ve biyokimyasal olarak östradiolün kronik alımının striatal dopamin reseptör yoğunluğunu arttırdığını gösterilmiştir (8,9). Östrejenlerin laboratuvar hayvanlarında dopamin reseptörlerinin duyarlılığını düzenleyip nöroleptik benzeri bir etki oluşturduğu bilinmektedir (10,11). Ayrıca insanlarda da antidopaminerjik gibi görünmektedir. Bu kanıtlar; östrojenin bazı yollar aracılığıyla dopamin sistemiyle karşılıklı bir ilişkisinin olabileceğini bunun da şizofreniyle bağlantılı olabileceği düşündürmektedir (12). Bu çalışmada da şizofren kadınlarda menstruel siklus boyunca östradiol düzeyi ile psikotik semptomlar arasındaki değişim araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

DSM - IV tanı kriterine göre şizofreni tanısı alan 17 - 42 yaşlarında düzenli menstruel siklusları olan 30 kadın hasta çalışma kapsamına alındı. Endokrin hastalığı, organik beyin sendromu, hormonal kontraseptif kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Biyokimyasal çalışmalar için hasta ve kontrol grubundan tüplere 10cc. venöz kan örneği alınmıştır. Serum örnekleri 2- 8 derecede saklanmıştır. Değerlendirmede luminometrik immünassay yöntemi kullanılmıştır. Hasta grubuna menstrüasyonun foli-

küler, midsiklus ve luteal fazlarında hormon ölçümlerine paralel olarak kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (BPRS), negatif belirtileri değerlendirme ölçeği (SANS) ve pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği (SAPS) uygulanmıştır. İstatistik değerlendirme SPSS for Windows vers. 6.1 programı ile yapılmıştır. Çalışmada Pearson correlation analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Şizofren hasta grubunun yaşları 17 - 42 arasındaydı (ortalama $27,3 \pm 8$). Hasta grubunun 4 tanesinin (%13,3) geçmişte psikiyatrik tedavi (nöroleptik) görmediği, 26 tanesinin ise (%86,6) geçmişte de psikiyatrik tedavi (nöroleptik) gördüğü saptanmıştır. Halen almakta oldukları ilaç miktarı ortalama olarak 465 ± 222 mg. Klorpromazin eş değeridir. Bunların menstrüasyon periyodu ortalaması (28,3 / gün) idi.

Menstrüasyon Siklusu Boyunca Hormon Düzeyleri ile Değerlendirme Ölçekleri Arasındaki Değişimin Karşılaştırılması (Tablo-1, Şekil-1):

Foliküler Fazda;

Foliküler fazda östradiol düzeyi midsiklusa göre daha düşüktü. Foliküler fazdan midsiklusa geçişte östradiol düzeyi ve total BPRS düzeyine baktığımızda ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. ($r = -0,50$; $p < 0,01$).

Bu da bize östradiol düzeyindeki artışla klinik belirtileri şiddetindeki azalma arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Tablo 1. Menstruasyon Siklusunu Boyunca Hormon Düzeyleri ile Değerlendirme Ölçekleri Arasındaki Değişimin Karşılaştırılması

	Total BPRS		Total SAPS		Total SANS	
	r	p	r	p	r	p
Foliküler fazda östradiol	-0,5027	<0,01	0,3675	<0,05	-0,3713	<0,05
Midsiklusta östradiol	-0,2700	>0,05	-0,5228	<0,01	-0,3120	>0,05
Luteal fazda östradiol	-0,4306	<0,05	-0,2346	>0,05	-0,1808	>0,05

Foliküler fazda : Östradiol düzeyi ile total BPRS , total SAPS ve total SANS arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptanmıştır.

Midsiklusta : Östradiol düzeyi ile total SAPS arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptanmıştır.

Luteal fazda : Östradiol düzeyi ile total BPRS arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptanmıştır.

Foliküler fazdan midsiklusa geçişte östradiol düzeyine ve SAPS skoruna baktığımızda ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. ($r = -0,36$; $p < 0,05$)

Bu da bize östradiol düzeyindeki artış ile pozitif belirtileri değerlendirme ölçeğinin şiddetindeki azalma arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Foliküler fazdan midsiklusa geçişte östradiol düzeyine ve SANS değerine baktığımızda ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. ($r = -0,37$; $p < 0,05$)

Bu da bize östradiol düzeyindeki artışla negatif belirtileri değerlendirme ölçeğinin şiddetindeki azalma arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Midsiklusta;

Midsikludan luteal faza geçişte östradiol düzeyi ile total BPRS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($r = -0,27$; $p > 0,05$)

Midsikludan luteal faza geçişte östradiol düzeyi ile SAPS arasında istatistiksel olarak ters yönlü anlamlı bir ilişki vardı. ($r = -0,52$; $p < 0,01$)

Bu da bize östradiol seviyesindeki azalmayla pozitif belirtileri değerlendirme ölçeğinin şiddetindeki artış arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Midsikludan luteal faza geçişte total SANS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($r = -0,31$; $p > 0,05$)

Luteal Fazda;

Luteal fazdaki östradiol düzeyi foliküler fazdakinden daha yüksekti. Luteal fazdan foliküler faza geçişte östradiol düzeyleri ve total BPRS değerlerine baktığımızda ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. ($r = -0,43$; $p < 0,05$)

Bu da bize östradiol seviyesindeki azalmayla klinik belirti şiddetindeki artış arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Luteal fazdan foliküler faza geçişte östradiol düzeyi ile total SAPS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($r = -0,23$; $p > 0,05$)

Luteal fazdan foliküler faza geçişte östradiol

düzeyle ve total SANS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($r = -0,18$; $p > 0,05$)

TARTIŞMA

Geç başlangıçlı şizofreninin kadınlarda erkeklerle göre daha fazla görülmesi; Hafner ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalarda östrojenin özellikle de östradiolin koruyucu etkisine bağlanmaya çalışılmıştır (13). Seeman ve Lang 1990'da (4) düşük östrojen seviyesinin şizofrenik hastalarda relapsa neden olduğunu belirtmişlerdir. Hafner ve arkadaşları 1994 de (14) 32 şizofren kadın üzerinde yaptıkları çalışmada total östradiol düzeylerinde azalma ve siklus boyunca ölçülen östradiol düzeylerinde de dalgalanmaların az olduğunu saptamışlardır. Yine östradiol seviyesi yükseldiğinde psikopatoloji düzeyinde düzelme görmüşlerdir. Östradiol seviyesinde bir azalma olurken total BPRS skorlarında da artış olmaktadır. Bu çalışmada da öncekine benzer şekilde östradiol düzeyindeki azalmayla psikopatolojideki bozulma arasında bir bağlantı gözlenmiştir. Bu muhtemelen hayvan deneyleriyle gösterilen östradiolün dopamin reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığını düzenlemesiyle ilişkili olabilir. Araştırmaların bir kısmında östrojen azlığının nöroleptik kullanımı ile ilgili olduğu üzerinde durulmuştur. Çoğu şizofren hastanın nöroleptik kullandığı ve nöroleptiklerin de hiperprolaktinemi yoluyla ovarial östradiol üretimini suprese ettiği bilinmektedir (15). Ancak Beumont ve arkadaşlarının 1974 de (16) nöroleptik alan psikiyatrik hastalarla radioimmünassay kullanarak yaptığı uzunlamasına çalışmada östrojen seviyeleri amenoreesi olmayan premenapozal kadınlara benzer şekilde postmenapozal kadınlarda da normal sınırlarda bulunmuştur. Prentice ve Deakin 1992'de yaptıkları çalışmada (17) menstruel düzensizliği olan ve olmayan şizofren hastalar arasında nöroleptik dozu ve prolaktin konsantrasyonunda fark olmadığını göstermişlerdir. Bu bulgular nöroleptiklerin menstruasyon düzensizliklerinin major nedeni olduğunu ve östradiol üretimini bozduğunu söyleyenlere karşıdır. Meltzer 1985 te (18) amenore

gibi seksüel disfonksiyonu olan veya sex hormon seviyesinde bozukluk olan kadın şizofren hastalarda bozukluğun nöroleptik tedaviden ziyade hastalığın kendisine bağlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca hipoöstrojenizm şizofren kadınlarda nöroleptiklerin keşfinden önce de gözlenmiştir (2-19). Bu bozukluğun şizofreniklerin önemli bir kısmında da gözleendiği belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları menstruel siklus boyunca östradiol seviyesindeki değişikliklerle psikopatoloji arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Böylece östrojenler şizofrenik semptomların patogenezi anlamaya yarayan süreçte yeni bir pencere açabilir. Ayrıca şizofrenik bozukluklarda tedavi ve relapsların önlenmesinde ve tedaviye dirençli şizofreni olgularında da östrojenler denenebilir. Ancak bu konuyla ilgili yapılacak ileri klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gitlin MJ, Pasnav R.O. Psychiatric syndromes lined to reproductive function in women : a review of current knowledge, American journal of Psychiatry 1989, 146; 1413-1422
2. Krapelin E. (1909 - 1915) Psychiatrie, Bd 1-4 Barth Leipzig
3. Kretschmer E. (1921) Körperbau und Charakter. Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von den Temperamenten 25. Edition 1967, Springer, Berlin Heidelberg New York .
4. Seeman MV, Lang M, The role of oestrogenes in schizophrenia gender diferences. Schizophrenia Bulletin 1990; 16: 185-195
5. Watt DC, Katz K, Shepherd M ,The natural history of schizophrenia : a 5 year prospective fallow up of a presentative sample of schizophrenics by means of a stnsdardised clinical and social assesment . Psychological medicine 1982 ;13:663-670 .
6. Goldstein JM, Gender differences in the course of schizophrenia . American Journal of Psychiatry 1988; 145; 684-89.
7. Ferritti C, Blengio m, Vigna I, Ghi P, Genezzani E. Effects

- of estradiol on the ontogenesis of striatal dopamine D2 and D1 receptor sites in male anfemale rats Brain Research 1992; 571: 212-217 .
8. Dipaola T ,Payet P , Labrie F ,Effect of prolactin and estradiol on rat striatal dopamine receptors.Life sciences 1982 ,31: 2921-2929 .
9. Huruska RE , Ludmer LM, Silbergeld EK ; Hypophysectomy prevents the striatal dopamine receptor supersensitivity produced by chronic haloperidol treatment European Journal of Pharmacology 1980 : 65 : 145-15 .
10. Gordon JH ,Borison RL Diamond BI ,Modulation of dopamine receptor sensitivity by oestrogen . Biological Psychiatry 1980; 15: 389-396 .
11. Dipaola T, Daigle M, Labrie F; Effect of oestradiol and haloperidol on hypophysectomised rat brain dopamine receptors , Psychoneuroendocrinology 1984; 9:399-404 .
12. J. Kulkarni Women and schizophrenia :A review Australian and New Zeland Journal of Psychiatry 1997;31: 46-56 .
13. Castle D.J., and Murray RM. The epidemiology of late ñ onset schizophrenia . Schizophrenia Bulletin, 1993 ;19 (4) 691-700
14. Hafner, Riecher- Rössler, M. Stumbaum, K. Maurer and R. Schmidt. Can Estradiol Modulate Schizophrenic Symptomatology ? Schizophrenia Bulletin, 20 (1) : 203-214, 1994
15. Diedirch K and Wildt L. Neue Wege in Diagnostik und Therapie der Sterilität Stuttgart, West Germany : Enke Verlag , 1990
16. Beumont P.J.V, Gelder M.G., Friesen H.G.,Harris G.W., Mac Kinnon P.C.B., Mandelbrote B.M., and Wiles D.H. The effects of phenothiazines on endocrine function : Patients with inappropriate lactation and amenorrhea British Journal of psychiatry, 124;413-419,1974
17. Prentice D.S. and Deakin J.F.W. Role of Neuroleptic drugs and organic mechanism in the aetiology of menstrual irregularities in women (abstract) Schizophrenia Research , 6: 114; 1992
18. Meltzer , HY Long term effects of neuroleptic drugs on the neuroendocrine system. In:Kemali D ,Racagni G eds. Chronic Treatments in Neuropsychiatry :Advances in Biochemical Psychopharmacology,New York , NY;Raven Press.1985 ,pp.59-68.
19. Blueler (1943) Die spötschizophrenen Krankheitsbikler Nuerologie XV . 9 : 259-291.