

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

**PREMENSTRUEL DİSFORİK BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL EKSEN AKTİVİTESİ VE
SEKS STEROİD HORMON DEĞİŞİKLİKLERİ**

Proje No: TA-06-17

Proje Türü: Normal Araştırma Projesi (NAP)

SONUÇ RAPORU

Proje Yöneticisi:

Yrd. Doç. Dr. Saliha DEMİREL ÖZSOY

Araştırmacılar:

Doç. Dr. Tayfun Turan
Uzm. Dr. Fatma Süreyya Işık
Doç. Dr. Mustafa Kula
Prof. Dr. Serdar Serin

Ocak 2010
KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR-----	4
ÖZET -----	5
ABSTRACT -----	6
GİRİŞ VE AMAÇ-----	7
GENEL BİLGİLER-----	8
DENEKLER VE YÖNTEM-----	10
BULGULAR-----	14
TARTIŞMA -----	21
KAYNAKLAR-----	24
EKLER -----	28

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BKİ	: Beden kitle indeksi
BDSÖ	: Buss-Durkee saldırganlık ölçeği
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DSM-IV-TR	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Dördüncü Baskı, gözden geçirilmiş
DST	: Deksametazon supresyon testi
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
HADÖ	: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği
HDDÖ	: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği
HPA	: Hipotalamo-pituiter-adrenal
LH	: Lüteinleştirici hormon
PMS	: Premenstrüel sendrom
PMDB	: Premenstrüel disforik bozukluk
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globulin

PREMENSTRUEL DİSFORİK BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL EKSEN AKTİVİTESİ VE SEKS STEROİD HORMON DEĞİŞİKLİKLERİ

ÖZET

Amaç: Menstruel siklusun hipotalamus, hipofiz ve overlerdeki endokrinolojik aktiviteyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Premenstruel disforik bozuklukta (PMDB) görülen semptomların bu sistemlerdeki anormallikler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı PMDB'lu kadınlarda hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen ve hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen aktivitesini ve tedavinin bu eksenler üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: 24 PMDB'lu kadın hastada tedavi öncesi ve sonrasında ve 23 sağlıklı kontrolde menstruel döngünün hem midfolliküler hem de midluteal fazında psikometrik ve hormonal ölçümler yapılmıştır. Serum bazal kortizol, DHEAS, estradiol, progesteron, follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), serbest testosteron, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), prolaktin ve deksametazona kortizol ve DHEAS cevabı ölçümleri hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında, kontrollerde ise bir kez yapılmıştır.

Bulgular: Hastalarda her iki fazda da azalmış estradiol ve LH düzeyleri, midfolliküler fazda azalmış progesteron düzeyleri bulunmuştur. Estradiol düzeyleri tedavi ile normale dönmüş, ancak diğerlerinde değişiklik olmamıştır. Hastalarda midfolliküler dönemde bazal kortizol düzeyleri ve Δ kortizol değerleri tedavi öncesinde kontrollerinkinden düşükken tedavi sonrasında benzer olarak bulunmuştur. Deksametazon süpresyon testinde kortizolün baskılanmaması hastalarda midluteal fazda yüksek oranda gözlenmiş, tedavi sonrasında da normale dönmüştür.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları PMDB'un patofizyolojisinde HPG eksen hormonlarından ziyade HPA eksen bozukluklarının rolü olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Premenstruel disforik bozukluk, hipotalamo-pituiter-adrenal eksen, cinsiyet hormonları, deksametazon süpresyon testi.

**HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENAL AXIS ACTIVITY AND
THE ALTERATIONS OF SEX STEROID HORMONES IN PATIENTS WITH
PREMENSTRUEL DYSPHORIC DISORDER**

ABSTRACT

Aim: It is suggested that menstrual cycle is related to the endocrinological activity of hypothalamus, pituitary and ovaries. The symptoms seen in premenstruel dysphoric disorder (PMDD) are considered to be occurred as a result of abnormalities in these systems. The aim of this study is to investigate the activity of hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) and hypothalamo-pituitary-gonadal (HPG) axis and the effects of the treatment on these axes in women with PMDD.

Method: Psychometric and hormonal measurements were performed before and after treatment in 24 women with PMDD and 23 healthy controls in both midfollicular and midluteal phases of menstrual cycle. Serum levels of baseline cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), estradiol, progesterone, follicular stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), free testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG), prolactin and cortisol and DHEAS response to dexamethasone were measured before and after the treatment in the patients and once in the controls.

Results: The study revealed reduced estradiol and LH levels in both phases, reduced progesterone in midfollicular phase in the patients. Estradiol levels were normalized by treatment, but the others not. While baseline cortisol levels and Δ cortisol values was higher than those of controls before treatment, they found similar after treatment in midfollicular phase in the patients. Cortisol non-suppression in dexamethasone suppression test (DST) was observed in high proportion of the patients in midluteal phase, which normalized after the treatment.

Conclusion: The findings of the study revealed that HPA axis impairments rather than HPG axis hormones might have a role in the pathophysiology of PMDD.

Key words: Premenstruel dysphoric disorder, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, sex hormones, dexamethasone suppression test.

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda biyolojik psikiyatri alanındaki çalışmalar psikiyatrik hastalıkların etyolojisinin aydınlatılmasında önemli gelişmeler sağlamıştır. Bütün bu gelişmelere rağmen psikiyatrik hastalıkların birçoğunun etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Premenstruel disforik bozukluk (PMDB) üretken dönemdeki kadınlarda en sık görülen bozukluklardan biridir. PMDB'un menstruel siklusun hipotalamus, hipofiz ve overlerdeki endokrinolojik aktiviteyi yansıttığı düşünülerek PMDB'da görülen semptomların bu sistemlerdeki anormalliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Birçok çalışma hormon düzeyleri ile psikolojik ve fiziksel semptomlar arasında neden-sonuç ilişkisi tanımlamaya çalışmıştır. Yapılan çalışmalarda gonadal steroidlerin vücutta hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksenle de etkileşim halinde olduğu düşünülerek menstruasyonla ilişkili duygudurum semptomlarının oluşmasında rol oynayabilecekleri düşünülmektedir.

Bu noktadan hareketle biz de; PMDB olan hastalarda midfolliküler ve midluteal fazda prolaktin, estradiol, progesteron, follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), serbest testosteron gibi cinsiyet hormonlarının düzeylerini ölçerek hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPG) eksen aktivitesini değerlendirmeyi ve hem bazal kortizol, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerini hem de deksametazon supresyon testine (DST) hormonal cevabı ölçerek hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPA) eksen aktivitesini değerlendirmeyi, ayrıca antidepresan tedavinin bu eksenlere etkisini araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

Menstruasyonla ilişkili semptomlar kadınların %80'inde bildirilmiştir (1). Bu semptomlar psikolojik veya fiziksel olabilir ve birçok fizyolojik sistemi içine alabilir (2). Döngüsel menstruasyonla ilişkili semptomlar geç luteal fazla ilişkili olduğundan sıklıkla Premenstruel Sendrom (PMS) olarak adlandırılmaktadır. Şiddetli disforik PMS aynı zamanda Premenstruel Disforik Bozukluk (PMDB) olarak adlandırılmaktadır (3).

PMDB doğurgan yaştaki kadınların %2-9'unda görülür. Menarştan sonraki herhangi bir yaşta ilk kez ortaya çıkmasına rağmen tipik olarak yirmili yaşların başlarında ve ortasında başlar. (4). PMDB, luteal fazda ortaya çıkan beş ya da daha fazla semptomla, esas olarak duygudurum semptomlarıyla özellikle depresyon, gerginlik, anksiyete, irritabilite ve yorgunluk ile karakterizedir. Disforik duygudurumdaki artışa ilave olarak bilişsel, hafıza ve motor koordinasyonla ilişkili bozukluklar da görülebilir (3).

PMDB'un etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (4). Estrojen, progesteron, prolaktin, over enfeksiyonları ve çeşitli nörotransmitterler etyolojik hipotezde yer almaktadır. Birkaç çalışmada östrojen ve progesteron düzeyleri ile depresyon ve anksiyete arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (5,6). Progesteronun da PMDB'daki depresyon ve anksiyetenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmektedir (6,7). Ancak halâ bu konuyla ilgili tartışmalı bildiriler bulunmaktadır (8). Hsiao ve arkadaşları (8) depresyon veya anksiyete skorlarıyla estrojen ve progesteron konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulmamışlardır. Progesteron düzeyleri stresi takiben beyinde ve kanda artış gösterir ve anksiyolitik etki ile ilişkilidir (5). Progesteron türevi allopregnanolonun periferal düzeylerinin PMDB'daki semptomların şiddetiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Luteal fazdaki yüksek allopregnanolon konsantrasyonlarının semptomlarda düzelmeyeyle ilişkili olduğu ve düşük konsantrasyonların daha yüksek anksiyete ve irritabilite skorlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,9). Hayvanlarda yapılan çalışmalar hem cinsiyet hem de üremeye ilişkili steroidlerin bazal ve uyarılmış HPA eksen işlevini düzenlediğini göstermiştir. Bu hormonların HPA eksen üzerindeki rollerinin belirlenmesi affektif semptomlarla ve azalmış stres yanıtıyla karakterize PMS'un patofizyolojisini anlamak açısından önemlidir. PMS'da HPA eksenin işleviyle ilişkili veriler çelişkilidir. Genel olarak PMS'lu hastalarda ve kontrollerde bazal plazma kortizol düzeyleri, idrarda serbest kortizol veya plazma kortizol salınımının sirkadien ritminde farklılık gözlenmemiştir (10). Bazal plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyleri kontrollerinkiyile benzer bulunmuştur (11). PMS'lu kadınlarda kontrollerle karşılaştırıldığında, luteal fazda ya da siklus boyunca uyarana ya da stresöre körelmiş kortizol yanıtı saptanmıştır (7,12). Altemus ve arkadaşları (13) egzersizle uyarılmış HPA yanıtlarının folliküler fazla karşılaştırıldığında luteal fazın ortasında arttığını göstermiştir. Roca ve arkadaşlarının (10) yaptığı bir çalışmada ise PMS'lu kadınların luteal fazda egzersizle beklenen artmış HPA eksen yanıtını gösteremediği ve kontrol grubunda progesteronun artmış HPA eksen yanıtına yol açtığı bildirilmiştir. Buradan hareketle PMS'lu kadınlarda egzersiz uyarana karşı farklı HPA eksen yanıtının ortaya çıkması bu bozuklukta stres cevabının bozulduğunu göstermektedir (10).

HPA eksen aktivitesindeki artış sıklıkla major depresyon ile ilişkilidir. Premenstruel dönemde bazı kadınlar major depresyondakine benzer şekilde depresif duygudurum değişiklikleri yaşayabilir. Premenstruel dönemde belirgin depresyonu olan kadınların tükürük kortizol düzeyleri postmenstruasyonel dönemle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Buradan hareketle HPA eksen hiperaktivitesi görülen major depresyonun aksine, premenstruel depresif değişikliklerin azalmış HPA eksen aktivitesiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (14).

YÖNTEM

Katılımcılar:

Hastalar, Mayıs 2006- Haziran 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Kadın Doğum Polikliniklerine başvuran, premenstrüel disforik bozukluklu (PMDB), 18–45 yaş arası kadınlardan seçilmiştir. Hastaların tanısı “Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş” (DSM-IV TR) (15) (Ek 1) kriterlerine göre konulmuştur. Kontroller, hastane personeli ve yakınları arasından PMDB’u olmayan sağlıklı gönüllülerden seçilmiştir.

Hastalar ve kontroller için dışlama kriterleri:

- Eş zamanlı veya geçmişte psikiyatrik hastalığı bulunmak
- Alkol ve madde kullanım bozukluğu
- Endokrinolojik hastalık öyküsü
- Adet düzensizliğinin olması
- Son üç ay içinde oral kontraseptif kullanmış olmak
- Gebe veya emziriyor olmak
- Nutrisyonel bozukluk olması
- Diğer kronik ve metabolik hastalığı olmak

Bu kriterlere uyan 24 hasta ve 23 kontrol çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalar ve kontroller; fiziksel ve psikiyatrik muayeneleri yapılarak seçilmiştir.

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

Prosedür:

PMDB'li kadınlara ve kontrollere başlangıçta psikometrik testler ve hormonal ölçümler uygulanmıştır. Hastalara, bu durum için genelde uygulanan tedavilerden birisi olan sitalopram (Cipram®) 20 mg/gün tedavisi iki ay süreyle verilmiş, tedavi sonrasında ölçümler tekrarlanmıştır. Tedaviyi tamamlamayan 4 hastada tedavi sonrası ölçümler yapılamamıştır. Kontrollerde bu ölçümler bir kez uygulanmıştır.

Psikometrik ölçümler: Depresyon ve anksiyete düzeylerini değerlendirmek için midfolliküler, midluteal fazlarda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) (16) (Ek 2) ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) (17) (Ek 3), agresyon düzeylerini değerlendirmek üzere Buss-Durkee Saldırganlık Ölçeği (BDSÖ) (18) (Ek 4) uygulanmıştır.

Hormonal ölçümler: Serum bazal kortizol, DHEAS, östradiol, progesteron, serbest testosteron, SHBG ve prolaktin düzeylerini ölçmek için sabah saat 08:00'da kan örnekleri alınmıştır. Aynı gün akşam DST uygulaması için saat 23.00'te 1 mg deksametazon oral yoldan verilmiştir. 2. gün, saat 08:00, 16:00 ve 23:00'te deksametazon sonrası kortizol ve DHEAS düzeylerinin ölçümleri için yeniden kan örnekleri alınmıştır. Alınan tüm kan örnekleri santrifüj edilip ayrılan serumlar analiz edilinceye kadar -70°C 'de saklanmıştır.

Biyokimyasal analiz:

Serum kortizol, DHEAS ve serbest testosteron düzeyleri radyoimmuno assay (RIA) yöntemi ile, SHBG immünoradyometrik assay (IRMA) yöntemi ile, östradiol, progesteron, FSH, LH, prolaktin kemiluminesans sisteminin kullanıldığı otoanalizör ile tayin edilmiştir.

Serum kortizol düzeyi RIA (DSL-2100) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 19.21 $\mu\text{g}/\text{dl}$ konsantrasyonda %5.3, 19.18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ konsantrasyonda %8.9 idi.

Serum DHEAS düzeyi RIA (DSL-3500) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 17 ng/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 1870 ng/ml konsantrasyonda %7.8, 1734 ng/ml konsantrasyonda %10.0 idi.

Serum serbest testosteron düzeyi RIA (DSL-4900) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.18 pg/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 1.87 pg/ml konsantrasyonda %6.2 ve 3.71 pg/ml konsantrasyonda %9.7 idi.

Serum SHBG düzeyi IRMA (DSL-7400) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 3nmol/L, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 119 nmol/L konsantrasyonda %3.4, 115 nmol/L konsantrasyonda %8.7 idi.

Serum FSH düzeyi Chemiluminescence (ACS:180) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.3 mIU/mL, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları 4.3 mIU/mL konsantrasyonda sırasıyla %2.8 ve %4.6 idi.

Serum Estradiol düzeyi Chemiluminescence (ACS:180) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 10 pg/mL, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları 96 pg/mL konsantrasyonda sırasıyla %7.2 ve %7.5 idi.

Serum Prolaktin düzeyi Chemiluminescence (ACS:180) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.3 ng/mL, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları 2.7 ng/mL konsantrasyonda sırasıyla %2.5 ve %3.6 idi.

Serum LH düzeyi Chemiluminescence (ACS:180) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.07 mIU/mL, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları 5.3 mIU/mL konsantrasyonda sırasıyla %4.7 ve %6.3 idi.

Serum Progesteron düzeyi Chemiluminescence (ACS:180) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.11 ng/mL, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları 1.2 ng/mL konsantrasyonda sırasıyla %10.0 ve %12.0 idi.

İstatistiksel Analiz:

Deksametazon sonrası serum kortizol düzeyleri 5 µg/dl'ye eşit veya daha fazla olması durumu DST anormal (deksametazonla kortizolün baskılanmaması) olarak değerlendirilmiştir (Carroll BJ 1982). Ayrıca deksametazona hormonların cevabını değerlendirmek için deksametazon sonrası kortizol ve DHEAS cevabındaki maksimum değişim (Δ değerleri) hesaplanmıştır.

Δ kortizol : (bazal kortizol değeri) – (DST sonrası en küçük kortizol değeri)

Δ DHEAS : (bazal DHEAS değeri) – (DST sonrası en küçük DHEAS değeri)

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov

testi ile değerlendirilmiştir. Hastaların ve kontrollerin demografik, psikometrik ve hormonal değerleri bağımsız örnekler t-testi ile karşılaştırılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası psikometrik test skorları ve hormonal değerlerinin karşılaştırılması ise eşleştirilmiş örnekler t-testi ile yapılmıştır. Hasta ve kontrollerin sigara kullanma ve DST anormalliği oranlarını karşılaştırmak için ki-kare testi, hastaların tedavi öncesi ve sonrası DST anormalliği oranlarını karşılaştırmak için McNemar testi kullanılmıştır. Deksametazona hormon cevaplarının anlamlı olup olmadığı tekrarlayan ölçümler ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. Hastaların ve kontrollerin klinik ve hormonal değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

I. Hasta ve kontrollerin sosyo-demografik ve klinik özellikleri

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, beden kitle indeksi (BKİ) ve sigara kullanım durumları gibi sosyodemografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Demografik veriler	Hasta grubu (n=24) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=23) Ort ± SS	Karşılaştırma
Yaş (yıl)	29.79±6.19	30.08±5.39	t=0.174 p=0.863
BKİ (kg/m ²)	24.07±2.08	24.34±2.72	t=0.380 p=0.706
Sigara (kullanan/kullanmayan)	6/18	6/17	$\chi^2= 0.007$ p=0.932

n: Denek sayısı, BKİ: Beden kitle indeksi

Hastaların tedavi öncesi midluteal fazdaki HADÖ, HDDÖ ve BDSÖ skorları kontrollerinkinden yüksek bulunmuştur (sırasıyla t=22.562, p<0,001; t=17.66, p<0,001; t=20.090, p<0,001). Anksiyete ve depresyon skorları tedavi sonrasında aynı fazda kontrollerinkinden farksız hale gelmiş (sırasıyla; t=1.703; p=0,095; t=0.649, p=0,519), BDSÖ skorları ise halen yüksek kalmıştır (t=2.614, p=0,012). Midfolliküler fazda ise tedavi öncesi ve sonrası hastaların HADÖ, HDDÖ ve BDSÖ skorları ile kontrollerinki arasında fark tespit edilmemiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası anksiyete, depresyon ve saldırganlık skorları karşılaştırıldığında ise, hem midfolliküler hem de midluteal fazda skorların tedaviyle düştüğü

görülmüştür (sırasıyla; midfolliküler faz: $t=5.751$, $p<0,001$; $t=4.338$, $p<0,001$; $t=3.245$, $p=0.004$; Midluteal faz: $t=26.852$, $p<0,001$; $t=18.161$, $p<0,001$; $t=21.026$, $p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının HADÖ, HDDÖ ve BDSÖ karşılaştırması

	HASTALAR n=24				KONTROLLER n=23	
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Midfolliküler ort±SS	Midluteal ort±SS
	Midfolliküler ort±SS	Midluteal ort±SS	Midfolliküler ort±SS	Midluteal ort±SS		
HADÖ	4.08±1.81	34.62±5.91 ^b	2.50±1.06 ^a	7.37±3.04 ^a	3.95±1.49	6.13±1.76
HDDÖ	3.29±1.80	21.58±4.29 ^b	2.54±1.35 ^a	5.87±2.34 ^a	3.26±1.81	5.52±1.16
BDSÖ	27.70±4.34	73.00±7.55 ^b	26.54±4.64 ^a	35.37±6.70 ^a	28.43±6.40	30.13±7.05

HADÖ: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

BDSÖ: Buss-Durkee Saldırganlık ölçeği

a: Tedavi öncesi değerlerden düşük.

b: Kontrollerinkinden yüksek.

II. Hasta ve kontrollerin hormonal değerlerinin karşılaştırması

Hastaların midfolliküler fazda; tedavi öncesinde estradiol, progesteron ve LH düzeyleri (sırasıyla; $t=2.026$, $p=0.049$; $t=3.147$, $p=0.003$; $t=3.201$, $p=0.003$), tedavi sonrasında ise progesteron ve LH düzeyleri kontrollerinkinden düşük bulunmuştur (sırasıyla; $t=2.558$, $p=0.014$; $t=3.174$, $p=0.003$) (Tablo 3).

Midluteal fazdaki hormon düzeyleri karşılaştırıldığında ise; tedavi öncesinde hastaların estradiol ve LH değerleri kontrollerinkinden düşükken (sırasıyla $t=2.275$, $p=0.028$; $t=4.067$, $p<0.001$), FSH değerleri yüksek bulunmuştur ($t=2.762$, $p=0.008$). Tedavi sonrasında da hastaların prolaktin ve LH düzeylerinin kontrollerinkinden düşük olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $t=3.860$, $p<0.001$; $t=3.705$, $p=0.001$) (Tablo 3).

SHBG ve serbest testosteron değerleri açısından hastalar ve kontroller arasında midfolliküler ve midluteal fazda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 3).

Hastalarda hormon düzeylerinin tedavi ile değişimine bakıldığında ise sadece midluteal fazdaki FSH düzeylerinde tedavi ile düşme tespit edilmiş ($t=3.866$, $p=0.001$), diğer hormonlar üzerine tedavinin etkisi gözlenmemiştir.

Tablo 3: Hasta ve kontrollerin hormon düzeyleri

	HASTALAR				KONTROLLER n=23	
	Tedavi öncesi n=24		Tedavi sonrası n=20			
	Midfolliküler ort±SS	Midluteal ort±SS	Midfolliküler ort±SS	Midluteal ort±SS	Midfolliküler ort±SS	Midluteal ort±SS
Estradiol (pg/mL)	97.29±26.38 ^a	109.38±27.96 ^a	97.91±27.78	110.32±30.47	114.37±31.26	130.29±34.83
Progesteron (ng/mL)	0.66±0.40 ^a	12.12±3.58	0.72±0.39 ^a	11.41±3.39	1.16±0.67	10.65±2.16
SHBG (nmol/L)	108.00±37.99	118.70±40.40	111.35±34.75	124.70±38.05	107.69±40.26	120.43±41.21
S.Testosteron (pg/mL)	1.97±0.58	2.05±0.56	2.02±0.55	2.12±0.60	1.99±0.70	2.14±0.59
FSH (mIU/mL)	2.62±0.91	2.67±0.85 ^b	2.37±0.80	2.33±0.72	2.22±1.09	2.02±0.76
LH (mIU/mL)	3.16±1.20 ^a	3.22±0.93 ^a	3.23±0.91 ^a	3.42±0.71 ^a	4.82±2.19	5.02±1.91
Prolaktin (ng/mL)	11.98±4.65	15.79±6.23	10.32±3.92	12.60±2.57 ^a	11.42±3.66	16.40±3.68

a: Kontrollerinkinden düşük.

b: Kontrollerinkinden yüksek.

III. Hasta ve kontrollerin kortizol ve DHEAS düzeyleri ve bunların deksametazona cevaplarının değerlendirilmesi

Midfolliküler fazda hastaların bazal kortizol düzeyleri ve Δ kortizol değerleri tedavi öncesinde kontrollerinkinden düşük bulunurken tedavi sonrasında bu fark ortadan kalkmıştır (sırasıyla; tedavi öncesinde $t=3.483$, $p=0.001$; $t=3.298$, $p=0.002$; tedavi sonrasında $t=1.714$, $p=0.094$; $t=1.657$, $p=0.105$). Aynı fazda hastaların bazal DHEAS düzeyleri tedaviden önce ve sonra kontrollerinkinden farklı değilken, tedavi sonrası Δ DHEAS değerleri kontrollerinkinden düşük bulunmuştur ($t=2.346$, $p=0.019$). Midluteal fazda ise tedavi öncesi ve sonrasında hastaların kortizol ve DHEAS değerleri ile kontrollerinki arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 4).

Tedavinin etkisi incelendiğinde ise hastalarda midfolliküler fazdaki bazal kortizol düzeyleri ve Δ kortizol değerleri tedavi ile yükselmiştir (sırasıyla; $t=3.777$, $p=0.001$;

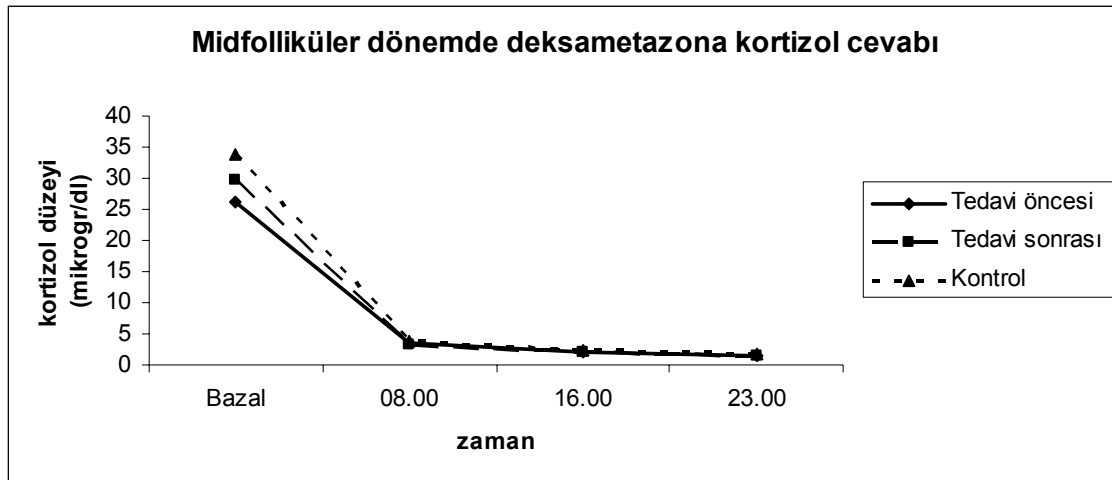
t=3.639, p=0.002). Midluteal fazda bazal DHEAS düzeyleri tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla yüksek bulunmuştur (t=2.153, p=0.044).

Tablo 4: DST'ye hormon cevaplarının değerlendirilmesi

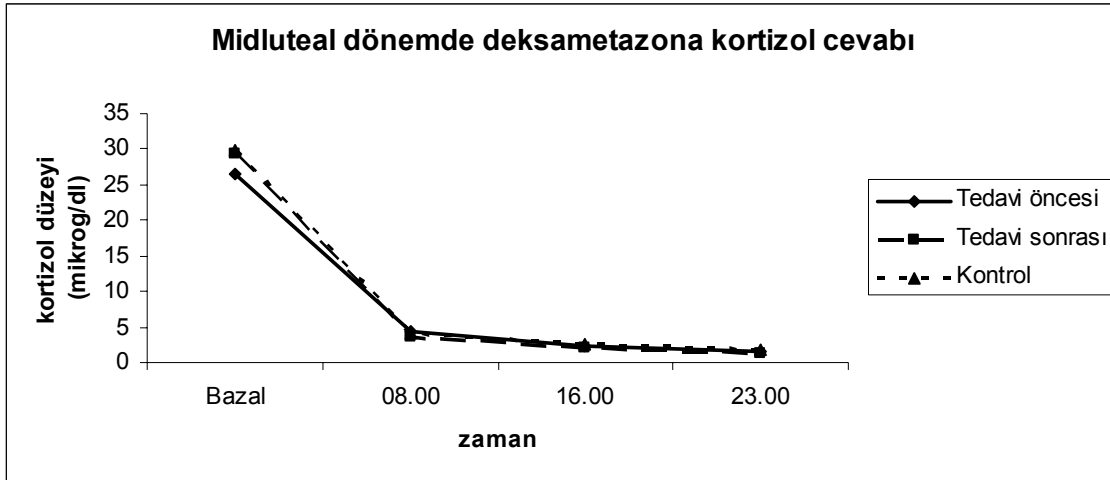
	HASTALAR				KONTROLLER	
	Tedavi öncesi n=24		Tedavi sonrası n=20		n=23	
	Midfolliküler ort±SS	Midluteal ort±SS	Midfolliküler ort±SS	Midluteal ort±SS	Midfolliküler ort±SS	Midluteal ort±SS
Bazal Kortizol (µg/dl)	26.26±8.19 ^a	26.42±7.74	29.83±8.82	29.40±8.51	33.95±6.91	29.78±5.16
Bazal DHEAS (ng/ml)	4779.33 ±1648.72	4079.75 ±1360.51	5113.65 ±2422.62	4370.25 ±1739.01	5365.78 ±1050.34	3891.04 ±1006.21
Δ Kortizol	24.91±8.26 ^a	24.86±7.67	28.26±8.75	28.07±8.52	32.18±6.71	27.99±5.21
Δ DHEAS	1760.91 ±1790.91	402.95 ±2035.82	986.65 ±2411.56 ^a	219.10 ±2222.99	2381.52 ±1202.03	1259.52 ±1018.53

a: Kontrollerinkinden düşük.

Deksametazona kortizol cevabı değerlendirildiğinde; her iki fazda hem hastalarda tedavi öncesinde ve sonrasında hem de kontrollerde anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; hastalarda midfolliküler fazda F=201.574, df=3, 69, p<0.001; F= 195.680, df=3, 57, p<0.001; midluteal fazda F=230.306, df=3, 69, p<0.001; F=202.471, df=3, 57, p<0.001; kontrollerde F=489.995, df=3, 66, p<0.001; F=230.306, df=3, 66, p<0.001) (Şekil 1, 2).



Şekil 1: Midfolliküler dönemde hastaların ve kontrollerin deksametazona kortizol cevabı



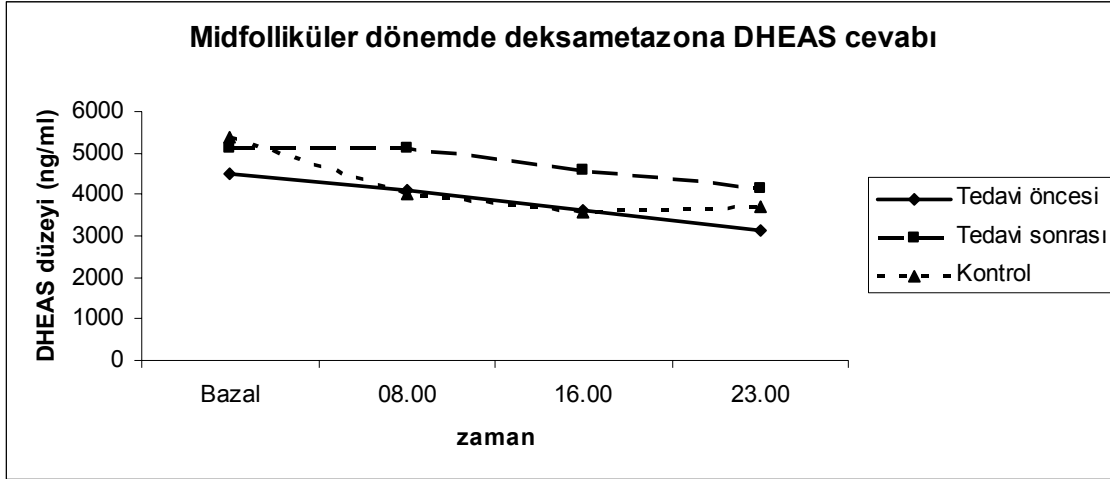
Şekil 2: Midluteal dönemde hastaların ve kontrollerin deksametazona kortizol cevabı

Deksametazon sonrası DST anormalliği (deksametazonla kortizolün baskılanmaması) oranları değerlendirildiğinde; tedavi öncesinde ve sonrasında her iki fazda da hasta ve kontrollerin DST anormalliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla; $\chi^2= 0.312$, $p=0.516$; $\chi^2= 0.890$, $p=0.535$; $\chi^2= 2.804$, $p=0.144$). Ancak hastaların midluteal dönemdeki DST anormalliği oranı kontrollerinkinden yüksek olma eğilimi göstermiştir ($\chi^2= 3.695$, $p=0.055$). Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası DST anormalliği oranları karşılaştırıldığında ise midfolliküler dönemde fark yokken, midluteal dönemde tedavi ile DST anormalliği oranı anlamlı düzeyde düşmüştür ($p=0.500$, $p=0.008$). Hastalarda midluteal dönemdeki DST anormalliği oranı midfolliküler döneme göre de yüksek bulunmuştur ($p=0.039$) (Tablo 5).

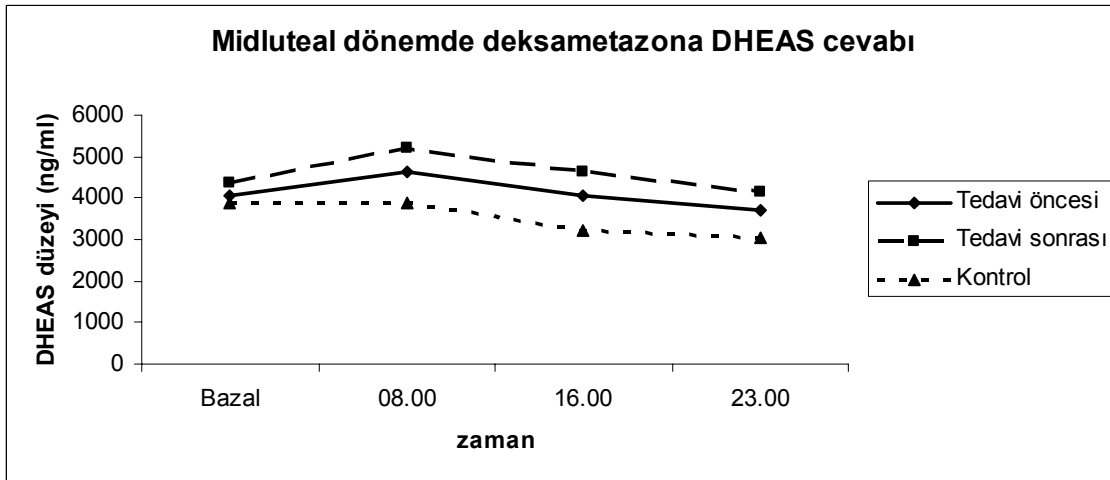
Tablo 5: Hasta ve kontrollerin DST'ye kortizol cevabı oranları

	HASTALAR				KONTROLLER n=23	
	Tedavi öncesi n=24		Tedavi sonrası n=20		Midfolliküler Sayı (%)	Midluteal Sayı (%)
	Midfolliküler Sayı (%)	Midluteal Sayı (%)	Midfolliküler Sayı (%)	Midluteal Sayı (%)		
DST anormalliği	2 (%8.33)	9 (%37.5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%4.34)	3 (%13.04)

Deksametazonaya DHEAS cevabı ise hastalarda midfolliküler fazda tedavi öncesi anlamlı bulunurken ($F=12.329$, $df=3$, 69 , $p<0.001$); tedavi sonrasında anlamlılık ortadan kalkmıştır ($F=3.028$, $df=3$, 57 , $p=0.097$) (Şekil 3). Midluteal fazda hem tedavi öncesi hem de sonrasında DHEAS deksametazonaya anlamlı cevap vermemiştir (sırasıyla $F=3.149$, $df=3$, 69 , $p=0.080$; $F=3.151$, $df=3$, 57 , $p=0.089$) (Şekil 4).



Şekil 3: Midfolliküler dönemde hastaların ve kontrollerin deksametazonaya DHEAS cevabı



Şekil 4: Midluteal dönemde hastaların ve kontrollerin deksametazonaya DHEAS cevabı

IV. Klinik ve hormonal değerlerin ilişkisi:

Midfolliküler dönemde: Tedavi sonrasında östradiol ile bazal kortizol ve Δ kortizol değerleri arasında pozitif ilişki ($r=0.622$, $p=0.003$; $r=0.625$, $p=0.003$), östradiol ile bazal DHEAS ve Δ DHEAS değerleri arasında hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla; tedavi öncesi $r=0.415$, $p=0.044$; $r=0.476$, $p=0.019$; $r=0.564$, $p=0.010$; $r=0.481$, $p=0.032$; tedavi sonrası $r=0.525$, $p=0.018$; $r=0.565$, $p=0.009$; $r=0.662$,

p=0.001; r=0.588, p=0.006). Tedavi sonrası bazal kortizol ve Δ kortizol ile bazal DHEAS ve Δ DHEAS değerleri arasında da pozitif ilişki bulunmuştur (sirasıyla; r=0.698, p=0.001; r=0.522, p=0.018; r=0.704, p=0.001; r=0.530, p=0.016).

Midluteal dönemde: Tedavi sonrası östradiol ile bazal kortizol ve Δ kortizol değerleri arasında pozitif ilişki (r=0.450, p=0.047; r=0.450, p=0.047), prolaktin ile bazal kortizol ve Δ kortizol değerleri arasında negatif ilişki (r=-0.459, p=0.024; r=0.455, p=0.025) tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın önemli bulguları sırasıyla şunlardır:

- i) Hastalarda her iki fazda da azalmış estradiol ve LH düzeyleri, midfolliküler fazda azalmış progesteron düzeyleri bulunmuştur. Estradiol düzeyleri tedavi ile normale dönmüş, ancak diğerlerinde değişiklik olmamıştır.
- ii) Hastalarda midfolliküler dönemde bazal kortizol düzeyleri ve Δ kortizol değerleri tedavi öncesinde kontrollerinkinden düşükken tedavi sonrasında benzer olarak bulunmuştur.
- iii) Hastalarda midluteal dönemdeki DST anormalliği oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, tedavi sonrasında düşerek normale dönmüştür.

D) Gonadal hormonların değerlendirilmesi:

Bizim çalışmamızda tedavi öncesi midfolliküler dönemdeki estradiol ve progesteron düzeyleri kontrollerinkinden düşük olarak bulunmuştur. Bu bulgu premenstruel dönemin her iki fazında da progesteron düşüklüğü saptayan Lombardi ve arkadaşlarının (19) yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla tutarlıdır. Ancak hasta ve kontroller arasında estradiol ve progesteron seviyeleri açısından fark bulmayan çalışmalar da literatürde yer almaktadır (20-22). Progesteronla premenstruel sendrom arasındaki ilişkiyi açıklayan dört olası mekanizma öne sürülmüştür: 1) Progesteron sentezi kadından kadına değişkenlik gösterir ve aynı kadında saatlik değişkenlikler görülebilir. 2) Progesteron metabolizması kadınlar arasında farklılık gösterebilir. 3) Progesteron metabolitleri biyoaktiftir ve bu biyoaktivlik progesteron reseptörlerinin aracılık ettiklerinin dışındaki mekanizmalar tarafından etkilenebilir 4)

Progesteronun biyoaktif metabolitleri birçok farklı dokuda sentezlenebilir ve bu şekilde progesteron PMS'li kadınlarda farklı semptomların oluşmasına neden olabilir (22).

Estrojen düzeylerindeki döngüsel dalgalanmalar kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) salgılanmasını etkileyebilir. CRH, HPA eksenin birincil düzenleyicisidir ve azalmış CRH üretimi hem atipik hem de mevsimsel depresyonla ilişkilidir. Menstruel siklusun geç luteal ve menstruel fazındaki azalmış CRH salınımı PMDB gibi menstruasyonla ilişkili duygudurum bozukluklarına artmış yatkınlığı açıklamaya yardımcı olabilir (23). Premenstruel irritabilite ve disforinin yüksek serum serbest testosteron düzeyleriyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (24). Bizim çalışmamızda serbest testosteron değerleri açısından hastalar ve kontroller arasında midluteal ve midfolliküler dönemde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu PMDB'lu hastalarda siklusun her iki döneminde de kontrollerden daha yüksek serbest testosteron değerleri bulan Eriksson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bulgularıyla tutarsızdır. Estradiol ve progesteronun aksine serum testosteron düzeyinin luteal dönemde çok fazla değişmediği düşünülmektedir. Nitekim yüksek serum testosteron düzeylerinin premenstruel disforiye katkıda bulunabileceği ancak semptomların görülme zamanının luteal dönemdeki progesteron düşüşüyle daha fazla ilişkili olduğu yönünde görüşler bildirilmiştir. Menstruel kanamadan önceki irritabilitenin serumda hızla artan testosteron/progesteron oranına bağlı olabileceği de öne sürülmüştür (24). Buradan hareketle premenstruel irritabilite görece bir testosteron yüksekliğiyle ilişkili olarak ortaya çıkıyor gibi görünmektedir.

Menstruel siklusun midluteal fazında pulsatil LH salınımının olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (25). Facchinetti ve arkadaşlarının (26) yaptığı çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında premenstruel fazda daha yüksek frekanslı ve daha düşük amplitüdü pulsatil LH salınımının olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızdaki tedavi öncesinde midluteal fazdaki estradiol ve LH düzeylerinin de kontrollerden düşük bulunması, bu fazdaki pulsatil salınımla ilişkili olabilir. Amenoresi olan bir grup hastada depresyon veya anksiyete varlığının baskılanmış LH amplitüdüyle ilişkili bulunması, LH'nın pulsatil salınımının stres ve affektif bozukluklarda da değiştiği görüşünü destekler niteliktedir (23, 27).

II) Kortizol

Bizim çalışmamızda midfolliküler fazda hastaların bazal kortizol düzeyleri ve Δ kortizol değerlerinin tedavi öncesinde kontrollerinkinden düşük bulunması major depresif bozuklukta görülen HPA eksen hiperaktivitesinin tersine, premenstruel depresif değişikliklerin azalmış

HPA eksen aktivitesiyle ilişkili olabileceği görüşüyle açıklanabilir (14). Ayrıca premenstruel dönemde görülen depresyonun etyolojik olarak major depresif bozukluktan ziyade mevsimsel affektif bozuklukla benzer özelliklere sahip olduğu yönünde de görüşler bildirilmiştir (28). Odber ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada da benzer şekilde depresif semptomları daha fazla olan premenstruel dönemdeki kadınların kortizol düzeyi premenstruel semptomları olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur.

Premenstruel sendromlu kadınlarda kontrollerinkinden daha düşük kortizol düzeyleri bulan ve bizim çalışmamızın bulgularıyla tutarlı başka çalışmalar da yapılmıştır. Rabin ve arkadaşlarının (29) yaptığı çalışmada PMDB'lu kadınlarda akşam ölçülen bazal plazma kortizol düzeyleri hem folliküler hem de luteal dönemde kontrollerinkinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Literatürde hipokortizoleminin olası nedenleri arasında şunlar ileri sürülmüştür: a) HPA eksenin çeşitli seviyelerinde azalmış biyosentez veya salgılatıcı faktörlerin azalması (örneğin, hipotalamustan CRH, hipofizden ACTH veya adrenal bezlerden kortizol salınımı gibi) b) salgı yapımını uyarıcı bir maddenin aşırı salınımı sonucunda hedef reseptörlerde aşağı ayarlanma olması, c) glukokortikoidlerin negatif geri bildirimine aşırı duyarlılık d) serbest kortizolün kullanılabilirliğinde azalma e) kısmi kortizol direnci sonucunda kortizolün hedef dokulardaki etkisinde azalma olması (30).

III) Deksametazona hormon cevaplarının değerlendirilmesi:

Hastaların midluteal dönemdeki DST anormalliğinin kontrollerinkinden ve midfolliküler dönemdekenden yüksek olarak bulunması luteal fazda glukokortikoid geri bildirim mekanizmalarında oluşan değişikliklerle ilişkili olabilir. Altemus ve arkadaşlarının (31) yaptığı çalışmada da benzer şekilde menstruel siklusun folliküler fazında deksametazon supresyonu luteal faza göre daha fazla bulunmuştur. Menstruel siklusta hangi hormonal değişikliklerin HPA eksen aktivitesini düzenlediği tam olarak açıklanmamıştır. Glukokortikoidlerin HPA eksen gibi stres cevap sistemlerinin geribildiriminin düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Luteal fazda deksametazona negatif geribildirim azalmış olabileceği ya da HPA eksenini aktive eden sistemlerin bu fazda aşırı çalışabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır. Bu şekilde santral stres cevap sistemlerinin luteal fazdaki aşırı aktivasyonu premenstruel semptomların oluşmasında rol oynuyor olabilir (31).

KAYNAKLAR

1. Hylan TR, Sundell K, Judge R. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: experience from the United States, United Kingdom, and France. *J Womens Health Gend Based Med.* 1999; 8:1043-1052.
2. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28: 55-99.
3. American Psychiatric Association 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, third ed. American Psychiatric Press, Inc., Washington, DC.
4. Freeman EW, Sondheimer SJ. Premenstrual Dysphoric Disorder: Recognition and Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2003; 5:30-39.
5. Zinder O, Dar DE. Neuroactive steroids: their mechanism of action and their function in the stress response. *Acta Physiol Scand.* 1999; 167: 181-188.
6. Galeeva A, Tuohimaa P. Analysis of mouse plus-maze behavior modulated by ovarian steroids. *Behav Brain Res.* 2001; 119:41-47.
7. Girdler SS, Straneva PA, Light KC, Pedersen CA, Morrow AL. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry.* 2001; 49: 788-797.
8. Hsiao CC, Liu CY, Hsiao MC. No correlation of depression and anxiety to plasma estrogen and progesterone levels in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004; 58:593-599.
9. Wang M, Seippel L, Purdy RH, Bäckström T. Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 alpha-pregnane-3,20-dione and 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1076-1082.
10. Roca CA, Schmidt PJ, Altemus M, Deuster P, Danaceau MA, Putnam K, Rubinow DR. Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3057-363.

11. 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.
12. Su TP, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy DL, Rubinow DR. Effect of menstrual cycle phase on neuroendocrine and behavioral responses to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in women with premenstrual syndrome and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 1220-1228.
13. Altemus M, Roca C, Galliven E, Romanos C, Deuster P. Increased vasopressin and adrenocorticotropin responses to stress in the midluteal phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:2525-2530.
14. Odber J, Cawood EH, Bancroft J. Salivary cortisol in women with and without perimenstrual mood changes. *J Psychosom Res*. 1998; 45:557-568.
15. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001.
16. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-61.
17. Bruss GS, Gruenberg AM, Goldstein RD & Barber JP. Hamilton Anxiety Rating Scale interview guide: joint interview and test-retest methods for interpreter reliability. *Psychiatry Res* 1994;53:191-202.
18. Can S. Aggression Questionnaire adlı ölçeğin Türk Populasyonunda geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri, İstanbul 2002. Uzmanlık Tezi.
19. Lombardi I, Luisi S, Quirici B et al. Adrenal response to adrenocorticotropic hormone stimulation in patients with premenstrual syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2004; 18: 79-87.
20. Rubinow DR, Hoban MC, Grover GN et al. Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorder and in control subjects. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 158: 5-11.

21. Dennerstein L, Brown JB, Gotts G et al. Menstrual cycle hormonal profiles of women with and without premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 1993; 14: 259-268.
22. Lentz MJ, Woods N, Heitkemper M et al. Ovarian steroids and premenstrual symptoms: a comparison of group differences and intra-individual patterns. *Res Nurs Health*. 2007; 30: 238-249.
23. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 229-240.
24. Eriksson E, Sundblad C, Lisjö 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.
25. Veldhuis JD, Christiansen E, Evans WS et al. Physiological profiles of episodic progesterone release during the midluteal phase of the human menstrual cycle: analysis of circadian and ultradian rhythms, discrete pulse properties, and correlations with simultaneous luteinizing hormone release. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66:414-421.
26. Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E et al. Neuroendocrine correlates of premenstrual syndrome: changes in the pulsatile pattern of plasma LH. *Psychoneuroendocrinology*. 1990; 15: 269-277.
27. Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E et al. Neuroendocrine changes in luteal function in patients with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76: 1123-1127.
28. Joseph-Vanderpool JR, Rosenthal NE, Chrousos GP et al. Abnormal pituitary-adrenal responses to corticotropin-releasing hormone in patients with seasonal affective disorder: clinical and pathophysiological implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72:1382-1387.
29. Rabin DS, Schmidt PJ, Campbell G et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71:1158-1162.
30. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30:1010-1016.

- 31.** Altemus M, Redwine L, Leong YM et.al. Reduced sensitivity to glucocorticoid feedback and reduced glucocorticoid receptor mRNA expression in the luteal phase of the menstrual cycle. *Neuropsychopharmacology*. 1997; 17:100-109.

EK 1.

PREMENSTRUEL DİSFORİK BOZUKLUK TANI ÖLÇÜTLERİ (DSM-IV-TR):

- A. Son yıl içinde çoğu menstruel siklusta, luteal evrenin son haftası sırasında, zamanın büyük bölümünde belirtilerden en az biri (1), (2), (3) ya da (4) olmak üzere, aşağıdaki belirtilerin beşi (veya daha fazlası) bulunmuştur, folliküler evrenin başlangıcından sonra birkaç gün içinde belirtiler düzelmeye başlamıştır ve menstruasyondan sonraki haftada kaybolmuştur:
- (1) belirgin olarak depresif duygudurum, umutsuzluk duyguları ya da değersizlik düşünceleri
 - (2) belirgin anksiyete, gerilim, “coşkulu” ya da “sınırdan” olma duyguları
 - (3) duygulanımda belirgin değişkenlik (örn. kendini aniden üzgün ya da ağlamaklı hissetme ya da reddedilmeye duyarlılıkta artma)
 - (4) sürekli ve belirgin öfke, irritabilite ya da kişilerarası çatışmalarda artma
 - (5) olağan etkinliklere karşı ilgide azalma (örn. iş, okul, arkadaşlar, hobiler)
 - (6) öznel olarak dikkâti yoğunlaştırmada zorluk
 - (7) uyuşukluk, kolay yorulma ya da belirgin enerji yitimi
 - (8) iştahta belirgin değişiklik, aşırı yeme ya da belirli gıdalara aşırma
 - (9) aşırı uyku ya da uykusuzluk
 - (10) öznel olarak bunalma ya da denetimden çıkma duygusu
 - (11) memelerde gerginlik ya da şişkinlik, baş ağrıları, eklem ya da kas ağrısı, “şişkinlik” duygusu, kilo alma gibi diğer fiziksel semptomlar
- B. Bu bozukluk belirgin olarak iş ya da okulu ya da ya da olağan toplumsal etkinlikleri ve diğer insanlarla ilişkileri engeller (örn. toplumsal etkinliklerden kaçınma, okul veya işte üretkenlikte ve etkililikte azalma).
- C. Bu bozukluk sadece Major Depresif Bozukluk, Panik Bozukluğu, Distimik Bozukluk ya da bir kişilik bozukluğu gibi başka bir bozukluğun belirtilerinin alevlenmesi değildir.
- D. A, B ve C ölçütleri en az iki ardışık belirtili döngüde ileriye dönük günlük ölçümlerle desteklenmelidir. (Bu tanı bu saptamadan önce geçici olarak konabilir.)

EK 2.

HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ)

1. Depresif Ruh Hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0= Yok.

1= Bu duygularını ancak sorulduğunda gösteriyor.

2= Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3= Bu duygularını sözleriyle değil, yüz ifadesi, duruşu, sesi ve ağlama eğilimi ile gösteriyor.

4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk Duygusu

0= Yok.

1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü sanıyor.

2= Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor.

3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor ve suçluluk hezeyanları gösteriyor.

4= Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0= Yok.

1= Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2= Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.

3= intiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.

4= intihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya Dalamamak

0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.

1= Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.

2= Her gece uyuma güçlüğü çekiyor.

5. Geceyarısı Uyanmak

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yalanıyor.

2= Gece yarısı uyanıyor. Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir.

6. Sabah Erken Uyanmak

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Sabah erkenden uyanıyor fakat tekrar uykuya dalıyor.

2= Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. İş ve Aktiviteler

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da bos zamanlarda meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2= Aktivite, hobi veya işe duyulan ilginin kaybolması; hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve karasızlığı ile gösterir. Kendini iş veya aktiviteler için zorlaması gerektiğini hisseder.

3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastanedeki değerlendirmesinde, eğer hasta en az 3 saatini aktivitelerine (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin.

4= Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalar servisteki işlerin dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa ya da servis işlerini yardım almadan yapıyorsa 4 puan ile değerlendirin.

8. Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0= Normal konuşma ve düşünce.

1= Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3= Görüşme yapmakta güdük çekiyor.

4= Tam stupor.

9. Ajitasyon

0= Yok

1= Yerinde duramama.

2= Eller, saçlar v.b. ile oynama.

3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.

4= Ellerin ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. Psikik Anksiyete

0= Güçlük yok.

1= Sübjektif gerilim ve irritabilite.

2= Küçük şeylerden kaygı duyma.

3= Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4= Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik Anksiyete

0= Yok.

1= Hafif

2= Orta

3= Şiddetli

4= Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz çıkarma, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare. Kardiyovasküler: Palpitasyon, bas ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme. Sık idrara çıkma. Terleme.

12. Somatik Semptomlar - Gastrointestinal

0= Yok.

1= İştahsız, ama hastane personelinin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gastrointestinal semptomlar için ilaç veya bağırsaklar için laksatif ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Somatik Semptomlar-Genel

0= Yok.

1= Ekstremitelerinde, sırtında ya da basında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, bas ağrısı, kaslarda ağrı. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.

2= Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

14. Genital Semptomlar (libido kaybı, menstruel bozukluklar gibi semptomlar)

0=Yok.

1=Hafif

2= Şiddetli

15. Hipokondriasis

0= Yok.

1= Evhamlılık

2= Sağlıkla ilgili evhamlar

3= Sık sık yakınmalar, yardım isteği vb.

4= Hipokondriak delüzyonlar.

16. Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A. Anamneze göre değerlendirirken:

0= Kilo kaybı yok.

1= Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.

2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde.

0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.

1= Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

2= Haftada 1 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

17. Durumu Hakkında Görüşü

0= Hasta ve depresyonda olduğunu farkında.

1= Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, asın çalışmaya, istirahata ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2= Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK 3.

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HADÖ)

0. Yok

1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)

3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)

4. Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirci)

	Birini işaretleyin				
	0	1	2	3	4
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite					
2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe					
3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan					
4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları					
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon gücü, bellek zayıflaması					
6. DEPRESİF MİZAÇ: İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar					
7. BEDENSEL (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. (Duygusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu					
8. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.					
9. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.					
10. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma gücü, barsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.					
11. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, frijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.					
12. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.					
13. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus.					

TOPLAM PUAN _____

PSİŞİK (1,2,3,5,6) _____ :

SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13) _____ :

Değerlendiren Dr _____

EK 4.

Buss- Durkee Saldırganlık Ölçeği

Puan: 0 1 2 3 4

	KARAKTERİNİZE EN UYGUN OLAN YANITI (X) ŞEKLİNDE İŞARETLEYİNİZ.	Hiç uygun Değil	Çok az uygun	Biraz uygun	Çok uygun	Tam Uygun
1.	Arkadaşlarım çok münakaşacı olduğumu söylerler					
2.	Şans hep başkalarına gülüyor, onlardan yana oluyor					
3.	Birden parlarım, ama çabuk sakinleşirim					
4.	Kendimi sık sık diğer insanlarla tartışırken bulurum.					
5.	Bazen hayatın bana adaletli davranmadığını düşünürüm					
6.	İnsanlarla aynı fikirde olmazsam, onlarla tartışmaktan kendimi alıkoyamam					
7.	Bazen ortada hiçbir neden yokken parlarım					
8.	Kız ya da erkek birisi beni kışkırtırsa ona vurabilirim					
9.	Bazen niye bu kadar katı olduğumu merak ediyorum					
10.	Tanıdığım insanları tehdit ettiğim olmuştur					
11.	Biri çok üzerime geldiğinde, sıkıştırdığında ona vurabilirim					
12.	Öfkemi kontrol etmekte zorluk çekerim					
13.	Eğer çok kızarsam o kişinin yaptığı işleri berbat edebilirim					
14.	Kapıyı arkadan gelenin yüzüne çarpacak kadar çıldırabilirim					
15.	İnsanlar bana patronluk tasladıklarında, onların inadına, işi ağırdan alırım					
16.	İnsanlar bana nazik davrandıklarında, ne isteyeceklerini merak ederim					
17.	Her şeyi dağıtacak kadar çılgınlaşabilirim					
18.	Bazen sevmediklerim hakkında dedikodu yayar, çamur atarım					

19.	Ben sakin biriyim.					
20.	İnsanlar beni kızdırlarsa, onlara gerçek düşüncelerimi söyleyebilirim					
21.	Bazen insanların arkamdan bana güldüklerini hissederim					
22.	İstediğimi elde edemediğim zaman, kızgınlığımı gösteririm					
23.	Bazen birine vurma isteğimi kontrol edemem					
24.	Pek çok insandan daha sık kavga ederim					
25.	Eğer biri bana vurursa ben de ona vururum.					
26.	Arkadaşlarımla aynı fikirde olmadıgımda açıkça söylerim					
27.	Haklarımı korumak için şiddete başvurmam gerekirse, hiç çekinmem					
28.	Fazla dostça davranan yabancılara güvenmem					
29.	Bazen kendimi patlamaya hazır bir bomba gibi hissederim					
30.	Beni gerçekten rahatsız edenlere susarak, ilgilenmeyerek tepki veririm					
31.	Arkadaşlarımla, arkamdan, benim hakkımda konuştuklarını bilirim					
32.	Bazı arkadaşlarımla, benim düşünmeden hareket ettiğimi düşünürler					
33.	Bazen hiçbir şey düşünemeyecek kadar kıskanç olurum					
34.	El şakası yapmaktan hoşlanırım					