



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

DEPRESYON VE İKİ UÇLU BOZUKLUĞUN ADET
DÖNGÜSÜ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet Fatih YILMAZ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ayşe Devrim BAŞTERZİ

MERSİN-2012



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

DEPRESYON VE İKİ UÇLU BOZUKLUĞUN ADET
DÖNGÜSÜ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet Fatih YILMAZ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ayşe Devrim BAŞTERZİ

MERSİN-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve psikiyatrinin temelini en değerli olan “insan” a “insanca” yaklaşım olduğunu öğreten değerli hocalarım Prof.Dr. M.Kemal Yazıcı, Prof.Dr. Şenel Tot Acar, Prof.Dr. Aylin Ertekin Yazıcı, Doç.Dr. Ayşe Devrim Başterzi'ye

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Nöroloji ABD Öğretim Üyeleri'ne, Dahiliye ABD Öğretim Üyeleri'ne, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi hocam Prof.Dr. Fevziye Toros'a

Çalışmadan elde ettiğim bilgileri istatistiksel olarak yorumlamamda desteğini ve güler yüzünü hiç esirgemeyen hocam Öğr.Gör. Gülhan Örekici Temel'e

Bu zorlu süreçte bana destek olan Uzm.Dr. Veli Yıldırım'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım yardımlarıyla hep yanımda olan Dr. Elçin Özsin, Dr. M.Akif Camkurt ve tüm asistan arkadaşlarıma

Asistanlık süresince hastanemizde çalışan tüm doktorlara ve personelimize,

Yaşam kaynağım olan aileme,

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Adet Döngüsü	9
Adet Döngüsünde etkili olan hormonlar	10
Ovaryum ile ilgili hormonlar	11
İki uçlu bozukluk kavramı ve etiyolojisi	12
İki uçlu bozukluk epidemiyolojisi	12
Majör Depresif Bozukluk epidemiyolojisi ve etiyolojisi	14
Premenstrüel Sendrom	16
PMS tanı kriterleri (ACOG)	17
Premenstrüel Disforik Bozukluk	17
Premenstrüel disforik bozukluk için DSM-IV araştırma ölçütleri	18
PMS/PMDS Etiyolojisi	19
Adet öncesi yakınmalar ve duygudurum bozuklukları	20
GEREÇ ve YÖNTEMLER	22
BULGULAR	25
TARTIŞMA	33
SONUÇ VE ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	37
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	45
TABLolar DİZİNİ	46
EKLER	47
EK.1: Adet Öncesi Değerlendirme Formu	

ÖZET

Adet öncesi yakınmalar üreme çağındaki kadınların çoğunda görülmektedir. Duygudurum bozukluklarıyla adet öncesi ruhsal yakınmalar arasındaki ilişki daha çetrefillidir. Duygudurum bozuklukları olan kadınlarda adet öncesi yakınmaların daha sık ve şiddetli olacağını hipoteziyle iki uçlu bozukluk, majör depresif bozukluk ve sağlıklı kontrol grubu arasında adet döngüsü ile ilişkili ruhsal ve bedensel yakınmalarının karşılaştırıldık.

Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Polikliniğinde takip edilmekte olan ötimik iki uçlu bozukluk ve remisyonda majör depresif bozukluğu olan 23'er kadın ve benzer şekilde 23 kadından oluşan sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Sosyodemografik veriler ve hastalık seyir özellikleri kaydedildi, Adet Öncesi Değerlendirme Formu (AÖDF) uygulandı. Sonuçlar SPSS 11.5 programı ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Çalışmamızın temel bulgusu; Premenstrüel Sendrom (PMS)' un depresyon grubunda kontrol grubuna göre daha sık görülmesidir. İki uçlu bozukluk grubunda ise sağlıklılarla benzer oranlarda görülmüştür. AÖDF'undaki çökkün duygudurum, histeroid özellikler, düşmanlık/kızgınlık, impulsivite, organik mental özellikler, çeşitli duygudurum/davranış değişiklikleri alt ölçekleri puanları ve toplam puan depresyon grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca çökkün duygudurum alt ölçek puanı da depresyon grubunda iki uçlu gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0.002$). PMS şiddeti açısından karşılaştırıldığında "hafif" olarak değerlendirilenler kontrol grubunda yüksek ($p=0.034$), "ağır" olarak değerlendirilenler ise depresyon grubunda yüksek bulunmuştur ($p=0.022$). İki uçlu bozukluk hastalarının klinik seyrine bakıldığında ötimik olarak geçen süre uzadıkça PMS şiddetinin azaldığı izlenmiştir.

Adet öncesi yakınmalar tedavi altında olsa bile depresif hastalarda daha şiddetli görünmektedir. İki uçlu bozukluk hastalarında çalışma öncesi beklenildiği gibi adet öncesi belirtilerde şiddetlenme görülmemiştir. Bunun nedeni iki uçlu bozuklukta düzenli tedavi ile beyindeki birçok nörobiyolojik etkileşim olabilir. Bu ilişkiyi anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İki Uçlu Bozukluk, Majör Depresif bozukluk, PMDB, PMS

ABSTRACT

Premenstrual symptoms are seen in most of the women in reproductive age. The relationship between mood disorders and premenstrual psychological symptoms is quite complex. We hypothesized that premenstrual symptoms would be seen more common and severe in the women with mood disorders and we compared psychological and somatic symptoms associated with menstrual cycle in women with bipolar disorder, major depressive disorder and healthy control subjects.

Women with bipolar euthymic (n=23) or major depressive disorder in remission (n=23) registered at Mersin University Research and Practice Hospital Outpatient Clinic of Psychiatry were included in this study, as well as 23 healthy women volunteers. Sociodemographic data and peculiarities regarding course of disorders were noted. All subjects were administered Premenstrual Assessment Form. Statistical analyses were performed with SPSS 11.5 computer program.

The main finding of our study was the more frequent occurrence of premenstrual syndrome (PMS) in the major depression group than the control group. The bipolar group, on the other hand, was similar to the control group. In the premenstrual assessment form, depressive mood/loss of pleasure, hysteroid features, hostility/anger, impulsivity, organic mental features subscale scores and the total score were higher in the depression group than the control group ($p < 0.05$). In addition, depressive mood/loss of pleasure subscale score was also higher in the depression group compared the bipolar group ($p = 0.002$). With respect to PMS severity, we found that the rate of subjects with "mild PMS" were higher in the control group ($p = 0.034$) whereas that of with "severe PMS" were higher in the depression group ($p = 0.022$). Concerning bipolar patients, we found that the longer the duration of euthymic phase the lesser the severity of PMS.

Premenstrual symptoms seem to be more severe in depressed patients even they are under treatment. We did not see any worsening of premenstrual symptoms in bipolar patients as we hypothesized before. The reason may be the neurobiological interactions in the brain with appropriate bipolar treatment. More studies are needed to understand this relationship.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Disorder, Major Depressive Disorder, PMDD, PMS

GİRİŞ VE AMAÇ

Üreme çağı boyunca, kadınların büyük bölümünde adet kanamasından önceki günlerde çeşitli şiddette fiziksel ve/veya ruhsal rahatsızlıklar ortaya çıkabilmektedir¹. Bunlar zaman zaman işlevselliği belirgin etkilemekte, yakın ilişkilerde sorunlar oluşmasına yol açmaktadır.

Kadınlarda adet öncesi dönemde ortaya çıkan davranıştaki değişiklikler ve duygudurum dalgalanmaları üzerinde üreme hormonlarının etkisi olabileceği öne sürülmektedir. Östrojen, progesteron ve metabolitlerinin düzeyi adet döngüsünün geç luteal fazda ya da adet öncesi dönemde düşmekte ve adet kanaması boyunca düşük kalmaktadır. Klinik ve prelinik çalışmalar beyinde ve periferde progesteron ve metabolitlerinin adet döngüsü sırasında dalgalanmalar gösterdiğini öne sürmektedir².

Adet döngüsü ile ilgili ruhsal değişiklikler M.Ö. 600'de Hippocrates, 11. yüzyılda Salerno'da yaşayan Troutula ve Rönesans döneminde pek çok kişi tarafından bildirilmiştir. İlk kez 1931'de Frank tarafından premenstruel gerginlik sendromu kavramı ortaya atılmıştır. 1950'lerde PMS, 1987'de DSM-III-R'de (Ruhsal Hastalıklar Tanı ve İstatistik El Kitabı, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders -DSM) geç luteal evre disforik bozukluğu ve 1994'te DSM-IV'te premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) olarak tanımlanmıştır³. PMDB ve PDS'nin duygudurum bozuklukları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. DSM IV-TR'de de Premenstrüel Disforik Sendrom "Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluklar" kategorisinde yer bulmuştur.

Ruhsal bozukluklarda, adet döngüsü ile ilişkili duygulanım ve davranış dalgalanmalarını tanımlamak ve araştırmak üzere yayımlanan makale sayısı ise kısıtlıdır. PMS ve PMDB'un etiyolojisi ve tedavisi ile ilgili sistemli veriler artarken, yine de PMS ve PMDB tanısının diğer duygudurum bozukluklarından ayırımını kesin ve net sınırlarla yapabilen kriterler konusunda henüz bir fikir birliğine varılamamıştır.

Glick ve arkadaşları imipramin ya da fenelzin tedavisine cevap vermiş majör depresif bozukluğu olan 27 kadın hastayı Adet Öncesi Değerlendirme Formu kullanarak değerlendirmiş, depresif kadınların dörtte birinde psikolojik yakınmaların adet öncesi dönemde yinelediğini izlemişlerdir⁴. Choi ve arkadaşları 51 iki uçlu bozukluk hastası ile 122 kontrol grubunu karşılaştırmış ve iki uçlu bozukluğu olanlarda adet öncesi yakınmalarının daha şiddetli

olduğunu gözlemlemiřtir⁵. Buna karşın Karadağ ve arkadaşları en az 6 ay ötimik olan tedavi altındaki iki uçlu bozukluk hastalarıyla kontrol grubunu karşılaştırmış ve fark olmadığını belirtmiřtir⁶.

Klinik gözlemlerimiz, duygudurum bozukluğu olan hastalarda adet döngüsü ile bağlantılı duygudurum ve/veya davranış değişikliklerinin daha sık görülebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada; duygudurum bozukluklarının iki temel hastalığu olan majör depresif bozukluk ve iki uçlu bozuklukta adet öncesi duygudurum ve davranış değişikliklerinin ve PMS'un normal sağlıklı kadınlardan farklı sıklık ve şiddette görölüp görölmediğini ve görölüyorsa hastalığın seyrine ait özelliklerle PMS arasında ilişki olup olmadığını göstermeyi amaçlıyoruz.

GENEL BİLGİLER

1-Adet Döngüsü

Kadınların normal üretkenlik yıllarındaki seks hormonlarının salınım hızındaki aylık ritmik değişimlerle birlikte overler ve cinsel organlarda da değişimler görülür. Bu ritmik modele adet döngüsü adı verilir⁷. Normalde bu süre 28 gündür. Ancak 21 ile 35 gün arasında tekrar eden döngüler de normal sınırlarda olarak kabul edilir. Adet döngüsünde kanamanın olduğu günlere adet görme (menstrüasyon) denilmektedir. Adet görme ortalama 4 gün kadar sürer. Fakat 2 ila 6 gün arası normal kabul edilmektedir.

Her dört haftada bir olan bu kanamalar, endometriyumun yüzeysel fonksiyonel bölümünün atılması ile olmaktadır. Atılan bu tabakadan sonra, endometriyumdaki değişiklikler ve tabakanın yeniden oluşumu, overden salgılanan progesteronun ve östrojen etkisi ile olmaktadır. Overlerin tüm fonksiyonları ise hipotalamus ve hipofizden salgılanan hormonlar tarafından kontrol edilmektedir. Bu nedenle adet döngüsü sadece endometriumdaki değişiklikleri değil, hipotalamus, hipofiz ve over hormonlarının döngüsel değişikliklerini de içermektedir. Adet döngüsünde etkili olan hormonlar Lüteinize Edici Hormon(LH), Gonadotropin Salgılatıcı(Releasing) Hormon (GnRH), Foliküler Uyarıcı (Stimüle) Hormon (FSH), progesteron (P), Estriol (E2) ve Prolaktin (PRL) dir. Adet döngüsü foliküler ve lüteal fazlardan meydana gelir⁸.

1.1 Foliküler Faz

Döngünün ilk günlerinde FSH ve LH düzeyi hafifçe yükselmesiyle ovaryumlarda primer folikülün gelişmesi hızlanır. Daha sonra büyüme hızlanarak veziküler folikül adı verilen foliküller gelişir. Yaklaşık bir hafta bazen daha uzun süren büyüme olayından sonra, ovulasyondan önce, foliküllerden biri daha fazla büyürken diğerleri geriler. Diğerlerine göre daha çok büyüyen bu folikül E2 salgılar ve bu E2 tek folikül üzerine pozitif geri besleme etkisi yapar. E2 negatif geri besleme yoluyla FSH ve LH salınmasını da kontrol eder⁷. 28 günlük bir adet döngüsünde ovulasyon, döngünün 14. gününe rastlar. Hipofiz lobunun LH sekresyonu ovulasyondan 2 gün önce bilinmeyen bir nedenle hızla artarak ovulasyondan yaklaşık 16 saat önce 6-10 kata çıkar. Aynı zamanda FSH da 2-3 kat artış gösterir⁷. Ovulasyondan önce, folikül içindeki basıncın artması ve olgunlaşmış folikülün ovaryumun kenarına gelmesiyle LH, folikül hücresinden bazı enzimlerin salınmasına neden olur. Teka tabakasının

inceltmesine neden olan bu enzimler folikülün patlamasıyla ovum etrafındaki granüloza hücreleriyle (kumulus ooporus) beraber boşluğa saliverilir. Ovumun etrafını saran bu hücreler “korona radiata” yı oluştururlar⁹.

1.2 Luteal Faz

Ovumun folikülden atılmasından birkaç saat sonra geride kalan teka ve granüloza hücreleri hızla lütein hücrelerine döner. Bu hücrelerin çapları iki katı kadar genişler, içlerine dolan yağ inklüzyonları sonucu sarımsı bir renk alırlar. Bu sürece luteinizasyon, total hücre kütlesine de korpus luteum denir. Korpus luteum çok yoğun endoplazmik retikuluma sahiptir. Bu yapılar daha çok P olmak üzere E2 sekresyonu da yapar. Korpus luteum’ un çapı ovulasyondan 7-8 gün sonra 1.5 cm’ye ulaşır. Daha sonra küçülür, sekresyon fonksiyonu azalır, sarımsı renk gibi yağ özelliğini yitirerek, ovulasyondan yaklaşık 12 gün sonra korpus albikansa dönüşür, birkaç hafta içinde de yerini bağ dokusuna bırakır⁷. Döllenme olmamışsa, korpus luteum 10 gün varlığına devam eder ve küçülmeye başlar. En sonunda korpus albikansa dönüşür. Döllenme gerçekleşmişse, korpus luteum varlığına birkaç ay daha devam eder⁹.

2-Adet döngüsünde etkili olan hormonlar

2.1. GnRH

GnRH salgılayan nöronların hipotalamusun paramedian bölgesinde oldukça yaygın olduğu düşünülmektedir. Salgılandıktan sonra hipofize nörovasküler yolla ulaşır. GnRH salgılayıcı nöronlar, preoptik alandaki bütünleyici nöronların etkisindedir. Bu bütünleyici nöronlar iki korteksten gelen uyarıları ve ortamdaki östrojen ve progesteron miktarlarına duyarlıdır. Özellikle östradiolün etkisi belirgindir. Preoptik alan üzerine etki eden plazma östrojen miktarı artınca, GnRH miktarı da artmaktadır¹⁰. Korteksten gelen iletişimlerle başlayan GnRH salgı mekanizması oldukça karışıktır. Bu iletişimde dopamin, serotonin, noradrenalin ve hatta asetilkolin salgılayan nörotransmitterler rol oynamaktadır. Dopamin ve serotoninin GnRH salgılanması ve hipofize taşınmasında etkisi gösterilmiştir¹¹. Dopamin stimülatör etki, serotonin aksini yapmaktadır ve bu şekilde GnRH regülasyonu sağlanmaktadır. Endojen ve ekzojen stimülasyonlar sonucu iki sistem arasındaki denge oluşmaktadır¹¹. Buna ilave olarak GnRH'nın salgılanmasının düzenlenmesinde başka etkenler de olduğu görüşü vardır. GnRH'nun negatif geri besleme etkisi,

gonadotropinlerin hipotalamus üzerine kısa yolla negatif etkisi ve östrojen ve progesteronun negatif etkileri olduğu düşünülmektedir¹¹.

2.2. Gonadotropinler (FSH ve LH)

FSH ve LH adenohipofizde bulunan aynı tip hücreler tarafından salgılanmaktadır. Bu iki hormon her ne kadar hipotalamustan salgılanan GnRH'nin uyarılması ile salgılanırsa da, başka hormonların negatif ve pozitif etkileri de söz konusudur¹¹.

2.2.1. Östrojenler: Özellikle östrodiolun gonadotropinlerin salgı ve düzenlenmesi üzerine birbirine zıt ekisi vardır ve bu etki östradiolun dozu ve kullanılması veya overlerden salgılanma süre ve dozuna bağlıdır. Yüksek ve kısa süreli dozlarda pozitif, düşük dozlarda negatif geri besleme etkisi oluşmaktadır. Östrojenler pozitif ya da negatif geri besleme etkilerini hem hipofiz, hem de hipotalamus üzerinde yapmaktadır.

2.2.2. Progesteron: Progesteron yüksek doz ve sürekli kullanımda negatif etki, kısa süre fakat yüksek dozda kullanımda ise pozitif etki ile gonadotropinlerin salgılanmasını etkilemektedir. Progesteron negatif veya pozitif etkisini hem hipofiz, hem de hipotalamus üzerinden göstermektedir.

2.2.3. İnhibin: Granüloza ve luteal hücrelerinde sentezlenen ve salgılanan, inhibin gonadotropinleri özellikle FSH' yı inhibe eden bir hormondur. Menopozda granüloza hücrelerinin yokluğu ve buna bağlı olarak inhibin olmaması sonucu aşırı FSH salgılanmasına neden olmaktadır.

2.2.4. Aktivin: Granüloza hücreleri tarafından salgılanmaktadır, FSH salgılanmasını uyarmaktadır. Yüksek konsantrasyonları ise inhibin salgılanmasını engellemektedir.

2.2.5. Follistatin: Hipofizde bulunan ve gonadotropin salgılayan hücrelerce salgılanmaktadır. Etkisi İnhibin gibidir FSH'nin sentezi ve salgılanması üzerine engelleyici etkisi vardır.

2.2.6. Gonadotropinlerin Kendilerini Engellemesi: Gonadotropinler, dolaşımında belirli bir seviye üzerine çıktıklarında, negatif geri besleme etkiyle kendi salgılanmalarını engellemektedir¹¹.

3.Ovaryan Hormonlar

3.1. Östrojenler: Östrojenler overden salgılanmaktadır. LH'nin etkisiyle teka hücreleri ve over stromasından salgılanan androjenler, granüloza

hücrelerine geçer, burada FSH'nin etkisiyle aromatisasyon olur ve östrojene dönüşür. Ovulasyondan sonra da, korpus luteum östrojen salgılamaktadır¹².

3.2. Progesteron: Siklusun ilk yarısında, progesteron salgılanmamakta, ovulasyondan sonra oluşan korpus luteum progesteron salgılamaya başlamaktadır. Plazma değeri 5-15 ng/mL arasında olan progesteron, en yüksek seviyeye midluteal fazda ulaşır¹¹.

İki Uçlu Bozukluk

1. Kavram

İki uçlu duygudurum bozukluğu, belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan manik, depresif ya da karma hastalık dönemleri ile giden ve hastalık dönemleri arasında hastanın tamamen sağlıklı duygudurumu haline (ötimi) dönebildiği kronik gidişli bir psikiyatrik hastalıktır¹². İşlevsellikte bozulma, intihar riski, sık yineleme gibi nedenlerle hasta ve çevresindekilerin yaşamını olumsuz yönde etkileyerek yeti yitimine neden olur¹⁴. İki uçlu bozukluğun genel nüfus içinde oldukça sık görüldüğü, yanlış tanı olasılığının yüksek olduğu ve bir hastanın duygudurum dönemleri başladıktan sonra yaklaşık 10 yıl sonra doğru tanı konulabildiği bildirilmektedir¹⁵.

2. Epidemiyoloji

İki uçlu bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %0,4-1,6 arasındadır¹⁶. Tüm iki uçlu bozukluk spektrumu ele alındığında ise, yaşam boyu yaygınlık oranının %2,6-7,8, nokta yaygınlık oranının ise %0,4-0,5 arasında bulunduğu belirtilmektedir¹⁷. Cinsiyetler arasında görülme sıklığı olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Karma disforik mani, iki uçlu-II bozukluğun depresyon epizodu, hızlı döngülü iki uçlu depresyon ve atipik klinik görünümlü iki uçlu bozukluk gibi iki uçlu bozukluk alt tiplerinin ise kadınlarda daha sık izlendiği bildirilmiştir¹⁸. Ayrıca iki uçlu bozukluğun ortaya çıkışı kadınlarda erkeklere göre daha geç olmaktadır¹⁹.

3. Etiyoloji

İki uçlu bozukluğun etiyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamakla birlikte, 'biyopsikososyal bir hastalık' olduğu söylenebilir. İki uçlu bozukluğun biyolojik etkenleri arasında ise genetik faktörler, nöroendokrin faktörler ve nörotransmitterler başta sayılabilir²⁰.

Uzun yıllardır yapılan çalışmalar, iki uçlu bozukluğun yüklü bir genetik geçiş gösterdiğini belirtmektedir. Tam olarak risk belirlenememiş olsa da

toplumda %0,5 -1,5 arasında görülmekte, birinci derece akrabalarda iki uçlu bozukluk varsa oran %5-10 arasında, monozigot ikizlerde ise %40-70 arasında olduğu düşünülmektedir²¹.

Dopaminin hem depresyon hem de manide rol aldığı bilinmektedir. Örneğin normal kişilere amfetamin verildiğinde mani benzer bir klinik tablo oluşmaktadır²². Dopamin prekürsörü olan L-dopa da yine maniyeye yol açabilmektedir²³. Dopaminerjik agonistler olan pramipeksol ve bromokriptinin de maniyeye neden olduğu gösterilmiştir²⁴. Dopamin aşırılığını maniyeye yol açtığı teorisi, depresyonda dopamin eksikliği olabileceği fikrini doğurmuş ve bu konu üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu konuyu destekleyen sadece farmakolojik çalışmalar olmamış, ayrıca Parkinson hastalığı gibi hastalık modelleri de maninin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur²⁵.

İki uçlu bozuklukta noradrenerjik (NA) sistem ile ilgili değişiklikler olduğunu gösteren birçok yayın da mevcuttur^{26,27}. Noradrenalinin ana metaboliti olan 3 metoksi 4- hidroksifenilglükol (MHPG) düzeyi unipolar depresyonla karşılaştırıldığında, iki uçlu bozuklukta daha düşüktür ve ayrıca iki uçlu bozukluk mani dönemlerinde depresyon dönemlerine göre de daha yüksektir²⁸.

İki uçlu bozukluğu olan ve halen ötimik dönemde bulunan hastaların serum noradrenalin düzeylerinin, ilaçsız dönemlerinde de sağlıklılara göre yüksek olduğu, sağlıklı insanlara göre ortostatik uyarılmaya abartılı yanıt verdikleri saptanmıştır²⁹.

GABA (gama-amino butirik asit) ve glutamat sisteminin de iki uçlu bozuklukta rolü olduğuna ilişkin veriler mevcuttur. İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA nöral ağlarda yaygın biçimde bulunur. GABA hem emosyonel süreçlerde önemli görevler alır hem de noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik döngüler üzerinde düzenleyici etki gösterir. Yapılan çalışmalarda iki uçlu bozukluğu olan hastalarda azalmış GABA plazma düzeyi ve kortikal GABA aktivitesi, azalmış kortikal GABA ekspresyonu olduğu gösterilmiştir³⁰.

Yapılan çok sayıda çalışmada mani dönemi, karma dönem ve depresif dönemde bulunan iki uçlu bozukluk hastalarında hipotalamopituitar aksın hiperaktif olduğu gösterilmiştir^{31,32}.

Majör Depresif Bozukluk

Majör depresyon; derin üzüntülü bazen de bu üzüntüye bunaltının eşlik edebileceği bir duygudurumla birlikte düşünce, konuşma, hareket ve fizyolojik

işlevselerde yavaşlama ve bunların yanı sıra değersizlik, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık gibi duygu ve düşünceler ile birlikte giden bir sendromdur. İnsanın yaşamını oldukça olumsuz etkileyen, tüm yaşamsal işlevlerini bozabilen ve sadece hastanın değil yakınında olan kişilerin de olumsuz etkilenebileceği depresyon ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur²⁰.

Tek uçlu depresyon tüm dünyada yetiyitimi oluşturan nedenler içinde dördüncü, gelişmiş ülkelerde ise ilk sıradadır. 2020 yılında majör depresif bozukluğun tüm dünyada en önemli ikinci yetiyitimi nedeni olacağı öngörülmektedir³³.

1.Epidemiyoloji

Majör depresif bozukluk yaygınlığına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Dünya üzerinde morbiditeye yol açan en önemli sağlık sorunlarından. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada 2001-2002 yılları arasında 12 ay süre içerisinde nüfusun %6.6 'sının majör depresif epizod yaşadığı gösterilmiştir³⁴.Major depresif bozukluğun yaşam boyu görülme sıklığı %9 - %12 arasındadır³⁵. 12 ay içerisinde görülme riski %6.7 bulunmuştur³⁶. Başlama yaşı ortalama 30'dur³⁷. Son bir aylık yaygınlığı erkeklerde %2-3, kadınlarda %5-6 olarak izlenmiştir. 1. derece akrabada benzer hastalığı olanlarda risk 1,5 ile 3 kat artış gösterir³⁸. Ülkemizde 1995 yılında Doğan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada depresyon yaygınlığının %8-20 arasında olduğunu bulmuşlardır³⁹. Kılıç ve arkadaşları sağlık ocağına başvuran hastalarda majör depresif bozukluk oranını %20 olarak belirtmişlerdir⁴⁰.

2.Etiyoloji

Depresyonun patofizyolojik mekanizmaları henüz kesin olarak tanımlanmamıştır, depresyon etyolojisinde başlıca genetik etkenler, psikososyal faktörler ve başta nörotransmitter sistemlerdeki düzensizlikler olmak üzere biyolojik faktörlerin oluşturduğu üç başlık üzerinde durulmuştur. Merkezi sinir sistemi monoaminerjik sistemlerdeki anormalliklerin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Sosyodemografik veriler depresif bozuklukların bekar erkekler ve evli kadınlar, erken yaşta ebeveyn kaybı olanlar, sosyoekonomik düzeyi düşük olanlar ve kentlerde yaşayanlarda daha sık görüldüğünü göstermektedir⁴¹.

Günümüzde ise monoaminerjik teoriyle ilgili olarak tek tek bu sistemlerin değil, nörotransmitter sistemleri arasındaki dengedeki bozukluğun etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir.⁴².

Serotonin depresyonda en geniş olarak çalışılmış nörotransmitterdir. Beyinde serotonin sentezinin azalmasına neden olan triptofan eksikliği ve ilişkili depresif yakınmalar üzerine çalışmalar mevcuttur⁴³. Ayrıca depresyonda sadece beyindeki serotonin düzeyindeki değişikliklerin değil serotonin reseptör etkinliği ve sayısının da azaldığı yönünde veriler bulunmaktadır⁴⁴. Bununla beraber selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin depresyon tedavisinde etkili bir şekilde kullanılıyor olması da serotoninin depresyondaki rolünü desteklemektedir.

Noradrenalin de depresyonda iyi incelenmiş bir nörotransmitterdir. Depresyoda NA seviyelerinde ve lokus seruleus uyarılmasında karma bir yönetim bozukluğunun var olduğu izlenmekte ve bu presinaptik ve postsinaptik reseptörlerin duyarlılığındaki değişikliklerle birlikte NA salınımında artış ya da azalmalara yol açabilmektedir⁴⁵. Ayrıca depresyonlu hastaların bir bölümünde plazma noradrenalin derişiminde artış, noradrenalin reseptörlerinin işlevinde artış, β adrenerjik reseptör yoğunluğunda değişiklikler, beyin omurilik sıvısında, plazmada ve idrarda ana noradrenalin metaboliti olan MHPG derişiminde artış gibi noradrenerjik fonksiyonlarda da değişiklik olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir^{46,47,48}.

Depresyonda bir diğer nörotransmitter olan dopaminin (DA) rolü olduğuna dair yapılan çalışmalar mevcuttur. DA etkinliğinin manide arttığı, depresyonda azaldığı yönünde veriler vardır. DA derişimini azaltan reserpin gibi ilaç veya Parkinson Hastalığı gibi hastalıklar depresif belirtilerle birlikteyken, DA derişimini arttıran bupropiyon, amfetamin gibi ajanlar depresif semptomları azaltmaktadır. Yeni DA reseptör alt gruplarının bulunması ve DA'in presinaptik ve postsinaptik düzenlenmesinin ile ilgili bilinenlerin artmakta, mezolimbik DA yolağının depresyonda işlevinin bozulmuş olabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır⁴⁹.

Premenstrüel Sendrom

PMS döngüsel , tekrarlayıcı bir çok psikolojik, fiziksel ve davranışsal belirtiler içeren ve adetten 7-10 gün önce başlayan ve adet başlangıcından kısa bir süre sonra hafifleyen belirtiler bütünü olarak tanımlanmaktadır⁵⁰. PMS'de en çok rahatsızlık verdiği bildirilen ruhsal belirtiler; irritabilite, gerginlik, çökkün duygudurum, ağlamalar ve duygudurumdaki hızlı değişiklikler olmakla beraber, memelerde hassasiyet ve vücutta şişkinlik gibi bedensel yakınmalar da

sorunlara neden olmaktadır⁵¹. Bununla beraber PMS ile ilişkilendirilen 150 kadar belirti bildirilmiştir⁵².

Epidemiyolojik çalışmalar kadınların yaklaşık %75'inin hafiften orta şiddete kadar premenstrüel belirtiler yaşadığını belirtmektedir^{53,54}. Zürih Kohort Çalışmaları'nda 21-35 yaş gurubunda kadınların yaklaşık %8'inde ciddi, %14'ünde ise orta şiddetle adet öncesi yakınmalar olduğu aktarılmaktadır⁵⁵.

Premenstrüel sendrom uzun zamandır bilinse de, tanı kriterleri konusunda bir görüş birliği oluşturmakta zorlanılmaktadır. Kabul edilmiş bir tanımın yokluğu, yaygınlığı belirlemeyi ve uygun tedavi geliştirmeyi zorlaştırmıştır. Amerikan Psikiyatri Birliği, PMS'nin daha ciddi bir formu olan Premenstrüel Disforik Bozukluk (PMDB) terimini ortaya atmış ve özgül tanı kriterleri oluşturmuştur. Ancak adet öncesi medikal tedavi arayacak kadar şiddetli yakınmalar yaşamakta olan birçok kadın PMDB tanı kriterlerini karşılamamaktadır⁵⁰.

Bu nedenle farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, PMS tanısını jinekolojik bozukluklar bölümüne yerleştirmiştir. Bu tanıyı koyabilmek için ICD-10 'a göre şunlar gereklidir:

A. Belirtiler sadece adet döngüsünün adet öncesi evresinde ortaya çıkar, adet döneminden kısa süre önce zirveye ulaşır ve adet dönemiyle birlikte veya kısa bir süre içinde kaybolur.

B. Aşağıdaki belirtilerden bir tanesi yeterlidir:

- Hafif ruhsal huzursuzluk
- Şişkinlik hissi ve kilo alma
- Memelerde hassasiyet
- El ve ayaklarda şişme
- Çeşitli ağrılar
- Konsantrasyonda azalma
- Uyku bozukluğu
- İştah değişikliği (WHO 1996).

Diğer bir tanı kriteri sistemi de Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği (ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından geliştirilmiştir. Daha önceleri 'Adetle İlişkili Sendrom' (MRS Menstruation-Related Syndrome; Menstruasyon-İlişkili Sendrom) olarak

adlandırılan PMS, 2000 yılında ACOG tarafından PMS olarak kabul edilmiş ve tanı kriterleri belirlenmiştir⁵⁶.

PMS tanı kriterleri (ACOG)

A) Önceki 3 adet döngüsünde adet başlamadan 5 gün önceki dönemde duygusal ve somatik belirtilerden 1 veya daha fazlasının gözlenmesi

Duygusal

Depresyon

Sinirli davranış

İrritabilite

Anksiyete

Konfüzyon

Sosyal çekilme

Somatik

Meme hassasiyeti

Karın şişliği

Baş ağrısı

Ekstremitelerde şişlik

B) Belirtilerin adet başlangıcından itibaren 4 gün içerisinde rahatlaması ve en az siklusun 13 günü tekrarlamaması

C) Belirtilerin hiçbir farmakolojik tedavi veya hormon tedavisi veya ilaç veya alkol kullanımı olmadan ortaya çıkması

D) İleriye yönelik incelemelerde belirtilerin en az 2 siklus boyunca gözlenmesi

E) Hastaların belirtiler nedeni ile sosyal ve ekonomik olarak zarar görmesi

Premenstrüel Disforik Bozukluk

PMDB, PMS'nin ciddi bir formu olarak görülebilir⁵⁷. DSM adet öncesi belirtiler için tanı kriterleri oluşturmuştur; bu sendrom DSM-III-R'de "geç luteal faz disforik bozukluk" olarak tanımlanmış, daha sonra DSM-IV'te bu terim "premenstrüel disforik bozukluk" olarak değiştirilmiş ve başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluklar kümesinde sınıflandırılmıştır^{58,59}. Bununla beraber yeni yapılandırılan DSM-V de ise PMDB' un depresif Bozukluklar kümesine alınması düşünülmektedir⁶⁰.

Premenstrüel disforik bozukluk için DSM-IV araştırma ölçütleri;

A. Son 1 yıl içinde adet döngülerinin çoğunluğunda aşağıdaki belirtilerden 5; (ya da daha fazlası) en az (1), (2), (3) ya da (4)'ten biri olmak kaydıyla adet döngüsünün adet öncesi evresinin son haftası sırasında zamanın

çoğunluğunda vardır, adet döneminin başlamasından sonraki birkaç gün içinde iyileşme başlar ve adetten sonraki hafta içinde kaybolurlar.

- 1) Belirgin çökkün duygudurum, umutsuzluk duygusu ya da kendini değersiz hissetme
- 2) Belirgin bunaltı, gerginlik, endişe ya da sabırsızlık
- 3) Duygulanımda belirgin ani değişiklikler (yani üzüntülü ya da ağlamaklı olma ya da reddedilmeye aşırı duyarlılık)
- 4) Belirgin ve kalıcı öfke ya da huzursuzluk veya kişilerarası çatışmalarda artış
- 5) Olağan etkinliklere karşı ilgi azalması (iş, okul, arkadaşlar, hobiler gibi)
- 6) Yoğunlaşma güçlüğü
- 7) Halsizlik yorulma ya da belirgin enerjisizlik
- 8) İştahta belirgin değişiklik, aşırı yeme ya da özel yiyeceklere aşırma
- 9) Uykusuzluk ya da aşırı uyuma
- 10) Başa çıkamama ya da kontrolü kaybetme duygusu
- 11) Memelerde hassasiyet ya da şişme, baş, eklem ya da kas ağrıları şişkinlik hissetme kilo alma gibi diğer fiziksel belirtiler

B. Bozukluk iş ya da okul veya olağan sosyal etkinlikleri ve diğer insanlarla ilişkileri belirgin şekilde etkiler (yani sosyal etkinliklerde kaçınma, üretkenlikte ve iş ya da okul başarısında azalma)

C. Bozukluk sadece majör depresif bozukluk, panik bozukluk, distimik bozukluk ya da kişilik bozukluğu gibi diğer bir bozukluğun belirtilerinin alevlenmesi değildir (bu gibi bozuklukların üzerine binmiş olsa bile)

D. Ölçüt A, B ve C en az iki birbiri ardına gelen belirtilerin olduğu döngüler esnasında günlük ileriye dönük ölçümlerle doğrulanmalıdır⁶¹.

Epidemiyolojik çalışmalar kadınların yaklaşık %3-8'inin PMDS tanı kriterlerini karşılayacak kadar ciddi belirtiler yaşadığını belirtmektedir^{62,63}. PMDB tanısı PMS çalışmalarının iyi tasarlanmış, kontrollü bir şekilde yapılmasında büyük rol oynamıştır. Tedavi etkinliğine yönelik çalışmalar daha iyi tanımlanmış kriterler ve sınırlandırılmış belirtiler sayesinde güçlendirilmiş ve çalışma grupları arasındaki heterojeniteyi azaltmıştır. Ancak PMDB tanısı halen klinik ve araştırma alanlarında tartışmalıdır. PMDB tanısı için gerekli olan ve gelişigüzel seçilmiş en az 5 ciddi belirtiyeye ihtiyaç duyulması problemlidir ve bu kriterin

deneysellikten yoksun olmasına yol açmaktadır. Emosyonel belirtiler orta ve ciddi PMS yaşayan kadınlarda daha baskın gibi görünmektedir. Fiziksel belirtileri olan kadınlar için PMS, emosyonel belirtileri olanlar için PMDB şeklinde tanımlamak için yeterli veri bulunmamakta ve emosyonel ve fiziksel belirtilerin ilişkisi bilinmemektedir. PMDB tanısında yapıldığı gibi fiziksel belirtileri azaltmaya çalışmak bu bozukluğun patofizyolojisini anlamamızı sınırlayabilir⁵⁰.

PMDB/ PMS Etiyolojisi

PMS'nin adet döngüsüyle ilişkili olması ve belirtilerinin görünümü, gonadal steroidlerin patofizyolojide sorumlu olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır⁶⁴. Bu nosyon doğrultusunda belirtiler non-ovülatuar döngülerde olmamakta⁶⁵, overektomi veya ovülasyonu inhibe eden ajanlar kullanıldığında ortadan kalkmaktadır⁶⁶. Ekzojen hormon replasmanı ile tekrar ortaya çıkmaktadır⁶⁷.

Bununla beraber seks steroidlerinin üretimindeki değişmelerin luteal belirtileri nasıl tetiklediği tam olarak bilinmemektedir⁵¹. Birçok çalışmacı geç luteal fazdaki progesteron konsantrasyonu ve bununla ilişkili santral sinir sistemi (SSS)'ndeki GABA gibi nörotransmitterlerdeki değişikliklerin premenstrüel yakınmalarla ilişkili olduğunu düşünmektedir^{68,69}. Ancak birçok kadın ovulasyon başlangıcında ve erken luteal fazda, progesteron düşüşünün başlamasından önce de birçok belirti yaşamakta ve bu teoriyle çelişmektedir⁵¹.

Ayrıca, luteal fazdaki progesteron azalması tetikleyici faktör olarak kabul edilirse, bu fazda progesteron verilmesinin etkili bir tedavi yöntemi olması beklenmesi gerekirken, böyle olmadığı izlenmiştir⁷⁰.

Alternatif bir hipotez, belirtilerin preovulatar östrojenin zirveye ulaşması veya postovulatar progesteron artışı veya her ikisi ile tetiklendiği şeklindedir. Ancak bu teori neden belirtilerin bazı kadınlarda ovulasyonla bazılarının ise geç luteal fazda ortaya çıktığını açıklamamaktadır⁵¹.

Adet Öncesi Yakınmalar ve Duygudurum bozuklukları

Bir kısım klinisyen adet öncesi dönem veya adet kanaması sırasında psikiyatri polikliniklerine başvuruda artış olduğunu bildirmiştir^{71,72,73}. Duygudurum bozuklukları ve PMS arasında korelasyon olduğuna işaret eden çalışmalar mevcuttur⁷⁴. Depresyonda kadın baskınlığının ergenlik ile başlayarak menapozla bitmesi, döngüsellik özelliğinin daha çok olması^{75,76}, yine iki uçlu

bozukluğun başlangıcının yaklaşık yarısının menarş ve menarşı çevreleyen bir yıl içerisinde gerçekleşmesi duygudurum bozuklukları ve adet döngüsünün ilişkisini göz önüne sermektedir⁷⁷.

Üreme hormonlarının düzenlediği hormonlar, nörotransmitterler, biyolojik ve biyolojik saat mekanizmaları duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol almaktadır⁷⁸. Yine hipotalamopitüer gonadal eksenin duygudurum ve bilişsel işlevler üzerine etkisi vardır^{79,80}.

Yaşam boyu duygudurum bozukluğu tanısı kadınların alındığı ve adet öncesi yakınmaları değerlendirmek için geriye dönük değerlendirme araçlarının kullanıldığı çalışmalarda, kadınların ortanca değer olarak %60'ının adet öncesi bazı yakınmalarının olduğu görülmüştür^{81,82,83,84,85}.

Ayrıca adet döngüsünün halen depresyonda olan hastaların şikayetlerinin artmasına neden olduğu belirtilmiştir⁸⁶. Glick ve arkadaşları fenelzin veya imipramin tedavisine yanıt vermiş depresif hastaların adet öncesi yakınmalarının arttığını izlemişlerdir⁴. İki uçlu bozukluğu olan kadınların hastalık belirtilerinde de adet öncesi dönemde artış olmaktadır⁸⁷. Retrospektif olarak yapılan iki çalışmada iki uçlu bozukluğu olan kadınların kontrollere göre adet öncesinde duygudurumda kötüleşme yaşadığını bildirmektedir^{88,89}.

Adet öncesi yakınmaların çeşitliliği çok fazladır. Bu yakınmaları araştırmak için 95 sorudan oluşan ve son 3 adet dönemindeki yakınmaları irdeleyen, adet öncesi yakınmaların araştırılmasında sıkça kullanılan ve literatürde tanı gereçleri arasında üstünlüğü vurgulanan AÖDF' nu kullandık⁹⁰. Ayrıca yapılan çalışmalarda AÖDF toplam skorunun soru sayısına bölünmesiyle elde edilen oran 1.7'nin altında ise PMS yok 1.7-2.8 arasında ise orta şiddette ve 3.7'nin üzerindeyse şiddetli PMS olarak değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

Klinik gözlemlerimiz ve bu bilgilerin ışığında, duygudurum bozukluğu olan hastalarda adet döngüsü ile bağlantılı duygudurum ve/veya davranış değişikliklerinin daha sık görülebileceğini düşündürmektedir. Literatürde iki uçlu bozukluklu hastalarla majör depresif bozukluklu hastaları adet öncesi belirtiler açısından karşılaştıran çok az sayıda araştırma vardır.

PMDB tanısı halen klinik ve araştırma alanlarında tartışmalıdır. DSM-IV PMDB tanısı ile sıkı tanı kriterleri getirmektedir. Birçok kadın bu kriterleri karşılamamakla beraber belirgin adet öncesi yakınmalar sergileyebilmektedir. Özellikle fiziksel yakınmaların DSM-IV de sınırlandırılmaktadır. ICD-10 ise PMS

tanısı için bir adet döneminde 1 yakınmayı yeterli görmektedir. Çalışmamızda tanı koymak yerine daha geniş belirtiler kümesini değerlendirerek daha kapsamlı karşılaştırma yaparak PMS varlığı ve şiddetini değerlendirmek amacıyla AÖDF kullandık.

Bu çalışmada; duygudurum bozukluklarının iki temel hastalığı olan majör depresif bozukluk ve iki uçlu bozuklukta adet öncesi duygudurum ve davranış değişikliklerinin ve PMS'un normal sağlıklı gruptan farklı sıklık ve şiddette görülüp görülmediğini ve görülüyorsa hastalığın seyrine ait özelliklerle bu şiddet arasında ilişki olup olmadığını göstermeyi amaçlıyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi ve Çalışma Düzeni:

Çalışmanın örneklem grubu; 23'ü İki uçlu bozukluk, 23 Majör Depresif bozukluk, 23 kontrol grubu olarak toplam 69 kişiyi kapsamaktadır. İki uçlu bozukluk ve majör depresif bozukluk hastaları Mersin Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'nde takip edilen hastalar arasından, kontrol grubu ise Mersin Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin farklı birimlerinde çalışan kadınlar ve hasta yakınları arasından rastgele yöntemle seçilmiştir.

Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kuruldan izin alınmıştır. Ayrıca çalışmaya katılacak kişilere çalışmanın amaç ve içeriğini belirten aydınlatılmış onam formu düzenlenmiştir.

Bütün grupların sosyodemografik özellikleri kaydedilmiş ve 95 sorudan oluşan Adet Öncesi Değerlendirme formu dağıtılmış ve bir hekim gözetiminde doldurulmuştur.

13/02/2012 ve 13/05/2012 tarihleri arasında polikliniğe başvuran majör depresif bozukluk ve iki uçlu bozukluk tanılı tüm hastalar arasından araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, dışlanma kriterlerini karşılamayan tüm kadın hastalara çalışmaya katılmayı kabul edip etmediği sorularak bilgilendirilmiş olur formu ile çalışmaya katılmayı kabul eden tüm denekler çalışmaya kabul edilmiştir.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak.
- 2- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran Majör Depresif Bozukluk ve İki uçlu Bozukluk hastası olmak,
- 3- 18 ile 65 yaşları arasında yer almak,
- 4- İki uçlu Bozukluk tanısı olan hastalar için son 6 ay içerisinde manik, hipomanik, karma veya depresif epizod geçirmemiş olmak,
- 5- Majör Depresif Bozukluk hastalar için son 6 ay içerisinde remisyonda (Hamilton Depresyon Skalasında 7'nin altında puan alması) olmak,
- 6- Kontrol grubu daha önce herhangi bir ruhsal hastalığı olmayan, sağlıklı gönüllüler arasından seçilecektir.
- 7- Hasta ve kontrol grubu son 1 yıldır düzenli adet gören kadınlar olacaktır.

Gönüllülerin araştırmadan dışlanma kriterleri

- 1- Psikotik Bozukluk (şizofreni, şizoaffektif Bozukluk, Sanrısal Bozukluk, vd) tanısı almış olmak,
- 2- İki uçlu hastalarda, son 6 ay içerisinde depresif, hipomanik, karma veya manik atak geçirmiş olmak ,
- 3- Madde Kullanım Bozukluğu (Nikotin kullanımı dışında) tanısı almış olmak,
- 4- Organik Ruhsal Hastalıklar (Demans, Deliryum, vd) tanısı almış olmak,
- 5- Adet düzensizliği olması,
- 6- Oral kontraseptif kullanıyor olmak,

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu: Çalışmaya katılanların yaş, medeni durum ve eğitim durumu kaydedilmiştir.

Adet Öncesi Değerlendirme Formu (AÖDF): Kadınların kendilerinde gözlemledikleri değişimleri ölçmeye yönelik 95 soruluk bir öz bildirim ölçeğidir. Halbreich ve arkadaşları tarafından 1982 yılında geliştirilmiştir. Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirlik alışması Dereboy ve arkadaşları tarafından 1994 yılında hemşirelik öğrencilerinde yapılmıştır. Sorular altılı likert skalası üzerinden yanıtlanmaktadır. “Değişim yok” yanıtı 1 puan ile, “Aşırı değişim var” yanıtı 6 puan ile puanlanmaktadır. AÖDF' nin 18 alt ölçeği bulunmaktadır. Bir alt ölçekten alınan ham skorun o ölçekten alınacak en yüksek skora oranı “Olanaklı maksimum değişim yüzdesi” ni oluşturmaktadır. Adet Öncesi Değerlendirme Formu Alt Ölçekleri:

1. ökkün duygudurum,
2. Endojen depresif özellikler,
3. Labilite,
4. Atipik depresif özellikler,
5. Histeroid özellikler,
6. Düşmanlık/kızgınlık,
7. Sosyal geri çekilme,
8. Bunaltı,
9. Kendini iyi hissetmede artış,
10. İmpulsivite,
11. Organik mental özellikler,
12. Su tutulumu,

13. Fiziksel rahatsızlık,
14. Otonomik değişimler,
15. Yorgunluk,
16. Sosyal işlevsellikte bozulma,
17. Çeşitli duygudurum/davranış değişiklikleri,
18. Çeşitli fiziksel değişimler

İstatistiksel Yöntem

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.5 paket programı kullanılmıştır. Tüm alt gruplarda ölçek puanlarının normal dağılıma uygunluk kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edildi ve dağılım normal dağılıma uygun bulundu. Ölçek puanlarına ait tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Kategorik yapıdaki parametreler için sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Ölçek puanlarının iç tutarlılıkları için Cronbach alpha katsayısı hesaplandı. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkilerin hesaplanmasında ki kare analizi kullanıldı. İki oran arasında fark olup olmadığının tespitinde z testi kullanıldı. İki den fazla grubun ölçek puanları karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanıldı. Grupların ikişerli karşılaştırılmasında Tukey HSD testi kullanıldı.

BULGULAR

Örneklemin Sosyodemografik Özellikleri:

Örneklem 3 gruptan oluşmakta ve her grupta 23 kişi bulunmaktaydı. Çalışmaya katılanların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışmaya katılanların yaş ortalamaları

	Kontrol	İki Uçlu Bozukluk	Majör Depresif Bozukluk	
	Ort±S.Sapma	Ort±S.Sapma	Ort±S.Sapma	p
Yaş	33.87±7.03	37.70±9.34	35.96±7.13	0.266

Çalışmaya katılan iki uçlu bozukluk hastaları (n=23), majör depresif bozukluk hastaları (n=23) ve kontrollerin (n=23) eğitim ve medeni durumu tablo 2'de listelenmiştir.

Tablo 2: Çalışmaya katılan grupların eğitim ve medeni durum özellikleri

Grup	Parametre	Kategori	n	%
Kontrol	Medeni Hal	Evli	11	47.8
		Bekar	12	52.2
	Eğitim	Okur yazar	0	0
		İlkokul	7	30.4
		Ortaokul	2	8.7
		Lise	8	34.8
		Üniversite	6	26.1
Majör Depresyon	Medeni Hal	Evli	7	30.4
		Bekar	16	69.6
	Eğitim	Okur yazar	2	8.7
		İlkokul	6	26.1
		Ortaokul	4	17.4
		Lise	8	34.8
		Üniversite	3	13
İki Uçlu Bozukluk	Medeni Hal	Evli	9	39.1
		Bekar	14	60.9
	Eğitim	Okur yazar	0	0
		İlkokul	6	26.1
		Ortaokul	3	13
		Lise	7	30.4
		Üniversite	7	30.4

Çalışmaya alınan katılımcıların medeni hali ve eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark izlenmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Medeni Durum ve Eğitim Düzeyinin karşılaştırılması

		Kontrol (n=23)		İki uçlu bozukluk (n=23)		Depresyon (n=23)		p
		n	%	n	%	n	%	
Medeni Durum	Bekar	11	47.8	9	39.1	7	30.4	0.480
	Evli	12	52.2	14	60.9	16	69.6	
Eğitim	Okur yazar	0	0	0	0	2	8.7	0.533
	İlkokul	7	30.4	6	26.1	6	26.1	
	Ortaokul	2	8.7	3	13	4	17.4	
	Lise	8	34.8	7	30.4	8	34.8	
	Üniversite	6	26.1	7	30.4	3	13	

Adet öncesi değerlendirme formunun toplam skorunun soru sayısına bölünmesiyle elde edilen oran 1.7'nin altında ise PMS yok, 1.7-2.8 arasında ise orta şiddette ve 3.7'nin üzerindeyse şiddetli PMS olarak değerlendirilmeye tabi tutulmuştur. Her 3 gruptaki PMS varlığı Tablo 4'de, şiddet dağılımı Tablo 5' de sunulmuştur.

Tablo 4: PMS varlığı

	PMS		p
	Var	Yok	
İki Uçlu Bozukluk	17	6	0.520
Depresyon	20	3	
Kontrol	18	5	

Tablo 5: PMS şiddet dağılımı

	Yok		Hafif		Orta		Şiddetli	
	n	%	n	%	n	%	n	%
İki Uçlu	6	26.1	12	52.2	1	4.3	4	17.4
Depresyon	3	13.0	9	39.1	6	26.1	5	21.7
Kontrol	5	21.7	16	69.6	2	8.2	0	0

Gruplar arasındaki dağılımda istatistiksel olarak fark vardı ($p=0.021$). Kontrol grubunda “şiddetli” PMS yakınmaları olan katılımcı olmadı.

İki uçlu bozukluk ve depresyon grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldı. İki uçlu bozukluk ile kontrol grubu arasında fark izlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6: İki uçlu bozukluk ve kontrol grubunun belirti şiddetine göre karşılaştırılması

	Kontrol		İki Uçlu Bozukluk		p
	n	%	n	%	
Yok	5	21.7	6	26.1	0.922
Hafif	16	69.6	12	52.2	0,264
Orta	2	8.7	1	4.3	0,866
Şiddetli	0	0.0	4	17.4	0,053

Depresyon grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında “hafif” olanlar kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p=0.034$). Depresyon grubunda ise “şiddetli” olarak tanımlanan grup kontrole göre daha yüksekti. ($p=0.022$) (Tablo 7)

Tablo 7: Depresyon ve kontrol grubunun belirti şiddetine göre karşılaştırılması

	Kontrol		Depresyon		p
	n	%	n	%	
Yok	5	21.7	3	13.0	0.583
Hafif	16	69.6	9	39.1	0.034
Orta	2	8.7	6	26.1	0,150
Şiddetli	0	0.0	5	21.7	0.022

Çalışmayan katılanların bir alt ölçekten alınan ham skorun o ölçekten alınacak en yüksek skora oranı olan “Olanaklı maksimum değişim yüzdesi” puanları ve toplam puanlar Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Olanaklı maksimum değişim yüzdesi puanları (a=kontrol, b=iki uçlu bozukluk, c=majör depresyon)

	Kontrol	İki Uçlu Bozukluk	Majör Depresyon	p
	Ort±S.sapma	Ort±S.sapma	Ort±S.sapma	
1. Çökkün duygudurum	0.33±0.12	0.38±0.21	0.53 ^{a,b} ±0.22	0.002
2. Endojen depresif özellikler	0.37±0.15	0.37±0.19	0.48±0.19	0.072
3. Labilite	0.37±0.11	0.39±0.24	0.47±0.23	0.206
4. Atipik depresif özellikler	0.42±0.13	0.48±0.21	0.52±0.22	0.224
5. Histeroid özellikler	0.30±0.09	0.38±0.20	0.43 ^a ±0.20	0.039
6. Düşmanlık/kızgınlık	0.32±0.12	0.34±0.20	0.45 ^a ±0.19	0.032
7. Sosyal geri çekilme	0.37±0.15	0.40±0.23	0.52±0.26	0.057
8. Bunaltı	0.42±0.12	0.43±0.24	0.53±0.21	0.148
9. Kendini iyi hissetmede artış	0.27±0.12	0.36±0.23	0.36±0.15	0.155
10. İmpulsivite	0.32±0.13	0.36±0.22	0.46 ^a ±0.19	0.044
11. Organik mental özellikler	0.30±0.14	0.41±0.23	0.51 ^a ±0.21	0.002
12. Su tutulumu	0.46±0.15	0.44±0.18	0.46±0.22	0.917
13. Fiziksel rahatsızlık	0.44±0.16	0.48±0.27	0.49±0.21	0.721
14. Otonomik değişimler	0.36±0.13	0.38±0.18	0.45±0.20	0.130
15. Yorgunluk	0.50±0.19	0.50±0.21	0.57±0.21	0.433
16. Sosyal işlevsellikte bozulma	0.34±0.12	0.39±0.18	0.45±0.22	0.131
17.Çeşitli duygudurum /davranış değişiklikleri	0.28±0.07	0.34±0.16	0.41 ^a ±0.15	0.010
18.Çeşitli fiziksel değişimler	0.36±0.11	0.37±0.15	0.44±0.19	0.162
Toplam Puan	200.43±42.51	224.04±98.78	266.96 ^a ±96.95	0.029

Çökkün duygudurum, histeroid özellikler, düşmanlık/kızgınlık, impulsivite, organik mental özellikler, çeşitli duygudurum/davranış değişiklikleri alttiplerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark olduğu izlenmiş olup, bu fark çökkün duygudurum alt ölçeğinde hem depresyon grubu ile kontrol grubu arasında, hem de depresyon grubu ile iki uçlu bozukluk grubu arasında izlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık olan diğer alt maddelerde ise bu fark depresyon grubuyla kontrol grubu arasında saptanmıştır.

İki uçlu bozukluk grubu toplam puanı (224.04±98.78) ve depresyon grubu toplam puanı (266.96±96.95) kontrol grubundan (200.43±42.51) daha yüksek olarak izlenmekle beraber bu fark sadece depresyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık göstermektedir (p=0.029).

İki uçlu bozukluğun klinik seyir özellikleri aşağıdaki gibidir;

Tablo 9: Hastaların ilk atağa göre dağılımı

İlk Epizod	n	%
Mani	16	69.6
Depresyon	7	30.4

Tablo 10: Hastaların baskın epizoda göre dağılımı

Baskın epizod	n	%
Mani	16	69.6
Depresyon	7	30.4

Tablo 11: Hastaların ötimik olarak geçirdiği süre

Ötimik geçen süre	n	%
6 ay-1 yıl	10	43.4
1 yıldan fazla	13	56.6

Tablo 12: Hastaların lityum kullanım dağılımı

Lityum kullanımı	n	%
Var	11	47.8
Yok	12	52.2

İki uçlu bozukluk hastalarının PMS olup olmadığı ilk atak çeşidi, baskın atak, 1 yıldan daha az veya fazla ataksız geçen süre ve halihazırda lityum tedavisi alıp almadığı ile karşılaştırılmış ve Tablo 13'de sunulmuştur.

Tablo 13: İki uçlu bozukluk seyir özellikleri ve PMS ilişkisi

PMS	Yok	Var	p
İlk epizod mani	3	13	0,237
İlk epizod depresyon	3	4	
Baskın epizod mani	4	12	0,858
Baskın epizod depresyon	2	5	
6 ay-1yıl ötimi	2	8	0,556
1 yıldan uzun ötimi	4	9	
Lityum kullanıyor	4	8	0,404
Lityum kullanmıyor	2	9	

Ayrıca iki uçlu bozukluğu olan hastaların PMS şiddet dağılımları (Tablo 5 de verilmiştir) ilk atak çeşidi, baskın atak, ötimi süresi ve halihazırda lityum tedavisi alıp almadığı ile karşılaştırılmış ve Tablo 14 de gösterilmiştir.

Tablo 14: İki uçlu bozukluk hastalarında PMS şiddet dağılımı ile klinik özelliklerin ilişkisi

PMS şiddeti dağılımı	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	p
İlk epizod mani	3	10	1	2	0,345
İlk epizod depresyon	3	2	0	2	
Baskın epizod mani	4	9	1	2	0,662
Baskın epizod depresyon	2	3	0	2	
6 ay-1yıl ötimi	2	3	1	4	0,018
1 yıldan uzun ötimi	4	9	0	0	
Lityum kullanıyor	4	5	1	2	0,502
Lityum kullanmıyor	2	7	0	2	

Ötimi süresi uzadıkça, PMS belirtilerinin şiddeti azalmaktadır (p=0,018)

TARTIŞMA

Çalışmamızın temel bulgusu; halen remisyonda olan majör depresif bozukluklu kadın hastalarda adet öncesi yakınmaların herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklılarından daha şiddetli görülmesidir. Daha önceki çalışmalarda bu bulguyu desteklemektedir. Glick ve arkadaşları imipramin ya da fenelzin tedavisine cevap vermiş majör depresif bozukluğu olan 27 kadın hastayı Adet Öncesi Değerlendirme Formu (AÖDF) kullanarak incelemiş, depresif kadınların dörtte birinde psikolojik yakınmaların adet öncesi yinelediğini izlemişlerdir. Adet öncesi yineleyen belirtiler depresif duygudurum, anhedoni, anksiyete, iştah artışı ve hipersomnidir⁴. Hartlage ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da depresif hastalar arasında tedavi alan ve almayanlar incelendiğinde adet öncesi yakınmalar açısından herhangi bir fark olmadığı bildirilmiştir⁹¹. Harvey ve arkadaşları tarafından 554 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise; kronik depresyon veya çifte depresyon tanılı hastaların adet öncesi dönemde kötüleştiğini göstermiş ve bu kötüleşmenin randomize olarak sertralin veya imipramin tedavisi alan hastalar arasında fark göstermediğini bildirmişlerdir⁹². Kornstein ve arkadaşları, STAR-D (Depresyon Tedavisi için Dizili Tedavi Alternatifleri çalışması (Sequenced Treatment Alternatives To Relieve Depression) çalışmasında; halen majör depresif dönemde bulunan 433 kadının %54' ünün yakınmalarında adet öncesi dönemde kötüleşme olduğunu izlemiş ve bu kötüleşmenin depresif epizodun uzunluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Psikomotor yavaşlama, duygudurum oynaklığı, kurşun paralizi, gastrointestinal yakınmalar ve bedensel yakınmalar, adet öncesi kötüleştiği belirtilen yakınmalardır⁹³. Majör depresif bozukluklu hastalarda 6 aydır remisyonda olsalar bile adet öncesi belirtilerde kötüleşmenin izlenmesi ve bunun kontrol grubuna göre daha şiddetli seyretmesi çalışmamızın ana bulgusudur ve bu grup hastalarda PMS'un daha dikkatli ve yakından ele alınmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızda Adet Öncesi Değerlendirme Formu'nun alt ölçeklerinden histeroid özellikler, düşmanlık/kızgınlık, impulsivite, organik mental özellikler, çeşitli duygudurum/davranış değişiklikleri ölçekleri depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha şiddetli olduğunu izledik. Bu belirtilerin bu dönemde oluşan sosyal işlevsellik kaybının en önemli belirleyicilerinden olduğu söylenebilir.

Çalışmamız öncesinde, majör depresyonu olan hastalarda olduğu gibi iki uçlu bozukluk hastalarında da PMS'un daha sık görüleceğini ve daha şiddetli seyredebileceğini öngörmüştük ancak bu hipotezimiz doğrulanmadı. Literatüre baktığımızda da iki uçlu bozukluk ile adet öncesi yakınmalar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Choi ve arkadaşları 51 iki uçlu bozukluk hastası ile 122 kontrol grubunu karşılaştırmış ve iki uçlu bozukluğu olanlarda adet öncesi yakınmalarının daha şiddetli olduğunu gözlemlemiştir⁵. Payne ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada da iki uçlu bozukluğu olan hastalar kontrol grubuna göre daha şiddetli adet öncesi yakınmalar yaşamış⁹⁴. Price ve DiMarzio yaptıkları retrospektif çalışmada hızlı döngülü 25 iki uçlu bozukluk hastayı 25 sağlıklı kontrolle karşılaştırmış ve iki uçlu bozukluk hastalarının kontrollere göre adet öncesi kötüleşme yaşadıklarını bildirmiştir⁹⁵.

Diğer taraftan bulgularımızı destekleyen çalışmalar da mevcuttur; Karadağ ve arkadaşlarının 2004 yılında en az 6 ay ötimik olan tedavi altındaki iki uçlu bozukluk hastalarıyla kontrol grubunu karşılaştırmış ve kontrol grubunun adet döngüsüyle ilişkili duygudurum ve davranışsal değişiklikleri daha çok yaşadığını, buna karşın vejetatif semptomlara bir fark olmadığını belirtmiştir⁶. Diamond ve ark. kramplar ve cilt problemleri dışında iki uçlu bozukluk ve kontrol grubu arasında somatik belirti sıklığında fark olmadığını ancak iki uçlu hastaların kontrol grubuna göre duygudurum yakınmalarının daha yüksek olduğunu belirtmiştir⁹⁶. Leibenluft ve arkadaşları ile Wehr ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda; hızlı döngülü iki uçlu bozukluk hastalarında adet döngüsünün duygudurum üzerine herhangi bir etkisini izlememişlerdir^{97,98}. Coppen ise 1965 yılındaki bir çalışmada adet dönemi gerginliği, depresyon, irritabilite, sinirlilik, anksiyete ve gerginlik belirtilerinin duygudurum bozukluğu olan hastalarda herhangi bir artış göstermediğini bildirmiştir⁹⁹.

İki uçlu bozukluk hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark olmamasının nedenini Karadağ ve arkadaşları, iki uçlu bozukluk hastalarının hayatları boyunca çok daha ciddi duygudurum dalgalanmaları yaşadığını ve bu yüzden adet öncesi değişiklikleri daha az belirgin görme eğiliminde olduklarını, ayrıca hastaların tedavi altında olduklarından bunun adet öncesi yakınmaları etkileyeceği şeklinde açıklamaya çalışmıştır⁶. Sit ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da tedavi altındaki iki uçlu bozukluk hastalarında adet öncesi

kötüleşme görmemiş ve uygun tedaviyle adet ile ilişkili duygudurum belirtilerinin engellenebileceğini öne sürmüştür¹⁰⁰.

Lityumun PMS 'de etkinliği araştırılmış ve sonuçlar ikna edici olmamıştır. Sletten ve Gershon PMS'de lityum tedavisinin başarılı olduğunu, adet öncesi yakınmaları olan 8 kadına lityum vererek cevap aldıklarını belirtmişse de¹⁰¹, diğer iki çalışmada lityum PMS' da etkisiz bulunmuştur^{102,103}. Bizim çalışmamızda da lityum kullanımının PMS varlığı ve şiddeti üzerine bir etkisi bulunamamıştır. İki uçlu bozukluk hastalarının başlangıç epizodunun tipi, baskın duygudurum epizod tipi, tedavide lityum alıp almaması ile PMS arasında bir ilişki bulamadık. Ötimik olarak geçen süre uzadıkça PMS şiddetinin azaldığını saptadık. Dias ve ark. STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder, Bipolar Bozuklukta Sistemik Tedaviyi Geliştirme Programı) çalışmasına katılan 293 hastayla ilgili yaptıkları bir çalışmada adet öncesi yakınmaları şiddetli olanlarda hastalığın yinelenmesinin daha hızlı olduğunu ve adet öncesi kötüleşmenin hastalığın gidişinde daha sık ve şiddetli semptom oluşturacağını bildirmiştir¹⁰⁴. Bu veri aynı zamanda, Karadağ ve arkadaşlarının kişilerin daha şiddetli duygudurum belirtilerine alıştığı için bu belirtileri önemsemediği şeklindeki hipotezlerine karşı çıkan bir veri olarak kabul edilebilir. Duygudurum epizodlarının durdurulması ve ötimik geçen süre muhtemelen nörobiyolojik olarak altta yatan birçok mekanizmadaki bozuklukların giderilmesi ile ilişkili olarak adet öncesi duygudurum değişikliklerinin görülmesini de azaltmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Adet öncesi yakınmalar kadınların birçoğunda görülmekte ve değişik şiddette bireyleri etkilemektedir. Duygudurum bozukluğu olan hastalarda ise zaten etkilenmiş olan işlevsellik adet öncesi dönemdeki kötüleşmelerle hastayı daha ağır bir yükün altına sokmaktadır. Yapılan çalışmalarda duygudurum bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kişilere göre adet öncesi yakınmalarda kötüleşme bildirilirken yine iki uçlu bozuklukla yapılan bazı çalışmalarda ise bu kötüleşmenin olmadığı ileri sürülmüştür. Çalışmamızda şu bulgular izlenmiştir

- 1) Majör depresif bozukluk hastaları antidepresan tedavi altında ve remisyonda olmalarına rağmen, kontrol grubuna göre adet öncesi yakınmalardan daha çok şikayet etmiştir.
- 2) İki uçlu bozukluk hastalar ise tedavi altında ve ötimikken, kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında adet öncesi yakınmalar açısından herhangi bir fark izlenmemiştir.
- 3) Adet öncesi değerlendirme formunda alınan toplam puanın soru sayısına bölünmesiyle elde edilen oran üzerinden PMS şiddeti değerlendirildiğinde iki uçlu bozukluk ile kontrol grubu arasında fark izlenmezken, depresyon grubunda “ağır” şiddette olanlar daha sıkken, kontrol grubunda “hafif” şiddette seyredenler sık görülüyordu.
- 4) İki uçlu bozukluk hastalarının ötimik olarak geçirdiği süre incelendiğinde, ötimik olarak daha uzun süre geçiren hastalarda adet öncesi yakınmaların daha kısa ötimik kalanlara göre daha az olduğunu izledik.

Çalışmamızın en önemli güçlü yönü ötimik durumda iki uçlu bozukluk ve majör depresif bozukluk hastalarının birlikte değerlendirilmesidir. Kısıtlılıkları ise örneklem grubunun sayısının düşük olması ve hastaların sadece bir ziyaret ile retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Adet öncesi yakınmaların ötimik bile olsa duygudurum bozukluğu olan hastalarda ilişkisi ve kullanılan tedavi yöntemlerinin etkilerini incelemek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Çetin Korkmaz S, Akdeniz F, Tamar M. Depresif bozukluk tanılı genç kızlarda adet öncesi belirti dağılımı ve şiddeti. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005; 6:145-153.
2. Hardoy MC, Sardu C, Dell'osso L, Carta MG. The link between neurosteroids and syndromic/syndromal components of the mood spectrum disorders in women during the premenstrual phase. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2008;4:3.
3. Pearlstein T, Stone AB. Premenstrual syndrome. Psychiatr Clin North Am; 1998 Sep;21(3):577-90.
4. Glick R, Harrison W, Endicott J, et al. Treatment of premenstrual depressive symptoms in depressive women. J Am Med Womens Assoc 1991; 46:182-185
5. Choi J, Baek JH, Noh J, et al. Association of seasonality and premenstrual symptoms in Bipolar I and Bipolar II disorders. Journal of Affective Disorders 2011; 129(1):313-316
6. Karadağ F, Akdeniz F, Erten E, et al. Menstrually related symptom changes in women with treatment-responsive bipolar disorder. Bipolar Disord 2004; 6:253-259
7. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. 9. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 477, 522, 1066, 1018-1021
8. Rebar R W. The normal menstrual cycle. In: Keyer WR, Chang RJ, Rebar RJ, and Soules MR (eds). Infertility Evaluation and Treatment. Philadelphia: Saunders Com, 1995:85-97.
9. Çağlayan S. Yaşam Bilimi Fizyoloji. İstanbul: Panel Matbbacılık Ltd.Şti, 1995: 214
10. Naftolin F, Ryan JK, Petro Z. Aromatization of androstenedione by diencephalon. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1978; 33, 368.
11. Yıldırım M. Yıldırım Klinik Jinekoloji. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002.

12. Speroff L, Fritz MA. Hormon Biyosentezi, Metabolizması ve Etki Mekanizmaları. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins, 2007:25-9
13. Işık E. Duygudurum Bozuklukları, Depresyon ve İki Uçlu Bozukluklar, İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaası, 2003
14. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 445-457.
15. Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression: Review. *Psichiatri Serv* 2001; 52:51-5.
16. 25-Akiskal HS, Bourgeois ML, Jordan P et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59:5-30.
17. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Çeviri Editörleri: Aydın H, Bozkurt A. Sekizinci Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007; 1576-1580.
18. Kawa I, Carter JD, Joyce PR et al. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity and symptom presentation. *Bipolar Disord* 2005; 7:119-125
19. Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr. Clin. N. Am.* 2003; 26(3): 595–620
20. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. Basım. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., 2008: 337-428
21. Craddock N, Jones I. Genetics of Bipolar Disorder. *J. Med. Genet.* 1999; 36:585–594
22. Jacobs D, Silverstone T. Dextroamphetamine-induced arousal in human-subjects as a model for mania. *Psychol Med* 1986; 16:323–329.
23. Yatham LN. Diagnosis and management of patients with bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 13–17.
24. Sadock JB, Sadock VA, Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Tenth Ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins, 2007:1041-1048
25. David A Cousins DA, Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2009; 11(8): 787-806.
26. Goodwin FK, Jamissson KR. Manic depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd edition. New York: Oxford University Press, 2007

27. Schatzberg A, Schildkraut J. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In: Bloom F, Kupfer D (eds). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press 1995:911-20.
28. Manji H, Potter W. Monoaminergic mechanisms in bipolar disorder. In: Young L, Joffe RT (eds): *Bipolar Disorder: biological models and their clinical application*, New York: Dekker 1997;1-40.
29. Özerdem A, Kürklü M, Yıldız A et al. Noradrenergic function in a group of euthymic drug free bipolar patients. *J Affect Disord* 2002; 68(1):129
30. Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:1-27.
31. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press 1990.
32. Garlow S, Musselman D, Nemeroff C. The neurochemistry of mood disorders. In: Charney D, Nester E, Bunney B (eds). *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press 1999;348-64.
33. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349:1436–1442
34. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289:3095–105
35. Andrade L, Caraveo A. Epidemiology of major depressive episodes: Results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys . *Int J Methods Psychiatr Res* 2003; 12(1):3–21
36. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Archives of General Psychiatry* 2005; 62(6):617-27
37. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J. Natural history of diagnostic interview schedule/DSM-IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Archives of General Psychiatry* 1997; 54(11):993–99
38. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. *Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2008: 79-99

39. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C ve ark. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi. Sivas: Dilek Matbaası,1995.
40. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiyitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımını sanuçları. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı, 1998
41. Andreasan NC, Black DW. Mood disorders, Introductory Textbook of psychiatry. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc., 2006
42. Ceylan EM, Oral ET. Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri. 4. cilt. Duygudurum bozuklukları. İstanbul: 2001:73-109, 384-92.
43. Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T et al. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 765-73.
44. Van Praag HM. The significance of biological factors in the diagnosis of depressions: I.Biochemical variables. Compr Psychiatry 1982; 23(2):124-35.
45. Ressler KJ and Nemeroff CB. The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease. 3rd edition. Atlanta: Butterworth-Heinemann, 2003
46. Dalery JM, Kopp N. An introduction to neurotransmission in health and disease. Oxford: 1990, Oxford University Press, s.278-294
47. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. J Clin Psychiatry. 2000; 61(1):5-12.
48. Nestler Ej, Alreja M, Aghajaniai GK. Molecular control of locus coeruleus neurotransmission. Biol Psychiatry. 1999; 46:1131- 1139
49. Kaplan HI, Sadock B J. Klinik Psikiyatri, Kaplan & Sadock, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ercan Ebay, 2004; Nobel Tıp Kitabevleri
50. Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. Psychoneuroendocrinology 2003; 28(3):25-37
51. Yonkers KA, O'Brien PMS, Eriksson E. Premenstrual syndrome. Lancet 2008; 371: 1200-1210
52. G.M. Frye, S.D. Silverman. Is it premenstrual syndrome? Keys to focused diagnosis, therapies for multiple symptoms. Postgrad. Med. 2000; 107:151–159
53. Steiner M, Wilkins A. Diagnosis and assessment of premenstrual dysphoria. Psychiatry Ann 1996 ; 26(9):571-575

54. Ussher JM. Processes of appraisal and coping in the development and maintenance of premenstrual dysphoric disorder. *J Community Appl Soc Psychol* 2002; 12(5):309-322
55. Angst J, Sellaro R, Stolar M, Merikangas KR, Endicott J. The epidemiology of premenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001; 104:110–116
56. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Premenstrual Syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 15 2000.
57. Rivera-Tovar AD, Frank E. 1990. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am. J. Psychiatry* 1990; 147:1634–1636
58. American Psychiatric Assosiation. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Gözden geçirilmiş 3. Baskı (DSM-III-R). Washington: American Psychiatric Assosiation, 1987
59. American Psychiatric Assosiation. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. Baskı (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Assosiation, 1994
60. <http://www.dsm5.org/ProposedRevision/Pages/proposedrevision.aspx?rid=411#>. Erişim tarihi: 10.10.2012
61. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların tanısai ve sayımsai elkitabı, Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması (Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı) (DSM-IV-TR), Çev: Köroğlu E, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2001
62. Steiner M, Wilkins A. Diagnosis and assessment of premenstrual dysphoria. *Psychiatr Ann* 1996; 26 (9): 571-5
63. Ussher JM. Processes of appraisal and coping in the development and maintenance of premenstrual dysphoric disorder. *J Community Appl Soc Psychol* 2002; 12 (5): 309-322
64. Frank R. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry* 1931; 26:1053–57
65. Hammarback S, Ekholm UB, Backstrom T. Spontaneous anovulation causing disappearance of cyclical symptoms in women with the premenstrual syndrome. *Acta Endocrinologica* 1991; 125:132–137

66. Casper RF, Hearn MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:105–109.
67. Magos AL, Brewster E, Singh R, O'Dowd T, Brincat M, Studd JWW. The effects of norethisterone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy: a model for the premenstrual syndrome. *BJOG* 1986; 93:1290–96
68. Smith SS, Ruderman Y, Frye C, Homanics G, Yuan M. Steroid withdrawal in the mouse results in anxiogenic effects of 3alpha, 5beta-THP: a possible model of premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacology* 2005; 29:1–11
69. Sundstrom Poromaa I, Smith S, Gulinello M. GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Women Ment Health*. 2003; 6:23–41
70. Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Obhrai M, O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 2001; 323:776–781
71. Targum SD, Caputo KP, Ball SK et al. Menstrual cycle phase and psychiatric admissions. *J Affect Disord* 1991; 22:49-53.
72. Abramowitz ES, Baker AH, Fleischer SF et al. Onset of depressive psychiatric crises and menstrual cycle. *Am J Psychiatry* 1982; 139:475-478.
73. Glass GS, Heninger GR, Lansky M et al. Psychiatric emergency related to the menstrual cycle. *Am J Psychiatry* 1971; 128:705-711.
74. McMillan MJ, Ghadirian AM, Pihl RO. Premenstrual depression in women with a history of affective disorder: mood and attentional processes. *Can J Psychiatry* 1989; 34(8):791–5.
75. Angold A, Costello EJ. Puberty and depression. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006; 15:919-937.
76. Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33:3-17.
77. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:284-287.

78. Parry BL, Hauger R, LeVeau B, et al. Circadian rhythms of prolactin and thyroid-stimulating hormone during the menstrual cycle and early versus late sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 1996; 62:147–160
79. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003; 74:67-83.
80. Aszalós Z. Some neurological and psychiatric complications of the disorders of the hypothalamo-hypophyseal system. *Orv Hetil* 2007; 148:723-730
81. Copen A. The prevalence of menstrual disorders in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1965; 111:155-167.
82. Diamond SB, Rubenstein AA, Dunner DL et al. Menstrual problems in women with primary affective illness. *Compr Psychiatry* 1976; 17:541-548.
83. Endicott J, Halbreich U. Clinical significance of premenstrual dysphoric changes. *J Clin Psychiatry* 1988, 49:486-489
84. Halbreich U, Endicott J. Relationship of dysphoric premenstrual mood changes and depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71:331-338.
85. Roy-Byrne PP, Rubinow DR, Hoban MC, et al. Premenstrual change: a comparison of five populations. *Psychiatry Res* 1986; 17:77-85.
86. Endicott J. The menstrual cycle and mood disorders. *Journal of Affective Disorders* 1993; 29:193–200
87. Hendrick V, Altshuler LL, Burt VK. Course of psychiatric disorders across the menstrual cycle. *Harv Rev Psychiatry* 1996; 4: 200–207.
88. Diamond SB, Rubenstein AA, Dunner DL, Fieve RR. Menstrual problems in women with primary affective illness. *Compr Psychiatry* 1976; 17: 541–548.
89. Price W, DiMarzio L. Premenstrual tension syndrome in rapid-cycling bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 415–417
90. Polat A, Yücel B. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Olan Kadınlarda Premenstrüel Sendromun Değerlendirilmesi, *Nöropsikiyatri Arşivi* 2004; 41(1-4):5-20
91. Hartlage SA, Brandenburg DL, Kravitz HM. Premenstrual Exacerbation of Depressive Disorders In a Community-Based Sample in the United States. *Psychosomatic Medicine* 2004; 66:698-706
92. Harvey AT, Silkey BS, Kornstein SG, Clary CM. Acute Worsening of Chronic Depression During a Double-Blind, Randomized Clinical Trial of

- Antidepressant Efficacy: Differences by Sex and Menopausal Status. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:951-958
93. Kornstein SG, Harvey AT, Rush AJ, et al. Self-reported premenstrual exacerbation of depressive symptoms in patient seeking treatment for major depression. *Psychol Med* 2005; 35:683-692
 94. Payne JL, Roy PS, Murphy-Eberenz K, et al. Reproductive cycle-associated mood symptoms in women with major depression and bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007; 99(1-3):221-9.
 95. Price W, DiMarzio L. Premenstrual tension syndrome in rapid-cycling bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1986, 47:415-417.
 96. Diamond SB, Rubenstein AA, Dunner DL, Fieve RR. Menstrual problems in women with primary affective illness. *Compr Psychiatry* 1976; 17:541–548.
 97. Leibenluft E, Ashman SB, Feldman-Naim S, Yonkers KA. Lack of relationship between menstrual cycle phase and mood in a sample of women with rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46:577–580.
 98. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patient. *Am J Psychiatry* 1988; 145:179–184.
 99. Copen A. The prevalence of menstrual disorders in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1965; 111: 155-67
 100. Sit D, Seltman H, Wisner KL. Menstrual effects on mood symptoms in untreated women with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011; 13:310–317
 101. Sletten W, Gershon S. The premenstrual syndrome: a discussion of its pathophysiology and treatment with lithium ion. *Comprehens. Psychiatr.* 1966; 7:197-206.
 102. Singer K, Cheng R, Schou M. A controlled evaluation of lithium in the premenstrual tension syndrome. *Br J Psychiatry* 1974; 124: 50–51.
 103. Steiner M, Haskett RF, Osmun JN, Carroll BJ. Treatment of premenstrual tension with lithium carbonate: a pilot study. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 61: 96–102.
 104. Dias RS, Lafer B, Russo C. Longitudinal Follow-Up of Bipolar Disorder in Women With Premenstrual Exacerbation: Findings From STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2011; 168(4):386-94.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AÖDF:	Adet Öncesi Değerlendirme Formu
DA:	Dopamin
DBÖ:	Duygudurum Bozukluğu Ölçeği
DSM:	Ruhsal Hastalıklar Tanı ve İstatistik El Kitabı, Diagnostic and Statistics Manual of Mental Disorders
PMS:	Premenstrüel Sendrom
E2:	Estriol
FSH:	Foliküler Uyarıcı (Stimüle) Hormon
GABA:	Gama-amino Butirik Asit
GnRH:	Gonadotropin Salgılatıcı(Releasing) Hormon,
LH:	Lüteinize Edici Hormon
MHPG :	3 metoksi 4- hidroksifenilglükol
NA:	Noradrenalin
P:	Progesteron
PMDB:	Premenstrüel disforik bozukluk
PRL:	Prolaktin
STEP-BD:	Bipolar Bozuklukta Sistemik Tedaviyi Geliştirme Programı, Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder
STAR*D:	Depresyon Tedavisi için Dizili Tedavi Alternatifleri çalışması, Sequenced Treatment Alternatives To Relieve Depression

TABLolar DİZİNİ

Tablolar		Sayfa No
Tablo 1:	(Çalışmaya katılanların yaş ortalamaları)	24
Tablo 2:	(Çalışmaya katılan grupların eğitim ve medeni durum özellikleri)	25
Tablo 3:	(Medeni Durum ve Eğitim Düzeyinin karşılaştırılması)	26
Tablo 4:	(PMS varlığı)	26
Tablo 5:	(PMS şiddet dağılımı)	27
Tablo 6:	(İki uçlu bozukluk ve kontrol grubunun belirti şiddetine göre karşılaştırılması)	27
Tablo 7:	(Depresyon ve kontrol grubunun belirti şiddetine göre karşılaştırılması)	28
Tablo 8:	(Olanaklı maksimum değişim yüzdesi puanları a=kontrol, b=iki uçlu bozukluk, c=majör depresyon)	29
Tablo 9:	(Hastaların ilk atağa göre dağılımı)	30
Tablo 10:	(Hastaların baskın epizoda göre dağılımı)	30
Tablo 11:	(Hastaların ötimik olarak geçirdiği süre)	30
Tablo 12:	(Hastaların lityum kullanım dağılımı)	31
Tablo 13:	(İki uçlu bozukluk seyir özellikleri ve PMS ilişkisi)	31
Tablo 14:	(İki uçlu bozukluk hastalarında PMS şiddet dağılımı ile klinik özelliklerin ilişkisi)	32

EK.1: Adet Öncesi Değerlendirme Formu

ADET ÖNCESİ DEĞERLENDİRME FORMU GEÇMİŞ DÖNEM

Bu ölçek, adet öncesi dönemlerde ortaya çıkabilen değişiklikleri sorgulamaktadır. Değerlendirmeyi yaparken son üç adet öncesi dönemde kendinizde fark ettiğiniz değişiklikleri düşünün. Her bir maddede söz edilen durumun, adet öncesi dönemlerde diğer zamanlara göre ne oranda şiddetlendiğini karar verin. Değişimin şiddetini uygun sayıyı daire içine alarak belirtin.

1. Değişim yok (belirti hiçbir zaman yok ya da her zamankinden farklı değil)
2. Çok az değişim (sadece sizin tarafınızdan hafifçe fark edilmektedir, başkaları sizdeki bu değişikliğin muhtemelen farkında değildir)
3. Hafif değişim (sizin için belirgindir ve belki de sizi iyi tanıyanlar tarafından fark edilmektedir)
4. Orta şiddette değişim (siz ve sizi iyi tanıyanlar tarafından kesin olarak fark edilmektedir)
5. Şiddetli değişim (siz ve sizi iyi tanıyanların gözünde çok belirgindir)
6. Aşırı değişim (değişim o kadar şiddetlidir ki, sizi iyi tanımayan kişiler bile fark edebilmektedir)

Aynı gün içinde ruhsal değişimler (gülme, ağlama, kızma, mutluluk gibi)	1	2	3	4	5	6
Enerji azlığı veya çabuk yorulma	1	2	3	4	5	6
Sakarlaşma	1	2	3	4	5	6
Sıkıntılı hissetme veya her zamankinden sıkıntılı olma	1	2	3	4	5	6
Çok fazla uyuma, sabahları ya da gündüz uykularından güç uyanma	1	2	3	4	5	6
Kendini hasta hissetme (yani genel kötülük hali, bedensel ya da ruhsal olarak rahatsızlık hissi)	1	2	3	4	5	6
Sinirli veya huzursuz hissetme	1	2	3	4	5	6
İştah kaybı	1	2	3	4	5	6
Göğüslerde acı, duyarlılık, büyüme, şişme	1	2	3	4	5	6
Baş ağrıları ya da migren nöbetleri	1	2	3	4	5	6
Dikkatini toplayamama (yani dikkatin kolaylıkla ve çabucak dağılması)	1	2	3	4	5	6
Kaza yapmaya yatkınlık, düşme, kesme veya bir şeyleri istemeden kırma	1	2	3	4	5	6
Mide bulantısı veya kusma	1	2	3	4	5	6
Bedensel huzursuzluk, sıkıntılı davranışlarda bulunma (tedirginlik, devamlı ellerini ovuşturma, sürekli dolanma, rahat oturamama)	1	2	3	4	5	6
Güçsüzlük, dermansızlık hissi	1	2	3	4	5	6

Günlük işlerin altından kalkamama duygusu	1	2	3	4	5	6
Kendini güvensiz hissetme	1	2	3	4	5	6
Alerjik olayların alevlenmesi, nefes alma zorluğu, tıkanma duygusu, burun akıntısı	1	2	3	4	5	6
Kendini çökkün hissetme	1	2	3	4	5	6
Baş dönmesi, göz kararması, bayılma hissi, kulak çınlaması, deride uyuşukluk, karıncalanma, titreme, sersemlik hissi	1	2	3	4	5	6
Önemsiz konularda sürekli söylenme, tartışma çıkarma	1	2	3	4	5	6
Kendine bir şey yapmanın nasıl olacağını düşünme (arabayı çarpma gibi, uykuya dalıp uyanmamayı isteme, ölüm veya intiharı düşünme)	1	2	3	4	5	6
Konuşmak, yerinden kıpırdamak konusunda isteksiz olma (bunları yapmak çaba gerektirir)	1	2	3	4	5	6
Daha unutkan olma	1	2	3	4	5	6
Dış görünüşünden hoşnut olmama	1	2	3	4	5	6
Kişilere veya eşyalara şiddet gösterme (kasıtlı olarak bir şeyler kırma, birbirine vurma)	1	2	3	4	5	6
Gün içinde uyuma veya dayanılmaz bir uyuma isteği duyma	1	2	3	4	5	6
Gerçeklikten uzaklaşma duygusu, rüyada olma, gerçek olmama gibi	1	2	3	4	5	6
Kalbin çarpıntısını veya hızlı attığını hissetme	1	2	3	4	5	6
Küçük şeylerden daha fazla haz alma veya heyecan duyma	1	2	3	4	5	6
Zihnini bir noktada toplamada güçlük çekme	1	2	3	4	5	6
Kendini kafası karışık ve sersem gibi hissetme	1	2	3	4	5	6
Azalan yargılama gücü (adet öncesi dönemdeki yargıların her zamanki kadar iyi olmadığını fark etme)	1	2	3	4	5	6
Kendini pasif hissetme, kararları başkalarının vermesini sorumluluğunu yüklenmesini isteme	1	2	3	4	5	6
Kendini iyi hissetme duygusunda artış	1	2	3	4	5	6
Kendini kontrol edememe	1	2	3	4	5	6
Daha çocuksu olmaya eğilim gösterme	1	2	3	4	5	6
Kendini ağlamaklı hissetme, gözü yaşlı olma veya ağlama	1	2	3	4	5	6
Daha sık idrara çıkma, idrar miktarında artma	1	2	3	4	5	6
Kabızlık çekme	1	2	3	4	5	6
Zamanı kullanma, para harcama, yemek konusunda kendini düşünme, kendini hoş görme	1	2	3	4	5	6
Düşünmeden ve elinde olmadan ani davranışlarda bulunma	1	2	3	4	5	6
Daha fazla sigara içme, alkol alma veya alışkanlık yapan ilaçları kullanma	1	2	3	4	5	6
Kendini baskı altında hissetme	1	2	3	4	5	6
Derisini ovuşturma, kaşıma, dişleme, tırnak yeme gibi davranışlar	1	2	3	4	5	6
Ruhsal durumda yükselmeler, alçalmalar	1	2	3	4	5	6
Bir şeye canı sıkılınca ortalığı telaşa verme, fevran etme	1	2	3	4	5	6

Suçluluk duyguları	1	2	3	4	5	6
Kendini bomboş hissetme	1	2	3	4	5	6
Parlamaya hazır olma veya hırçınlık	1	2	3	4	5	6
Kendini mutsuz veya üzgün hissetme	1	2	3	4	5	6
Bacaklarda yorgunluk hissi	1	2	3	4	5	6
Sırt, eklem ve kas sertliği ya da ağrıları çekmeye yatkınlık	1	2	3	4	5	6
Arkadaşlar ve aile tarafından "bugün huylu gününde" diye bilinme	1	2	3	4	5	6
Sabahları sinirleri ayakta uyanma ya da eski sorunları gündeme getirme ve patlama	1	2	3	4	5	6
Kindar davranışlar gösterme	1	2	3	4	5	6
Kendini yalnız hissetme	1	2	3	4	5	6
Daha seyrek idrara çıkma veya idrar miktarında azalma	1	2	3	4	5	6
Kilo alma	1	2	3	4	5	6
Hoşgörüsüz veya sabırsız olmaya eğilim gösterme, başkalarının ihtiyaçlarına cevap verme veya hatalarını anlama yeteneğini kaybetme	1	2	3	4	5	6
Çok konuşma eğiliminde olma	1	2	3	4	5	6
Nispeten kalıcı olarak karında dolgunluk, rahatsızlık veya ağrı hissetme	1	2	3	4	5	6
Artmış cinsel ilgi veya aktivite (cinsel hayaller kurma, kendiyile veya başkalarıyla ilgili)	1	2	3	4	5	6
Uyku sorunları-sabah erken uyanıp uyanamama	1	2	3	4	5	6
Karında ara ara ağrı veya kramplar olması	1	2	3	4	5	6
Kendine saygıda azalma (kendinden memnun olmama veya başarısız hissetme)	1	2	3	4	5	6
Sorunlar için başkalarını suçlama (kişisel, ev, iş, okul gibi)	1	2	3	4	5	6
Evde ya da işte artmış etkinlik, düzenlilik, yetkinlik veya başkalarıyla daha çok birlikte olma	1	2	3	4	5	6
Hoş olmayan olaylar üzerinde kafa yorma	1	2	3	4	5	6
Sivilce veya çıban gibi cilt problemleri	1	2	3	4	5	6
Ödem, şişkinlik, vücutta su tutulumu	1	2	3	4	5	6
Evde daha fazla oturma	1	2	3	4	5	6
Daha az cinsel ilgi ya da aktivite (cinsel hayaller, kendiyile veya başkalarıyla ilgili)	1	2	3	4	5	6
İnsan içine karışmaktan kaçınma eğilimi	1	2	3	4	5	6
Kendini şiş gibi hissetme	1	2	3	4	5	6
İş, ev veya hobilerle ilgili görevleri yerine getirmede zorluk çekme, yetersiz kalma	1	2	3	4	5	6
Adet öncesi değişikliklerden dolayı çalışırken zaman kaybetme	1	2	3	4	5	6
Yalnız kalmayı isteme	1	2	3	4	5	6
İlham ve yaratıcılıkta azalma hissetme	1	2	3	4	5	6
Özel bazı yiyecekleri ısrarla arama (tatlılar, hamur işi, çikolata, turşu gibi)	1	2	3	4	5	6
İştahta artış veya daha fazla yemeye eğilim	1	2	3	4	5	6

Sabahları kendini daha kötü hissetme	1	2	3	4	5	6
Nasıl görüldüğüne daha az dikkat etme	1	2	3	4	5	6
Üşüme ve/veya ısı değişimlerine daha duyarlı olma	1	2	3	4	5	6
Enerji patlaması veya kendini daha fazla enerjik hissetme	1	2	3	4	5	6
Reddedilmeye karşı daha duyarlı olma veya katlanamama	1	2	3	4	5	6
Kendini daha sevgi dolu hissetme	1	2	3	4	5	6
Basit konularda veya daha sık başkalarına akıl danışma eğilimi	1	2	3	4	5	6
Karamsar görünme	1	2	3	4	5	6
Kahve, çay veya kafeinli soğuk içecekleri daha fazla içme	1	2	3	4	5	6
Cinsel ilişki sırasında acı veya rahatsızlık hissetme	1	2	3	4	5	6
Daha az ev işi yapma (temizlik, çamaşır yıkama gibi)	1	2	3	4	5	6
Boş zaman faaliyetlerine daha az zaman ayırma (hobiler, TV, okuma)	1	2	3	4	5	6
Ateş basması veya soğuk algınlığı görünümü, ishal, uyuşukluk, kendiliğinden olan çürükler, çınlama, varis damarları, hemoroid, sara nöbeti, cildin güneşe duyarlı olması (hangisinin olduğunu belirtin)	1	2	3	4	5	6
Göz problemlerinde artış veya görüntüde değişiklikler (kızarma, sulanma, yanma, dumanlı görme, arpacık, ışığa duyarlılık gibi)	1	2	3	4	5	6